



АБВ-пресс
в Telegram

Профессиональный
ОПЫТ
4

Научный
ВЗГЛЯД
6

СИНДРОМ ВИСКОТТА — ОЛДРИЧА:
НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРОЛЯ
ДО ТРАНСПЛАНТАЦИИ

стр. 8



www.abvpress.ru

www.medvedomosti.media/pediatrics/



ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

№ 2 (49) 2026

Подписка
на издания
АБВ-пресс



ОТ РЕДАКЦИИ



Анна
ЩЕРБИНА

Редактор выпуска газеты
«Педиатрия сегодня»

Заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заведующая отделением иммунологии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, д.м.н., профессор

Уважаемые коллеги!

Апрельский выпуск газеты «Педиатрия сегодня» приурочен к ключевому событию в области отечественной иммунологии — IX научно-практической конференции с международным участием «Врожденные дефекты иммунитета в клинической практике — ключ к персонализированной медицине», которая пройдет с 9 по 11 апреля 2026 года в Москве на территории ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

За последние годы конференция превратилась в авторитетную площадку для диалога специалистов детского и взрослого здравоохранения. Как и всегда, основной акцент сделан на мультидисциплинарном подходе к диагностике и лечению детей взрослых с врожденными дефектами иммунитета (ВДИ). Научная программа включает вопросы, касающиеся современных алгоритмов интерпретации генетических данных и иммунологического обследования, прорывных методов таргетной и генно-инженерной терапии, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и анализа реальных клинических случаев. Отдельное внимание будет уделено аутовоспалительным заболеваниям, региональным особенностям эпидемиологии ВДИ и сложным случаям на стыке специальностей. Традиционно в рамках конференции пройдут школы по лабораторной и генетической диагностике, а также школа медицинских сестер.

В этом номере мы постарались отразить ключевые темы предстоящего форума. Статья «Иммунологическая толерантность как ключ к пониманию аутоиммунных заболеваний: уроки врожденных дефектов иммунитета», подготовленная автором этих строк, поможет понять, как изучение редких иммунных поломок позволяет приблизиться к разгадке механизмов более распространенных аутоиммунных процессов.

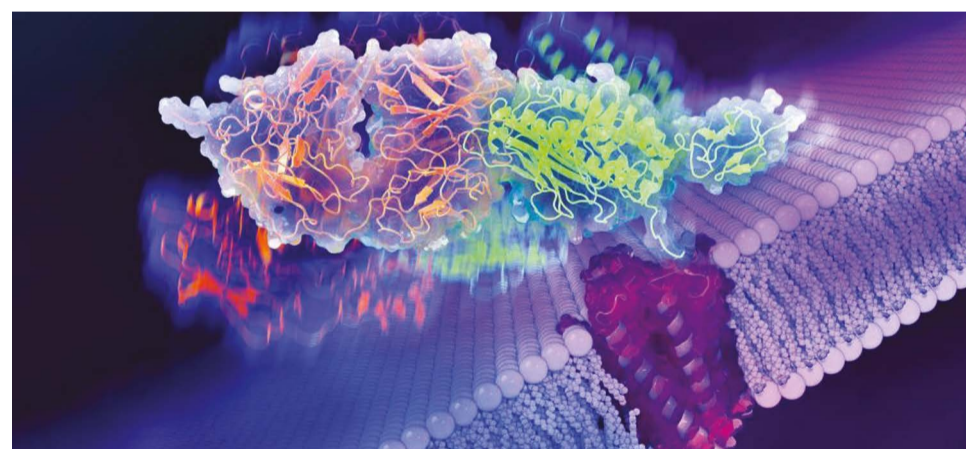
Особого внимания заслуживает интервью академика РАН Александра Григорьевича Румянцева, где он делится личным опытом, касающимся становления отечественной школы гематологии и иммунологии, размышляет о пути, пройденном за десятилетия, и о том, какие вызовы стоят перед молодым поколением врачей сегодня.

Уверены, что материалы номера станут для вас надежным фундаментом для участия в дискуссиях конференции и помогут в ежедневной клинической практике.

АКЦЕНТ

Иммунологическая толерантность как ключ к пониманию аутоиммунных заболеваний: уроки врожденных дефектов иммунитета

В истории иммунологии было несколько концепций, радикально изменивших наши представления о работе иммунной системы. Одной из них стала концепция иммунологической толерантности — способности организма распознавать собственные ткани и не атаковать их. Долгое время эта способность рассматривалась преимущественно как пассивный результат селекции лимфоцитов в тимусе. Однако в последние десятилетия стало ясно, что толерантность — это активный и сложный процесс, включающий множество уровней регуляции. Парадоксальным образом важнейшую роль в формировании современного понимания этого механизма сыграли не только фундаментальные исследования, но и клинические наблюдения — прежде всего изучение врожденных дефектов иммунитета.



Открытие регуляторных Т-клеток стало переломным моментом в иммунологии. Оно показало, что толерантность — это не просто отсутствие реакции, а активный процесс, поддерживаемый специализированной клеточной системой контроля

ОТ ДЕФИЦИТА К ДИСРЕГУЛЯЦИИ

На протяжении значительной части XX века врожденные дефекты иммунитета рассматривались прежде всего как заболевания, проявляющиеся повышенной восприимчивостью к инфекциям. Такая трактовка казалась очевидной: если иммунная система работает плохо, организм становится беззащитным перед патогенами. Однако накопление клинических данных постепенно показало, что эта картина неполна. У значительной

доли пациентов с врожденными дефектами иммунитета наблюдаются не только инфекции, но и аутоиммунные заболевания, лимфопролиферация, хроническое воспаление и другие проявления иммунной дисрегуляции.

Сегодня становится очевидным, что аутоиммунные осложнения — не случайное сопутствующее явление, а фундаментальная часть патогенеза многих врожденных иммунологических нарушений. В ряде форм таких заболеваний аутоиммунные

проявления встречаются у большинства пациентов и могут даже предшествовать инфекционным осложнениям. Это имеет важные последствия для клинической практики: тяжелая или атипичная аутоиммунная патология, особенно в детском возрасте, нередко является первым сигналом существования скрытого врожденного иммунологического дефекта.

С научной точки зрения врожденные... врожденные дефекты иммунитета можно рассматривать как своеобразные «естественные эксперименты природы», позволяющие выявить ключевые механизмы регуляции иммунного ответа.

ПАРАДОКС АУТОРЕАКТИВНЫХ ЛИМФОЦИТОВ

Иммунная система обладает огромным разнообразием антигенных рецепторов. В процессе созревания Т-лимфоцитов в тимусе формируется практически случайный репертуар специфичностей, что неизбежно приводит к появлению клеток, способных распознавать собственные антигены организма. Уже в середине XX века было показано, что значительная часть таких клеток удаляется в процессе отрицательной селекции — механизма, известного как центральная толерантность.

Однако вскоре стало ясно, что этот механизм не может полностью объяснить отсутствие аутоиммунной агрессии.

стр. 2 ▸

НОВОСТИ

35 лет на страже детского здоровья

В январе 2026 года Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева отметил сразу два знаменательных события: 35-летие со дня основания НИИ детской гематологии и 15-летие открытия самого центра. Юбилею была посвящена пресс-конференция на площадке МИА «Россия сегодня» с участием основателей НМИЦ и ключевых фигур отечественной педиатрии.

Решение о создании НИИ было принято 14 января 1991 года. Оно стало ответом на два вызова: необходимость помощи детям, пострадавшим при аварии на Чернобыльской АЭС, и катастрофическое отставание СССР в лечении детских онкозаболеваний.

В 2011 году Владимир Путин открыл НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, который за 15 лет стал передовым медицинским учреждением как в нашей стране, так и за ее пределами.

Сегодня результаты работы Центра говорят сами за себя. Общая выживаемость детей с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями в России достигла 83%. По отдельным нозологиям этот показатель составляет 98%, что соответствует лучшим мировым стандартам. Как отметил генеральный директор НМИЦ, профессор Николай Грачев, ключевой вектор развития сегодня — технологический суверенитет. Значительная часть лечебных методик и материалов — отечественного производства, а некоторые инновационные технологии уникальны и разрабатываются непосредственно специалистами центра.

«Мы сумели объединить специалистов из регионов в единую структуру, наладили лечение по четким протоколам и добились, чтобы эта помощь финансировалась в системе ОМС. Сегодня в России функционирует более 50 профильных центров, работающих по единым стандартам НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», — подчеркнул президент ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ академик Александр Румянцев.

2026 год — особенный не только для НМИЦ им. Дмитрия Рогачева, но и для его структурного подразделения — лечебно-реабилитационного центра «Русское поле», который отмечает свое 50-летие. История этой площадки началась задолго до создания самого центра: изначально это был санаторий для детей с родителями, а затем, по мере развития НМИЦ, вошел в его структуру, став важнейшим звеном реабилитации.

В честь юбилеев запланированы масштабная научно-практическая конференция, выездные мероприятия во всех восьми федеральных округах и специальное заседание Российской академии наук. Главная цель юбилейного года — не только подвести итоги, но и наметить новые рубежи в борьбе с тяжелыми заболеваниями у детей, опираясь на девиз НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева: «Работать, чтобы каждый заболевший ребенок был здоров, объединяя возможности клинической практики, достижения науки и образования».

АКЦЕНТ

Иммунологическая толерантность как ключ к пониманию аутоиммунных заболеваний: уроки врожденных дефектов иммунитета

стр. 1

Некоторое количество потенциально аутореактивных лимфоцитов неизбежно покидает тимус и попадает в периферические ткани. Возник вопрос: каким образом организм контролирует эти клетки?

Ответ на него начал формироваться лишь спустя десятилетия. Ключевую роль сыграло открытие регуляторных Т-клеток — особой популяции лимфоцитов, способных подавлять избыточные иммунные реакции и поддерживать состояние периферической толерантности. Эти клетки экспрессируют транскрипционный фактор FOXP3, который определяет их функциональную программу.

Открытие регуляторных Т-клеток стало переломным моментом в иммунологии. Оно показало, что толерантность — это не просто отсутствие реакции, а активный процесс, поддерживаемый специализированной клеточной системой контроля.

ОКНО В БИОЛОГИЮ ТОЛЕРАНТНОСТИ

Особенно убедительным подтверждением роли регуляторных Т-клеток стали клинические наблюдения. Одним из наиболее драматичных примеров является синдром IPEX (Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked syndrome) — редкое наследственное заболевание, связанное с патогенными вариантами гена FOXP3. У таких пациентов практически отсутствуют функциональные регуляторные Т-клетки, что приводит к тяжелой системной аутоиммунной агрессии уже в первые месяцы жизни.

Подобные заболевания наглядно демонстрируют, насколько критически важна система иммунной регуляции. Потеря одного ключевого элемента может привести к катастрофическому разрушению иммунного равновесия.

Но IPEX — лишь один из примеров. В последние годы описано множество врожденных дефектов иммунитета, при которых нарушены различные звенья поддержания толерантности. Дефекты транскрипционного фактора AIRE нарушают процессы центральной селекции в тимусе. Дефекты генов CTLA4 или LRBA приводят к дефектам регуляции активации Т-клеток. Нарушения апоптоза лимфоцитов, например при аутоиммунном лимфопролиферативном синдроме, препятствуют удалению аутореактивных клонов. Другие генетические дефекты приводят к гиперактивации внутриклеточных сигнальных путей или нарушению функции регуляторных клеток.

Все эти заболевания объединяет одно: разрушение тонкого баланса между активацией и торможением иммунного ответа.

АРХИТЕКТОРЫ ИММУННОГО РАВНОВЕСИЯ

Т-регуляторные лимфоциты занимают центральное место в этой системе. Несмотря на то что они составляют лишь

Изучение врожденных дефектов иммунитета позволило разработать таргетные препараты, направленные на конкретные молекулярные пути

небольшую долю Т-лимфоцитов, их функциональные возможности чрезвычайно разнообразны.

Они способны подавлять активность эффекторных Т-клеток, воздействовать на антигенпрезентирующие клетки, изменять цитокиновое окружение тканей и даже участвовать в процессах восстановления поврежденных органов. Через секрецию иммуносупрессивных цитокинов, экспрессию ингибирующих рецепторов и метаболические механизмы они формируют локальную среду, препятствующую развитию патологического воспаления.

Эта многообразная функциональность позволяет небольшой популяции клеток контролировать сложные иммунные реакции. Более того, Т-регуляторные клетки способны распространять состояние толерантности на окружающие клетки — явление, получившее название «инфекционной толерантности».

Такая система регуляции делает иммунный ответ гибким и адаптивным, позволяя одновременно эффективно бороться с инфекциями и предотвращать повреждение собственных тканей.

АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ — ПРОЯВЛЕНИЕ ДЕФЕКТОВ РЕГУЛЯЦИИ

Осознание роли регуляторных механизмов привело к переосмыслению природы аутоиммунных заболеваний. Традиционно они рассматривались как результат избыточной активности иммунной системы. Однако современные данные все чаще указывают на другую интерпретацию: многие аутоиммунные болезни могут быть следствием недостаточной или нарушенной регуляции.

Исследования врожденных дефектов иммунитета наглядно демонстрируют эту идею. Генетические нарушения, затрагивающие различные уровни иммунной регуляции, приводят к развитию заболеваний, клинически идентичных широко распространенной аутоиммунной патологии. Волчаночноподобные синдромы, воспалительные заболевания кишечника, артриты и аутоиммунные цитопении — все они могут возникать как проявление конкретных молекулярных дефектов.

Таким образом, врожденные дефекты иммунитета являются своеобразной моделью, позволяющей понять механизмы, лежащие в основе распространенных аутоиммунных расстройств.

ОТ РАСКРЫТИЯ МЕХАНИЗМОВ К НОВОЙ ТЕРАПИИ

Осознание центральной роли иммунной регуляции привело к важному сдвигу и в терапевтической стратегии. На протяжении десятилетий лечение аутоиммунных заболеваний основывалось на неспецифической иммуносупрессии. Глюкокортикостероиды, цитотоксические препараты и другие средства подавляли активность иммунной системы в целом, что сопровождалось многочисленными побочными эффектами.

Современный подход постепенно смещается в сторону восстановления нарушенного иммунного баланса. Изучение врожденных дефектов иммунитета позволило разработать таргетные препараты, направленные на конкретные молекулярные пути. В некоторых случаях терапия фактически воспроизводит физиологические механизмы иммунной регуляции.

Еще более перспективным направлением является развитие клеточной терапии на основе регуляторных Т-клеток. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что усиление или восстановление функции этих клеток может привести к нормализации иммунного ответа без глобального подавления иммунитета.

ШИРЕ, ЧЕМ АУТОИММУНИТЕТ

Интересно, что роль регуляторных Т-клеток и механизмов толерантности выходит далеко за пределы классической иммунологии. Хроническое воспаление сегодня рассматривается как важный фактор патогенеза многих заболеваний — от метаболических и сердечно-сосудистых до нейродегенеративных.

Нарушения регуляции иммунного ответа могут способствовать развитию этих состояний, а восстановление иммунного баланса может стать новой терапевтической стратегией. В этом смысле изучение иммунной толерантности имеет значение и для медицины в целом, а не только для иммунологических заболеваний.

ФУНДАМЕНТАЛЬНОЕ ЗНАНИЕ

История изучения иммунологической толерантности демонстрирует, как тесно переплетаются фундаментальная наука и клиническая медицина.

Исследования врожденных дефектов иммунитета позволили раскрыть ключевые механизмы регуляции иммунного ответа и показали, что аутоиммунные заболевания часто являются следствием нарушения этих механизмов.

Символично, что фундаментальное значение этих идей было признано и на самом высоком научном уровне. Присуждение Нобелевской премии 2025 года по физиологии и медицине за исследования, приведшие к открытию регуляторных Т-клеток и расшифровке роли транскрипционного фактора FOXP3, стало признанием того, что иммунологическая толерантность является одним из центральных принципов функционирования иммунной системы.

Эта награда не только подвела итог десятилетиям исследований, но и подчеркнула, насколько изучение редких генетических заболеваний и фундаментальных механизмов регуляции иммунитета может изменить наше понимание природы аутоиммунных и воспалительных болезней человека.

Наследственный ангионевротический отек: от неотложной помощи к превентивной стратегии

Наследственный ангиоотек — это не аллергия. Его патогенез принципиально отличается от патогенеза ангиоотеков, вызванных медиаторами тучных клеток. Для педиатра главная сложность при встрече с данной патологией заключается в том, что наследственный ангиоотек умело маскируется под другие болезни.



Денис
БОРОЗДЕНКО

Ассистент кафедры фармакологии ИФМХ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РБ

РЕДКАЯ ПАТОЛОГИЯ

Наследственный ангиоотек (НАО) — это генетически детерминированное состояние, при котором из-за мутации в системе комплемента происходит избыточная выработка брадикинина, вызывающего внезапные мучительные, а часто и смертельные отеки. Первые случаи наследственного НАО были описаны Уильямом Ослером почти 140 лет назад, однако диагностика этого состояния, первые клинические проявления которого наблюдаются в детском возрасте, до сих пор вызывает трудности. В основе НАО лежит совершенно иной патогенетический механизм, чем при отеках, опосредованных медиаторами тучных клеток. Причиной развития заболевания является дефицит С1-ингибитора (белка, регулирующего каскад комплемента и контактную систему) при НАО I типа или снижение его функциональной активности (при НАО II типа), что приводит к накоплению медиатора брадикинина. Вследствие взаимодействия брадикинина с брадикининовыми рецепторами 2-го типа (B2) происходит вазодилатация, повышается проницаемость сосудистой стенки с экстравазацией жидкости, обуславливающей развитие отека различной локализации [1] (см. Список источников). В России, по данным национального регистра 2024 года, зафиксировано 472 пациента с НАО. Четверть из них — дети и подростки [2]. Да, это редкая патология, но знания о ней помогут спасти жизнь. Ученые выявили закономерность: чем в более старшем возрасте пациент получает диагноз, тем выше риск смертности от повторного

отека гортани. Для педиатра главная сложность заключается в том, что НАО умело маскируется под другие болезни. Ребенок поступает с отеком руки, ноги или лица, с клиникой «острого живота», а стандартная терапия: антигистаминные препараты и гормоны — не дает никакого эффекта. И это не ошибка, а ключевая подсказка. Ниже приведены основные симптомы, характерные для НАО. Если вы отметите у пациента два симптома или более — это повод для направления на консультацию к генетику, который сможет определить мутации в гене *SERPINC1* (Serpins Family G Member 1).

ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА

Современная терапия наследственного ангиоотека строится на двух равнозначных стратегиях: купирование уже возникших приступов и их предотвращение. При этом подход к лечению напрямую зависит от возраста пациента и частоты приступов [3, 4].

Для купирования острого приступа сегодня используют три группы препаратов:

1. Концентрат С1-ингибитора, который восполняет недостающий белок; вводится внутривенно. В настоящее время наиболее изучен и часто применим. Препарат используется при отеках любой локализации, включая жизнеугрожающий отек гортани. Концентрат С1-ингибитора доступен в России, и сегодня его применение является золотым стандартом купирования приступов.
2. Антагонисты брадикининовых рецепторов, такие как икатибант. Это подкожная инъекция, которая блокирует действие брадикинина на уровне рецепторов, она особенно удобна для быстрого купирования атак в домашних условиях. Икатибант — препарат для лечения приступов НАО с возможностью самостоятельного подкожного введения. Одобен к применению у детей с 2 лет и взрослых.
3. Ингибиторы калликреина, например экаллантин, который также вводится

подкожно и предотвращает образование избыточного брадикинина. Важная особенность экаллантина: его можно вводить только в условиях медицинского учреждения из-за риска анафилаксии. В России экаллантин не зарегистрирован.

Долгосрочная профилактика позволяет пациентам избежать тяжелых и непредсказуемых приступов, значительно повышая качество жизни. Здесь выбор препаратов стал максимально широким и индивидуализированным:

- Ланаделумаб — полностью человеческое моноклональное антитело, которое ингибирует активность калликреина плазмы. Вводится подкожно 1 раз в 2 недели. Препарат включен в клинические рекомендации и применяется у пациентов с 12 лет.
- Традиционные пероральные препараты: аттенуированные андрогены (даназол) и антифибринолитики (транексамовая кислота). Андрогены эффективны, но из-за побочных эффектов (влияние на печень, липидный профиль) их применение у детей ограничено и требует регулярного лабораторного контроля. Антифибринолитики безопаснее, особенно при беременности, но уступают в эффективности.
- Беротралстат — единственный пероральный ингибитор калликреина для ежедневной профилактики приступов. Одобен для взрослых и детей с 12 лет. Официально не зарегистрирован в России как лекарственный препарат, однако его ввозят на территорию нашей страны с помощью специальных фондов.

Для долгосрочной профилактики в арсенале российских врачей есть подкожный концентрат С1-ингибитора, который вводится дважды в неделю и снижает частоту приступов на 90%. Препарат включен в клинические рекомендации и разрешен к применению с 12 лет.

Важно подчеркнуть, что выбор между этими стратегиями и конкретными препаратами сегодня полностью индивидуализирован. Международные рекомендации настаивают на совместном принятии решений врачом и пациентом (или родителями ребенка) с учетом не только клинической картины, но и предпочтений в отношении пути введения, частоты инъекций и образа жизни. Исследования показывают, что приверженность лечению при использовании современных препаратов (пероральных, подкожных форм с редким введением) достигает 66–69%.

РЕВОЛЮЦИЯ В ТЕРАПИИ

В 2025 году международные фармацевтические компании вывели на рынок препараты с принципиально новыми механизмами действия [5].

Первый из них — донидалорсен. Это первый в истории РНК-препарат для лечения НАО, созданный по технологии РНК-интерференции. Он представляет собой антисмысловый олигонуклеотид, который разрушает матричную РНК, кодирующую прекалликреин, тем самым уменьшая образование брадикинина на самом раннем этапе. Препарат вводится подкожно раз в один-два месяца с помощью автоинъектора и снижает частоту приступов на 81–87%.

Второй — гарадацимаб. Это моноклональное антитело, которое блокирует активированный фактор XII (FXIIa) — самый верхний уровень каскада. Он вводится подкожно один раз в месяц, также с помощью автоинъектора, и в клинических исследованиях продемонстрировал снижение частоты приступов более чем на 99%.

Третий — себетралстат, первый и единственный в мире пероральный препарат для купирования острых приступов НАО, одобренный для применения у взрослых и подростков с 12 лет. Разработан компанией KalVista Pharmaceuticals. В июле 2025 года препарат получил одобрение FDA (США), а в сентябре 2025 года — Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA). Также одобрен в Великобритании и Швейцарии [6]. Препарат пока не зарегистрирован в Российской Федерации, но опыт зарубежных коллег даст нам более глубокое понимание всех подводных камней при его использовании.

Российские фармацевтические компании пока не могут похвастаться такими прорывами, но мы тоже движемся в сторону современных биотехнологических препаратов. Компания «Орфан-Био» разработала свой биоаналог ланаделумаба, который сейчас проходит цикл клинических исследований и уже в ближайшие годы появится на российском рынке, что существенно снизит стоимость лечения пациентов и повысит доступность терапии.

ВЫВОДЫ

1. НАО — это не аллергия. Запомните красные флажки: отеки без крапивницы и резистентность к антигистаминным и/или гормональным препаратам. Ранняя диагностика спасает жизнь.
2. В России уже есть эффективная терапия: икатибант для купирования приступов с 2 лет, ланаделумаб и беротралстат для современной профилактики.
3. Таблетки для купирования приступов и инъекции раз в 1–2 месяца для профилактики стали реальностью в 2025 году. Эти препараты скоро появятся и у нас.
4. Будущее — за сверхдлительной и генной терапией. Знания о новых молекулах (себетралстат, донидалорсен) и перспективах генной терапии позволяют врачу оставаться на переднем крае медицинской науки, спасая жизнь и здоровье пациентов. 🌐

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НАО

1. Возраст манифестации: 5–11 лет.
2. Подкожный отек на конечностях, часто после перенесенного ОРВИ.
3. Отеки без гиперемии и зуда.
4. Отек лица без провокаций известными аллергенами.
5. Нет эффекта от антигистаминных препаратов.
6. Два и более эпизода «острого живота» за год без обнаружения хирургической патологии.
7. Отягощенный семейный анамнез.



Список источников

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ



Александр Григорьевич
РУМЯНЦЕВ

Родился 12 февраля 1947 года
в Новогеоргиевске
Украинской ССР

ЗВАНИЯ

- ✓ Академик РАН (2013), академик РАМН (2011)
- ✓ Доктор медицинских наук (1984), профессор (1987)
- ✓ Заслуженный врач РФ (2022)
- ✓ Член Президиума РАН (с 2017)

ДОЛЖНОСТИ

- ✓ Президент НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (с 2018), директор (в 1991-2019)
- ✓ Депутат Госдумы РФ VIII созыва (с 2021)
- ✓ Главный внештатный детский гематолог Минздрава РФ
- ✓ Председатель экспертного совета фонда «Круг добра» (с 2021-го)

ОБРАЗОВАНИЕ

- ✓ 2-й МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, педиатрический факультет (1971, с отличием)

КЛЮЧЕВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ

- ✓ Создал систему детской гематологии/онкологии в России
- ✓ Впервые в РФ выполнил трансплантацию стволовых клеток из пуповинной крови детям
- ✓ Участник ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, организатор программы «Дети Чернобыля»
- ✓ Автор более 650 научных работ, 45 монографий
- ✓ Подготовил 70 докторов и 128 кандидатов наук

НАГРАДЫ

- ✓ Демидовская премия (2025)
- ✓ Государственная премия РФ (2021)
- ✓ Орден "За заслуги перед Отечеством" IV степени (2019)
- ✓ Орден Восходящего солнца, Япония (2018)
- ✓ Премия "Призвание" (2003)
- ✓ Орден Дружбы народов (1994)

Александр Григорьевич Румянцев: «Верификация генетических дефектов иммунного ответа станет основной точкой развития медицины будущего»

Для многих педиатров, онкологов и гематологов имя Александра Григорьевича Румянцева стало символом той эпохи, когда детская онкология и гематология в России перестали быть областью безнадежного ожидания и превратились в динамично развивающиеся науки, дающие шанс тысячам детей. Он не просто академик, профессор, директор крупнейшего центра. Для коллег Александр Румянцев — идеал врача, ученого и организатора. В тяжелые 1990-е он создал с нуля то, чему нет аналогов в стране, став своего рода нравственным компасом для нескольких поколений врачей. О своем профессиональном пути, настоящем и будущем иммунологии академик и главный редактор «Педиатрии сегодня» рассказал в интервью нашей газете.

— Александр Григорьевич, что привело вас в медицину?

— Я в медицине 60 лет. Моя мама окончила педиатрический факультет Второго медицинского института Н.И. Пирогова в 1944 году и сразу была отправлена на фронт, где познакомилась с моим отцом. В 1946-м они вернулись, и родился я. Думаю, мама оказала на меня особое влияние своим примером. Она любила рассказывать о работе, а в доме всегда были книги... такие, которые родителям приходилось запереть в шкаф на замок, потому что там были картинки о беременности и родах. Мне это было ужасно интересно с детства.

В конце 1960-х, когда я заканчивал школу, самой яркой специальностью считалась ядерная физика. Поэтому меня после окончания школы с золотой медалью отправили в Москву, поступать в Физтех, с группой отличников. Но я оттуда сбежал, сдав один экзамен из четырех, так как осознал, что это не мой мир, и поступил в тот вуз, который окончила моя мама. Я с удовольствием учился в институте и хотел стать педиатром.

— Принято говорить, что в медицину редко приходят случайно, а уж в гематологию — тем более. Расскажите, какой момент или человек стал для вас тем самым «спусковым крючком», после которого стало ясно: «это мое навсегда»?

— На четвертом курсе, в сентябре 1968 года, наша группа пришла в Морозовскую больницу. Первое занятие вела Лидия Алексеевна Махонина в четырнадцатом отделении гематологии. Тогда я не знал, что оно было организовано всего четыре года назад. Она потрясла меня своим отношением к детям и родителям, хотя мы понимали: тогда эти пациенты погибали. То, как она их вела... Я, наверное, влюбился с первого взгляда. И решил, что займусь только гематологией. Потому что люди, которые способны лечить смертельно больных пациентов, просто не могут работать иначе, как постоянно искать новые решения, пробовать то, чего еще никто не делал. Они не могут лечить людей,



«Врожденные факторы иммунитета — это строители тела человека. Клетки, которые обеспечивают немедленные реакции без разбора»

ну, как говорится, по инструкции. Это люди, которые сами создают инструкции, технологическую цепочку, как конструкторы, которые способны изобретать что-то новое.

— Тогда это были очень тяжелые пациенты, практически все умирали. У вас не опускались руки?

— В 1967 году ректор института Юрий Михайлович Лопухин пригласил Рэма Викторовича Петрова, который активно занимался иммунологией, чтобы он организовал сначала курс, а потом первую в СССР кафедру иммунологии. Мы, студенты, уже понимали, что клетки при лейкозах и лимфомах — это клетки иммунной системы. Появилась возможность оценивать их, стало ясно, что лейкозы делятся на В-клеточные и Т-клеточные, с разным прогнозом и лечением. Кроме того, появилась информация, что регулятор иммунного ответа может

быть использован для проведения иммунотерапии. Тогда были опубликованы первые работы Жоржа Мате во Франции, который использовал вакцину БЦЖ в качестве адъюванта для лечения пациентов.

Я активно занялся исследованием этого направления и защитил в 1977 году диссертацию, которая была посвящена иммунотерапии острого лимфобластного лейкоза («Клиническая эффективность некоторых методов иммунотерапии острого лейкоза у детей»). Эта работа потом была продолжена, и в 1983 году, через 12 лет после окончания вуза, я защитил докторскую по теме «Острый лимфобластный лейкоз у детей (клинико-иммунологические параллели, состояние иммунитета, тактика лечения и реабилитация)», где фактически был установлен механизм адъювантного ответа.

— Иммунология и гематология сегодня и 40 лет назад — велики ли отличия?

— Принципиальны. Теперь стало понятно, что все клетки крови — это клетки иммунной системы, которые используют кровотоки для транспортировки. Эта система организует логистику для всех клеток. Я даже не мог раньше представить, что существуют две системы иммунитета. Не врожденный и приобретенный как зависящие друг от друга, а абсолютно разные клетки с разными механизмами, сосуществующие. Мы рождаемся с врожденным иммунным ответом, который плохо изучен. Потом получаем приобретенный, он угасает, а врожденный остается до конца жизни. Врожденные факторы иммунитета — это строители тела человека. Клетки, которые обеспечивают немедленные реакции без разбора. Они обладают памятью, которую дает мать плоду за счет трансдукции микробиоты, отсутствия толерантности к микробиоте, обмена клетками в виде материнско-детского микроиммеризма.

— Если пофантазировать: что будет с медициной через 25 лет? Генетика, какие-то клеточные технологии, искусственный интеллект?

— Сейчас в каждом субъекте Российской Федерации есть специализированная служба, кадры, система подготовки. У нас 40 клинических рекомендаций, протоколы лечения, и лечение бесплатное. Такую же работу предстоит провести для гигантской группы болезней иммунной системы, среди которых ведущее значение имеют врожденные ошибки иммунитета. Я думаю, что возможности молекулярной генетики и создания диагностических систем для верификации генетических дефектов иммунного ответа станут отправной точкой развития медицины будущего.

Каждый человек, будь то пациент с затяжной хронической инфекцией или с аутоиммунным, atopическим либо онкологическим заболеванием, наряду с диагностикой основного процесса обязательно должен пройти оценку иммунного статуса. Нужно установить, не связана ли патология с врожденными ошибками иммунного ответа, которые сегодня могут быть исправлены генетическими методами.

— Есть ли у вас занятие, которое вам позволяет восстановиться, какие-то места, возможно, где вы любите бывать?

— К счастью, хобби совпадает с работой. Поэтому, где бы я ни находился, что бы ни делал, я все время возвращаюсь к вопросам, которые меня волнуют. Они приходят и во сне, и в самые неожиданные моменты. Главное — зафиксировать. Я глубоко уверен, что отдыхать не нужно. Нужно менять форму деятельности. Отдых должен быть активным. Я очень хорошо отдыхаю, когда стою у плиты на кухне. Люблю готовить разную еду и получать от этого удовольствие. Если я свободен, готовлю обязательно дома. Люблю, чтобы было красиво, мне нравится экспериментировать с новыми вкусами. Еще люблю «тихую охоту» — грибы и рыбалку.

— Вы счастливый человек? Что для вас счастье?

— Вместе со старыми друзьями мы как-то были в Вологде, в монастыре, где экскурсию вел человек с высоким интеллектом, ушедший в монашество. Он рассказывал о клеточных технологиях, об отношении к ним церкви. Я ходил с открытым ртом.

«Я глубоко уверен, что отдыхать не нужно. Нужно менять форму деятельности. Отдых должен быть активным»

Прощаясь, он пожелал нам быть счастливыми и спросил, читали ли мы «Что делать?» Чернышевского. Мы все читали, но не могли вспомнить, что там о счастье. Он нам ответил: «Почитайте».

Счастье с точки зрения Чернышевского — это просвещение. Возможность познавать, максимально широко охватив мир. Знания, образование. И второе — это возможность воплотить свою мечту в действительность.

Я счастливый человек. Во-первых, я получил блестящее образование, в котором участвовала семья. У нас была большая библиотека. Я все время стремился к идеалу. Не к прагматичным вещам, деньгам, таланту самим по себе. Жизнь — это талант плюс характер. Способности должны быть реализованы. И мне это удалось, создав институт.

Я был оценен страной, получил много разных премий. В прошлом году был удостоен самой удивительной премии в России — Демидовской. Я шестой врач с 1832 года, получивший эту национальную премию. До меня — Николай Иванович Пирогов (трижды), Виктор Сергеевич Савельев, Владимир Иванович Кулаков, Ростислав Сергеевич Карпов, Александр Николаевич Коновалов. И я — педиатр.

Это народное признание. Демидов почти два века назад, организовав премию, писал царю: «Хочу учредить премию для рукастых и мозговитых».

Оказалось, что я получил эту премию благодаря тому, о чем мечталось и что воплощалось в жизнь. Но эта награда — не моя личная. Это признание труда всех педиатров и моей команды. Чтобы быть удостоенным такой чести, нужно неистово любить свою работу, растить учеников, помогать им, поддерживать. Только благодаря большой команде удалось воплотить задуманное в жизнь. И, я думаю, мы не остановимся. 🙌

Денис БОРОЗДЕНКО,
ассистент кафедры фармакологии ИФМХ РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ

testfor.life

Единая диагностическая платформа редких (орфанных) заболеваний

Наша миссия — объединить усилия по диагностике редких (орфанных) заболеваний.

Заболевания, включенные в программу:

- Альфа-маннозидоз
- Болезнь Фабри
- АДА-ТКИН*
- Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия
- Липодистрофия
- НОНЛ**



Для диагностики редких (орфанных) заболеваний, пожалуйста, обратитесь по номеру горячей линии

8-800-707-08-66

Горячая линия
пн — пт, 09:00 — 18:00 (МСК)
service@testfor.life
www.testfor.life



*Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность с дефицитом аденозиндезаминазы.
**Наследственная оптическая нейропатия Лебера.
Диагностическая программа реализуется компанией ООО «МедКоннект» при поддержке компании ООО «Къези Фармасьютикалс», способствуя выявлению редких (орфанных) заболеваний. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. ALL-12-01-26-PRINT-RUS



Тяжелый комбинированный иммунодефицит: как не пропустить, когда счет идет на недели

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) — генетически обусловленный иммунодефицит. Неонатальный скрининг на ТКИН в России работает, но панацеей пока не стал: часть случаев по-прежнему остаются в «серой зоне», вне поля зрения врачей. Цена такой диагностической паузы катастрофична — задержка постановки диагноза всего на 2,5 месяца снижает шансы ребенка на жизнь с 94 % до 66 %. Разбираемся, как распознать тяжелую комбинированную иммунную недостаточность там, где скрининг молчит.

ОСНОВОПОЛАГАЮЩАЯ СТРАТЕГИЯ

ТКИН вызвана мутациями в генах, ответственных за созревание и функцию Т-лимфоцитов, а в некоторых случаях и других субпопуляций лимфоцитов [1] (см. Список источников). На сегодняшний день известна генетическая природа более 20 форм ТКИН, однако часть пациентов до сих пор имеют неverified генетические дефекты. Частота рождения детей с ТКИН составляет 1 на 58 тысяч новорожденных, среди пациентов преобладают дети мужского пола [2].

В развитых странах средний возраст постановки диагноза ТКИН — 4–5 месяцев. Даже небольшая задержка в 2,5 месяца может привести к летальному исходу [3]. Трансплантация гемопо-

этических стволовых клеток (ТГСК) — единственный способ сохранить пациенту жизнь [2]. Доказано, что выживаемость после ТГСК у детей младше 3,5 месяца составляет 94 %, тогда как у пациентов более старшего возраста — лишь 66–69 % [3]. При отсутствии патогенетической терапии смерть наступает в первые 2 года жизни [1].

Наилучшие результаты лечения достигаются при наличии HLA-совместимого донора (сиблинга или совместимого неродственного донора). При гаплоидентичной трансплантации (от одного из родителей) выживаемость несколько ниже, однако донор доступен немедленно, что особенно важно при нестабильном состоянии ребенка. В период

При выявлении ребенка с подозрением на ТКИН на любом этапе необходимо немедленно оценить факт введения живых вакцин и его давность

подготовки к ТГСК проводится консервативная терапия: внутривенное введение иммуноглобулинов, антимикробная и антимикотическая профилактика, изоляция пациента в стерильном боксе. При ADA-форме ТКИН возможна ферментозаместительная терапия как «мост» к трансплантации, в ряде случаев — генная терапия, которая активно изучается и демонстрирует обнадеживающие результаты при отдельных генетических формах заболевания. Именно поэтому ранняя диагностика, до клинического

дебюта, является основополагающей стратегией: каждая неделя промедления с постановкой диагноза и направлением на ТГСК критически ухудшает прогноз [1, 2].

КАК ЗАПОДОЗРИТЬ ТКИН?

ТКИН можно диагностировать в первые дни жизни при помощи неонатального скрининга, который проводят в первые четверо суток жизни. В основе скрининга лежит количественное определение в высушенном пятне крови двух маркеров [1]:

- TREC (T-cell receptor excision circles) — кольцевые эксцизионные молекулы ДНК, образующиеся при созревании Т-лимфоцитов в тимусе;
- KREC (kappa-deleting recombination excision circles) — аналогичные маркеры созревания В-лимфоцитов.

Снижение (или отсутствие) этих молекул в крови новорожденного свидетельствует о нарушении лимфопоэза и служит основанием для дальнейшего иммунологического обследования. В России определение TREC и KREC включено в расширенный неонатальный скрининг [1].

Однако скрининг может выявить не каждый случай. Одной из ключевых методологических проблем является выбор пороговых значений TREC и KREC. В отечественной практике первоначально применялись значения 100×10^5 клеток — единые для всех новорожденных. Подход имеет существенные ограничения: при таком пороге возможен как избыток ложноположительных результатов, так и пропуск пограничных случаев [1].

С 2025 года в России рекомендованы обновленные пороговые значения: TREC $\geq 450 \times 10^5$ и KREC $\geq 250 \times 10^5$. При этом подчеркивается: если исходные значения TREC и KREC ниже 100×10^5 , ребенок должен немедленно направляться к иммунологу. Промежуточные значения (TREC $100\text{--}449 \times 10^5$, KREC $100\text{--}249 \times 10^5$) требуют повторного

ЧЕГО НЕЛЬЗЯ ДЕЛАТЬ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ТКИН



ЖИВЫЕ ВАКЦИНЫ — ПОД ЗАПРЕТОМ

До уточнения диагноза не вводить БЦЖ, КПК, вакцину против ветряной оспы и другие живые аттенуированные вакцины. Осложнения после них могут стать жизнеугрожающими.



НОРМАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГА — НЕ ПОВОД ИСКЛЮЧАТЬ ДИАГНОЗ

Нормальный результат TREC/KREC не исключает ТКИН, ряд форм заболевания скрининг не выявляет. Лучше сохранять иммунологическую настороженность при любом результате.



ОСЛОЖНЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ — НЕ СЛУЧАЙНОСТЬ

Тяжелое или нетипичное течение после любой живой вакцины — это повод немедленно исключить первичный иммунодефицит, а не ждать самостоятельного разрешения.



ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ ТРЕБУЕТ ОЦЕНКИ

Грудное молоко — источник цитомегаловирусной инфекции. Рекомендуется его заменить на гидролизатные смеси, безмолочные каши и термически обработанные продукты по возрасту.



ПРОМЕДЛЕНИЕ С КОНСУЛЬТАЦИЕЙ НЕДОПУСТИМО

Сниженные TREC/KREC, лимфопения или клинические симптомы — основание для немедленного направления к иммунологу. ТКИН — это неотложное состояние.

ЗНАКИ ОПАСНОСТИ

В первые недели и месяцы жизни ребенка о вероятности ТКИН могут говорить следующие факторы:

- ✓ упорная диарея, стул с прожилками слизи и крови, срыгивания, рвота, синдром мальабсорбции, отсутствие прибавки массы тела;
- ✓ инфекции кожи и слизистых (в первую очередь кандидоз): у пациентов с ТКИН кандидоз имеет рецидивирующий характер;
- ✓ перенесенная инфекция с тяжелым течением (чаще всего это респираторные инфекции — например, пневмония с прогрессирующей дыхательной недостаточностью);
- ✓ оппортунистические инфекции (пневмоцистная пневмония, хориоретинит, герпесвирусный кератит и другие);
- ✓ общий анализ крови (ОАК): глубокая лимфопения — менее 1000 кл/мкл;
- ✓ промежуточные значения TREC 100–449 x 10⁵ и KREC 100–249 x 10⁵, которые были выявлены на неонатальном скрининге;
- ✓ в случае вакцинации ребенка БЦЖ в роддоме или позже характерно развитие регионарной (уплотнение в месте инъекции) или генерализованной БЦЖ-инфекции (инфильтрированные полиморфные элементы по всей коже).

Тревожным сигналом также является наличие в семейном анамнезе случаев ТКИН или смерти детей раннего возраста от инфекционных заболеваний.

тестирования и дополнительного обследования. Информация о таких детях должна направляться в поликлинику по месту жительства [1].

TREC/KREC-скрининг не является золотым стандартом диагностики ТКИН и имеет ряд принципиальных ограничений. Скрининг основан на снижении количества наивных Т-клеток. Однако при ряде молекулярно-генетических дефектов в крови могут присутствовать Т-лимфоциты (нередко материнского происхождения), что не приводит к снижению TREC ниже порогового значения. Кроме того, метод TREC/KREC отражает количество, но не функцию лимфоцитов. Поэтому функциональные дефекты Т-клеточного звена, при которых сохраняется нормальный лимфопоз, могут не вызывать снижения TREC [1].

Как и у любого скринингового обследования, у метода TREC/KREC могут быть организационно-технические проблемы: нарушение правил забора биоматериала, отсутствие охвата 100 % новорожденных (часть детей рождены вне медицинских учреждений или выписаны досрочно), длительная маршрутизация после положительного скрининга, состоящая из нескольких этапов, которые могут затянуться (повторный забор, лимфоцитарная формула, иммунофенотипирование, подтверждение TREC/KREC). Все это откладывает постановку диагноза.

Таким образом, несмотря на несомненную ценность неонатального скрининга, его результат в пределах нормы не снимает с педиатра ответственности за иммунологическую настороженность [1].

ЧТО ДОЛЖНО ПРИВЛЕЧЬ ВНИМАНИЕ ПЕДИАТРА

При рождении и затем в течение нескольких недель большинство новорожденных с ТКИН могут казаться здоровыми. Так продолжается, пока дефект иммунной системы компенсируется материнскими антителами, переданными через плаценту. Затем, несмотря на генотипическое разнообразие, все формы проявляются схожим образом [2].

БЦЖ — РИСК ПЕРВЫХ ДНЕЙ ЖИЗНИ

В России вакцинация БЦЖ проводится на 3–5-й день жизни. Результаты неонатального скрининга на ТКИН становятся известны значительно позже. Это означает, что значительная часть детей с ТКИН в России неизбежно получают живую вакцину до установления диагноза. У них развиваются осложнения (Y58.0.1, Y58.0.2, Y58.0.3, Y58.0.5) различной тяжести. Локальный БЦЖит проявляется в виде уплотнения и казеозного поражения в месте инъекции, увеличения регионарных лимфоузлов.

Для генерализованной формы характерно специфическое поражение кожи в виде элементов сыпи, поражение лимфоузлов, печени, селезенки, костей. Это состояние может стать жизнеугрожающим и существенно осложнить последующее лечение, в том числе трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [1, 2].

Здесь возникает этическая дилемма: вводить ли БЦЖ новорожденным? Существующий национальный календарь прививок не дает ответа, но педиатр должен учитывать этот факт при диагностике.

Этот анамнестический пункт имеет не только диагностическое, но и тактическое значение: наличие введенной БЦЖ влияет на сроки, возможность и режим кондиционирования перед ТГСК [1, 2].

Редакция газеты «ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ»



Список источников

АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ТКИН

ШАГ 1
Заподозрить ТКИН на основании «красных флагов»

ШАГ 2
Первичная лабораторная диагностика

1. Развернутый клинический анализ: лимфопения >2,5 x 10⁹/л, нейтропения >1,0 x 10⁹/л, NK-клетки в составе лейкоцитарной формулы.
2. Иммунограмма — уровни IgG, IgM, IgA, IgE (с учетом возрастных норм). При ТКИН характерно глубокое снижение всех классов иммуноглобулинов.
3. Иммунофенотипирование лимфоцитов: CD3⁺ (общие Т-лимфоциты), CD3⁺ CD4⁺ (хелперы), CD3⁺CD8⁺ (цитотоксические), CD19⁺ (В-лимфоциты), CD3 CD16⁺CD56⁺ (NK-клетки).
4. Уровни TREC/KREC.

ШАГ 3
Интерпретация результатов скрининга TREC/KREC

При результатах TREC/KREC в «серой зоне» (100–449 / 100–249 x 10⁵) — повторное исследование через 4 недели с одновременной развернутой иммунограммой. При значениях <100 x 10⁵ — экстренное направление к иммунологу.

ШАГ 4
Немедленное направление ребенка к детскому иммунологу при подозрении на ТКИН

Это является неотложным иммунологическим состоянием.

ШАГ 5
Защитные меры до верификации диагноза

До получения результатов обследования и консультации иммунолога педиатр отменяет все живые вакцины. При необходимости — госпитализация с размещением в условиях строгой изоляции (боксованный режим).

ШАГ 6
Маршрутизация в специализированный центр

При верификации ТКИН или высокой вероятности диагноза ребенок направляется в федеральный центр (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», НМИЦ здоровья детей или другой уполномоченный центр) для молекулярно-генетической верификации формы ТКИН, решения вопроса о ТГСК, подбора донора и предтрансплантационной подготовки, рассмотрения ферментозаместительной (PEG-ADA) или генной терапии.

- ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- TREC — T-cell receptor excision circles
- KREC — kappa-deleting recombination excision circles

Синдром Вискотта — Олдрича: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРОЛЯ ДО ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Анна ОГНЕВА

Врач-иммунолог Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, к.м.н.

Юлия РОДИНА

Аллерголог-иммунолог, старший научный сотрудник отдела оптимизации лечения иммунодефицитов Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, к.м.н.

Кирилл ВОРОНИН

Ведущий инженер информационно-аналитического отдела (группа статистики и анализа данных) Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Анастасия ПРОЦВЕТКИНА

Биостатистик отдела биостатистики Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Дмитрий ПЕРШИН

Заведующий лабораторией трансплантационной иммунологии и иммунотерапии гемобластозов Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Михаил МАСЧАН

Заместитель генерального директора по науке — директор Института молекулярной и экспериментальной медицины Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, профессор, д.м.н.

Галина НОВИЧКОВА

Главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава, генеральный директор Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, профессор, д.м.н.

Анна ЩЕРБИНА

Заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заведующая отделением иммунологии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, профессор, д.м.н.

Синдром Вискотта — Олдрича маскируется под идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру или атопию, но несет риск кровотечений, в том числе внутримозговых. Педиатр — первый, кто видит проявления патологии в виде петехии, экземы и частых отитов. Что входит в чек-лист настороженности? Каковы практические алгоритмы выбора и переключения терапии между ромиплостимом и элтромбопагом?

WAS — ЗОНА СКРЫТОГО РИСКА

Синдром Вискотта — Олдрича (WAS) — X-сцепленное рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене WASp. Он расположен в локусе Xp11.22-p11.23 и кодирует белок WASp, который регулирует цитоскелет актина в клетках неэритроидной гемопоэтической линии (лимфоцитах, тромбоцитах, нейтрофилах). Синдром приводит к классической триаде: микротромбоцитопения, экзема и рецидивирующие инфекции. Частота WAS — 1–10 случаев на 1 000 000 новорожденных [1] (см. Список источников).

WAS относится к первичным иммунодефицитам, однако его самый ранний и основной симптом — тромбоцитопения. Она может привести к тяжелым кровотечениям, в том числе и жизнеугрожающим интракраниальным кровоизлияниям, у более чем 30 % пациентов. В отличие от остальных проявлений кровотечения являются постоянными симптомами этого заболевания [2].

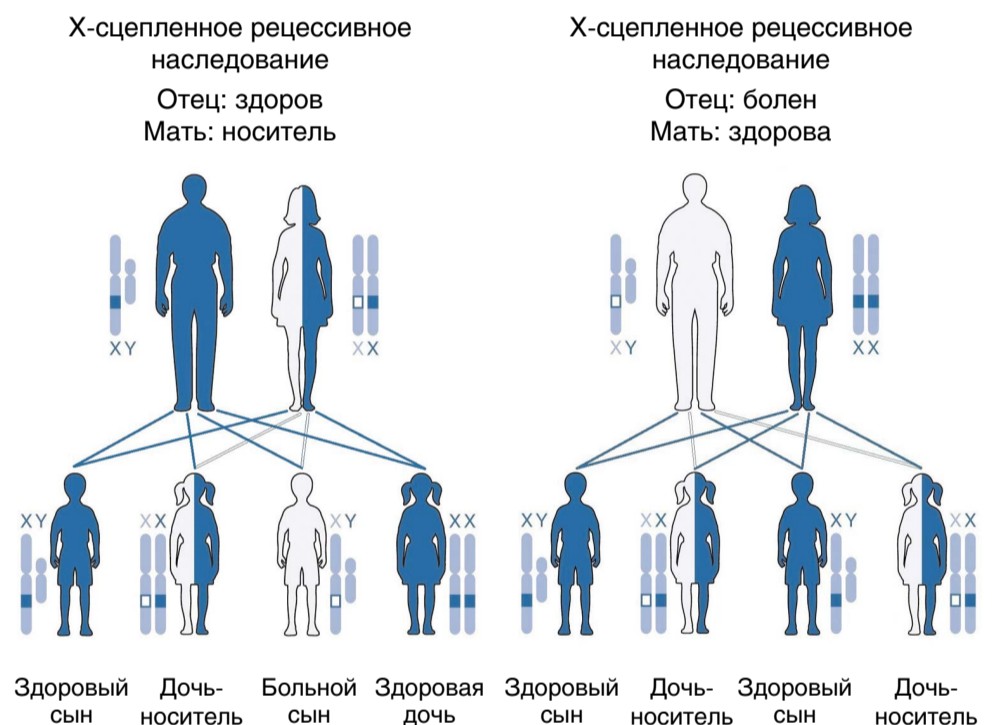
Педиатр может столкнуться с такими пациентами либо когда диагноз WAS уже установлен и требуется поддерживающая терапия для контроля тромбоцитопении, либо при первом обращении, заподозрив заболевание по сочетанию рецидивирующих кровотечений, микротромбоцитопении в мазке крови и дополнительных «сигналов тревоги» вроде экземы или частых отитов [1].

ВЫЖИВАЕМОСТЬ: ГОНКА СО ВРЕМЕНЕМ

До внедрения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) дети с WAS жили в среднем 11–15 лет, погибая от инфекций и кровотечений. Сегодня, благодаря развитию ТГСК и сопроводительной терапии, 82 % пациентов после трансплантации доживают до 15 лет, около 70 % — до 30 лет, но для этого ребенок должен вовремя попасть к иммунологу и трансплантологу [1, 2]. Основные причины смерти: инфекции (44 %), кровотечения (23 %), злокачественные опухоли (26 %) [1].

До сих пор не решенным остается вопрос подбора терапии для коррекции тромбоцитопении и предупреждения жизнеугрожающих кровотечений до или без проведения ТГСК. Геморрагические осложнения WAS приводят не только к инвалидизации пациентов, но и к значительному повышению риска осложнений, ассоциированных с ТГСК.

Рисунок 1. Наследование синдрома Вискотта — Олдрича



КОГДА ПЕДИАТРУ НАСТОРОЖИТЬСЯ

WAS дебютирует на первом году жизни (чаще в первые месяцы). Педиатр должен подумать о синдроме Вискотта — Олдрича [1], если у ребенка:

- тромбоцитопения с рождения ($w < 50 \times 10^9 /л$) + микротромбоциты на мазке;
- рецидивирующие кровотечения (после обрезания, кровавая диарея, гематемезис, петехии, пурпура, необычные синяки, кровотечения из носа);
- экзема;
- частые отиты, пневмонии и другие инфекции;
- неблагоприятный семейный анамнез (братья или дядя с тромбоцитопенией или ранней смертью);
- аутоиммунные заболевания (гемолитическая анемия, нейтропения и IgA-нефропатия);
- злокачественное новообразование (В-клеточная лимфома).

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА ТРОМБОПОЭТИНА ПРИ WAS

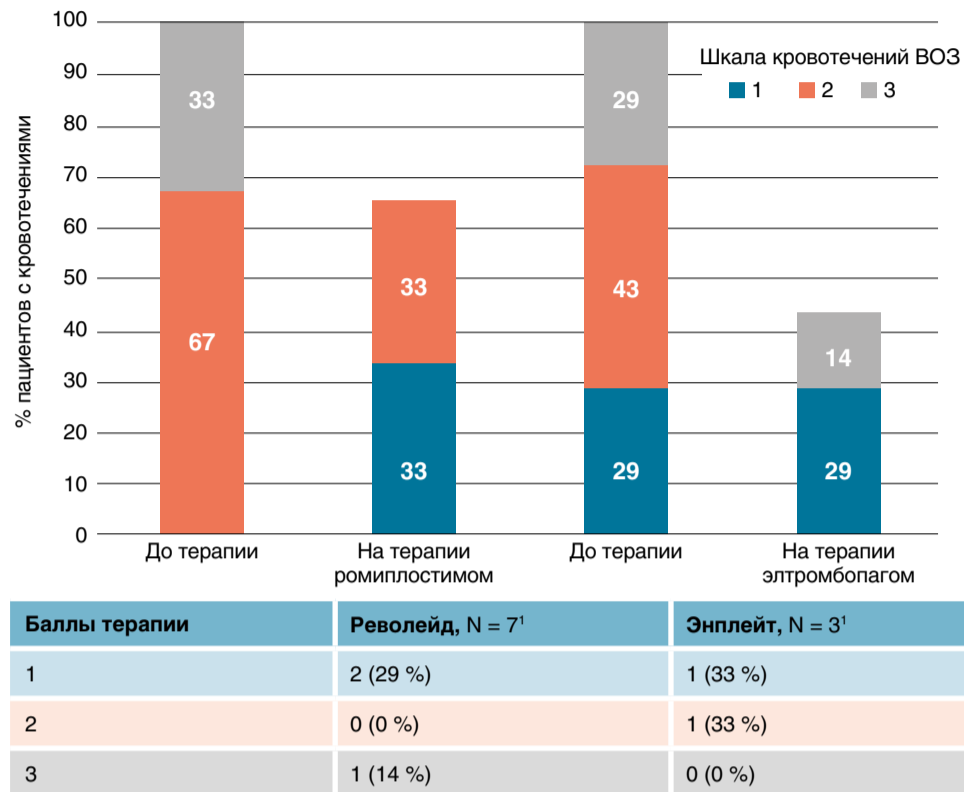
Тромбоциты образуются в костном мозге из мегакариоцитов. Ключевым регулятором этого процесса является тромбопоэтин, взаимодействующий с рецептором с-MPL на поверхности мегакариоцитов. Агонисты рецептора тромбопоэтина (аТПО-р) имитируют действие природного тромбопоэтина и стимулируют тромбоцитопоэз. Они эффективно применяются

при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (ИТП) и других формах тромбоцитопении [3]. Потенциально новым подходом к лечению пациентов с WAS является использование аТПО-р для уменьшения тяжести кровотечений [2].

Ромиплостим и элтромбопаг относятся к аТПО-р, но отличаются по структуре, путям введения и механизмам действия на мегакариоцит. Ромиплостим — пептидный агонист, вводимый подкожно, преимущественно стимулирует пролиферацию мегакариоцитов через активацию пути АКТ. Элтромбопаг — пероральный непептидный агонист, который активирует как АКТ, так и ERK1/2, усиливая и созревание мегакариоцитов, и образование протромбоцитов. Эти различия частично объясняют, почему одни пациенты отвечают на один препарат и не отвечают на другой, а также почему смена аТПО-р может быть клинически оправданной [2, 3].

Полный тромбоцитарный ответ к 4-й неделе наблюдался у 50 % пациентов в группе ромиплостима и у 36 % в группе элтромбопага

Рисунок 2. Динамика геморрагического синдрома в группе пациентов, не достигших ответа на терапию ромиплостимом (n = 3) и элтромбопагом (n = 7) (общее число пациентов 10)



болага. Различия в вероятности достижения полного ответа также не были статистически значимыми [2].

Таким образом, вероятность достижения тромбоцитарного ответа у пациентов в группе ромиплостима была выше, чем у больных, получавших элтромбопаг, однако разница не достигла статистической достоверности. Нельзя исключить, что тенденция к меньшей эффективности элтромбопага у пациентов с WAS в исследовании была обусловлена его пероральным приемом и фармакодинамикой препарата.

ГЛАВНОЕ — НЕ ЦИФРЫ, А КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

До начала лечения все пациенты имели клинически значимый геморрагический синдром: кожные проявления, носовые кровотечения, кровотечения из ЖКТ, а также единичные случаи внутричерепных и легочных кровотечений. На фоне терапии как ромиплостимом, так и элтромбопагом тяжесть кровоточивости существенно снизилась (см. рис.), причем это касалось не только пациентов с выраженным подъемом числа тромбоцитов, но и части больных без лабораторного ответа [2].

На протяжении всей терапии не было зарегистрировано кровотечений 4-й степени и жизнеугрожающих кровоизлияний в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) или центральную нервную систему (ЦНС). В группе ромиплостима единственным эпизодом 3-й степени стал гемоколит на фоне вирусного гастроэнтероколита. В группе пациентов без тромбоцитарного ответа большинство эпизодов кро-

ответа и купирования рецидивирующих кровотечений у 33 % пациентов после перехода на элтромбопаг и у 43 % — после назначения ромиплостима. В сумме, с учетом второй линии, общий тромбоцитарный ответ был достигнут у 87 % детей [2].

Интересной находкой стало отсутствие успеха конверсии у пациентов, которые первоначально отвечали на аТПО-р, а затем потеряли ответ. У всех 4 таких детей смена препарата не привела к восстановлению эффекта. Это подчеркивает разницу между первичной резистентностью и вторичной потерей ответа и указывает на необходимость дальнейших исследований механизмов последней [2].

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ И СЛАБЫЕ МЕСТА ЭЛТРОМБОПАГА

За время исследования зарегистрировано два нежелательных явления, оба — у пациентов, получавших элтромбопаг. У подростка 15 лет развилось повышение трансаминаз 2-й степени тяжести: аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) более чем в 2 раза выше нормы. Переход на ромиплостим позволил сохранить полный тромбоцитарный ответ и нормализовать показатели цитолиза.

У двухлетнего ребенка после 7 месяцев терапии элтромбопагом (37,5 мг/сут) возникли тяжелые нежелательные явления 4-й степени: острая печеночная недостаточность (синдром цитолиза с повышением АЛТ и АСТ, гипогликемией), метаболический ацидоз, энцефалопатия, коагулопатия с падением протромбина по Квику до 16 %.

Стоит отметить, что при WAS тромбоцитопения обусловлена не только сниженным производством, но и ускоренным разрушением тромбоцитов (так как происходит усиленный фагоцитоз фосфатидилсерин-положительных тромбоцитов макрофагами селезенки), поэтому аТПО-р воздействуют лишь на одну сторону патологического процесса. Тем не менее данные показывают, что даже при отсутствии выраженного роста числа тромбоцитов возможно клинически значимое уменьшение выраженности кровоточивости [2].

ИССЛЕДОВАНИЕ ROMI-EPAG: КТО ВОШЕЛ И КАК ЛЕЧИЛИ

На базе НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева было проведено сравнение безопасности и эффективности применения ромиплостима и элтромбопага в лечении тромбоцитопении у пациентов с WAS. В проспективное моноцентровое исследование были включены 28 пациентов с генетически подтвержденным WAS в возрасте от 2 месяцев до 17 лет, госпитализированные с ноября 2019-го по апрель 2023 года. Все дети имели тяжелую тромбоцитопению (количество тромбоцитов <math><50 \times 10^9/л</math>) и клинически выраженный геморрагический синдром [2].

Пациенты рандомизировались 1:1 на две группы [2]:

- Ромиплостим: 14 пациентов, стартовая доза 9–10 мкг/кг/неделю (медиана 9,4 мкг/кг/нед), максимально до 500 мкг/нед.
- Элтромбопаг: 14 пациентов, доза 2–3 мг/кг/сут (медиана 2,9 мг/кг/сут), максимально до 175 мг/сут.

Группы не различались по возрасту, тяжести, уровню экспрессии WASP и исходному числу тромбоцитов (18 × 10⁹/л для ромиплостима и 22 × 10⁹/л для элтромбопага) [2].

Основной конечной точкой была вероятность достижения общего тромбоцитарного ответа (полный + частичный) через 4 недели терапии (±7 дней). Полный ответ определяли как ≥100 × 10⁹/л, частичный — как прирост ≥30 × 10⁹/л

При назначении элтромбопага детям с WAS необходим регулярный контроль АЛТ и АСТ

Применение препаратов ромиплостим и элтромбопаг

Параметр	Ромиплостим	Элтромбопаг
Путь введения	Подкожно 1 раз в неделю	Перорально ежедневно
Общий ответ к 4-й неделе	79 % (11/14 пациентов)	50 % (7/14 пациентов)
Эффект при переключении	Полный ответ у 43 % при переходе с элтромбопага	Полный ответ у 33 % при переходе с ромиплостима
Влияние на кровотечения	Существенное снижение тяжести, отсутствие кровотечений 4-й степени	Сходное снижение, отсутствие кровотечений 4-й степени
Риски	Серьезные не зарегистрированы	Повышение АЛТ, АСТ, один случай острой печеночной недостаточности
Мониторинг-контроль	Не требуется	Контроль функции печени: билирубин, АЛТ, АСТ [4]

от исходного, но <math><100 \times 10^9/л</math>. Дополнительно оценивали динамику геморрагического синдрома по шкале Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и частоту нежелательных явлений (НЯ) [2].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ: РОМИПЛОСТИМ VS ЭЛТРОМБОПАГ

Через 4 недели от начала терапии общий тромбоцитарный ответ достигнут у 11 из 14 пациентов (79 %) в группе ромиплостима и у 7 из 14 (50 %) — в группе элтромбопага. Среднее число тромбоцитов к 4-й неделе у ответивших составило 106 × 10⁹/л (±95) на ромиплостиме и 89 × 10⁹/л (±58) — на элтромбопаге.

Вероятность достижения общего ответа к 4-й неделе была выше для ромиплостима (73 % против 43 %), различия не являются статистически значимыми [2].

Полный тромбоцитарный ответ к 4-й неделе наблюдался у 50 % пациентов в группе ромиплостима и у 36 % в группе элтром-

воточивости относились к 1–2-й степени по шкале ВОЗ, что косвенно свидетельствует о возможном улучшении функции тромбоцитов под действием аТПО-р [2].

ВТОРОЙ ШАНС: ПЕРЕКЛЮЧЕНИЕ НА АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ АТПО-Р

У 18 из 28 пациентов (9 после ромиплостима и 9 после элтромбопага) проводилась конверсия терапии на другой аТПО-р в связи с отсутствием ответа, частичным ответом или развитием нежелательных явлений. Переключение позволило добиться полного тромбоцитарного

По результатам дополнительных обследований состояние расценено как токсическое действие элтромбопага. Терапия препаратом далее не проводилась.

При назначении элтромбопага детям с WAS необходим регулярный контроль АЛТ и АСТ. 📌



Список источников

- WAS Wiskott-Aldrich Syndrome (синдром Вискотта — Олдрича)
- ТГСК трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- аТПО-р агонисты рецептора тромбопоэтина
- ИТП идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
- ВОЗ Всемирная организация здравоохранения
- ЖКТ желудочно-кишечный тракт
- ЦНС центральная нервная система
- АЛТ аланинаминотрансфераза
- АСТ аспартатаминотрансфераза
- НЯ нежелательные явления

Влияние генетики на тактику ведения пациентов с нейтропенией

Нейтропения — частая гематологическая находка у детей. Ключевая задача педиатра — не пропустить врожденные формы. В отличие от доброкачественных, они ассоциированы с риском фатальных инфекций, аутоиммунных осложнений и лейкозов. Раннее выявление генетической природы заболевания критически важно для выбора терапии, дальнейшего прогноза и необходимости семейного консультирования.

Екатерина ДЕОРДИЕВА

Научный сотрудник, врач аллерголог-иммунолог ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, к.м.н.

Наталья КУЗЬМЕНКО

Заведующая отделом эпидемиологии и мониторинга иммунодефицитов, врач аллерголог-иммунолог КДО ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, к.м.н.

Елена РАЙКИНА

Заведующая лабораторией молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, к.м.н.

Мария ИПАТОВА

Руководитель гепатобилиарного центра ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова, доцент кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, к.м.н.

Наталья СМЕТАНИНА

Заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заместитель главного врача по лечебно-консультативной работе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор, д.м.н.

Николай ГРАЧЕВ

Генеральный директор «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор, д.м.н.

Анна ЩЕРБИНА

Заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, председатель правления НАЭПИД, д.м.н., профессор РАН

В отличие от приобретенных нейтропений, протекающих благоприятно, врожденные нейтропении — состояния достаточно редкие, но в отсутствие патогенетической терапии они чреватны смертельными осложнениями [1] (см. Список источников).

Специалисты НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проанализировали данные 179 случаев генетически подтвержденной врожденной нейтропении у пациентов, наблюдавшихся в центре в период с 2012 по 2025 год. Исследование, проведенное нашими коллегами, — не просто материал, а готовый навигатор для педиатра, который поможет на первом этапе не пропустить потенциальную опасность.

ПРАВИЛО «90 НА 10»

В 90 % случаев нейтропении являются доброкачественными. К ним относятся:

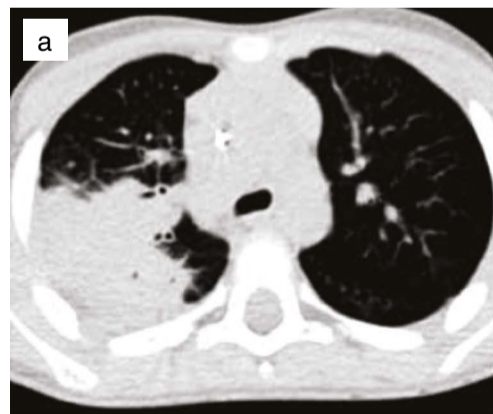
- Доброкачественная нейтропения детства (*infantile benign neutropenia*) — транзиторное состояние, часто связанное с задержкой созревания гранулоцитарного ростка и проходящее самостоятельно к 2–4 годам [2].
- Циклическая нейтропения (в ее классической доброкачественной форме).
- Поствирусная и лекарственно-индуцированная нейтропения.
- Перераспределительная нейтропения (при сепсисе, гиперспленизме).

Порядка 10 % случаев приходится на врожденные (конституциональные) формы. Это гетерогенная группа заболеваний, вызванных мутациями в генах, ответственных за пролиферацию, дифференцировку и выживаемость клеток миелоидного ряда [2].

Коварство заболевания заключается в том, что на старте, по данным рутинного общего анализа крови (ОАК), отличить транзиторную доброкачественную форму от потенциально смертельной врожденной практически невозможно. В обоих случаях может наблюдаться изолированное снижение числа нейтрофилов при сохраненных эритроцитах и тромбоцитах. Однако, если природа нейтропении генетическая, игнорирование этих фактов может стоить пациенту жизни.

ЧЕМ ОПАСНА ВРОЖДЕННАЯ ФОРМА?

Врожденная нейтропения — не просто «низкие цифры» в анализе крови. Это



Инфекционные проявления тяжелой нейтропении: а – полисегментарная пневмония; б – флегмона; в – лимфаденит; г – септическая эмболия и гангрена

ТРЕВОЖНЫЕ СИГНАЛЫ

- 1 Сроки: если нейтропения сохраняется более 3 месяцев (острая проходит быстрее, хроническая — повод для поиска причины).
- 2 Референсные значения: снижение АЧН менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и $0,5 \times 10^9/\text{л}$ — нейтропения средняя и тяжелая [3]. Термин «агранулоцитоз» используется для обозначения тяжелой нейтропении с АЧН $<0,2 \times 10^9/\text{л}$.
- 3 Сопутствующая патология: низкий рост ребенка, задержка развития, диарея с первых дней жизни (подозреваем недостаточность поджелудочной железы), необычная пигментация кожи, скелетные аномалии [1].
- 4 Частые рецидивирующие инфекции (тяжелая пневмония, сепсис, отит и т.д.) или реинфекции [2].

Наличие минимум двух этих признаков у пациента — повод задуматься о дополнительной диагностике.

системное заболевание костномозгового кроветворения, сопряженное с тремя группами фатальных рисков. Рассмотрим каждую из них.

Тяжелые инфекционные осложнения

Нейтрофилы являются первой линией защиты против бактерий и грибов. При падении АЧН ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$ развивается «нейтропенический порог» — состояние, при котором любая бактерия, в том числе собственная условно-патогенная флора, способна вызвать генерализованную инфекцию: возможны глубокие абсцессы кожи, язвенно-некротическая энтеропатия (нейтропенический колит), сепсис с фульминантным течением (см. рис.) [3].



Без лечения средняя продолжительность жизни при тяжелой врожденной нейтропении (синдром Костманна) на первом году жизни составляет всего несколько месяцев из-за септических осложнений.

Онкогематологическая трансформация

Врожденная нейтропения относится к группе «предлейкозных» состояний. Генетические поломки, нарушающие дифференцировку, создают в костном мозге среду, благоприятную для накопления дополнительных соматических мутаций.

Риск развития миелодиспластического синдрома (МДС) и острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) у пациентов с определенными генотипами (например, ELANE) без радикальной терапии приближается к 20–25 % [4]. Особенно опасны мутации в генах CSF3R (рецептор Г-КСФ) и приобретение мутаций в гене RUNX1, которые являются первым шагом к лейкозу.

Ассоциация с мультисистемными синдромами

Зачастую нейтропения может быть частью генетически обусловленного заболевания, при котором характерно поражение органов и систем. Например, при синдроме Швахмана — Даймонда (SBDS) поражается поджелудочная железа, что проявляется экзокринной недостаточностью. В то же время при мутации гена G6PC3 характерны пороки развития сердца и мочеполовой системы. Таким образом, врожденная нейтропения опасна не только сама по себе, но и как маркер скрытой системной патологии [5].

ПРОБЛЕМЫ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ

Несмотря на развитие медицинских технологий, диагностика врожденной нейтропении остается сложной из-за

генетически обусловленного характера заболевания и разнообразия форм. Корень проблемы — в ограниченности рутинных методов исследования.

Дифференциальная диагностика врожденной и доброкачественной нейтропений осложняется тем, что их гематологическая картина нередко идентична. Типичные находки в ОАК: нейтропения, возможный моноцитоз (как маркер компенсации), иногда анемия или тромбоцитоз.

Анализ материала, полученного методом пункции, также может быть не всегда информативным: классическим признаком считается «блок созревания» на стадии

зывает лишь верхушку айсберга, генетика — его подводную часть

ПАРАДИГМА ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ

Внедрение методов высокопроизводительного секвенирования (NGS) коренным образом изменило подход к ведению пациентов. Сегодня генетический диагноз — это не предмет академического интереса, а основа стратификации риска и выбора терапии. Известно много врожденных синдромальных состояний, важным симптомом которых является нейтропения (синдром Швахмана — Даймонда, синдром Барт, гликогенозы, врожденный дискератоз и др.) [2] (табл. 1).

WASP (X-сцепленный тип наследования) и некоторые другие [6] (табл. 2).

Кроме того, при всех типах наследования существуют большие с неизвестными на настоящий момент генетическими дефектами.

Спектр генетических дефектов, выявленных в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, впечатляет своим разнообразием. У 179 пациентов были обнаружены мутации более чем в 20 генах. Это подтверждает современную классификацию, согласно которой врожденная нейтропения — не одна болезнь, а целая группа синдромов.

РОССИЙСКАЯ СПЕЦИФИКА: КОГО НЕТ, А КТО ЕСТЬ

Важное наблюдение авторов — отсутствие в выборке некоторых форм. Так, в центре не зарегистрировано ни одного пациента с ТВН3 (мутация *HAX1*), которая, по мировой статистике, составляет около 30 % случаев ТВН, особенно в популяциях с высоким уровнем родственных браков. Также не встретились мутации *VPS45* и *JAGN1*.

тяжелейших инфекций, и единственным шансом для него станет трансплантация [7].

Исследование НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева наглядно демонстрирует: современная диагностика должна быть молекулярной.

Таргетные панели на ВДИ, полноэкзомное или полногеномное секвенирование — это не роскошь, а необходимость для детей с персистирующей нейтропенией неясного генеза, особенно если она сопровождается:

- тяжелыми инфекциями в анамнезе;
- задержкой физического развития;
- аномалиями скелета или кожи;
- отягощенным семейным анамнезом.

Результаты генетического типирования служат основой для персонализированного подхода к терапии. Знание конкретной мутации позволяет стратифицировать пациентов по группам риска развития онкогематологической патологии, скорректировать дозу Г-КСФ или обосновать переход на альтернативные схемы лечения (например, применение ГМ-КСФ при биаллельных дефектах *CSF3R*).

КЛЮЧЕВЫЕ КАТЕГОРИИ

1 ИЗОЛИРОВАННАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ

Самая многочисленная группа в когорте — 49 пациентов с мутациями в гене *ELANE* (традиционно — синдром Костмана, или ТВН1).

Это классический вариант: тяжелая нейтропения с ранним началом. Важный факт для врача: генотип определяет прогноз пациента.

Мутации *P139L* или *S126L* могут предполагать относительно благоприятный прогноз, тогда как «горячие точки» вроде *C151Y* и *G214R* — это маркеры высокого риска. У четырех пациентов с мутацией *G214R* и одного с *C151S* специалисты центра им. Дмитрия Рогачева отметили не просто тяжелое течение, а полное отсутствие ответа на высокие дозы Г-КСФ (до 80 мкг/кг/сут), а у двоих пациентов развился МДС. Обнаружение таких мутаций — сигнал к экстренному поиску донора для трансплантации [7].

2 НЕЙТРОПЕНИЯ В СОСТАВЕ СИНДРОМОВ

Здесь нейтропения — лишь вершина айсберга. Самый яркий пример — синдром Швахмана — Даймонда (СШД). Это абсолютный лидер в российской когорте — 67 пациентов. СШД демонстрирует классическую картину «диагностической ловушки»: его симптомы распределены между профилями разных специалистов. Гастроэнтеролог видит диарею и нутритивную недостаточность, ортопед — задержку роста и костные аномалии, педиатр — частые инфекции. Нейтропения при этом трактуется как вторичная, что приводит к отсрочке генетического обследования и верификации основного диагноза. Между тем в 90 % случаев СШД обусловлен мутациями в гене *SBDS* — и именно ранняя диагностика критически важна для прогноза.

Интересно, что 76 % российских пациентов имеют классическую компунд-гетерозиготу с.258+2Т>С / с.183_184delTAinsCT, что совпадает с мировыми данными, но встречаются и редкие варианты в гене *DNAJC21*, требующие осторожности.

3 НЕЙТРОПЕНИЯ, СВЯЗАННАЯ С ИММУНОДЕФИЦИТОМ

Это пограничная зона между гематологией и иммунологией.

WHIM-синдром (мутация *CXCR4*) выявлена у 11 пациентов. У таких детей нейтропения сочетается с бородавками (вирусная инфекция), гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими инфекциями. «Классическая» мутация с.1000С>Т выявлена у 6 пациентов, что соответствует мировым данным. Важно, что при этом синдроме нейтропения может быть необычной: с нормальным или даже повышенным количеством предшественников, но с нарушением выхода клеток в кровь.

промиелоцитов/миелоцитов, однако этот феномен может наблюдаться и при тяжелых инфекциях и быть непостоянным [3].

Вывод: только осторожность врача-педиатра и направление пациента на экзомное секвенирование может разорвать этот порочный круг. ОАК пока-

Однако под термином «тяжелая врожденная нейтропения» (ТВН) подразумевается изолированная, несиндромальная форма нейтропении. К основным генам, поврежденным при ТВН, относятся *ELANE* (аутосомно-доминантный тип наследования), *HAX* (аутосомно-рецессивный тип наследования),

Таблица 1. Нейтропения в составе синдромальной патологии

Ген	Заболевание
Регулирующие метаболизм глюкозы (<i>SLC34A4, G6PC3</i>)	Гликогеноз 1b, ацидемии
Регулирующие лизосомальные функции (<i>LYST, RAB27A, ROBLD3/p14, AP3, VPS13B</i>)	Синдром Чедиак — Хигаши, синдром Грисцелли, синдром Германски — Пудлак и др.
Кодирующие рибосомальные белки (<i>SBDS, RMRP</i>)	Синдром Швахмана — Даймонда, синдром Мак-Кьюсика
Кодирующие митохондриальные белки (<i>AK2, TAZ</i>)	Ретикулярная дисгенезия, синдром Барта
<i>CXCR4</i>	Синдром WHIM (бородавки, иммунодефицит, миелокатексис)

Таблица 2. Генетические основы тяжелой врожденной нейтропении (ТВН)

Ген	Заболевание	Тип наследования
<i>ELANE</i>	ТВН, циклическая нейтропения (ЦН)	Аутосомно-доминантный
<i>HAX1</i>	ТВН	Аутосомно-доминантный
<i>GFI1</i>	ТВН	Аутосомно-доминантный
<i>WASP</i>	X-сцепленная нейтропения	X-сцепленный
<i>TCIRG1</i>	ТВН	Аутосомно-доминантный

Это может говорить как об этнических особенностях российской популяции, так и о том, что пациенты с тяжелыми рецессивными синдромами, возможно, погибают на первом году жизни до постановки диагноза. Зато в когорте есть уникальные находки. Например, две сестры с новой, недавно описанной мутацией в гене *COPZ1*. Это открытие, сделанное в том числе при участии российских ученых [7], расширяет представление о механизмах нейтропении, связанных с везикулярным транспортом и аутофагией.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Цена поздней диагностики врожденной нейтропении — жизнь ребенка. Пациент с доброкачественной формой может жить без лечения. Пациент с мутацией *ELANE* без Г-КСФ погибнет от сепсиса. Пациент с СШД или мутацией *GATA2* (14 пациентов с синдромом МопоМАС, по данным центра им. Дмитрия Рогачева) имеет высокий риск развития лейкоза или

Не менее важным аспектом является возможность информирования семьи о характере наследования заболевания и вариантах пренатальной диагностики, что определяет тактику планирования деторождения в семьях с генетически отягощенным анамнезом [7].

Врожденная нейтропения — уже не приговор, но все еще вызов для системы здравоохранения. Чем раньше будет расшифрован генетический код болезни, тем больше будет шансов у маленького пациента прожить долгую и здоровую жизнь. 🙌



Список источников

Ингибиторы ИЛ-1: три главных риска и протокол безопасности

Эффективность ингибиторов интерлейкина-1 при аутовоспалительных заболеваниях у детей неоспорима, но цена вопроса — временное отключение важнейшего звена врожденного иммунитета. Главная проблема для педиатра: инфекция на фоне этой терапии может протекать без температуры, а значит, классические алгоритмы диагностики не будут работать.

Скрининг на инфекции — это не однократная акция перед стартом терапии ингибиторами ИЛ-1, а постоянный процесс мониторинга на всем ее протяжении



Самая коварная особенность терапии ингибиторами ИЛ-1 — способность «стирать» клиническую картину инфекции. Главный маркер — лихорадка — может отсутствовать даже при тяжелой бактериальной пневмонии или сепсисе

ЧЕТКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ

В современной педиатрии появление генно-инженерных биологических препаратов стало настоящим прорывом. Для пациентов с аутовоспалительными заболеваниями, такими как системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) или криопирин ассоциированные периодические синдромы (КАПС), ингибиторы интерлейкина-1 (ИЛ-1) (например, анакинра, канакинумаб) часто являются единственным шансом на нормальную жизнь без лихорадки, боли и тяжелых инвалидизирующих осложнений. Однако, блокируя ключевое звено врожденного иммунитета, эта терапия открывает ворота для инфекций. Задача врача — научиться управлять этими рисками.

Интерлейкин-1 играет ключевую роль в организации воспалительного ответа: он провоцирует лихорадку, активирует нейтрофилы и стимулирует синтез белков острой фазы. Хотя ингибиторы ИЛ-1 успешно подавляют такой каскад при аутовоспалительных синдромах, за это приходится платить временным отключением участка иммунной системы, который эволюционно предназначен для защиты от истинных патогенов.

Исследования подтверждают: хотя инфекционные осложнения при применении

этой группы препаратов развиваются не у всех, их структура имеет четкие закономерности.

ЗАМАСКИРОВАННАЯ ИНФЕКЦИЯ БЕЗ ЖАРА

Самая коварная особенность терапии ингибиторами ИЛ-1 — это способность препаратов «стирать» клиническую картину инфекции. Главный маркер, на который привыкли ориентироваться и врачи, и родители, — лихорадка — может отсутствовать. Препарат блокирует выработку простагландинов в гипоталамусе, и температура тела остается нормальной даже при тяжелой бактериальной пневмонии или сепсисе. Педиатру необходимо перестроить настороженность и обучить этому родителей. Ориентироваться нужно на неяркие признаки:

- Тахикардия. Это один из самых ранних и надежных объективных маркеров. Если у ребенка на фоне нормальной температуры частота пульса значительно превышает возрастную норму (или его обычные показатели) и не снижается в покое — это тревожный сигнал, требующий немедленного исключения инфекции.
- Изменение поведения ребенка (вялость, сонливость, капризность, отказ от игр).
- Локальные симптомы (кашель, одышка, боль в горле, дизурические расстройства).

- Появление бледности, мраморности кожных покровов.
- Отказ от еды и питья.

Если ребенок на терапии ИЛ-1 становится «слишком спокойным» — это повод для немедленного обследования, даже если у него нет температуры.

ГРУППА ОСОБОГО ВНИМАНИЯ

Блокада ИЛ-1 повышает восприимчивость к определенной группе патогенов. Это не просто частые ОРВИ, это риски, которые нужно четко просчитывать.

Важно понимать, что разные ингибиторы ИЛ-1 имеют разный профиль инфекционных рисков, что имеет прямое значение для прогноза и тактики ведения пациента. В частности:

- анакинра — характеризуется высоким риском инфекций в начале терапии, но после отмены препарата иммунитет восстанавливается быстро;
- канакинумаб — риск инфекций при использовании этого препарата сохраняется значительно дольше.

Кроме того, на фоне терапии анакинрой существует риск развития нейтропении, что является важным маркером повышенного риска инфекционных осложнений и требует регулярного контроля анализов крови.

Согласно анализу данных по безопасности применения иммуносупрессивных биологических препаратов, в группу особого внимания входят:

1. Инкапсулированные бактерии: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae type b (Hib)*, *Neisseria meningitidis*. Риск тяжелых инвазивных инфекций (пневмонии, менингита, сепсиса), вызванных этими возбудителями, значимо повышен.
2. Микобактерии туберкулеза: высок риск реактивации латентной туберкулезной инфекции.

Если ребенок на терапии ИЛ-1 становится «слишком спокойным» — это повод для немедленного обследования, даже если у него нормальная температура

3. Грибковые инфекции, особенно вызванные *Pneumocystis jirovecii* и некоторыми видами плесневых грибов.
4. Вирусы: риск реактивации вируса ветряной оспы (*Varicella Zoster*) и простого герпеса.

Важное уточнение: риск оппортунистических инфекций (грибковых, туберкулеза) на фоне монотерапии ингибиторами ИЛ-1 оценивается как низкий или умеренный. Однако он становится клинически значимым при проведении комбинированной терапии (например, при сочетании с глюкокортикостероидами или метотрексатом), которая суммирует иммуносупрессивный эффект.

Знание врага в лицо позволяет построить эффективную оборону. Главное правило педиатра: скрининг на инфекции — это не однократная акция перед стартом терапии, а постоянный процесс мониторинга на всем ее протяжении.

ЗАЩИТА ДО НАЧАЛА ТЕРАПИИ

На фоне приема ингибиторов ИЛ-1 иммунный ответ на вакцины может быть ослаблен или искажен. Кроме того, введение живых вакцин (MMR, ветряная оспа, ротавирусная, БЦЖ) на фоне терапии категорически противопоказано из-за риска развития вакциноассоциированных инфекций. Что можно предпринять:

1. До старта (идеальный сценарий): если позволяет активность заболевания, необходимо провести «наверстывающую» вакцинацию инактивированными вакцинами (пневмококк, менингококк, Hib, инактивированная полиовакцина, коклюшный компонент, грипп). Живые вакцины вводятся минимум за 4 недели до планируемого первого введения ингибитора ИЛ-1.
2. Вакцинация на фоне терапии: на фоне стабильной терапии возможно введение инактивированных вакцин (например, ежегодная вакцинация от гриппа). Их вводят ребенку в стабильном состоянии, не нуждаясь в «окнах» в приеме препарата. Решение о введении живых вакцин принимается строго индивидуально консилиумом с участием иммунолога и инфекциониста. Это возможно только с временной отменой терапии (период «вымывания» препарата), что требует особой осторожности из-за риска обострения основного заболевания. Продолжительность периода «вымывания» варьируется и зависит от конкретного препарата (например, для анакинры

ФАРМВЕСТНИК

**СТРАТЕГИЯ
УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ**

ЭТАП I

Скрининг до старта терапии

Перед назначением терапии каждый пациент должен пройти обязательное обследование:

1. Исключение туберкулеза: квантифероновый тест или Т-спот, рентгенография органов грудной клетки.
2. Исключение активной инфекции: тщательный осмотр, общий анализ крови, анализ мочи, при наличии симптомов — углубленное обследование.
3. Оценка вакцинального статуса: сбор прививочного анамнеза, серологический скрининг на наличие антител к кори, паротиту, краснухе, ветряной оспе, гепатиту В.
4. Базовые лабораторные показатели: развернутый клинический анализ крови (лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты), скрининг гепатитов В и С, ВИЧ, а также печеночные и почечные пробы.

ЭТАП II

Мониторинг в процессе терапии

Регулярное наблюдение включает:

1. Оценку клинического состояния: при каждом визите врача — активный расспрос о любых эпизодах инфекций, контактах с больными.
2. Лабораторную настороженность: контроль общего анализа крови (лейкоцитарная формула) каждые 1–3 месяца.
3. Поддержание календаря прививок: своевременное введение инактивированных вакцин (особенно сезонного гриппа).

ЭТАП III

Алгоритм при подозрении на инфекцию

Появление любогостораживающего симптома (кашель, боль, вялость, сыпь, жидкий стул) даже при нормальной температуре.

Действия родителей:

- ✓ Не отменять препарат самостоятельно!
- ✓ Немедленно связаться с лечащим врачом (ревматологом/педиатром, ведущим пациента по основному заболеванию).

Действия врача:

- ✓ Срочная консультация (очная или онлайн с осмотром, если возможно).
- ✓ Диагностический поиск:
 - общий анализ крови + СРБ (срочно);
 - бактериологический посев (моча, кровь, мокрота по показаниям) до начала антибиотиков;
 - ПЦР-диагностика на респираторные вирусы и специфические возбудители;
 - рентгенография/УЗИ по показаниям (для исключения пневмонии, синусита и т.д.).

Решение о терапии:

- ✓ При легкой инфекции (нетяжелое ОРВИ) — лечение симптомов, продолжение ИЛ-1 под контролем.
- ✓ При подозрении на инфекцию — рекомендуется пропустить одну дозу или сдвинуть график введения до прояснения ситуации (особенно для препаратов с ежедневным введением, например анакинры). Для препаратов с длительным периодом действия (канакинумаб) используется выжидательная тактика.
- ✓ При бактериальной инфекции средней тяжести — назначение антибиотиков, вопрос об отмене ИЛ-1 решается индивидуально.
- ✓ При тяжелой инфекции/сепсисе — ВРЕМЕННАЯ отмена ингибитора ИЛ-1 по решению врача, госпитализация, массивная антибактериальная/противовирусная терапия.
- ✓ Возобновление терапии ИЛ-1 — только после полного купирования инфекционного процесса и нормализации состояния.

составляет 3–5 дней, для канакинумаба — до 5 месяцев).

3. Контроль ответа: в ряде случаев рекомендуется контроль поствакцинального иммунитета (например, определение уровня антител), чтобы убедиться в сформированной защите.

ПРАВИЛА ТЕРАПИИ

Перед стартом терапии: скрининг на туберкулез (Т-спот/квантиферон), исключение активной инфекции, проверка прививочного статуса, базовые анализы крови. Выявить существующие риски, провести вакцинацию (живые вакцины за 4 недели).

Во время лечения: регулярный осмотр, контроль анализов крови, поддержание графика инактивированных вакцин (грипп, пневмококк). Раннее выявление бессимптомных изменений, поддержание иммунитета против управляемых инфекций.

**ПРИ ПОДОЗРЕНИИ
НА ИНФЕКЦИЮ**

РОДИТЕЛЯМ ПАЦИЕНТА

Не отменять препарат самостоятельно! При появлении симптомов инфекции необходимо срочно связаться с лечащим врачом.

ВРАЧУ

Провести расширенный диагностический поиск (посевы, ПЦР, визуализация). Решение о временной отмене или сдвиге дозы принимается врачом индивидуально. Цель — предотвратить фатальную отсрочку диагноза и избежать синдрома отмены.

Помните:

- Ингибиторы ИЛ-1 могут маскировать лихорадку — ориентируйтесь на поведение ребенка и локальные симптомы.
- До назначения терапии обязателен скрининг на туберкулез и оценка вакцинального статуса.
- Живые вакцины на фоне терапии противопоказаны; инактивированные — можно и нужно вводить.
- При подозрении на инфекцию решение о временной отмене или сдвиге дозы принимает врач — с учетом фармакокинетики препарата и клинической ситуации (самостоятельная отмена препарата пациентом недопустима из-за риска обострения основного заболевания).
- Тяжелые бактериальные инфекции требуют временной отмены, госпитализации и агрессивной антибиотикотерапии. 🧤

Редакция газеты «ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ»



Список источников

НОВОСТИ

Единая база пациентов: в России заработал новый федеральный регистр

С 1 марта 2026 года в России запущен новый федеральный регистр лиц с отдельными, в том числе тяжелыми и редкими, заболеваниями. Соответствующие правила ведения регистра, утвержденные постановлением Правительства РФ № 822, вступили в силу. Система создана для прозрачного учета пациентов, эффективного планирования закупок лекарств и оценки реальной картины заболеваемости в стране.

Новая платформа — это часть Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ). Она призвана заменить разрозненные формы статистического наблюдения и данные страховых компаний единой цифровой экосистемой.

В регистре предусмотрено:

- 12 групп учета. Сведения о пациентах собираются по ключевым направлениям, включая: злокачественные новообразования, сахарный диабет, психические расстройства, ишемическую болезнь сердца, кардиомиопатию, сердечную недостаточность, острые нарушения мозгового кровообращения, болезни печени, хроническую обструктивную болезнь легких, а также данные о беременности, родах и послеродовом периоде.
- Полная картина для онкологии. Для пациентов с онкозаболеваниями регистр предполагает сбор максимально полных данных: стадия, сроки диагностики, кратность и характер лечения, частота рецидивов. Это позволит точнее оценивать эффективность терапии и планировать маршрутизацию.
- Особый учет в психиатрии. Впервые на федеральном уровне должны фиксироваться не только клинические данные, но и сведения о наличии симптомов, которые могут быть причиной общественно опасного поведения, а также о применяемых судебных мерах медицинского характера и психосоциальной реабилитации.
- Детальный мониторинг беременности. Система начнет централизованно отслеживать случаи применения вспомогательных репродуктивных технологий, критические акушерские состояния, а также долю детей, родившихся с врожденными аномалиями и хромосомными нарушениями.

Поставщиками информации выступают Минздрав, ФОМС, Соцфонд, региональные минздравы и сами медучреждения. Доступ к персональным данным получают уполномоченные органы, включая МВД, а обезличенная статистика будет открыта для Росстата и Росздравнадзора.

Обновленный регистр призван повысить эффективность льготного лекарственного обеспечения, точность финансово-экономического планирования и, в конечном итоге, качество помощи пациентам с тяжелыми и хроническими заболеваниями. Новые правила учета будут актуальны в течение шести лет — до 1 марта 2032 года. 🌐

- ИЛ-1 интерлейкин-1
- КАПС криопирин-ассоциированные периодические синдромы
- сЮИА системный ювенильный идиопатический артрит
- СРБ С-реактивный белок
- ПЦР полимеразная цепная реакция
- УЗИ ультразвуковое исследование
- Нib *Haemophilus influenzae* типа b

Как распознать врожденные дефекты иммунитета

У каждого пятого ребенка в России врожденный дефект иммунитета (ВДИ) выявляется еще в роддоме по результатам неонатального скрининга. Но тысячи детей остаются недиагностированными: за выражением «часто болеющие пациенты» могут скрываться поломки в девяти генах — причина ВДИ в 51 % случаев.

Наталья КУЗЬМЕНКО

Заведующая отделом эпидемиологии и мониторинга иммунодефицитов, врач аллерголог-иммунолог КДО ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», к.м.н.

Галина НОВИЧКОВА

Главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава, научный руководитель ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, д.м.н., профессор

Анна ЩЕРБИНА

Заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, председатель правления НАЭПИД, д.м.н., профессор РАН

препаратов второй или третьей линии. К сожалению, далеко не всегда за такими симптомами врач может сразу распознать врожденные дефекты иммунитета (ВДИ). И это приводит к поздней диагностике данных заболеваний.

Исторически считалось, что ВДИ — это орфанные заболевания, частота которых не превышает 1 случая на 100 тысяч населения, преимущественно детского возраста. Однако с широким внедрением методов секвенирования нового поколения (NGS) и функциональных тестов стало очевидно, что ВДИ лежат в основе многих случаев инфекционной и соматической патологии не только у детей, но и у взрослых.

Например, среди пациентов с лимфомой частота ВДИ составляет не менее 10 %, а у детей с синдромом Фишера — Эванса (сочетание иммунной тромбоцитопении и гемолитической анемии) тот или иной вид ВДИ подтверждается более чем в 70 % случаев [1] (см. Список источников).

В 2023 году в России стартовал расширенный неонатальный скрининг (РНС), включающий тестирование на тяжелые формы Т- и В-клеточных иммунодефицитов путем определения TRAC и KREC. По итогам двух лет работы (на начало 2025 года) обследовано более 2,5 млн

При клиническом подозрении на НАО, X-сцепленную ХГБ, X-сцепленную агаммаглобулинемию и синдром Луи-Бар необходимо проводить MLPA

новорожденных и выявлено более 200 пациентов с ВДИ. Таким образом, частота лишь наиболее тяжелых форм ВДИ, составляющих не более 10–15 % всех известных нозологий, в России превышает 1 случай на 2 тысячи населения. Это колоссальное различие между ожидаемой и реальной выявляемостью подтверждает факт значительной гиподиагностики этих состояний [2].

Именно от настороженности педиатра первичного звена, его знаний зависит, попадет ли ребенок в систему специализированной помощи или останется на долгие годы с хронической инфекцией и инвалидизацией.

В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева был проведен масштабный анализ генетических вариантов у 627 детей с наиболее частыми моногенными формами ВДИ [3]. Эти данные, а также информация Российского регистра ВДИ Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов (НАЭПИД), содержащего сведения о более чем 6300 пациентах из всех субъектов РФ, позволяют сформировать актуальный портрет ВДИ в России [1].

«БОЛЬШАЯ ДЕВЯТКА»

При кажущемся разнообразии ВДИ природа неравномерно распределяет мутации. Согласно данным регистра НАЭПИД, группа ВДИ в России представлена как минимум 164 нозологическими формами с дефектами в 143 уникальных генах и поломками восьми хромосом. При этом наиболее многочисленная группа пациентов (51 % всех генетически подтвержденных случаев) ограничивается девятью хорошо описанными формами ВДИ [1, 3, 4].

Наиболее распространенные генетические дефекты при ВДИ:

- WAS (синдром Вискотта — Олдрича (СВО));
- CYBB (X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь — X-ХГБ);
- BTK (X-сцепленная агаммаглобулинемия);
- NBN (синдром Ниймеген);
- SERPING1 (наследственный ангионевротический отек — НАО);
- ATM (атаксия-телеангиэктазия, синдром Луи-Бар);
- SBDS (синдром Швахмана — Даймонда);
- ELANE (тяжелая врожденная нейтропения — ТВН);

СКРЫТЫЕ УГРОЗЫ

В рутинной практике участковые педиатры могут столкнуться с ситуацией, когда ребенок часто болеет, назначенная этиотропная терапия не приносит ожидаемого эффекта и в анамнезе — повторные эпизоды инфекций верхних дыхательных путей, потребовавшие назначения

Таблица 1. Клинические и патофизиологические особенности отдельных форм ВДИ

Форма ВДИ	Ген	Тип наследования	Основной орган-мишень/система	Настораживающие признаки
X-сцепленная ХГБ	CYBB	X-сцепленный	Фагоциты (нейтрофилы)	Тяжелые бактериальные и грибковые инфекции, плохое заживление ран, гранулемы
СВО	WAS	X-сцепленный	Тромбоциты, Т-клетки	Микротромбоцитопения, экзема, рецидивирующие инфекции, кровоточивость
X-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона)	BTK	X-сцепленный	В-клетки (отсутствие антител)	Тяжелые рецидивирующие бактериальные инфекции с 6–12 месяцев
X-сцепленная ТКИН	IL2RG	X-сцепленный	Т-клетки	Ранняя (до года) тяжелая инфекционная патология, задержка развития, кандидоз, БЦЖит
Синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия)	ATM	Аутосомно-рецессивный	Нервная система, иммунитет, эндокринные железы	Мозжечковая атаксия (шаткость походки, появляется, когда ребенок начинает ходить), телеангиэктазии (на склерах, ушах), инфекции
Синдром Ниймеген	NBN	Аутосомно-рецессивный	Иммунитет, развитие	Микроцефалия, характерные черты лица, инфекции, высокая предрасположенность к онкологии (особенно лимфомы)
Синдром Швахмана — Даймонда	SBDS	Аутосомно-рецессивный	Костный мозг, поджелудочная железа	Нейтропения, стеаторея, задержка физического развития, скелетные аномалии
ТВН	ELANE	Аутосомно-доминантный	Костный мозг (нейтрофилы)	Ранние тяжелые бактериальные инфекции
НАО	SERPING1	Аутосомно-доминантный	Система комплемента	Рецидивирующие отеки кожи и слизистых (конечности, лицо, гортань, кишечник) БЕЗ крапивницы и зуда

• IL2RG (X-сцепленная тяжелая комбинированная недостаточность — ТКИН). Знание этих генов и соответствующих клинических фенотипов — первый шаг к ранней диагностике. Важно помнить, 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, дефициту гуморального иммунитета и нарушению иммунологической толерантности. В качестве примера можно привести синдром активированной фосфоинозитид-3-киназы δ (APDS) с мутацией в гене PIK3CD [1, 5, 6].

КАРТА ПОЛОМОК

В исследование, проведенное НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, были включены 627 пробандов с девятью указанными выше формами ВДИ. Молекулярно-генетический анализ выявил 433 уникальных генетических варианта. Примечательно, что 44 % всех найденных вариантов у пациентов с подтвержденным генетическим дефектом не были описаны ранее и требовали валидации с использованием созданных протоколов молекулярно-биологического подтверждения [2].

Общая характеристика мутаций:

- 93 % (403 варианта) составили точечные дефекты (миссенс-мутации, нонсенс-мутации, делеции/вставки со сдвигом рамки, мутации сайтов сплайсинга);
- 7 % (30 вариантов) пришлось на крупные делеции или дубликации целых экзонов.

При некоторых нозологиях доля крупных делеций/дубликаций оказалась настолько высокой, что игнорировать этот факт нельзя (таблица 2).

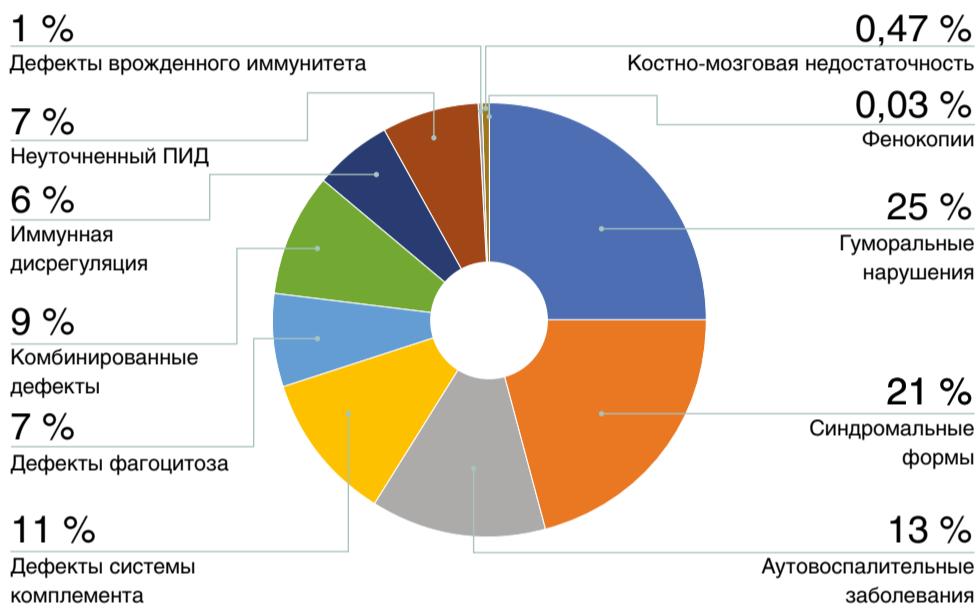
У 8 пробандов с синдромом Луи-Бар делеция нескольких экзонов в гене ATM находилась на одном аллеле, а точечная мутация — на другом. Метод секвенирования позволил выявить только точечный дефект. Однако с помощью MLPA

Среди них:

- ген NBN (синдром Ниймеген): «славянская» мутация c.657_661delACAAA — у 99 % пробандов;
- ген SBDS (синдром Швахмана — Даймонда): варианты c.258+2T>C (51,6 %) и c.183_184delTAinsCT (36,9 %);
- ген ATM (синдром Луи-Бар): вариант c.5932G>T — лишь в 11,4 % случаев, что требует секвенирования всего гена [7, 8, 9].

Это значит, что получение отрицательного результата секвенирования не исключает диагноза ВДИ.

Нозологическая структура ПИД (n = 6 380)



При клиническом подозрении на НАО, X-сцепленную ХГБ, X-сцепленную агаммаглобулинемию и синдром Луи-Бар необходимо проводить MLPA.

В исследовании выявлено 25 вариантов неясного генеза (НКЗ). Наибольшее их число (14) — в гене WAS при СВО. Всем пациентам провели функциональные тесты, по результатам которых установлено снижение экспрессии белка, что подтвердило патогенность вариантов.

В качестве стандарта диагностического обследования в современной практике используется функциональное валидационное тестирование с использованием методов редактирования генома (CRISPR/Cas9) на клеточных моделях [2].

РОССИЙСКИЙ РЕГИСТР

Данные национального регистра пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД) НАЭПИД по состоянию на конец 2024 года демонстрируют устойчивую положительную динамику выявляемости данной патологии в Российской Федерации.

ВОЗМОЖНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Несмотря на прогресс в изучении ВДИ и внедрение неонатального скрининга, ключевой проблемой остается гиподиагностика. Реальная летальность превышает официальные показатели, так как пациенты нередко погибают от осложнений, не получив своевременной терапии [1]. Ситуацию усугубляет недостаточно эффективное взаимодействие между педиатрами, иммунологами и генетиками.

С методологической точки зрения сохраняются нерешенные задачи: интерпретация мутаций в глубоких интронных областях, не выявляемых при стандартном секвенировании, и ограниченная доступность функциональных тестов. Без подтверждения патогенности на уровне белка генетический вариант рискует остаться вариантом НКЗ, что затягивает постановку диагноза. Критически важно дальнейшее развитие российского регистра ВДИ: накопление данных открывает путь к персонализированной терапии, где повторяющиеся мутации становятся мишенями для лечения.

Пациенты с ВДИ уже сегодня служат клиническими моделями для отработки инновационных протоколов. Так, при гранулематозном поражении легких у пациентов с ХГБ (ген CYBB) выявлена гиперэкспрессия ИЛ-1 макрофагами, что обесценило применение ингибитора ИЛ-1 (анакинра) [1]. Другой пример — исследование СВО (ген WAS): с помощью проточных камер и симуляционных моделей расшиф-

Регистр ВДИ открывает путь к персонализированной терапии, где повторяющиеся мутации становятся мишенями для лечения

Общее число зарегистрированных пациентов достигло 6380, при этом прирост показателя обеспечивается преимущественно за счет совершенствования диагностики в педиатрической популяции.

Ежегодно верифицируется не менее 500 новых случаев заболевания у детей, причем у каждого пятого ребенка диагноз устанавливается по результатам РНС. Благодаря внедрению современных методов диагностики распространенность ПИД среди живых лиц увеличилась до 2,74 на 100 тысяч населения, что фактически означает удвоение данного показателя за время функционирования регистра.

Вместе с тем сохраняется выраженный разброс между регионами в отношении эффективности диагностики таких заболеваний. Наибольших успехов достигли Республика Татарстан, Москва и Ярославская область. Здесь показатели распространенности ПИД приближаются к общемировым значениям (1:10000) [10].

Нозологическая структура ПИД по данным национального регистра представлена на приведенном рисунке.

рованы механизмы митохондриально-зависимого некроза тромбоцитов, что позволило понять общие принципы их гибели в норме и при патологии [1].

Регистр ВДИ открывает путь к персонализированной терапии, где повторяющиеся мутации становятся мишенями для лечения.

Описанные выше векторы совершенствования диагностики и лечения ВДИ диктуют необходимость активного вовлечения врачей первичного звена в качестве инициаторов и координаторов стратегии ведения пациентов с такой патологией. Участковый педиатр — первый, к кому обращаются за помощью, поэтому его роль крайне важна. Он должен вовремя распознать проблему и, сохраняя медицинскую настороженность, в кратчайшие сроки направить ребенка к профильным специалистам. 📍



Список источников

Таблица 2. Частота делеций/дубликаций экзонов при разных формах ВДИ

Форма ВДИ	Ген	Доля аллелей с делециями/дубликациями
НАО	SERPINC1	17,9 %
X-сцепленная ХГБ	CYBB	13,4 %
X-сцепленная агаммаглобулинемия	BTK	9,6 %
Синдром Луи-Бар	ATM	4,6 %

удалось обнаружить делецию на втором аллеле и подтвердить диагноз [7]. Существуют и другие нозологии, при которых поиск не следует ограничивать «универсальным» скринингом, делая акцент на выявлении специфических «славянских» и повторяющихся мутаций.

Следует помнить «золотое правило»: генетика без клиники слепа. Вариант НКЗ требует углубленного обследования в специализированном центре с привлечением междисциплинарной команды, в состав которой должны входить иммунологи, генетики и биоинформатики.

- APDS activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome (синдром активированной фосфоинозитид-3-киназы δ)
- GOF gain of function (с приобретением функции)
- LOF loss of function (с потерей функции)
- MLPA multiplex ligation-dependent probe amplification (мультиплексная лигазозависимая амплификация)
- NGS next-generation sequencing (секвенирование нового поколения)
- ВДИ врожденный дефект иммунитета
- ИЛ-1 интерлейкин-1
- НАО наследственный ангионевротический отек

- НАЭПИД Национальная ассоциация экспертов в области первичных иммунодефицитов
- НКЗ неясное клиническое значение
- НМИЦ ДГОИ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
- ПИД первичный иммунодефицит
- РНС расширенный неонатальный скрининг
- СВО синдром Вискотта — Олдрича
- ТВН тяжелая врожденная нейтропения
- ТКИН тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
- ХГБ хроническая гранулематозная болезнь

КОРОТКО

Просрочена аккредитация? Минздрав разрешил работать до 2027 года

Министерство здравоохранения России выпустило приказ, который определяет, кто из медработников может продолжать работу без действующей аккредитации или сертификата специалиста. Приказ № 34н от 20 января 2026 года вступил в силу и будет действовать до 1 января следующего года. Он не только продлевает допуск к работе для тех, у кого срок действия документа истек в 2025-м, но и упрощает привлечение персонала в условиях чрезвычайных ситуаций. Разбираемся в деталях.

ОБЕРТАЙМ ДЛЯ СЕРТИФИКАТОВ

Главное нововведение касается специалистов, у которых истек срок сертификата или аккредитации в период с 1 января по 31 декабря 2025 года. Если в прошлом году человек работал по профилю и имеет диплом о соответствующем образовании, он считается допущенным к деятельности без прохождения повторной аккредитации на весь срок действия приказа. Это правило распространяется на специалистов как с медицинским, так и с фармацевтическим образованием.

Если сертификат истек до 1 января 2025 года, действие документа на такого сотрудника не распространяется. Ему необходимо пройти процедуру восстановления в обычном порядке.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ НА РАБОТЕ

С момента вступления приказа в силу (27 января 2026 года) у работодателей появилось законное основание для отмены приказов об отстранении. Те, кого успели отстранить от работы или уволить из-за истечения срока аккредитации в 2025 году, могут вернуться на свои места. Юристы рекомендуют клиникам не дожидаться заявлений от сотрудников, а инициировать восстановление самостоятельно, чтобы избежать судебных исков и издержек.

«ИННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ» ТОЖЕ СЧИТАЕТСЯ

Отдельные категории специалистов с немедицинским образованием (например, медицинские психологи, медицинские физики), которые работали на должностях медработников в 2025 году, также допускаются к деятельности без аккредитации. Главное условие — наличие документа об образовании, соответствующего квалификационным требованиям на момент трудоустройства. Для тех, чье образование формально не соответствует этим требованиям, но есть непрерывный стаж более 5 лет и пройдена профессиональная переподготовка, тоже сделано исключение.

Приказ Минздрава РФ № 34н от 20.01.2026 «Об определении случаев и условий, при которых физические лица могут быть допущены к осуществлению медицинской деятельности и (или) фармацевтической деятельности без прохождения аккредитации специалиста и (или) по специальностям, не предусмотренным сертификатом специалиста или аккредитацией специалиста» заменил собой действовавший ранее документ (№ 491н от 24.09.2024) и фактически продлил «амнистию» для тысяч медицинских работников, давая им возможность спокойно завершить процедуру аккредитации в течение 2026 года.

ОСОБЫЙ ПОРЯДОК ДЛЯ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ

Приказ впервые детально прописывает упрощенный допуск к работе в условиях чрезвычайных ситуаций (ЧС) федерального, межрегионального или регионального характера. Речь идет о должностях операционной медсестры (брата) и медсестры (брата)-анестезиста.

К работе могут быть допущены:

- Студенты старших курсов (не менее 5 курса) по специальностям «Лечебное дело» и «Педиатрия», уже имеющие допуск к работе на должностях среднего медперсонала.
- Врачи с действующей аккредитацией по «Лечебному делу» или «Педиатрии».
- Специалисты со средним медицинским образованием (акушерки, медсестры) со стажем работы не менее года.

Обязательное условие для всех — прохождение краткосрочного обучения (не менее 72 часов, из них 36 — практика).

Редакция газеты
«ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ»

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

II квартал
2026

Редакция «Педиатрии сегодня» подготовила дайджест ключевых профессиональных событий, которые пройдут с апреля по июнь 2026 года. Планируйте свой образовательный маршрут заранее!

АПРЕЛЬ

🕒 22–24 апреля 📍 Москва

VI Национальный научно-практический форум «Педиатрия сегодня и завтра»

Тип: очный форум с международным участием.

Описание: крупное событие под эгидой Департамента здравоохранения Москвы и ведущих медицинских вузов (Сеченовский университет, РНИМУ им. Пирогова). Программа включает обсуждение будущего детского здравоохранения и инноваций в педиатрии. Новые стандарты диагностики и тренды терапии.

Сайт: pediatricstoday.pediatrics.school

🕒 23–25 апреля 📍 Москва

XI Московский международный конгресс «Редкие болезни и редкие методы в детской онкологии, гематологии и иммунологии»

Тип: очный с возможностью дистанционного участия.

Описание: конгресс входит в план научно-практических мероприятий Минздрава РФ на 2026 год (Приказ № 782 от 30.12.2025). Это главная весенняя площадка для обсуждения самых сложных вопросов педиатрии — от орфанных заболеваний до инновационных методов терапии.

Ключевые темы научной программы:

- Современные подходы к диагностике (генетические исследования, таргетные панели).
- Мультидисциплинарное лечение детей, подростков и молодых взрослых (онкология, гематология, иммунология).
- Фундаментальные основы и инновационные технологии.
- Реабилитация, поздние эффекты терапии и качество жизни.

Сайт: congress.rodog.ru

🕒 16–22 апреля 📍 онлайн

Общероссийская школа-практикум «Детская поликлиника: время новых смыслов»

Тип: образовательный вебинар/школа.

Описание: 16–17 апреля — школа-практикум для педиатров, эндокринологов «FatFighting: результативные решения в преодолении ожирения»
22 апреля — общероссийская школа-практикум «Детская поликлиника: время новых смыслов», практические аспекты работы амбулаторного звена педиатрической службы.

Сайт: praesens.ru



Рекомендуем уточнять программы и условия регистрации на официальных сайтах организаторов за 2–3 недели до даты проведения.

🕒 11–25 апреля 📍 онлайн

Цикл вебинаров «Педиатры на страже здоровья детей»

Тип: вебинары с баллами НМО.

Описание:

11 апреля — вебинар «Аллергия у детей от А до Я».
18 апреля — вебинар «Педиатрия: расширяем горизонты знаний».
25 апреля — вебинар «Вакцинопрофилактика — незаменимый инструмент в практике современного врача».

Сайт: pediatr-russia.ru

МАЙ

🕒 16–30 мая 📍 онлайн

Цикл вебинаров «Педиатры на страже здоровья детей»

Тип: вебинары с баллами НМО.

Описание:

16 мая — вебинар «Формируем клиническое мышление педиатра (разбор № 1 интересных случаев из практики)».
21 мая — всероссийская научно-практическая конференция «Лучшие российские региональные практики в области питания: перенимая опыт».
23 мая — вебинар «Многоликая аллергия в практике педиатра».
28 мая — VI ежегодная конференция «Школа педиатра: орфанные заболевания».
30 мая — вебинар «Современная педиатрия: вопросы и ответы».

Сайт: pediatr-russia.ru

🕒 27–28 мая 📍 онлайн

XLVIII научно-практическая конференция «Современные вопросы педиатрии»

Описание: в программе — разбор сложных клинических случаев и алгоритмов лечения в амбулаторной практике. Регистрация обязательна, количество мест на онлайн-платформе ограничено.

Сайт: medq.ru

ИЮНЬ

🕒 6–27 июня 📍 онлайн

Цикл вебинаров «Педиатры на страже здоровья детей»

Тип: вебинары с баллами НМО.

Описание:

6 июня — вебинар «Роль педиатра в формировании основ здорового детства».
20 июня — вебинар «Вакцинопрофилактика на протяжении всей жизни».
27 июня — вебинар «Современная педиатрия: проблемы, достижения и перспективы».

Сайт: pediatr-russia.ru

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор: Александр Григорьевич Румянцев
Шеф-редактор: С.А. Агафонова
Редактор выпуска: А.Ю. Щербина
Выпускающий редактор: Ю.А. Кулигина
Ответственный секретарь: Ю.Ю. Ширабокова
Дизайн и верстка: С.С. Крашенинникова
Корректор: И.Г. Бурд
Менеджер по рекламе: О.И. Осипов
o.osipov@abvpress.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ
И УЧРЕДИТЕЛЯ

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

E-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

ПЕЧАТЬ

ООО «Типография»

Юридический адрес:
115088, г. Москва,
вн.тер.г. Муниципальный Округ Южнопортовый,
ул Шарикоподшипниковская, д. 13, стр. 3

Заказ № 26-0145.

Общий тираж 10 000 экз.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По подписке. Бесплатно.

Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-74576 от 14 декабря 2018 г. Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.