



ОТ РЕДАКЦИИ



**Александр
Григорьевич
РУМЯНЦЕВ**

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

Уважаемые коллеги!

Генетические заболевания, большинство из которых нарушают процессы клеточной регуляции плода, новорожденного и взрослого, стали предметом изучения иммунологов. Недаром во вступающем в силу в этом году международном классификаторе болезней МКБ-11 появилась новая группа заболеваний — «Болезни иммунной системы». Революцию в медицине произвел неонатальный скрининг на наиболее серьезные врожденные ошибки иммунитета (ВОИ) — тяжелую комбинированную иммунную недостаточность и агаммаглобулинемию. В России популяционный скрининг на ВОИ впервые проведен в 2023 году. Потребовалось дополнительно обследовать более 27 тыс. новорожденных, у которых на первом месяце жизни верифицировали более 170 ВОИ с назначением профилактического лечения. Его результаты будут обсуждаться на VII научно-практической конференции с международным участием «Первичные иммунодефициты: от науки к практике», которая пройдет в Москве 11–13 апреля 2024 года. Интерес представляют дети из группы риска, требующие постнатального наблюдения и специальных методов диагностики. Скрининг должен проводиться отечественными тестами на TREC и KREK, о чем необходимо знать педиатрам. Вскоре после расшифровки 70 лет назад ядерного генома человека был обнаружен внеядерный митохондриальный (мт) геном, содержащий 16,5 пары нуклеотидов и 37 генов. Информация в мтДНК закодирована не так, как в ядре, то есть не универсальным кодом. В сперматозоиде нет мтДНК, а значит, она передается от матери к дочери и не может составлять вариации из двух родительских хромосом, то есть наследуются клоны мтДНК. При этом мтДНК мутирует в 17 раз быстрее, чем ядерная, поэтому митохондриальный патогенез многих детских заболеваний только начинает изучаться. Самый чувствительный и специфический тест на митохондриальную дисфункцию — анализ органических кислот в моче — доступен в генетических центрах.

Вакцинация пациентов с первичными иммунодефицитами, или врожденными дефектами иммунитета

В основе первичных иммунодефицитов (ПИД), или врожденных дефектов иммунитета (ВДИ), — обширной группы генетически детерминированных заболеваний, лежит дефект одного или нескольких звеньев иммунной системы, что обычно проявляется высокой предрасположенностью к осложнениям инфекций, в том числе вакциноуправляемых. Отсюда — необходимость вакцинации таких пациентов.



**Екатерина
Анатольевна
ДЕОРДИЕВА**

К.м.н., аллерголог-иммунолог, врач высшей категории, исполнительный директор НАЭПИД, доцент кафедры аллергологии и иммунологии ФБГУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Сегодня широко известно о развитии тяжелых осложнений у пациентов с некоторыми формами ВДИ при использовании живых вакцин. Национальный календарь профилактических прививок России предусматривает введение живой вакцины БЦЖ на 3–7-й день жизни новорожденного, что может приводить к развитию БЦЖ-инфекции при наличии у него, например, тяжелой комбинированной недостаточности иммунитета или хронической гранулематозной болезни, которые к этому моменту могут не иметь клинических проявлений. Инактивированные вакцины обладают лучшим профилем безопасности, однако не менее важна эффективность вакцинопрофилактики, которая напрямую зависит от подлежащего дефекта иммунной системы, а также получаемой пациентом терапии.

Современная классификация насчитывает 10 основных групп ВДИ, в зависимости от клинической картины, молекулярно-генетического дефекта и патогенеза заболевания. Подобная систематизация позволяет разрабатывать методы более ранней верификации, скрининга ожидаемых проявлений того или иного ВДИ, а также определять новые терапевтические подходы внутри каждой группы в зависимости от патогенетических механизмов. Аналогичным образом, в связи с высокой

гетерогенностью заболеваний из группы ВДИ, данный подход может быть применен для решения вопроса о проведении вакцинации.

Общепринятые рекомендации о вакцинации пациентов с ВДИ, как в России, так и мире, пока еще не разработаны. В статье обобщаются данные литературы о безопасности и эффективности вакцинопрофилактики у пациентов с различными формами ВДИ.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ВДИ

Для этих состояний характерны отсутствие или снижение числа и (или) функции Т-лимфоцитов и нарушения адаптивного иммунитета. Даже при нормальном количестве В-лимфоцитов в периферической крови их функция, как правило, нарушена из-за дефекта Т-клеточного звена. Данная группа заболеваний очень гетерогенна по степени поражения иммунной системы и включает в себя тяжелую комбинированную иммунную недостаточность (ТКИН), дефициты молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) I или II типов, дефекты *CARD11*, *CD40L*, *MALT1* и другие. Существуют также комбинированные ВДИ с синдромальными проявлениями (синдром Вискотта — Олдрича, дефекты репарации ДНК, иммунокистозные дисплазии, синдром Ди Джорджи, гипер-IgE-синдромы и др.)

Введение живых вакцин противопоказано при тяжелых комбинированных ВДИ. По данным крупного мультицентрового исследования, частота развития БЦЖ-инфекции у пациентов с ТКИН составляет 51 %, две трети из которых представлены диссеминированными формами. Данное наблюдение преимущественно связано с ранней (до постановки диагноза) вакцинацией БЦЖ. Единственная куративная опция для данных

пациентов заключается в максимально быстрой трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

По литературным данным, БЦЖ-инфекция связана с более высокими рисками летальности как от реактивации инфекции, так и от осложнений в посттрансплантационном периоде (БЦЖ-ассоциированные синдромы восстановления иммунной системы и др.). Сообщается о развитии гастроэнтеритов с синдромом дегидратации у детей с ТКИН, получивших живую вакцину против ротавирусной инфекции, которая разрешена к применению с двух месяцев. Для предотвращения подобных осложнений необходима более ранняя диагностика комбинированных ВДИ, в том числе с помощью запущенного в 2023 году в России неонатального скрининга на наиболее тяжелые формы ПИД.

Гипоплазия или аплазия тимуса характерна для пациентов с синдромом Ди Джорджи. Выделяют две его основные формы — полную (количество Т-лимфоцитов менее 50 кл/мкл) и частичную, при которой число Т- и В-лимфоцитов может варьировать в широких пределах. В зависимости от этого будет отличаться и спектр вакцин, возможных к применению.

Иммунологический дефект у пациентов с полным синдромом Ди Джорджи похож на таковой у больных с ТКИН, поэтому им не рекомендуется вводить живые вакцины. А по данным E.H. Moylett с соавт., вакцинация 25 пациентов с частичным синдромом Ди Джорджи живыми вирусными вакцинами против кори, краснухи, эпидемического паротита, полиомиелита и ветряной оспы не привела к развитию значимых побочных эффектов. Критерии для решения вопроса о введении живых вакцин данным пациентам:

Продолжение на стр. 2 ►

ШКОЛА ПЕДИАТРА

ШКОЛА ПЕДИАТРА

Вакцинация пациентов с первичными иммунодефицитами, или врожденными дефектами иммунитета

◀ Продолжение, начало на стр. 1

количество цитотоксических Т-лимфоцитов — более 200 кл/мкл, Т-хелперов — более 500 кл/мкл, наличие преимущественно наивных Т-клеток, по данным иммунофенотипирования, а также защитного титра IgG после трех введений АКДС.

Введение инактивированных вакцин безопасно для данных пациентов, однако не всегда может быть эффективно. В исследовании 2015 года достижение защитного титра антител в ответ на вакцинацию против гемофильной палочки имели 9 из 12 пациентов с частичным синдромом Ди Джорджи, против пневмококковой инфекции (конъюгированная вакцина) — 3 из 12 пациентов. Имеются рекомендации о проведении последовательной вакцинации конъюгированной и полисахаридной вакцинами против пневмококковой инфекции с интервалом 8 недель и дополнительным введением полисахаридной вакцины через 5 лет.

Около 20 % всех ВДИ с синдромальными проявлениями составляет синдром Вискотта — Олдрича. При иммунологическом обследовании у данных пациентов может выявляться снижение цитотоксических Т-клеток, содержание В-лимфоцитов может быть в норме или снижено. Имеются единичные сообщения о развитии БЦЖ-инфекции у пациентов с синдромом Вискотта — Олдрича, в связи с чем данная вакцина не рекомендована к применению. Также не рекомендовано введение других живых вакцин. При этом степень выраженности нарушения специфического антителообразования у данных пациентов может варьировать. Целесообразно исследование поствакцинальных антител у привитых ранее пациентов для оценки возможности продолжения или необходимости в инициации заместительной терапии препаратами иммуноглобулина.

Группа гипер-IgE синдромов представлена нозологиями с различными генетическими дефектами. Имеются единичные сообщения о развитии БЦЖ-инфекции у пациентов с дефектом в гене STAT3. Страдающим гипер-IgE-синдромами разрешено введение живых вакцин (за исключением БЦЖ). При мутациях в гене PGM3 живые вакцины можно применять при наличии 500 кл/мкл Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток более 200 кл/мкл.

Аналогичные критерии используют при решении вопроса о проведении вакцинации пациентам с другими комбинированными иммунодефицитами.

Особого упоминания заслуживает ряд исследований, зафиксировавших развитие тяжелого осложнения — гранулематозного дерматоза — у пациентов с комбинированными иммунодефицитами с дефектами репарации (синдромы Неймегена и Луи — Бар), вызванными вакцинальными штаммами вируса краснухи. Таким образом, пациентам с данными синдромами вакцинация живыми вирусными вакцинами противопоказана.

ДЕФЕКТЫ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА

Большой интерес в контексте безопасности и эффективности вакцинопрофилактики представляет группа ВДИ с преимущест-

венно гуморальными дефектами. Она наиболее многочисленная и, по данным на 2022 год, составляет 26 % всех ВДИ в нашей стране. У таких пациентов могут наблюдаться полное отсутствие В-клеток (Х-сцепленная агаммаглобулинемия и др.), их снижение (активирующие мутации в гене PIK3CD и др.) или дефекты антителообразования на фоне нормального количества В-лимфоцитов (селективный дефицит иммуноглобулина А, гипер-IgM-синдром, дефицит субклассов IgG и др.).

Чаще всего (34,6 % случаев) больным из данной группы ставят диагноз «общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН)», лабораторные критерии которого — снижение количества иммуноглобулинов классов G и A в сочетании с нарушением специфического антителообразования или снижением количества переключенных В-клеток при отсутствии верифицированного генетического дефекта. Клиническая картина характеризуется высокой гетерогенностью и, помимо повышенной восприимчивости к инфекциям, может включать в себя аутоиммунные, гранулематозные осложнения или лимфоопролиферативный синдром. Активное развитие в последние годы молекулярно-генетической диагностики приводит ко все более частому выделению из числа таких пациентов больных с моногенными ВДИ.

Большой интерес в плане безопасности и эффективности вакцинопрофилактики представляет группа врожденных дефектов иммунитета с преимущественно гуморальными дефектами. Она наиболее многочисленная и, по данным на 2022 год, составляет 26 % всех ВДИ в РФ

Таким образом, при решении вопроса о вакцинации пациентов с преимущественно гуморальными дефектами нужно учитывать характер поражения В-клеточного звена.

Живая полиомиелитная вакцина противопоказана больным без В-лимфоцитов или с их дефицитом. По данным крупного мультицентрового исследования 2019 года, в которое были включены 783 пациента с Х-сцепленной агаммаглобулинемией, у 1,5 % из них возник вакциноассоциированный паралитический полиомиелит. Это осложнение оказалось характерным для стран, в которых прививают живой пероральной полиомиелитной вакциной, и, вероятно, было связано с более поздней диагностикой заболевания.

Не менее важна проблема выделения вируса полиомиелита у пациентов с ВДИ после вакцинации или контакта с детьми, привитыми оральной противополиомиелитной вакциной (ОПВ). По данным литературы, из всех случаев выделения вируса полиомиелита у пациентов с ВДИ 57 % приходится на долю больных с дефектами гуморального звена: таких пациентов и их окружение рекомендовано прививать инактивированной вакциной. Что касается иных живых вакцин, развитие БЦЖ-инфекции для данных пациентов не описано. Также отсутствуют данные об эффективности и безопасности вакцинации против кори и ветряной оспы.

Применение инактивированных вакцин, в свою очередь, не противопоказано пациентам с дефектами гуморального звена иммунной системы. Но при нарушенном антителообразовании и зачастую применении заместительной терапии препаратами иммуноглобулина остро встает вопрос о целесообразности их использования. В исследовании L.G. Hanitsch с соавт. введение одной дозы инактивированной вакцины против вируса гриппа приводило к нарастанию титра антител лишь у одного из 8 пациентов с ОВИН и у 4 из 8 больных с неклассифицированными дефектами антителообразования. При этом ряд пациентов, получавших заместительную терапию иммуноглобулинами, имел защитный титр к различным штаммам гриппа до введения вакцины. Авторы провели дополнительное исследование Т-клеточного ответа до и после вакцинации, продемонстрировавшее сравнимый с когортой здоровых доноров результат у 7 из 8 пациентов с ОВИН и у 6 из 8 — с неклассифицированными дефектами антителообразования.

Развитие Т-клеточного ответа представляет интерес, в частности, у пациентов с Х-сцепленной агаммаглобулинемией из-за отсутствия у них В-лимфоцитов. Формирование патогенспецифичных Т-лимфоцитов при исследовании методом ELISPOT в ответ на вакцинацию против гепатита В было продемонстрировано M. Paroli с соавт. у 9 пациентов с Х-сцепленной агаммаглобулинемией, результат был сравним с таковым у здоровых доноров. Также имеются единичные сообщения о формировании Т-клеточного ответа у данных пациентов после вакцинации

против вируса гриппа и новой коронавирусной инфекции (НКИ).

Полисахаридные вакцины характеризуются меньшей иммуногенностью ввиду Т-независимой индукции иммунного ответа, в связи с чем их использование у пациентов с дефектом гуморального звена вряд ли будет эффективно. Исследование крупной когорты (102 пациента с ОВИН, Х-сцепленной агаммаглобулинемией и неклассифицированными ВДИ) показало, что вакцинация полисахаридной 23-валентной пневмококковой вакциной не приводила к нарастанию титра IgM у 78 %, IgA — у 88 %, общего IgG — у 63 %, IgG2 — у 49 % пациентов. При этом в группе больных с ОВИН и Х-сцепленной агаммаглобулинемией отмечалось лишь присутствие IgG, что, вероятнее всего, было связано с проведением заместительной терапии. В то же время в исследовании A. Aghamohammadi с соавт. в группе пациентов с селективным дефицитом IgA отсутствие достижения защитного титра антител в ответ на введение полисахаридной вакцины отмечалось лишь в 35 % случаев.

Более высокую иммуногенность в когорте здоровых людей показывают конъюгированные вакцины. В исследовании 2023 года вакцинация тремя дозами 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины привела к формированию иммунного ответа у 6 из 11 пациентов с гипогаммаглобулинемией,

из которых заместительную терапию получал только один.

ИММУННАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ

К ВДИ с иммунной дисрегуляцией относятся наследственные гемофагоцитарные синдромы, аутоиммунный лимфолиферативный синдром (АЛПС), дефекты Т-регуляторных клеток (IPEX-синдром, гаплонедостаточность CTLA-4, активирующие мутации STAT3 и др.), APCED-синдром и др. Данным пациентам не рекомендуется вводить живые вакцины из-за ограниченного количества данных об их безопасности. Рекомендована иммунизация больных с синдромами IPEX и APCED инактивированными вакцинами, однако исследования сероконверсии у данных пациентов отсутствуют. Из-за частых аутоиммунных осложнений такие больные нередко получают иммуносупрессивную терапию, что должно учитываться при решении вопроса о целесообразности вакцинации.

ДЕФЕКТ ФАГОЦИТОЗА

К широкому спектру бактериальных осложнений предрасположены пациенты с дефектами фагоцитоза, к которым относятся врожденные нейтропении, хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ), дефицит адгезии лейкоцитов (leukocyte adhesion deficiency, или LAD-синдром) и другие.

Применение живых вакцин, таких как БЦЖ или оральная вакцина против брюшного тифа, противопоказано пациентам с ХГБ. В то время как развитие БЦЖ-инфекции у данных пациентов широко описано в литературе, публикаций об осложнениях после введения брюшнотифозной вакцины пока нет, однако известно о высокой предрасположенности пациентов с ХГБ к более тяжелому течению сальмонеллезной инфекции. Введение живых вирусных и инактивированных вакцин таким пациентам не противопоказано. Однако N. Cotugno с соавт. продемонстрировали нарушение специфического антителообразования у больных с ХГБ в ответ на вакцинацию против вируса кори.

При решении вопроса о вакцинации пациентов с нейтропенией необходимо учитывать подлежащий генетический дефект. Так, например, нарушения специфического антителообразования могут иногда наблюдаться у пациентов с Х-сцепленной нейтропенией, вызванной мутациями в гене WAS, в то время как больные с мутациями в гене ELANE таких нарушений не имеют. По аналогии с другими нозологиями из группы ВДИ с дефектами фагоцитоза, пациентов с нейтропенией не рекомендуется прививать вакцинами БЦЖ и ОПВ. Однако зачастую они получают данные вакцины до постановки диагноза, но данные об осложнениях в ответ на их введение в литературе не представлены. Имеются лишь единичные сообщения о БЦЖ-инфекции у пациентов с мутациями в гене GATA2, для которых характерна предрасположенность к развитию микобактериальной инфекции. При отсутствии нарушений адаптивного иммунитета пациентов с нейтропенией можно вакцинировать по национальному календарю профилактических прививок.

В литературе встречаются рекомендации вводить пациентам с LAD-синдромом только инактивированные вакцины из-за возможного нарушения клеточной цитотоксичности. При этом K. Assing с соавт. в 2019 году описали ребенка с LAD-синдромом, привитого инактивирован-

ными вакцинами против полиомиелита, пневмококковой и гемофильной инфекций, коклюша, столбняка и дифтерии до момента постановки диагноза. После его верификации пациент получил живую вакцину против ветряной оспы, осложнений не было. Через 52 недели после вакцинации у больного сохранились защитные титры антител ко всем инфекциям, кроме гемофильной (ответ на нее был утрачен через 20 недель после прививки).

ДЕФЕКТЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

Пациенты с такими дефектами в высокой степени предрасположены к развитию определенных вирусных, бактериальных и грибковых инфекций. Речь идет о так называемой менделеевской предрасположенности к микобактериальным инфекциям (дефицит *IFNGR1*, *IFNGR2* или *IFNG*, аутосомно-доминантные варианты потери функции в гене *STAT1*), хронических кожно-слизистых кандидозах (активирующие мутации *STAT1*), заболеваниях с предрасположенностью к инвазивным грибковым (дефицит *CARD9*), инвазивным бактериальным (дефицит *IRAK4*, *MyD88*) и вирусным инфекциям (WHIM-синдром, аутосомно-рецессивные мутации в гене *STAT1*, *STAT2* и др.).

Пациенты с дефектами звена ИФН-гамма / ИЛ-12 имеют повышенную предрасположенность к развитию инфекций, вызванных микобактериями. По данным S. Fektvand с соавт., частота развития БЦЖ-инфекции у таких больных выше, чем у пациентов с иными ВДИ, поэтому

живые бактериальные вакцины им противопоказаны.

Прививать живыми вакцинами также не рекомендовано пациентов с активирующими мутациями в гене *STAT1*, так как имеются данные о развитии у них БЦЖ-инфекции и кори в ответ на введение соответствующих вакцин.

При предрасположенности к развитию инвазивных бактериальных инфекций необходима дополнительная вакцинация против пневмококковой, гемофильной и менингококковой инфекций с контролем титра поствакцинальных антител. Однако в литературе также имеются данные о развитии пневмококкового менингита у пациентки с дефицитом *IRAK4* после вакцинации с удовлетворительным титром поствакцинальных антител. Таким образом, вопрос критериев оценки защитного иммунитета после вакцинации у пациентов с ВДИ, в частности с дефектами врожденного иммунитета, остается открытым.

АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) — относительно новая группа моногенных ВДИ, патогенетическая основа которых заключается в нарушении врожденного иммунитета, клинически представленном эпизодами системного воспаления.

Для пациентов с АВЗ не описано вакциноассоциированных заболеваний, в связи с чем отсутствуют и строгие противопоказания к их вакцинации. В то же время

есть данные об обострении основного заболевания у людей с дефицитом мевалонаткиназы в ответ на прививку. Исследование V.K. Jaeger при участии 68 пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами выявило развитие местных или системных воспалительных реакций в ответ на введение полисахаридной пневмококковой вакцины у 12 из 15 больных. Конъюгированная вакцина вводилась лишь двум пациентам и не приводила к развитию значимых побочных эффектов.

Пациенты с АВЗ, как правило, демонстрируют сравнимый со здоровыми донорами уровень поствакцинальных антител. Однако в исследовании B. Kraszewska-Głomb с соавт. вакцинация пациентов с синдромом PFAPA (АВЗ без верифицированного генетического дефекта) приводила к достижению защитного титра против вируса кори у 29 из 31 больного, паротита — у 23 из 31, краснухи — у 25 из 31.

Нарушенная регуляция механизмов воспаления ведет к широкому применению иммуносупрессивной и антицитокиновой терапии у данных пациентов, что требует осторожности в использовании живых вакцин. В литературе имеются данные о безопасности вакцинации против кори, краснухи, паротита и ветряной оспы у пациентов с АВЗ на фоне данной терапии, но основаны они на малых выборках.

ДЕФЕКТ КОМПЛЕМЕНТА

При дефектах системы комплемента наблюдается повышенная предрасположенность к инфекционным ослож-

нениям, вызванным инкапсулированными бактериями (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitidis*). Поскольку пациенты с дефицитом компонентов системы комплемента обладают сохранными звеньями клеточного и гуморального иммунитета, предполагается, что живые и инактивированные вакцины для них безопасны. Более того, есть данные о необходимости дополнительной иммунизации против пневмококковой, гемофильной и менингококковой инфекций. Так, например, дополнительную дозу менингококковой конъюгированной вакцины нужно вводить каждые три года детям от двух месяцев до шести лет и каждые три года — в более старшем возрасте. При иммунизации против пневмококковой инфекции рекомендована последовательная вакцинация 13-валентной конъюгированной и 23-валентной полисахаридной вакцинами с интервалом 8 недель.

Отдельно стоит выделить больных с наследственным ангионевротическим отеком. Для них нехарактерна высокая предрасположенность к инфекционным заболеваниям, а значит, вакцинацию можно проводить в соответствии с национальным календарем профилактических прививок. Инфекционные эпизоды у данных пациентов могут служить триггером для развития отека, в связи с чем актуальна, в частности, сезонная вакцинация против гриппа. Получающих экстренные трансфузии свежемороженой плазмы для купирования отеков особенно важно вакцинировать против гепатита В.

Окончание на стр. 5 ▶



ФАРМИМЭКС
ГРУППА КОМПАНИЙ

www.pharmimex.com

**Жизненно важные лекарства
должны быть
ДОСТУПНЫ ВСЕМ**

**Охват — вся Россия,
за 1-2 суток
доставка в любой
регион страны**

ДИСТРИБЬЮТОРСКАЯ СЕТЬ КОМПАНИИ

8 филиалов	5 дочерних предприятий и торговых представительств	17 регионов России
42 000 м² складских площадей	2805 м³ холодильных камер	 собственный автопарк, оснащенный специальным холодильным оборудованием

Компания обладает одной из самых современных систем холодовой цепи (с различными температурными режимами, включая ниже минус 60°C) при хранении и транспортировке лекарственных препаратов, осуществляя доставку в рекордно короткие сроки в любой регион России.

ИНФОГРАФИКА

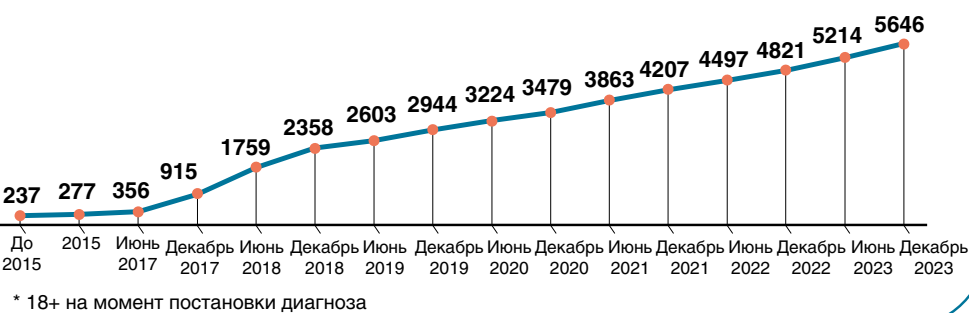
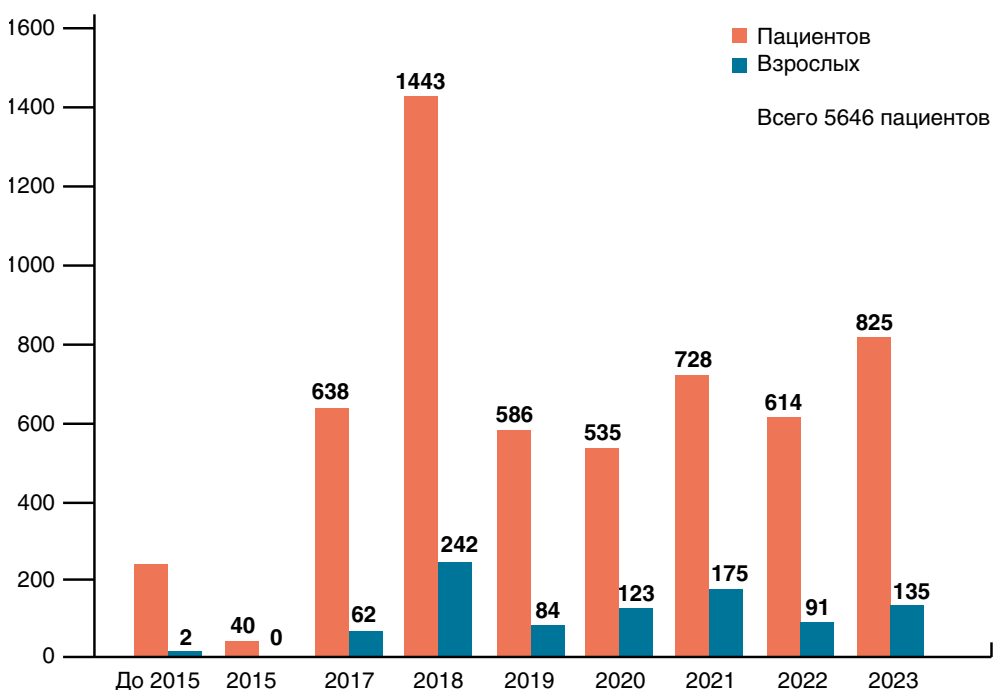
Новости Российского регистра первичных иммунодефицитов

Анна Александровна МУХИНА

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

Динамика количества пациентов регистра

В 2023 году в регистр внесены 825 пациентов, в том числе 649 детей и 176 взрослых (возраст на текущий момент)

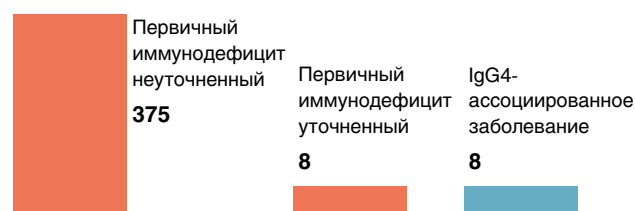


* 18+ на момент постановки диагноза

Нарушение гуморального звена

Значительное снижение как минимум двух классов Ig	548
Гуморальные нарушения с нормальным уровнем В-клеток	506
Х-сцепленная агаммаглобулинемия	226
Агаммаглобулинемия неутонченная	65
Неклассифицируемые нарушения гуморального звена	20
Значительное снижение всех классов Ig	20
Несемейная гипогаммаглобулинемия	19
Наследственная гипогаммаглобулинемия неутонченная	13
Значительное снижение IgG и IgA	5
Агаммаглобулинемия PU.1	1

Неклассифицированные ПИД



Костномозговая недостаточность

Подгруппа	2022	2023	Прирост
MIRAGE — дефект SAMD9	3	5	2
Синдром атаксии с панцитопенией, дефект SAMD 9L	2	7	5
Анемия Фанкони, тип А	2	3	1
Coats plus syndrome — CTC1	1	1	0
Врожденный дискератоз (DKC)	7	8	1
DKCB4		1	1
DKCB5	1	1	0
Дефицит TREC	3	3	0
Х-сцепленный дефицит дискерина	3	3	0
ВСЕГО	15	24	9

Национальная ассоциация экспертов в области ПИД фиксирует непрерывный рост числа пациентов

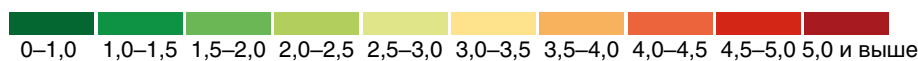
Комбинированные ИД с синдромальной патологией

Дефекты тимуса с сопутствующей синдромальной патологией	360
Нарушения репарации ДНК	317
Синдром Вискотта — Олдрича	190
Гипер-IgE синдромы (HIES)	72
Хромосомный дефект	59
ИД в сочетании с костными дисплазиями	48
Синдром Кабуки	43
Другие заболевания, сопровождающиеся ИД	33
Ангидротическая эктодермальная дисплазия с ИД	8
Врожденный дискератоз	4
Лимфангиоматоз	2
Синдром Видемана — Штайнера	1
Дефекты витамина B ₁₂ и метаболизма фолатов	1

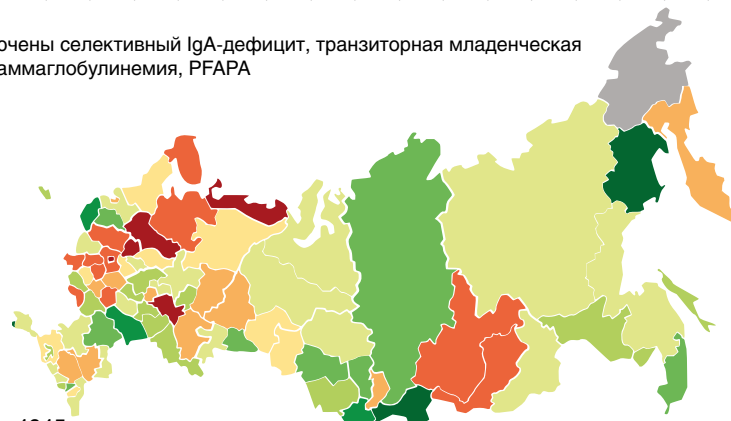
Всего: 1138 пациентов

Распространенность ПИДС по регионам РФ

На 100 тыс. населения



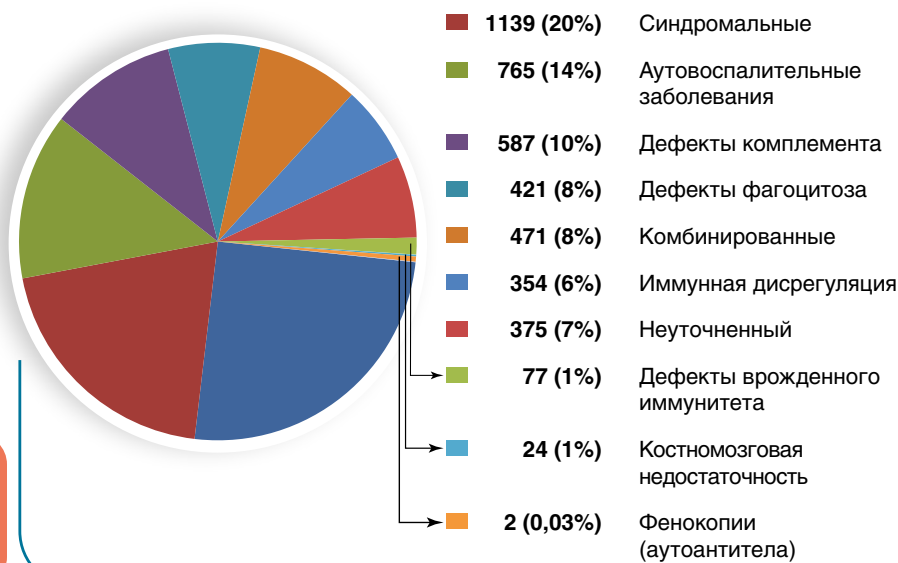
Исключены селективный IgA-дефицит, транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия, PFAPA



Всего: 4945 пациентов

Нозологические формы ПИДС

Всего: 5646 пациентов



Дефекты фагоцитоза

Тяжелая врожденная нейтропения	206
Дефект окислительной активности фагоцитов	186
МоноMAC-синдром	18
Дефект фагоцитоза неуточненный	6
Дефекты подвижности фагоцитов	5

Всего: 421 пациент

Дефекты комплемента

Наследственный ангионевротический отек 1-го типа	461
Наследственный ангионевротический отек неуточненный	49
Наследственный ангионевротический отек 2-го типа	38
Наследственный ангионевротический отек с нормальным уровнем C1-ингибитора	23
Дефект комплемента неуточненный	10
Дефект комплемента уточненный	6

Всего: 587 пациентов

Дефекты врожденного иммунитета

Хронический кожно-слизистый кандидоз	30
Менделевская предрасположенность к микобактериальным заболеваниям (MSMD)	14
WHIM-синдром	12
Дефект врожденного иммунитета неуточненный	9
Синдром Ивмарка (изолированная врожденная аспления)	4
Остеопороз	3
Предрасположенность к тяжелым вирусным инфекциям	2
Дефект сигнального пути Toll-like-рецептора	1
Гидраденит	1
Дефект STAT2	1

Всего: 77 пациентов

Вакцинация пациентов с первичными иммунодефицитами, или врожденными дефектами иммунитета

◀ Окончание, начало на стр. 1

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА ВАКЦИНАЦИЮ

Безусловно, вклад в процесс формирования поствакцинального иммунитета оказывают зачастую применяемые у пациентов с ВДИ заместительная терапия препаратами иммуноглобулина и широкий спектр иммуносупрессивных препаратов.

Пассивная иммунизация путем инфузии поликлональных IgG человека составляет основу терапии большинства ВДИ с нарушенным адаптивным гуморальным иммунитетом. У реципиентов IgG были зарегистрированы защитные уровни антител к рутинным вакцинам — антигена к анатоксинам столбняка, дифтерии, кори, ветряной оспы, коклюша, пневмококка и трем распространенным серотипам менингококка. При вакцинации надежный мониторинг конверсии возможен только для тех вакцин, которые не входят в национальный календарь профилактических прививок (ветряная оспа, гепатит А, клещевой энцефалит).

Таким образом, пациентам с гуморальными нарушениями или комбинированными ВДИ, получающим терапию иммуноглобулином, введение большинства вакцин из национального календаря прививок нецелесообразно, поскольку необходимые антитела представлены в достаточном количестве в препаратах иммуноглобулина. Однако могут быть рассмотрены другие инактивированные вакцины, в частности против вируса

гриппа, папилломы человека, гепатита В, клещевого энцефалита, ввиду индукции ими клеточного иммунитета. Также может быть рассмотрено применение конъюгированных и полисахаридных вакцин (за исключением пациентов с агаммаглобулинемией).

Применение данных препаратов также может приводить к отсутствию эффективности вакцинации против кори, краснухи и паротита ввиду их нейтрализации посредством находящихся в препаратах иммуноглобулина антител. Влияние на вакцину против эпидемического паротита на текущий момент не описано. В связи с этим введение данных вакцин не рекомендовано в течение от 3 до 11 месяцев после проведенной терапии препаратами иммуноглобулина. В то же время, по данным литературы, данная терапия не оказывает влияния на другие живые вакцины, такие как ОПВ или вакцина против желтой лихорадки, соответственно, они могут вводиться по графику, за исключением случаев, когда основной диагноз является противопоказанием.

Если пациент получает терапию препаратами иммуноглобулина для подкожного введения, вакцины следует вводить в разные анатомические области.

Помимо заместительной терапии, пациенты с ВДИ зачастую получают различные иммуносупрессивные препараты, что

создает дополнительные трудности в решении вопроса о целесообразности вакцинации. Живые вакцины обычно противопоказаны пациентам на иммуносупрессивной терапии. Вакцинация ими может быть проведена за 4 недели до старта подобного лечения, если основное заболевание не является противопоказанием и терапия может быть отсрочена. Если пациент уже получает иммуносупрессивную терапию, возможно применение инактивированных вакцин. В таком случае необходим контроль количества Т-клеток и титра поствакцинальных антител. При этом наилучшая иммуногенность достигается на неактивной стадии заболевания и в отсутствии иммуносупрессии.

В последнее время широко применяется антицитокиновая терапия, которая, по имеющимся данным, в меньшей степени влияет на формирование поствакцинального иммунного ответа.

Для ряда ВДИ единственной излечивающей опцией терапии является проведение ТГСК. Пациенты, которым была проведена данная терапия, могут быть вакцинированы в соответствии с рекомендациями по ведению в посттрансплантационном периоде.

ОКРУЖЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Если пациенту с ВДИ противопоказано введение той или иной вакцины, приходится прививать его окружение. В вакцинопрофилактике здоровых детей существует понятие стратегии «кокона» (иммунизация контактирующих с ребенком взрослых против инфекций, от которых тот еще не может быть вакцинирован сам в силу возраста). Чаще всего эта стратегия обсуждается в контексте коклюша,

вакцинация против которого по национальному календарю начинается с трех месяцев, ведь коклюшная инфекция у детей первых трех месяцев жизни характеризуется высокой летальностью.

Данная стратегия может применяться к пациентам с ВДИ и их близкому окружению. Пациентам на заместительной терапии препаратами иммуноглобулина, способной обеспечить защиту против основных вакциноуправляемых инфекций, требуется сезонная вакцинация против гриппа.

Парентеральные живые вакцины считаются безопасными при бытовых контактах с пациентами с ВДИ. Однако при появлении у находящихся в контакте с пациентом с ВДИ сыпи после вакцинации против ветряной оспы, необходима изоляция пациента с последующим введением иммуноглобулина. Также рекомендована замена пероральной вакцины против полиомиелита на инактивированную парентеральную.

Вакцинопрофилактика при ВДИ остается сложным и малоизученным вопросом. Высокая гетерогенность дефектов иммунной системы, обширный спектр иммунозаместительной и иммуносупрессивной терапии в сочетании с малочисленностью доступных исследований не позволяют делать однозначные выводы о безопасности и эффективности вакцинации пациентов с ВДИ. Большинство доступных исследований основано на малых выборках, зачастую при отсутствии верифицированного генетического дефекта, в связи с чем крайне актуальным остается проведение дальнейших исследований. 🌱

НОВОСТИ

Врожденные ошибки иммунитета: синдром Ди Джорджи

К врожденным ошибкам иммунитета (первичным иммунодефицитам — ПИД) относят группу нарушений иммунной системы, приводящих к рецидивирующим инфекциям или даже к нерегулируемому иммунитету, что может отрицательно отразиться на долгосрочном прогнозе здоровья и продолжительности жизни больных. Описано больше 450 ПИД, встречающихся у 1 из 1200 новорожденных. Ключ к спасению этих детей состоит в ранней диагностике ПИД.

ГЛАВНОЕ — НЕ ОПОЗДАТЬ!

Из-за поздней диагностики ПИД дети с тяжелыми врожденными ошибками иммунитета умирают в первые месяцы и годы жизни. А фатальная отсрочка в распознавании этих заболеваний объясняется разнообразием клинических симптомов ПИД, зачастую неправильно трактуемых, а также тяжелым течением и изначально неблагоприятным прогнозом этой патологии.

Педиатру необходимо знать 12 основныхстораживающих клинических признаков ПИД: отягощенный семейный анамнез (случаи ранней смерти от тяжелых инфекций), частые отиты, тяжелые синуситы, пневмонии, минимальный эффект от антибиотикотерапии, осложнения после вакцинации, отставание в росте и развитии ребенка, рецидивирующие глубокие абсцессы кожи или внутренних органов, тяжелые воспалительные процессы (менингит, сепсис), упорный кандидоз кожи и слизистых, нарушения пищеварения в раннем возрасте, рецидивирующие системные инфекции, вызванные атипичной флорой.

Клинические проявления зависят от разновидности ПИД. При комбинированных иммунодефицитах (синдроме Ди Джорджи, СДД) на первое место выступают симптомы, которые не входят в 12 основных признаков ПИД. СДД представляет собой сочетание патологических признаков, обусловленных дефектами развития структур, эмбриогенетически происходящих из глоточных дуг. Патология впервые описана в 1828 г., но в 1965 г. американский педиатр Анджело Ди Джорджи (Angelo Di George; 1921–2009) посвятил ей клиническое исследование, указав

на главные признаки СДД — отсутствие тимуса (иммунодефицит) и паразитовидных желез (гипопаратиреоз), а также врожденный порок сердца (ВПС).

ВАРИАБЕЛЬНЫЙ ФЕНОТИП

СДД представляет собой частный случай синдромов делеции 22q11, к которым также относятся синдромы Седлакова, Шпринцена — Голдберга, конотрункальной аномалии лица, велокардиофациальный синдром и кардиофациальный синдром Кайлера. Хотя их генетическая этиология может быть одинаковой, синдромы отличаются фенотипически, что привело к использованию разных названий, а это способствовало поздней диагностике. Фенотип СДД крайне вариателен даже у родственников с данной болезнью. В когортном исследовании 112 мальчикам и 116 девочкам с СДД диагноз был в среднем установлен в четырехмесячном возрасте, причем в 71 % случаев это произошло до 2 лет в связи с наличием ВПС и неонатальной гипокальциемии. При выявлении СДД у детей старше 2 лет основными критериями диагностики были нарушение речи, задержка развития, аномалии и пороки сердца, рецидивирующие инфекции, дефекты развития черт лица (чаще всего ушные аномалии). Речь идет о гипопластических носовых перепонках, приводящих к появлению бульбообразного кончика носа, выдающегося его корне и, реже, носовой ямочки и веках с капюшоном. Для детей с СДД характерны удлиненное лицо и плоские скулы, однако у некоторых больных черты лица могут быть без отклонений.

Среди ВПС при СДД чаще всего встречаются тетрада Фалло, перерыв дуги аорты, общий артериальный ствол, дефект межжелудочковой перегородки и несколько реже — стеноз легочной артерии, дефект межпредсердной перегородки, транспозиция магистральных артерий, коарктация аорты, открытый артериальный проток, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка.

ПОЛНЫЙ И ЧАСТИЧНЫЙ СИНДРОМ

Для полного СДД характерно тотальное отсутствие тимуса, а CD3+ Т-клетки периферической крови обычно составляют от 1 до 2 % циркулирующих лимфоцитов. Количество и функция Т-клеток у младенцев значительно снижены. Циркулирующие Т-лимфоциты у них имеют аномальные Т-клеточные рецепторы (ограниченная вариабельность бета-рецепторов) и функционально неполноценны *in vitro*, поскольку демонстрируют экстратимическое разрастание олигоклональной аномальной популяции Т-клеток, что рассматривается как атипичный полный СДД. Такие пациенты находятся в глубокой иммуносупрессии, что без лечения (трансплантация тимуса или костного мозга) может привести к летальному исходу. Критерии полного СДД:

- снижение/отсутствие CD3+ Т-клеток (менее 50/мм³);
- подтвержденная атимия в виде снижения ранних тимических мигрантов (CD3+CD45RA+CD62L+ кл/мм³ и/или TREC < 100/100 000 Т-клеток);
- гипопаратиреоз;
- порок сердца.

Больные с частичным СДД или другими делециями хромосомы 22q11.2 демонстрируют различное количество и функцию Т-клеток — от нормальных до иммунодефицитных. У здоровых новорожденных число Т-лимфоцитов быстро снижается на первом году жизни, а затем этот процесс замедляется, пока не достигнет нормального диапазона как у взрослых. У младенцев с частичным СДД число Т-клеток может сначала провалиться за нижнюю границу возрастной нормы, а затем немного повыситься на первом году жизни. Снижение числа Т-лимфоцитов с течением времени у пациентов с СДД замедляется и может привести к нормализации уровня этих клеток.

ИЗ ПРОШЛОГО В БУДУЩЕЕ

История и перспективы клинической иммунологии в НИКИ имени академика Ю.Е. Вельтищева



Дмитрий
Анатолевич
МОРОЗОВ

Д.м.н., профессор, главный внештатный детский хирург Минздрава России, директор ОСП «НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва



Александр
Николаевич
ПАМПУРА

Д.м.н., главный внештатный детский аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения Москвы, заведующий отделом аллергологии и клинической иммунологии ОСП «НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

У ИСТОКОВ НАУЧНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ

Создание и развитие детской иммунологии в России неразрывно связано с научной деятельностью Юрия Евгеньевича Вельтищева (1930–2010), руководившего с 1969 года московским НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РСФСР. Сегодня институт по праву носит его имя. В числе многих других заслуг академика Ю.Е. Вельтищева перед отечественной медициной одна из главных состоит в том, что он первым среди педиатров обратился к достижениям современной иммунологии и в соавторстве с профессором Диомидом Владимировичем Стефани (1934–2001) написал монографию «Клиническая иммунология детского возраста» («Медицина», 1977), которая выдержала несколько изданий и долгие годы оставалась ведущим руководством для отечественных педиатров и иммунологов.

Статьи Юрия Евгеньевича «Онтогенез иммунной системы и факторы, влияющие на иммунобиологическую реактивность детского организма» (1989) и «Становление иммунной системы» (1991) положили начало онтогенетической иммунологии. Особое внимание академик Вельтищев уделял состоянию иммунитета здорового ребенка, а также оценке показателей гуморального и клеточного его звеньев в различные возрастные периоды. На протяжении многих лет изучение различных аспектов иммунопатологии неинфекционных и инфекционных заболеваний у детей было основной научных исследований ведущих отделов института — пульмонологии (проф. С.Ю. Каганов, проф. Н.В. Розина), нефрологии (проф. М.С. Игнатов, проф.

В.В. Длин), аллергологии и клинической иммунологии.

Значительный вклад в верификацию диагнозов первичных иммунодефицитов (ПИД), в частности синдромальных форм, внесен сотрудниками отдела клинической генетики (руководители — проф. Ю.И. Барашнёв, проф. Л.З. Казанцева, проф. П.В. Новиков). Данное направление Юрий Евгеньевич всегда считал приоритетным. В 1974 году по его инициативе была организована лаборатория клинической иммунологии под руководством профессора Д.В. Стефани. Являясь одним из основоположников клинической иммунологии детского возраста, Диомид Владимирович внес большой научный и практический вклад в развитие этого направления.

Первым полем деятельности лаборатории стал анализ показателей гуморального иммунитета как одного из основных иммунных механизмов, отражающих конечную стадию реализации иммунной реакции. В рамках данного направления были выявлены особенности антигенеза у детей с острым лейкозом под воздействием иммуно- и химиотерапии. Параллельно начато изучение синтеза иммуноглобулинов при различных заболеваниях у детей на фоне проводимой терапии, что позволило выделить основные варианты недостаточности гуморального иммунитета при патологии легких и почек. При непосредственном участии Д.В. Стефани разрабатывались лабораторные и производственные регламенты выпуска моноспецифических антисывороток против сывороточных и секреторных иммуноглобулинов, которые используются до сих пор.

Важным аспектом научно-исследовательского поиска стало изучение активности фагоцитарной системы, в результате чего были осуществлены модификации и внедрение методов определения хемотаксиса нейтрофилов периферической крови, НСТ-теста (анализ бактерицидной активности нейтрофилов), реакции асептического воспаления *in vivo*.

Параллельно выполнялись исследования циркулирующих и депонированных иммунных комплексов (ЦИК и ДИК) в биологических жидкостях при различных заболеваниях. Установлена взаимосвязь между уровнем ЦИК в сыворотке крови и активностью фагоцитарной системы, введены критерии понятий «емкость» и «пересыщение» фагоцитов — одной из причин избытка ИК в циркуляции и осадения их в тканях. Полученные данные позволили определить нормативные показатели содержания ЦИК в крови, изучить их динамику у новорожденных с сепсисом, в постоперационном периоде, при ряде хронических воспалительных заболеваний. Большой вклад в разработку этого направления внесла кандидат медицинских наук Татьяна Владимировна Виноградова.

НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ

В 1990-е годы Ю.Е. Вельтищев и Д.В. Стефани разработали новое направление в иммунологии — функциональную клиническую иммунологию, которая в последующем стала основным профилем работы лаборатории. Согласно данной концепции для объективной оценки состояния клеточного иммунитета необходимо определение не только количественных показателей субпопуляций иммунокомпетентных клеток, но и их функциональной активности.

Первым этапом создания концепции клинической функциональной иммунологии было изучение реакции клеток иммунной системы на экзогенные воздействия *in vitro*. Сотрудники лаборатории разработали несколько модификаций «нагрузочных» тестов. В частности, особый интерес представляла оценка параметров лигандзависимого перераспределения иммуноглобулиновых рецепторов В-лимфоцитов у детей с различными воспалительными заболеваниями, первичной и вторичной митохондриальной недостаточностью, судорожным синдромом, последствиями воздействия радионуклидов.



Руководство по клинической иммунологии детского возраста, написанное Д.В. Стефани и Ю.Е. Вельтищевым, 1977 год

Оказалось, что под воздействием экзогенных триггеров экспрессия рецепторов лимфоцитов может изменяться тремя путями: увеличиваться, уменьшаться или оставаться достаточно стабильной.

Выяснилось также, что модификации «нагрузочных» тестов могут применяться в клинической практике:

- для дифференциальной диагностики ряда хронических воспалительных неаллергических и аллергических заболеваний;

- в качестве маркеров эффективности противовоспалительной терапии;
- для оценки индивидуальной чувствительности иммунокомпетентных клеток к различным повреждающим факторам *in vitro* (например, в случае эктопатологии);
- для определения оптимальных диапазонов концентраций фармакологических препаратов.

В результате проведенных исследований были окончательно сформулированы основные положения концепции функциональной клинической иммунологии.

1. Любая реакция иммунокомпетентной клетки на внешние воздействия является проявлением ее функции.
2. Диапазон функциональной реактивности иммуноцитов индивидуален.
3. В зависимости от функциональных резервов выявляются три типа реакций иммуноцитов на внешние воздействия.
4. Существует зависимость между типом реакции иммуноцитов и предрасположенностью к развитию различных патологических процессов (аллергических или хронических воспалительных).

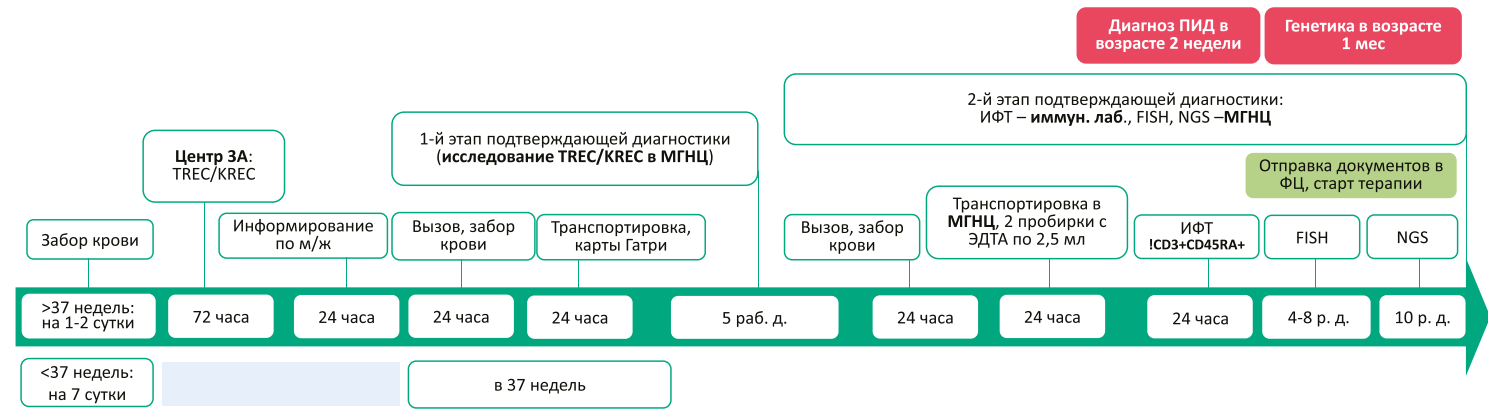
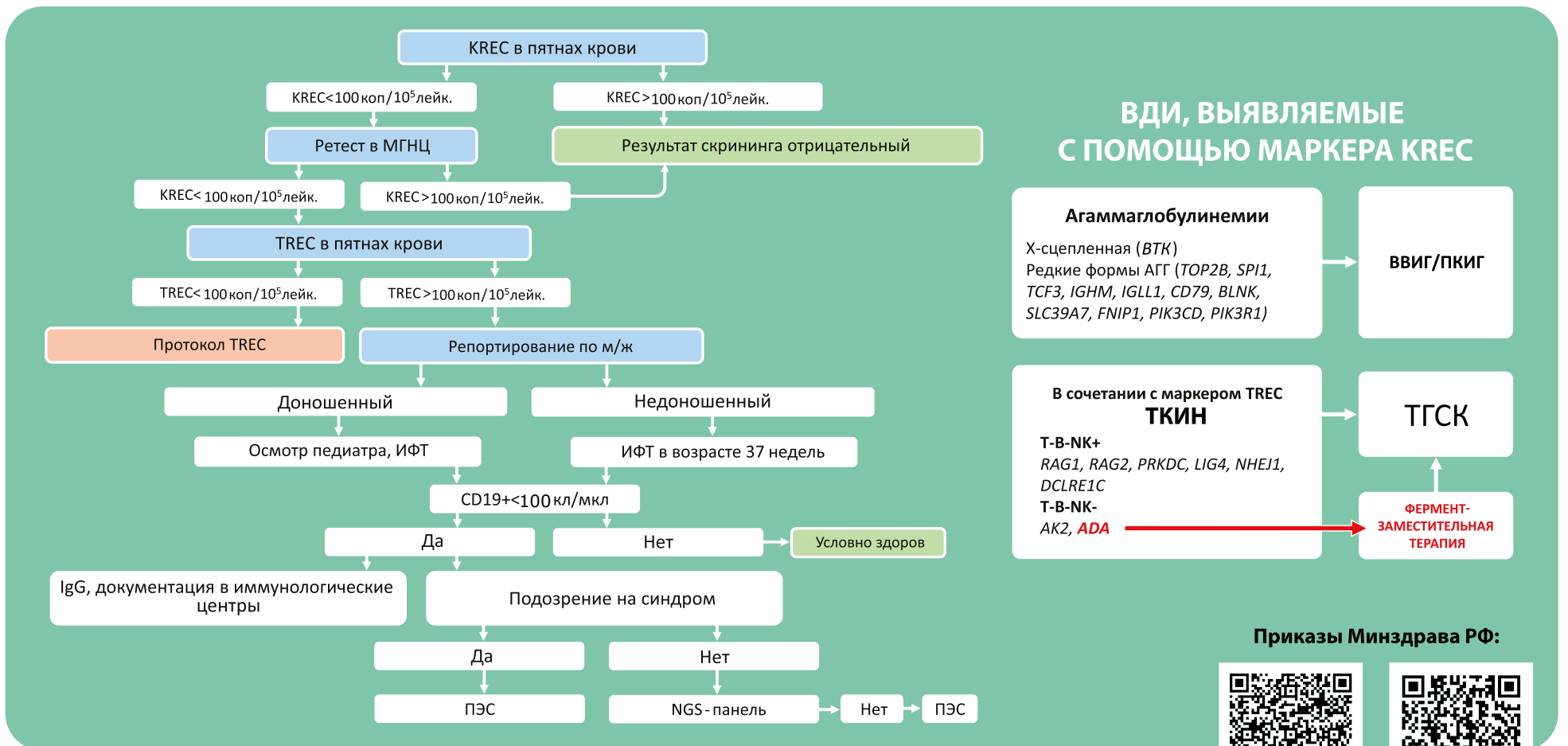
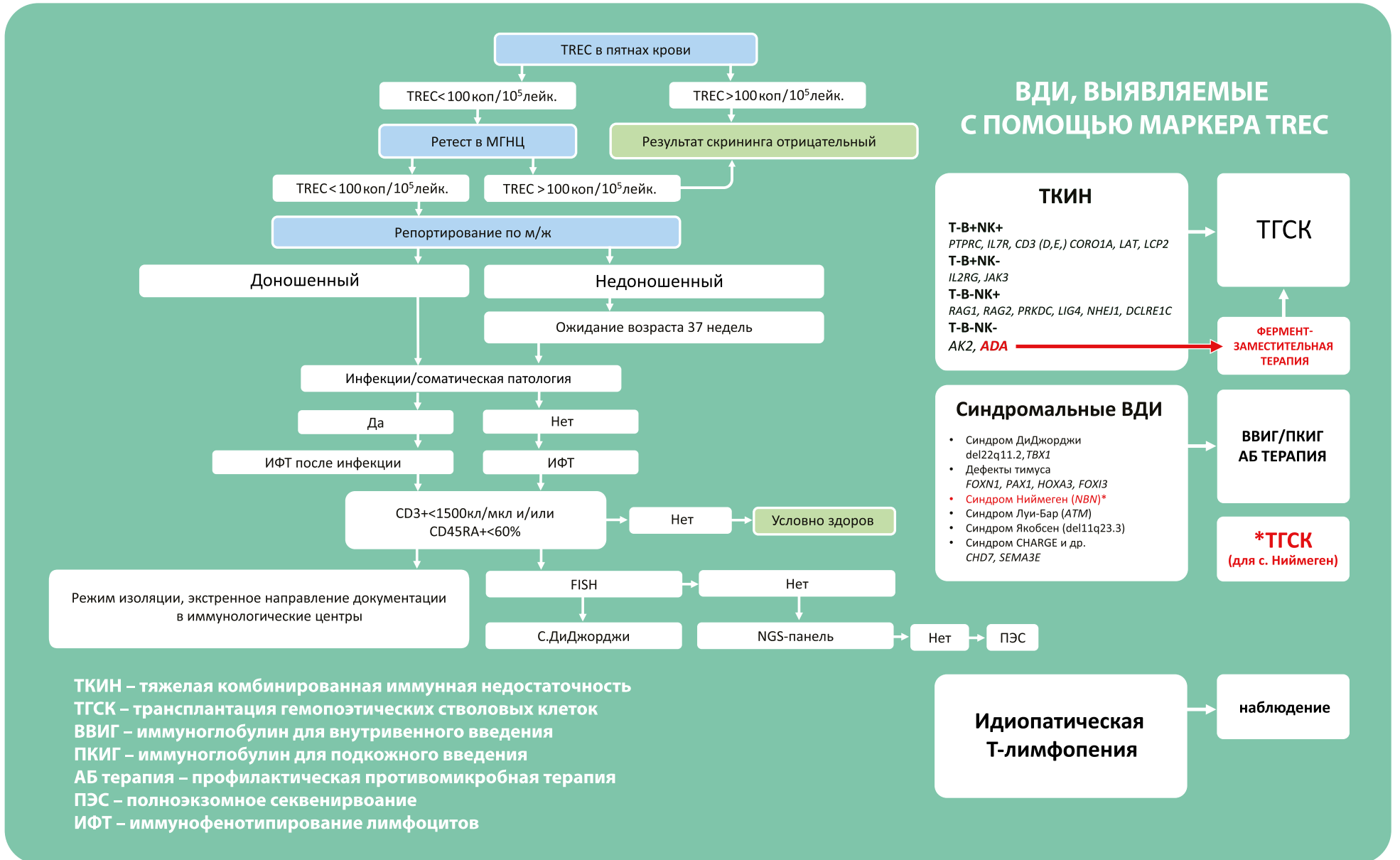
Исключительно актуальным направлением работы сотрудников лаборатории и клинических отделов института стал поиск персонализированных подходов к интерпретации иммунограмм у детей разного возраста в норме и условиях патологии, так как ранее используемые нормативы были малоинформативными для диагностики и контроля проводимого лечения у конкретного ребенка.

В лаборатории мембранологии под руководством профессора Ольги Борисовны Святкиной проведены исследования, посвященные реализации аллергического воспаления. Установлена роль липидных медиаторов (лейкотриенов E₄, C₄, D₄, B₄, фактора активации тромбоцитов и гидроксизикозатетраеновых кислот) и ряда цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) -4, -5, -17, -17F, -22, TGF-β в развитии воспаления как в экспериментальных условиях, так и при различных заболеваниях.

Эти разработки стали основанием для поиска соединений, модифицирующих структуру и функции цитоплазматических мембран, что привело к снижению активности иммуноопосредованных реакций. В частности, была проведена оценка *in vitro* применения ряда препаратов, успешно апробированных в дальнейшем в клинических исследованиях. Установлена высокая неспецифическая гиперчувствительность лейкоцитов пуповинной крови, в частности, проявляющаяся в способности к высвобождению лейкотриенов при воспалительных заболеваниях у беременной. Данный

РАСШИРЕННЫЙ НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ (РНС):

АЛГОРИТМ МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ВРОЖДЕННЫЙ ДЕФЕКТ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ (ВДИ)



ИЗ ПРОШЛОГО В БУДУЩЕЕ

История и перспективы клинической иммунологии в НИКИ имени академика Ю.Е. Вельтищева

◀ Окончание, начало на стр. 6

феномен ассоциировался с повышенной вероятностью развития тяжелых аллергических заболеваний у детей раннего возраста. Исследование, в ходе которого были выявлены механизмы гиперчувствительности к нестероидным противовоспалительным препаратам, сульфитам, разработаны высокоинформативные диагностические тесты, выполнено доктором медицинских наук Натальей Николаевной Погomial.

РАЗВИТИЕ ТРАДИЦИЙ

Сегодня заложенные академиком Ю.Е. Вельтищевым традиции в области изучения клинической иммунологии активно поддерживаются его учениками и последователями. Так, нефрологи института обладают уникальным опытом ведения детей с СЗ-гломерулопатией. Данная пато-



Памятная доска академику Ю.Е. Вельтищеву

логия характеризуется превалирующим депонированием СЗ-компонента комплемента в почечных клубочках вследствие неконтролируемой активации альтернативного пути системы комплемента и прогрессирующим течением с формированием хронической болезни почек у большинства детей через 10 лет с момента манифестации заболевания (по данным доктора медицинских наук Ларисы Серафимовны Приходькиной).

В отделе аллергологии и клинической иммунологии изучаются механизмы развития пищевой аллергии, связанные с IgE-опосредованной гиперчувствительностью к источнику аллергена, конкретным молекулам (компонентам) и их эпитопам. Особое внимание уделяется механизмам формирования иммунной толерантности к пищевым аллергенам. Разработаны протоколы провокационных проб с пищевыми продуктами. Выявлены особенности состава грудного молока, ассоциированные с предрасположенностью к атопическим заболеваниям у детей раннего возраста.

Создан и функционирует регистр тяжелых острых аллергических реакций у детей. Выявлены биомаркеры тяжелой (субфатальной) анафилаксии — снижение экспрессии гена ацетилгидролазы фактора активации тромбоцитов (PLA2G7) и ангиотензинпревращающего фермента (ACE), по данным кандидата медицинских наук Натальи Владиславовны Есаковой. Установлены распространенность различных триггеров пищевой анафилаксии у детей в условиях мегаполиса, а также особенности их клинических проявлений в зависимости от возраста, пола и причины. Приоритетным является мультидисциплинарный подход к диагностике и ведению детей с наследственным ангиоотеком.

Перспективы развития клинической иммунологии в Институте Вельтищева связаны с развитием инновационных технологий в педиатрии и детской хирургии, командной работой специалистов экспертного уровня и молодых врачей, огромным реализуемым потенциалом клинического опыта и междисциплинарного взаимодействия.

PUBLISHING HOUSE

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ «АБВ-ПРЕСС»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ

- Газеты «Онкология сегодня», «Урология сегодня», «Современная Кардиология», «Неврология сегодня», «Педиатрия сегодня», «Акушерство и гинекология сегодня», «Московская эндокринология сегодня», «Гастроэнтерология сегодня»;
- клинические рекомендации от медицинских обществ — партнеров издательства;
- справочники для специалистов.

Удобный функционал: возможность чтения offline.

Бесплатно — для смартфонов и планшетов iOS и Android.

Apple App Store | Google play

СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!

АРТРИТ **СЕПСИС** **ОСТРЫЙ ХОЛЕЦИСТИТ** **ОСТРЫЙ АППЕНДИЦИТ** **РОЖИСТОЕ ВОСПАЛЕНИЕ** **ПЕРИТОНИТ** **ПЛЕВРИТ** **ПНЕВМОНИЯ** **АЛЛЕРГИЯ** **НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ РЕЗЕНДНЫЙ КОЛИТ** **ТОНКОКИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ**

НЕДИАГНОСТИРОВАННАЯ ПЕРИОДИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ДЕРЖИТ ДЕТЕЙ В ПЛЕНУ.

ПОМОГИТЕ ИМ ВЫРВАТЬСЯ — ЗАПОМНИТЕ ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ:

- ПЕРИОДИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА
- БОЛЬ В ЖИВОТЕ
- ЭТНИЧЕСКАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ*
- ПОХОЖИЕ ПРИЗНАКИ У РОДСТВЕННИКОВ

Подробнее о заболевании

* Среди всех аутовоспалительных заболеваний для периодической болезни в наибольшей степени характерна этническая распространенность. Самые подверженные являются: европеоиды (североафриканские, номадические евреи, турки, арабы и армяне). Ven-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the World. Arthritis Rheum. 2009 Oct 15; 61(10): 1447-1453. doi: 10.1002/art.24458. Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов. Только для медицинских и фармацевтических работников.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма».

ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70. Тел. (495) 967-12-70, Факс (495) 967-12-68, www.novartis.ru, 645896/GenMed/05.23/0

