Вестник аллерголога-иммунолога

№ 07 (09) – 08 (10) ноябрь 2022

Для врачей

Первичные иммунодефициты у взрослых: этапы диагностики и подходы к терапии

Тема номера I **стр. 2**

Первичные иммунодефициты – это генетически детерминированные заболевания, которые обуславливают нарушение работы одного или нескольких звеньев иммунной системы. Они относятся к редким, орфанным заболеваниям с частотой встречаемости в среднем меньше, чем один случай на 10 тыс. населения. Возможно, это отчасти связано с гиподиагностикой – пациенты с неярко выраженной клинической картиной наблюдаются у врачей с другими диагнозами.

Актуально I **стр. 5**

Памятка «Настораживающие признаки первичных иммунодефицитов»

Тема номера I **стр. 6**

О диагностике и лечении первичных иммунодефицитов у детей рассказывает Юлия Александровна Родина, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог, старший научный сотрудник отдела оптимизации лечения иммунодефицитов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Актуально I **стр. 8**

Спецпроект для врачей «Рецидивирующие респираторные инфекции у детей» на сайте www.allergovestnik.ru

Тема номера I **стр. 10**

О неонатальном скрининге первичных иммунодефицитов рассказывает Анна Александровна Мухина, врач аллерголог-иммунолог, сотрудник консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Российская наука I **стр. 12**

Обзор статей, опубликованных в «Российском Аллергологическом Журнале»

Зарубежный опыт I **стр. 14**

Дайджест зарубежных статей о первичных иммунодефицитах

Календарь событий I **стр. 16**

ВТОРАЯ ПРЕМИЯ ИМЕНИ АНДРЕЯ ДМИТРИЕВИЧА АДО

Прием заявок
С 1 сентября
2022 года
по 15 февраля
2023 года

Первичные иммунодефициты у взрослых: этапы диагностики и подходы к терапии

О диагностике и терапии первичных иммунодефицитов у взрослых мы попросили рассказать Татьяну Васильевну Латышеву, доктора медицинских наук, профессора, руководителя отделения интенсивной терапии и реанимации клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, профессора кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, анестезиолога-реаниматолога высшей категории, заслуженного врача Российской Федерации, и Елену Александровну Латышеву, доктора медицинских наук, заведующую отделением иммунопатологии клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доцента кафедры клинической иммунологии факультета МБФ ФГАОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Латышева Татьяна Васильевна

Латышева Елена Александровна

О том, что такое первичные иммунодефициты

Первичные иммунодефициты – это генетически детерминированные заболевания, которые обуславливают нарушение работы одного или нескольких звеньев иммунной системы.

Клинические проявления первичных иммунодефицитов определяются тем, какое звено неправильно работает. В ряде случаев это достаточно неспецифическая клиническая картина, и хочется подчеркнуть, что иммунодефицит далеко не всегда проявляется в виде инфекций, поскольку иммунная система защищает нас не только от внешних патогенов, но и от собственных измененных клеток, от аутоагрессивных клеток, а также от опухолевых клеток. Поэтому, как правило, в клинической картине мы наблюдаем не только инфекции, но и симптомы аутоиммунных и онкологических заболеваний. Об этом обязательно надо помнить, ведь именно шаблонное представление о том, что иммунодефицит – это всегда инфекция, приводит к гиподиагностике этой группы заболеваний.

Первичные иммунодефициты относятся к редким, орфанным заболеваниям с частотой встречаемости в среднем меньше, чем один случай на 10 тыс. населения. Возможно, это отчасти связано с гиподиагностикой – пациенты с неярко выраженной клинической картиной наблюдаются у врачей с другими диагнозами, например длительно лечатся от хронических синуситов. В отличие от детей с первичными иммунодефицитами, для которых характерны более яркие, тяжелые, агрессивные формы, у взрослых ситуация немного другая. Обычно здесь мы встречаемся с иммунодефицитами так называемого стертого, мягкого течения. Симптомы иммунодефицита маскируются другими хроническими заболеваниями. Плюсом является то, что эта болезнь не убивает наших пациентов, но на постановку диагноза может уйти длительное время. Дело в том, что чем старше пациент, тем меньше настороженность врачей к генетически детерминированным заболеваниям. Проще говоря, если относительно здоровый 40-летний человек вдруг начинает как-то атипично болеть, врач не думает, что это врожденный дефект, потому что считает, что такой дефект проявился бы гораздо раньше и диагноз уже был бы поставлен, а раз этого не случилось, то надо искать какие-то другие причины. Между тем многие формы первичных иммунодефицитов дебютируют именно во взрослом возрасте – так, наиболее часто встречающаяся форма иммунодефицитов (общая вариабельная иммунная недостаточность – дефект синтеза антител) у взрослых в абсолютном большинстве случаев проявляется в возрасте 30–40 лет и старше.

> Между тем многие формы первичных иммунодефицитов дебютируют именно во взрослом возрасте – так, наиболее часто встречающаяся форма иммунодефицитов (общая вариабельная иммунная недостаточность – дефект синтеза антител) у взрослых в абсолютном большинстве случаев проявляется в возрасте 30–40 лет и старше

Направление в медицине, занимающееся первичными иммунодефицитами, достаточно молодое и стремительно развивающееся. В 90-е годы прошлого века было известно около 20 форм первичных иммунодефицитов, а сегодня мы знаем порядка 400 форм и 450 генетических дефектов, их обуславливающих.

Это связано с бурным развитием молекулярной генетики, которая позволяет верифицировать генетический диагноз. Бывает, что за одинаковым клиническим фенотипом скрываются мутации в разных генах. Встречается и обратная ситуация: одинаковая мутация в семье, а все ее члены болеют по-разному. У одного она проявляется в виде инфекций, у другого – в виде иммунной дисрегуляции с совсем другими симптомами.

Разнообразие симптомов, редкость этой патологии, низкая осведомленность и низкая настороженность врачей приводят к тому, что такие пациенты очень плохо выявляются, годами живут с другими диагнозами. В России среднее время от появления симптомов до постановки диагноза приблизительно составляет 17 лет. Но это среднее, то есть у кого-то может быть и 30, и 40 лет.

Частые заблуждения врачей относительно первичных иммунодефицитов

Итак, первое, что нужно помнить врачам, – несмотря на то что это генетически детерминированные заболевания, они могут дебютировать в любом возрасте. И второе – первичные иммунодефициты не всегда проявляются в виде инфекций.

Третий момент, на котором хочется еще заострить внимание. Принято считать, что у пациентов с первичным иммунодефицитом всегда плохой прогноз. Это не так. Особенно для взрослых характерны такие формы первичных иммунодефицитов, что если их вовремя диагностировать и правильно лечить, то эти люди могут жить, работать, они интеллектуально сохранны и, в общем, могут иметь среднюю продолжительность жизни в популяции. К сожалению, врач-иммунолог – скорее последний, а не первый в той череде врачей, к которым попадают эти пациенты. Терапевт, пульмонолог, оториноларинголог, гематолог, фтизиатр, гастроэнтеролог – процесс перехода от одного врача к другому занимает десятки лет, и когда пациент наконец оказывается у иммунолога, у него уже развиваются необратимые структурные изменения в органах, такие как бронхоэктазы, опухоли и т. п. И хотя мы начинаем всю необходимую терапию, осложнения обратному развитию не поддаются. Поэтому качество жизни и прогноз для наших пациентов зависят

от врачей смежных специальностей, их осведомленности и настороженности к этой группе заболеваний.

В-четвертых, многие врачи ошибочно полагают, что раз у наших пациентов есть генетические дефекты, то у них обязательно будут больные дети. В принципе, если генетический дефект нам известен, с помощью своевременной генетической диагностики и генетического консультирования можно предотвратить рождение больного ребенка, с большой вероятностью родить здоровых детей и жить долго и счастливо.

Пятый момент касается большого заблуждения врачей относительно постановки диагноза «первичный иммунодефицит». Считается, что это очень сложно, поэтому врачи и пропускают таких пациентов. Но в большинстве случаев рутинные обследования позволяют, по крайней мере у взрослых, заподозрить такой диагноз. Как уже было сказано, наиболее частой формой первичных иммунодефицитов у взрослых является нарушение синтеза антител, при котором пациент в ответ на инфекцию или вакцинацию не может выработать специфические иммуноглобулины. Простейший анализ на уровень общего белка выявляет его снижение за счет низкого уровня гамма-фракции (иммуноглобулинов). Поэтому при снижении уровня общего белка целесообразно оценить гамма-фракцию (также рутинный дешевый анализ), и если она низкая, сделать анализ на иммуноглобулины A, M, G. Этот анализ также недорогой, доступен в любой лаборатории, и его достаточно, чтобы по крайней мере заподозрить заболевание. Форму иммунодефицита, тонкости терапии будет определять иммунолог, но любой специалист на основании этого теста может выделить из группы часто или атипично болеющих пациентов человека с подозрением на первичный иммунодефицит и отправить его в профильное учреждение для уточнения диагноза и тактики терапии.

Форму иммунодефицита, тонкости терапии будет определять иммунолог, но любой специалист на основании этого теста может выделить из группы часто или атипично болеющих пациентов человека с подозрением на первичный иммунодефицит и отправить его в профильное учреждение для уточнения диагноза и тактики терапии

Настораживающие признаки

Какие клинические проявления у взрослых с учетом их разнообразия должны насторожить врача и дать повод задуматься о наличии первичного иммунодефицита?

Мы уже упоминали, что первичный иммунодефицит не равен инфекции. Международным сообществом даже принят термин «врожденные ошибки иммунитета», чтобы подчеркнуть, что это не всегда дефицит. В ряде случаев, наоборот, белки приобретают новые функции, что проявляется симптомами иммунной дисрегуляции. Тем не менее инфекционные проявления присущи большинству наших взрослых пациентов – не столько тяжелые, сколько торпидные к терапии инфекции, рецидивирующие, как правило, затрагивающие ЛОР-органы и легкие: повторные синуситы, бронхиты, пневмонии, плохо поддающиеся лечению. Это первый маркер возможного первичного иммунодефицита у пациента. И прямое показание к анализу на иммуноглобулины.

Второй маркер – это диарея. Практически каждый второй наш пациент имеет стойкую или транзиторную диарею. В ряде случаев диарея возникает эпизодически, продолжается дольше, чем у условно здорового пациента. Иногда симптом выходит на первый план, синусит не так сильно беспокоит пациента, как выраженная диарея. Проблема в том, что, когда пациент приходит к гастроэнтерологу, он рассказывает про диарею, но не упоминает про синусит, и наоборот, ЛОР-врач ничего не знает про диарею. Никто не связывает воедино эти жалобы, поэтому, если ваш пациент плохо отвечает на терапию, есть смысл спросить его, а нет ли у него каких-то других симптомов.

Третий маркер – это так называемая патологическая лимфопролиферация. У пациента увеличиваются лимфоузлы, увеличивается селезенка, появляются интерстициальные изменения в легких, и это не находит никакого другого объяснения. Пациент обращается к гематологу, фтизиатру, ничего не обнаруживается, и он живет с большой селезенкой длительный период времени (в ряде случаев – десятилетия), пока не присоединятся инфекции. Поэтому патологическая лимфопролиферация при отсутствии других очевидных причин – это тоже повод отправить пациента к иммунологу, особенно если это сочетается с диареей и/или рецидивирующими инфекциями синопульмонального тракта.

Аутоиммунные проявления первичных иммунодефицитов у взрослых включают все виды аутоиммунной патологии. Наиболее часто у взрослых встречаются цитопении: тромбоцитопения, гемолитическая анемия, иногда их сочетание. В ряде случаев этот симптом возникает еще до того, как начинаются инфекционные проявления. В течение длительного времени это может быть не только первым, но и единственным симптомом первичного иммунодефицита. У ребенка или взрослого развивается тромбоцитопенический криз, и это рассматривается как идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. В дальнейшем присоединяется диарея или рецидивирующие инфекции, что является сигналом для того, чтобы проконсультироваться с иммунологом, потому что все это звенья одной цепи первичного иммунодефицита.

Проявления первичных иммунодефицитов в виде опухолей в основном касаются опухолей лимфоидной ткани, потому что нарушается созревание и взаимодействие именно этих клеток. Лимфомы могут быть как дебютом заболевания, так и осложнением уже имеющегося первичного иммунодефицита. Нередко сложно провести дифференциальный диагноз между первичным иммунодефицитом, который начался с лимфомы, и вторичным иммунодефицитом, развившимся на фоне иммуносупрессивной терапии, которую пациент получает у гематолога по поводу лимфомы. Но если пациент с лимфомой рассказывает, что у него были повторные пневмонии, или в течение нескольких лет была увеличена селезенка, или были тромбоцитопенические кризы, то, скорее всего, его лимфома – проявление первичного иммунодефицита. Такому пациенту необходимо генетическое обследование, чтобы подтвердить или исключить диагноз «первичный иммунодефицит».

Это очень важно, поскольку, несмотря на схожесть клинических проявлений первичных и вторичных иммунодефицитов в виде вялотекущих инфекций, плохо поддающихся лечению, терапия первичных иммунодефицитов проводится пожизненно. Вторичные иммунодефициты, как правило, транзиторны, они проходят после окончания иммуносупрессивной терапии, синтез иммуноглобулинов восстанавливается, и иммунолог хотя и проводит необходимое лечение, чтобы поддержать пациента, но только в течение определенного времени.

Подводя итог по диагностике, хочется еще добавить, что в связи с уже описанной многогранностью клинической картины первичных иммунодефицитов у иммунологов есть так называемые настораживающие признаки. Тест на выявление данных признаков доступен в интернете и включает 12 пунктов (они также опубликованы в данном номере «Вестника аллерголога-иммунолога на с. 5). Если пациент отмечает у себя хотя бы два из 12 пунктов, то у него с большой вероятностью можно заподозрить первичный иммунодефицит. В этом случае необходимо обратиться к иммунологу для дальнейшего обследования.

Несмотря на схожесть клинических проявлений первичных и вторичных иммунодефицитов в виде вялотекущих инфекций, плохо поддающихся лечению, терапия первичных иммунодефицитов проводится пожизненно. Вторичные иммунодефициты, как правило, транзиторны, они проходят после окончания иммуносупрессивной терапии, синтез иммуноглобулинов восстанавливается, и иммунолог хотя и проводит необходимое лечение, чтобы поддержать пациента, но только в течение определенного времени

О генетической диагностике

Еще несколько слов о генетической диагностике. В подавляющем большинстве случаев диагноз «первичный иммунодефицит» ставится на основании клинической картины и лабораторных показателей. Генетическое исследование стоит дорого, его обычно вынужден оплачивать сам пациент. Существуют благотворительные фонды, в частности фонд «Подсолнух», который много лет поддерживает взрослых и детей с первичными иммунодефицитами, в том числе и в отношении генетического обследования, но все равно средств фонда не хватает для того, чтобы помочь всем пациентам.

Тем не менее, если есть возможность, мы рекомендуем всем пациентам пройти генетическую верификацию формы иммунодефицита. Шанс найти мутацию, например, при нарушении синтеза антител составляет 15–20%, но если ее находят, то это дает возможность генетического консультирования для рождения здорового ребенка, позволяет лучше понимать прогноз, а также в ряде случаев определение мутации дает иммунологам возможность таргетной терапии, которая позволяет максимально эффективно контролировать осложнения.

Надо отметить, что наше лечение часто не опирается на генетическую форму иммунодефицита. Существуют так называемые неуточненные формы первичных иммунодефицитов. Бывает, что обнаруженная при генетической диагностике мутация еще не описана, и неясно, насколько она связана с клиническими проявлениями. Провести функциональные тесты для верификации патогенности мутации не всегда возможно и, как правило, требует международного сотрудничества. Иногда на подобную верификацию уходят годы, а в итоге описывается новая форма первичного иммунодефицита. Но все же определение генетической формы иммунодефицита помогает нам определить тактику лечения, сформулировать прогноз течения болезни, поэтому генетическая диагностика является очень важной.

О клинических рекомендациях

Существуют ли клинические рекомендации по первичным иммунодефицитам? На сегодняшний день есть клинические рекомендации по нарушению синтеза антител. Российская Ассоциация Аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), а также Национальная Ассоциация Экспертов в области Иммунодефицитов (НАЭПИД) разрабатывают рекомендации и по некоторым другим формам. Сложность заключается в том, что препараты, которыми иммунологи лечат первичные иммунодефициты, зачастую не имеют в своих инструкциях таких показаний, а значит, это терапия off-label. Клинические рекомендации не в силах изменить инструкцию к препарату, таким образом, назначение препаратов не по официальным показаниям – это всегда превышение врачом своих полномочий.

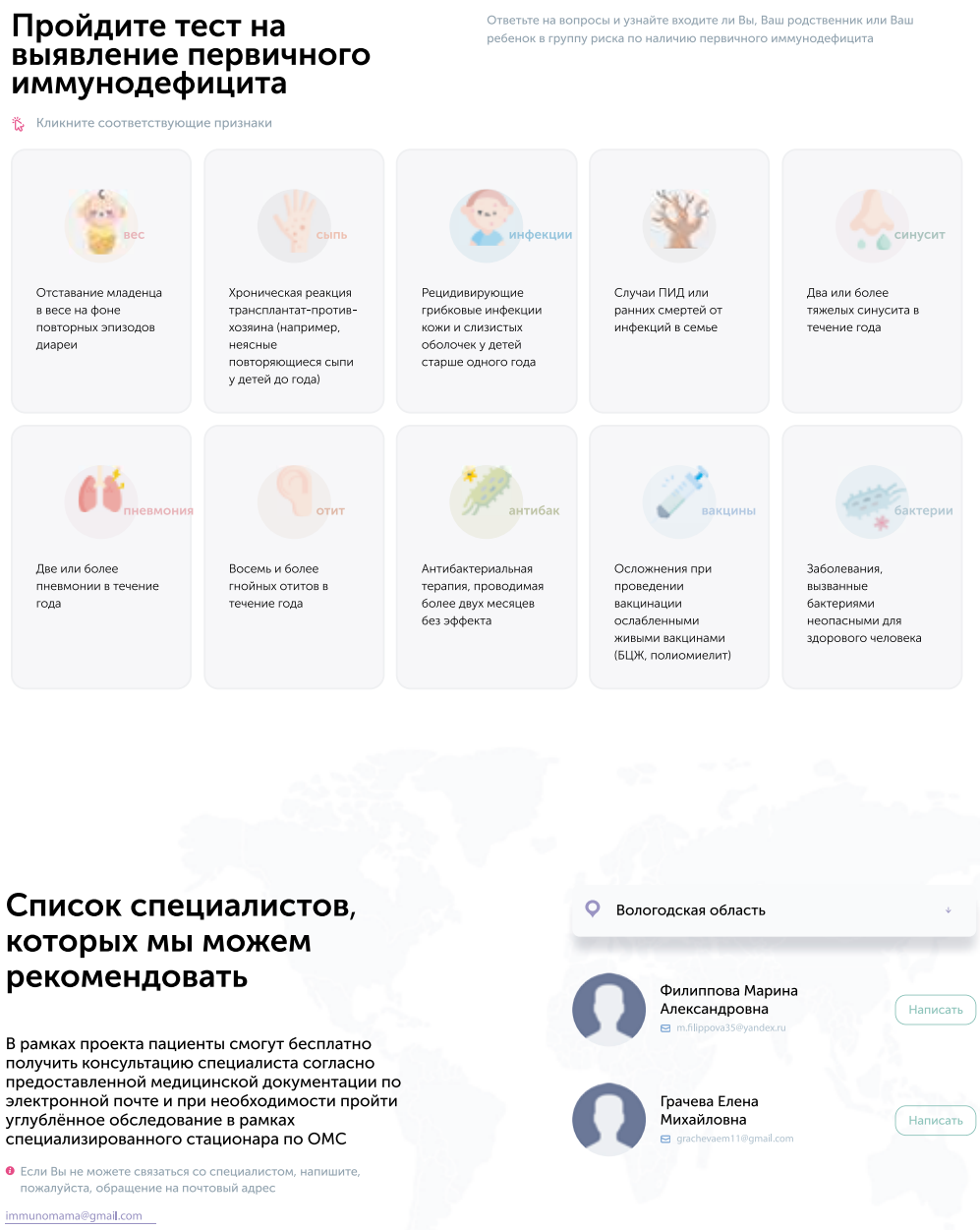
Где можно получить консультацию?

Референсным центром в России по ведению взрослых пациентов с первичными иммунодефицитами является Институт иммунологии (ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России). Еще 15 лет назад у нас было всего около 50 таких пациентов, а сейчас их уже около 500 человек. К счастью, в настоящее время появляются также специалисты и во многих регионах. Так, в Москве можно получить помощь в ГБУЗ Городская клиническая больница № 52, в медицинском центре Института Пастера в Санкт-Петербурге, есть центры в Челябинске, Екатеринбурге, Ростове, Новосибирске и многих других городах. Контакт региональных специалистов в области первичных иммунодефицитов можно найти на сайте immunomama.ru. Данный ресурс может быть использован не только для поиска специалиста и референсного центра, но и может быть полезен врачам смежных специальностей и их пациентам. На сайте размещен тест на выявление настораживающих признаков первичного иммунодефицита, при выявлении двух настораживающих признаков по результатам теста можно получить бесплатную 15-минутную экспресс-консультацию эксперта федерального центра, которая в скрининговом режиме позволяет понять, нужно ли отправлять пациента на углубленное иммунологическое обследование.

О лечении первичных иммунодефицитов

Итак, диагноз «первичный иммунодефицит» установлен и выделена его конкретная форма у данного пациента. Каждая форма имеет свои особенности течения и свой алгоритм лечения, поэтому не все методы лечения, о которых пойдет речь, обязательно понадобятся каждому пациенту. Кроме того, даже у одной и той же формы могут быть различные клинические проявления. Например, общая вариабельная иммунная недостаточность, когда у пациента нарушен синтез антител, может выражаться инфекционными проявлениями, а может – признаками иммунной дисрегуляции. В этом случае потребуется различная дополнительная терапия. То есть выбор лечения зависит от формы иммунодефицита и тех осложнений, которые есть на сегодняшний день у пациента. Сопутствующие патологии – сахарный диабет, гипотиреоз, артериальная гипертензия и т. д. – также вносят коррективы в лечение.

Основным лечением тяжелых форм первичных иммунодефицитов является трансплантация гемопоэтических клеток. Своевременно сделанная трансплантация дает



Тест на сайте immunomama.ru

пациенту шанс на полное выздоровление. В России трансплантация для взрослых пациентов не налажена, да и во всем мире опыт трансплантации взрослых пациентов с первичными иммунодефицитами небольшой. Кроме организационных вопросов, проблемой у лиц старше 18 лет является большое количество накопленных осложнений. В этом случае риск гибели пациента при трансплантации очень высок и принятие решения всегда сложно как для врача, так и для пациента. Активное развитие в последние годы приобрела и генная терапия, но для нас это пока вопросы будущего, надеемся, ближайшего. Все остальное лечение по сути симптоматическое.

Основная линия терапии для большинства форм первичных иммунодефицитов у взрослых – это заместительная терапия иммуноглобулинами. В нашем распоряжении имеются разные формы иммуноглобулинов: внутривенные и подкожные, 5 и 10%, и они требуются большому количеству пациентов. Приблизительно 90% пациентов с инфекционными проявлениями среди взрослых больных требуют назначения заместительной терапии иммуноглобулинами. Показанием к назначению иммуноглобулинов является либо снижение общего синтеза антител, либо снижение качества иммуноглобулинов, например гипер-IgE-синдром, при котором синтез иммуноглобулинов происходит, но они не защищают от бактериальных инфекций. И тогда, несмотря на нормальный уровень иммуноглобулинов в крови, таким пациентам назначается ежемесячное введение иммуноглобулинов, которое контролирует очаги инфекции, улучшает общее состояние пациента и т. д.

фицитов, при которых пациент планово получает ее пожизненно. Но и курсы в момент острых инфекций у наших пациентов всегда длительнее, в среднем составляют от 15 до 30 дней.

Бывают ситуации, когда пациент с первичным иммунодефицитом нуждается в противотуберкулезных препаратах или противогрибковых средствах. В зависимости от формы иммунодефицита, пациенты могут быть склонны к вирусным инфекциям, к микобактериальной инфекции, к грибковым заболеваниям, и терапия выбирается исходя из того, с какой именно формой первичного иммунодефицита мы имеем дело.

Длительность курса антибактериальной/противовирусной терапии иногда зависит от адекватности терапии иммуноглобулинами. Пока пациент не имеет целевого уровня претрансфузионного IgG, ему требуются более длительные курсы антибактериальных препаратов. То есть продолжительность курсов всегда индивидуальная и зависит от особенностей течения иммунодефицита у пациента.

Если у пациента с первичным иммунодефицитом имеются симптомы дисрегуляции, (патологическая лимфопролиферация, гранулематозные изменения в органах, цитопении, ВЗК-подобные состояния и др.), мы используем иммуносупрессивную терапию. К ней относятся глюкокортикостероиды, цитостатики и таргетная терапия. Пациентам с первичными иммунодефицитами приходится назначать данный вид лечения off-label. В инструкции к глюкокортикостероидам, цитостатикам и моноклональным антителам первичные иммунодефициты указаны как противопоказание к применению.

Основные правила заместительной терапии иммуноглобулинами – регулярность и адекватность дозы

Основные правила заместительной терапии иммуноглобулинами – регулярность и адекватность дозы. Для большинства наших пациентов данный вид лечения является пожизненным.

Следующее направление терапии – антибактериальная терапия. Есть формы иммунодефицитов, при которых пациент планово получает ее пожизненно. Но данные препараты необходимы для пациентов с проявлениями иммунной дисрегуляции. Многоцентровых рандомизированных исследований по использованию данных видов лечения у пациентов с первичными иммунодефицитами нет, мы можем опираться только на опыт наших коллег. Поэтому для назначения данного лечения необходим протокол врачебной комиссии, хотя и она не защищает врача при применении препарата off-label. Однако данный вид терапии назначается по жизненным показаниям и способен улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных, поэтому каждый день мы вынуждены брать на себя такую ответственность.

Назначение иммуносупрессивной терапии может увеличить риск инфекционных проявлений и других осложнений, необходимо это предвидеть и профилактировать. Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, нуждаются в более тщательном мониторировании.

К сожалению, риск развития злокачественных новообразований, в первую очередь лимфомы, во много раз выше у пациентов с первичным иммунодефицитом. В этом случае пациент будет получать полихимиотерапию. Если пациент с первичным иммунодефицитом нуждается в терапии сопутствующих заболеваний, то фармакологическая поддержка такого пациента становится еще более сложной

Суммируя все вышесказанное: мы имеем четыре блока терапии – антибактериальную/противовирусную/противогрибковую, иммуноглобулины, глюкокортикостероиды, цитостатики и моноклональные антитела – и в зависимости от формы первичного иммунодефицита мы их комбинируем. В дополнение к этим блокам проводится симптоматическая терапия осложнений и имеющихся соматических заболеваний. Пациента с первичным иммунодефицитом, как правило, вместе с иммунологом ведут несколько специалистов в зависимости от формы и осложнений заболевания: терапевт, гастроэнтеролог, гематолог, онколог, хирург и т. д.

Очень часто основным врачом, который ведет пациента с первичным иммунодефицитом, является участковый терапевт или педиатр (в детском возрасте). Специалисты референсных центров находятся на связи с региональными врачами для обсуждения сложностей, возникающих в процессе ведения. При необходимости для коррекции терапии пациент может быть госпитализирован в референсные центры, в том числе в Институт иммунологии. Бывает, что пациент становится более тяжелым, нуждается в помощи хирурга, гематолога, других специалистов, тогда, как правило, он попадает в многопрофильную клинику, а вопросы лечения решаются в рамках телемедицинских консилиумов. Чем более тяжелое течение иммунодефицита, тем более пациент нуждается в многопрофильном подходе к лечению.

На сегодняшний день в Российском регистре содержится более 4000 человек с первичными иммунодефицитами, из них около 40% лиц старше 18 лет. Очевидно, что с каждым годом их будет становиться больше. Взрослых больных мы не можем вылечить от первичного иммунодефицита, но мы можем подобрать такое лечение, при котором пациент живет, работает, рожает здоровых детей, и в целом качество его жизни не отличается от других людей. Возможно, с усовершенствованием трансплантации и внедрением генно-инженерной терапии в ближайшее время ситуация изменится кардинально. ■

Взрослых больных мы не можем вылечить от первичного иммунодефицита, но мы можем подобрать такое лечение, при котором пациент живет, работает, рожает здоровых детей, и в целом качество его жизни не отличается от других людей

НАСТОРАЖИВАЮЩИЕ ПРИЗНАКИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Разработано НАЭПИД совместно с Благотворительным Фондом «ПОДСОЛНУХ»

НАЭПИД: noepid.ru, pidrussia@gmail.com, +7 495 221 6640
Регистр пациентов с ПИД: naepid-reg.ru

БФ «ПОДСОЛНУХ»: 8 800 500 6335
fondpodsolnuh.ru, propid.ru

СЕМЕЙНЫЙ АНАМНЕЗ

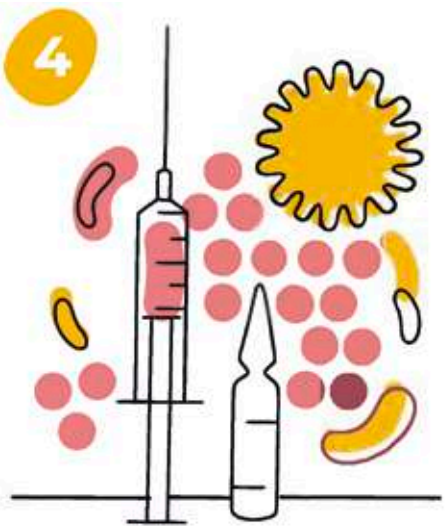
Наличие диагноза «первичный иммунодефицит» у родственников любого возраста или смерть детей от тяжелой инфекции.

ЧАСТЫЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Например, в течение года:
- восемь или более гнойных отитов;
- два или более тяжелых синусита;
- две или более пневмонии.

ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Например:
- антибактериальная терапия, проводимая более двух месяцев без эффекта;
- рецидивирующие глубокие абсцессы кожи и мягких тканей;
- две или более генерализованные инфекции;
- инфекции с формированием морфологических дефектов легких.



ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ

Например:
- осложнения при вакцинации ослабленными живыми вакцинами (БЦЖ, полиомиелит);
- упорная кандидозная инфекция кожи и слизистых у детей старше одного года жизни;
- повторная системная инфекция, вызванная атипичными микобактериями.

ТЯЖЕЛЫЕ/АТИПИЧНЫЕ КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ОТЕКИ

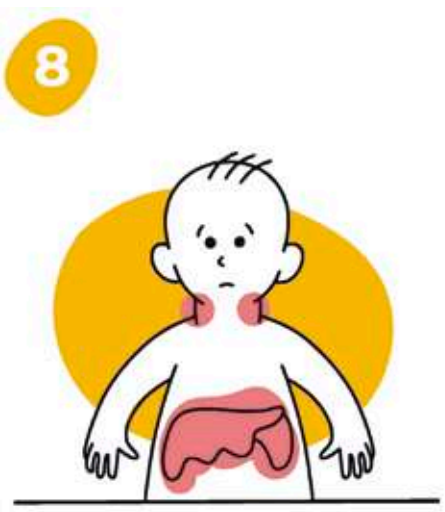
Например:
- эритродермия;
- тяжелый дерматит;
- повторные эпизоды крапивницы / полиморфной эритемы без ответа на антигистаминные препараты и стероиды;
- отеки различной локализации без ответа на антигистаминные препараты и стероиды.

ВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ КИШЕЧНИКА С РАННИМ НАЧАЛОМ И/ИЛИ ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ

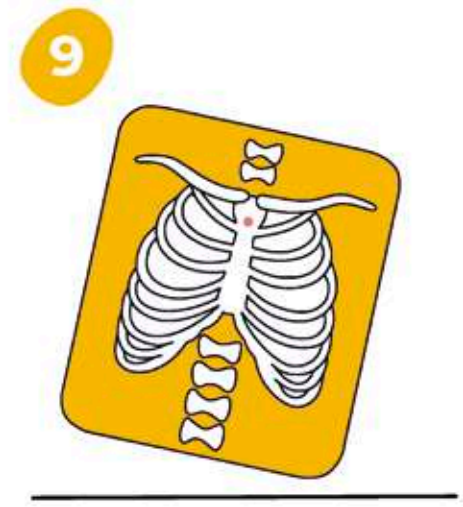
С отсутствием ответа на стандартную терапию, в том числе приводящее к потере веса.

СНИЖЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ

Тромбоцитопения / лейкопения / лимфопения / нейтропения и их сочетание.



ДЛИТЕЛЬНОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ ЛИМФОУЗЛОВ, ПЕЧЕНИ, СЕЛЕЗЕНКИ



ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ УМЕНЬШЕНИЕ РАЗМЕРОВ ТИМУСА, ЛИМФОУЗЛОВ И МИНДАЛИН У ДЕТЕЙ

По рентгенологическим данным или выявленное в процессе хирургической операции.

ПОВТОРНЫЕ ЭПИЗОДЫ ЛИХОРАДКИ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ЛАБОРАТОРНЫХ АНАЛИЗАХ, БЕЗ ПРИЗНАКОВ ИНФЕКЦИЙ

СОЧЕТАНИЕ НЕСКОЛЬКИХ АУТОИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ, ВКЛЮЧАЯ ЭНДОКРИНОПАТИИ

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ЛИЦА

Например:
- микроцефалия;
- расщелина твердого и мягкого неба.

Сложный диагноз: диагностика и лечение первичных иммунодефицитов у детей

***Юлия Александровна Родина**, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог, старший научный сотрудник отдела оптимизации лечения иммунодефицитов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России*

Командная работа

Первичные иммунодефициты, как многим известно, – это генетически обусловленные заболевания. В результате генетической поломки происходит стойкое нарушение функции того или иного звена иммунитета. Ведущим проявлением такой поломки у пациента являются инфекционные осложнения. Происходит также развитие аутоиммунных заболеваний, и высок риск развития онкологических осложнений. Сегодня известно около 500 различных молекулярно-генетических дефектов, ответственных за развитие первичного иммунодефицита.

Первичный иммунодефицит – это сложный диагноз ввиду разнородности его проявлений. У нас нет единого стандарта обследования или так называемого «золотого теста», который бы нам очень быстро помог поставить диагноз. Это всегда командная работа, высокая настороженность в отношении возможного первичного иммунодефицита у докторов разных специальностей, включая и неонатологов, и инфекционистов (с учетом огромного процента инфекционных осложнений), и врачей более редких специальностей, например эндокринологов (потому что часть пациентов имеет эндокринопатии), и узкопрофильных гастроэнтерологических специалистов – потому что практически до 50% пациентов имеют гастроэнтерологическую симптоматику на различных этапах заболевания. Например, ранний дебют язвенного колита или болезни Крона или отсутствие ответа на стандартную терапию является прямым показанием для исключения первичного иммунодефицита у таких пациентов.

Высокую настороженность должны проявлять и фтизиатры – одним из инфекционных осложнений, которым страдают пациенты с первичными иммунодефицитами, являются оппортунистические инфекции, то есть те инфекции, которые не приводят к развитию инфекционного заболевания у иммунокомпетентных лиц.

Первичный иммунодефицит может проявляться в виде тяжелого течения цитомегаловирусной инфекции с мультиорганным поражением вплоть до полной потери функции (например, мы наблюдали пациентов с потерей зрения вследствие тотального поражения сетчатки ввиду тяжелого цитомегаловирусного хореоретинита), с поражением головного мозга и любых других органов.

В буквальном смысле слова бичом для пациентов с первичным иммунодефицитом является поствакцинальный микобактериоз. Конечно, туберкулез – это тяжелая и актуальная инфекция, особенно в нашей стране. И национальный календарь вакцинации составлен так, чтобы охватить всех новорожденных прививкой против туберкулеза. Но у пациентов с первичным иммунодефицитом эта прививка приводит к развитию БЦЖ-инфекции – как ее локальных форм (то есть изменения только в месте постановки БЦЖ), так и генерализованных форм с мультиорганными поражениями. Например, в группе пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью, характеризующейся практически полным отсутствием функции иммунитета и самым тяжелым течением, отмечается до 50% развития БЦЖ-инфекции различной степени тяжести. Это очень трудноизлечимая инфекция, пациенту требуется интенсивная и очень длительная противомикобактериальная терапия, включающая от трех до пяти противомикобактериальных компонентов. Это усугубляет здоровье пациента и, конечно, ухудшает его качество жизни и прогнозы на дальнейшее лечение, в том числе если мы говорим о радикальных методах терапии, а именно о трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Родина Юлия Александровна

Следовательно, нет такого специалиста, для которого информация о первичных иммунодефицитах была бы неактуальна. Практически каждый врач имеет вероятность встретиться с пациентом с первичным иммунодефицитом в своей практике.

В регистре первичных иммунодефицитных состояний содержится более 4000 пациентов, примерно две трети составляют дети и одну треть взрослые. Среди детского населения основную часть составляют дети среднего возраста, летальность в этой группе 7%. Это очень высокий процент, и в основном гибнут пациенты первого года жизни с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью. Как ясно из названия, это самая тяжелая форма первичного иммунодефицита. По данным регистра, медианный возраст постановки диагноза составляет шесть месяцев. К сожалению, это слишком поздно. Диагноз надо устанавливать с рождения, тогда радикальное лечение – в данном случае есть абсолютные показания к трансплантации костного мозга – оказывается эффективным и выживаемость приближается к 100%. И мы очень надеемся, что внедрение в клиническую практику неонатального скрининга в нашей стране кардинально изменит ситуацию и решит проблему ранней диагностики первичных иммунодефицитов.

Подходы к диагностике

Кто и как может заподозрить первичный иммунодефицит? По данным регистра, некоторые пациенты идут к своему диагнозу не дни и месяцы, а годы, переходят во взрослую жизнь, так не получив диагноза «первичный иммунодефицит» в детстве. Здесь необходима не только работа врачей разных специальностей, но и родителей в тесной связке с ними. Двенадцать настораживающих признаков первичного иммунодефицита доступны на многих ресурсах в интернете и опубликованы на с. 5. Количество тяжелых инфекций, интенсивность противоинфекционной терапии, особенности скелета, например наличие аномалий лицевого черепа, ранние дебюты воспалительных заболеваний кишечника – вот некоторые из признаков, которые могут натолкнуть родителей на мысль об иммунодефиците. Это очень важно – родители живут рядом с ребенком, проводят с ним гораздо больше времени, чем располагает специалист на консультативном приеме. И действительно, сейчас все чаще именно родители самостоятельно обращаются за консультацией иммунолога.

К сожалению, золотого стандарта обследования, который позволил бы быстро поставить диагноз, нет, но существует этапность обследования. Мы начинаем со сбора анамнеза, обращая внимание даже не столько на течение беременности, сколько делая акцент на отягощенности семейного анамнеза: были ли случаи гибели младенцев в раннем возрасте, случаи тяжелого течения инфекций, аутоиммунных заболеваний. Нет ли в данной конкретной семье диагноза «первичный иммунодефицит» у старшего ребенка, у мамы или у папы. Как бы парадоксально это ни звучало, в семье привыкают, что у кого-то из близких есть иммунодефицит, и могут об этом не упомянуть. На основании этой информации можно наметить предполагаемое дальнейшее иммунологическое обследование и очертить круг подозреваемых дефектов в иммунной системе.

Второй важный момент – клиническая симптоматика. Она вариабельна в зависимости от того или иного дефекта или группы дефектов в иммунном ответе. Но, безусловно, учитывается процент инфекционных осложнений и их тяжесть, наличие аутоиммунных заболеваний. Часто в анамнезе у пациента можно встретить ревматоидный артрит и ливедо-васкулит, системную красную волчанку, воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунный тиреоидит. Мы понимаем, что это не отдельные заболевания, а дефект одного механизма, который привел к мультиаутоиммунному настрою организма и мультиорганному повреждению.

Еще одна важная составляющая клинической картины – онкологические осложнения. Например, при синдроме Неймегена – первичном иммунодефиците с комбинированным иммунологическим дефектом и фенотипическими особенностями, а именно микроцефалией, – онкологические осложнения составляют более 60%. Около половины таких пациентов попадают к иммунологу уже после пролеченного того или иного онкологического заболевания.

Онкогематологи и онкологи нашего центра и дружественных крупных центров уже имеют высокую настороженность в отношении первичного иммунодефицита. Нетипичное, неклассическое онкологическое заболевание, например нехарактерный для детского возраста вариант лимфомы, тяжелые осложнения на фоне стандартной для конкретного онкологического заболевания полихимиотерапии обязательно требуют консультации иммунолога. Что даст пациенту с онкологией выявление подлежащего иммунодефицита? Конечно, лечение его онкологического заболевания будет продолжено, но появится почва для последующей терапии, направленной не на конкретную онкологическую патологию, а на болезнь, которая ее вызвала, повод задуматься о показаниях к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Дальнейшие диагностические действия – общий клинический анализ крови. У части пациентов обнаруживается тромбоцитопения, например при синдроме Вискотта–Олдрича – комбинированном иммунодефиците с тромбоцитопенией и дерматитом. Такие дети имеют тромбоцитопению с рождения, но и у них проходят не годы, но месяцы до постановки диагноза, хотя дебют заболевания очень ранний.

Золотого стандарта обследования, который позволил бы быстро поставить диагноз, нет, но существует этапность обследования

Следующий этап – так называемый короткий иммунологический скрининг: специфические тесты, иммунофенотипирование лимфоцитов, определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов. Это первая, так скажем, отсечка, в дальнейшем нужна консультация специалиста и узконаправленные специфические тесты в зависимости от того, в каком звене иммунной системы мы подозреваем нарушения. Распространенным современным тестом также является определение TREC и KREC. TREC – это маркеры нормального созревания Т-лимфоцитов, а KREC – маркеры нормального созревания В-лимфоцитов. Эти достаточно простые тесты лежат в основе неонатального скрининга. Очень многие специалисты, не иммунологи, уже освоили практику применения этих тестов, что заметно облегчает выделение группы риска пациентов с первичными иммунодефицитами.

Следующий этап диагностики – венец верификации диагноза «первичный иммунодефицит» – генетическая диагностика. Иммунологи тесно сотрудничают с генетиками, используя все имеющиеся методы генетической диагностики. Сегодня нам известен небольшой перечень конкретных генов, когда после проведения функциональной диагностики мы практически уверены в наличии того или иного дефекта. В этом случае мы используем классический метод секвенирования по Сэнгеру. В большинстве же оставшихся случаев мы используем таргетное панельное секвенирование, где представлены практически все известные гены, ответственные за первичный иммунодефицит, а также полноэкзомное и полное геномное секвенирование. Поскольку часть первичных иммунодефицитов характеризуется хромосомными аномалиями и хромосомными аберрациями, мы активно используем и хромосомный микроматричный анализ в молекулярно-генетической диагностике.

Что нам дает генетическое исследование? Прежде всего, мы получаем собственно диагноз, понимание того, в каком именно звене иммунитета произошла ошибка. С точки зрения пациента, мы получаем прогноз о тяжести течения заболевания, методах лечения и, главное, о необходимости радикальной терапии – трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Верифицированный генетический диагноз важен и для семьи пациента, потому что другие члены семьи могут иметь такую же мутацию и им необходимо обследование. Надо сказать, что тяжесть течения первичного иммунодефицита у членов одной семьи может отличаться: у одного может быть бессимптомное носительство мутации, а у другого болезнь проявляется с первых дней жизни и дает все показания к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Генетический диагноз важен и для других родственников по линии мамы, потому что есть Х-сцепленные иммунодефициты, при которых женщины являются носителями, а болезнь проявляется у мальчиков в 50 % случаев.

Диагноз «первичный иммунодефицит» ставится не только по результатам генетического обследования, а по совокупности клинической симптоматики, иммунологических нарушений, отягощенного семейного анамнеза

Зная о генетическом дефекте, мы можем в ряде случаев прибегнуть к пренатальной диагностике на ранних стадиях развития плода и таким образом помочь семье родить здорового ребенка.

Прежде чем перейти к следующему этапу, я бы еще раз хотела подчеркнуть, что в ряде случаев мы не можем генетически верифицировать первичный иммунодефицит. Это связано с тем, что существуют так называемые труднодоступные для имеющихся методов диагностики участки гена. Есть новые, неизвестные нам пока мутации, и мы просто не знаем, что искать. Диагноз «первичный иммунодефицит» ставится не только по результатам генетического обследования, а по совокупности клинической симптоматики, иммунологических нарушений, отягощенного семейного анамнеза. Если мы получили отрицательный результат генетической диагностики, это не значит, что диагноз «первичный иммунодефицит» может быть снят.

Направления терапии

Вот перед нами пациент с первичным иммунодефицитом. Прежде всего надо понять и определить показания к радикальному методу лечения – трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Эта процедура помогает полностью заменить кроветворение пациента на донорское здоровое кроветворение и, как следствие, получить адекватную функцию лимфопоэза. Надо сказать, что только около 50 % пациентов с первичными иммунодефицитами имеют показания для трансплантации. В остальных случаях эта процедура неприменима. Например, при синдроме Луи-Бар – комбинированном первичном иммунодефиците – наблюдаются поражения других органов и систем, в частности центральной нервной системы. Трансплантация может помочь, но только с точки зрения работы иммунной системы, другие мультисистемные повреждения никуда не денутся. Поэтому для таких пациентов трансплантация как метод лечения не рассматривается. В группе аутовоспалительных заболеваний, которые также являются первичными иммунодефицитами, трансплантация применяется в единичных случаях при очень тяжелом течении и отсутствии ответа на препараты антицитокинового ряда и другие таргетные препараты.

Даже при наличии прямых показаний к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток надо учитывать, что пациент должен быть максимально соматически здоров к моменту ее проведения. Поэтому второе большое и комплексное направление лечения – симптоматическая иммуномодулирующая терапия. Ее цель – достижение контроля над осложнениями имеющегося первичного иммунодефицита. С учетом высокой частоты инфекционных осложнений важная роль отводится профилактической противоинфекционной терапии. В половине случаев первичных иммунодефицитов у пациента либо полностью отсутствует синтез сывороточных иммуноглобулинов, либо нарушено их качество. Поэтому пожизненная заместительная терапия иммуноглобулином человека – второе ключевое направление симптоматической терапии первичных иммунодефицитов.

До недавнего времени мы использовали в своей практике только препараты для внутривенного введения, но в мире уже более 10 лет активно применяют иммуноглобулин для подкожного введения. За последние два года в связи с пандемией COVID-19 образовался дефицит внутривенного иммуноглобулина, и эта ситуация ускорила возможности внедрения и использования в российской практике препаратов для подкожного введения у детей. Так, уже около 20 регионов получили первые поставки препарата «Кьютаквиг» (Cutaquig), формируются дальнейшие потребности на 2023 год. Обеспечением занимается Государственный благотворительный фонд «Круг добра».

Следующее важное направление симптоматической терапии – это иммуносупрессивные препараты, так как аутоиммунные осложнения встречаются довольно часто. Таргетные иммуносупрессанты позволяют выключить или исправить тот или иной иммунологический механизм в развитии аутоиммунного осложнения, не вовлекая целиком клетку-хозяина, а уж тем более клетки микроокружения, то есть с минимальной токсичностью для организма пациента.

В своей практике мы активно используем всю линейку антицитокиновых препаратов и другие генно-инженерные препараты, которые прицельно действуют на тот или иной цитокин, клеточные рецепторы Т- и В-лимфоцитов.

Сложность состоит в том, что это терапия off-label, и не только по возрасту, но и по показаниям. Надо сказать, что создавать лекарства для таких редких заболеваний, как первичные иммунодефициты, практически невозможно, поэтому в большинстве своем все, что используют иммунологи, заимствованное. Антицитокиновые препараты, разработанные и широко применяющиеся для лечения ревматоидных заболеваний, мы берем у ревматологов, другие лекарства – у онкогематологов, у других специалистов. Для того чтобы наши пациенты могли получать тот или иной препарат, собирается консилиум федерального центра Минздрава, и заключение консилиума о назначении препарата позволяет пациенту беспрепятственно продолжать лечение по месту жительства. Конкретно для этого пациента проводится и федеральная или региональная закупка препарата. Вся эта процедура отлажена, и у пациента всегда имеется на руках необходимый для получения препарата пакет документов.

Только около 50 % пациентов с первичными иммунодефицитами имеют показания для трансплантации. В остальных случаях эта процедура неприменима

Есть хорошие новости насчет таргетной терапии: проводятся разработки препаратов, основными показаниями к которым будут некоторые формы первичных иммунодефицитов. Конкретно сейчас для такого заболевания, как дефект PI3-дельта-киназы – комбинированный первичный иммунодефицит с активным лимфопролиферативным синдромом с различными аутоиммунными осложнениями, – разрабатывается таргетный ингибитор, подходящий буквально как ключ к замку к той молекуле, которая продуцируется избыточно. Такой препарат позволяет достичь полного контроля над заболеванием. Это очень важно, особенно для подростков и взрослых пациентов, ведь с возрастом эффективность и возможность применения трансплантации костного мозга уменьшаются. Поэтому таргетные иммунокорригирующие препараты обязательно найдут свою нишу и повысят качество жизни наших пациентов.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в нашей стране проводится абсолютно бесплатно, финансируется государством и относится к высокотехнологичной медицинской помощи. Растет количество центров, где открываются трансплантационные отделения с планируемым объемом трансплантаций у пациентов с первичными иммунодефицитами. Ведущими по объему выполненных трансплантаций являются наш Центр им. Дмитрия Рогачева, Российская детская клиническая больница в Москве, Центр гематологии им. Раисы Горбачевой в Санкт-Петербурге. Уже не первый год работает трансплантационный центр в Екатеринбурге, и несколько пациентов с первичными иммунодефицитами были там трансплантированы. Открылись отделения трансплантации в Краснодаре, в Казани. Планируется открытие отделений в Ростове и в ряде других регионов. Мы стоим на пороге неонатального скрининга, который позволит нам улучшить диагностику с первых дней жизни. Предположительно у нас появится около 200 новых пациентов, большая часть из которых будут обладать тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью. Для спасения таких пациентов требуется безотлагательная трансплантация, поэтому открытие новых трансплантационных центров крайне важно.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток – это не операция, это специальная обработка и заготовка стволовых клеток путем либо периферической сортировки, то есть из периферической вены, либо, в части случаев, с забором костного мозга путем инъекции в подвздошную кость. Внешне это выглядит как более густая и вязкая кровь. Донорами могут быть родные братья и сестры, родители, могут быть и неродственные доноры. Существует как российский регистр, активно развивающийся, так и, соответственно, международные регистры, базами которых пользуются все имеющиеся в Российской Федерации трансплантационные центры.

Полученный препарат крови непосредственно переливают пациенту. Перед трансплантацией необходим курс интенсивной химиотерапии, чтобы уничтожить имеющееся кроветворение, получить территорию для новых стволовых клеток, чтобы они могли спокойно развиваться и размножаться.

Как я уже говорила, у детей результаты трансплантации очень позитивные: общая выживаемость после этого лечения достигает 95 % и выше. У взрослых есть нюансы, связанные с возрастными особенностями человека и с тяжестью уже на тот момент имеющихся осложнений первичного иммунодефицита. Но в общем трансплантационные технологии не стоят на месте и развиваются.

Перспективное направление лечения первичных иммунодефицитов – генная терапия. Это сложная процедура, которая включает в себя несколько этапов. Биоинженерный этап – культивирование in vitro собственных стволовых клеток пациента с некоторыми другими клеточными структурами, внедрение в вирусный носитель определенного белка, который позволяет исправить генетический дефект в стволовых клетках. Исправленные стволовые клетки подвергаются еще нескольким этапам обработки и дифференцировки и на конечном этапе возвращаются пациенту. Затем путем мониторинга мы убеждаемся в том, что нарушенная ранее у пациента функция иммунитета полностью восстанавливается.

Таргетные иммуносупрессанты позволяют выключить или исправить тот или иной иммунологический механизм в развитии аутоиммунного осложнения, не вовлекая целиком клетку-хозяина, а уж тем более клетки микроокружения, то есть с минимальной токсичностью для организма пациента

Сегодня лишь несколько форм первичных иммунодефицитов в своем багаже имеют генную терапию. Это дефицит аденозиндезаминазы из группы тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, синдром Вискотта–Олдрича (комбинированный иммунодефицит с тромбоцитопенией), заболевание из группы дефектов фагоцитоза – хроническая гранулематозная болезнь, Х-сцепленный вариант, и еще для трех-четырех форм генная терапия находится в разработке.

Генная терапия требует сложной биоинженерной клеточной модели, очень большого финансирования, доказательств безопасности, начиная с проверок на животных и заканчивая последующим применением у пациентов. Так что пока это рассматривается как терапия будущего.

Несколько слов о клинических рекомендациях. Клинические рекомендации – это, по сути, методическое практическое руководство по диагностике и лечению конкретной формы первичного иммунодефицита либо группы дефектов. Мы работаем над ними, их пока немного, потому что у нас малочисленная группа авторов. Есть некоторое количество клинических рекомендаций, которые требуют пересмотра. Мы понимаем, что это очень важно, что это единственный источник, на который можно ссылаться в диагностике или терапии. С учетом того, что 90 % нашей терапии – это терапия off-label, клинические рекомендации – это инструмент влияния, крайне необходимый для диагностики и дальнейшего обеспечения лечением наших пациентов. Поэтому мы активно работаем над их созданием. ■

СПЕЦПРОЕКТ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

«Рецидивирующие респираторные инфекции у детей» на сайте **www.allergovestnik.ru**

Рецидивирующие респираторные инфекции у детей – более чем актуальная проблема. С каждым годом количество таких пациентов растет. Ребенок, регулярно болеющий хроническими простудными заболеваниями более двух раз в месяц, вызывает обеспокоенность как родителей, так и медицинских специалистов.

Частая заболеваемость может быть вызвана целым рядом причин, в том числе адаптацией ребенка к детскому саду или школе, аллергическими заболеваниями, заболеваниями ЛОР-органов, иммунодефицитными состояниями.

На сегодняшний день у врачей-педиатров отсутствует алгоритм дифференциальной диагностики состояний, которые могут проявляться повторными респираторными инфекциями, что приводит к неэффективным схемам профилактики и лечения. Нередки случаи, когда противовоспалительная терапия при повторных респираторных заболеваниях не проводится или используются неэффективные схемы, что приводит к длительным повторным инфекциям. Случается и так, что медицинские работники не видят в этом проблемы и не занимаются диагностическим поиском, предпочитая лечить симптомы. А ведь часто болеющим детям можно и нужно оказывать эффективную помощь.

Ведущие эксперты в области детской аллергологии-иммунологии, педиатрии, отоларингологии, пульмонологии и других специальностей помогут разобраться практикующим врачам в особенностях диагностики и лечения часто болеющих детей в рамках эксклюзивных публикаций и бесплатных вебинаров проекта «Рецидивирующие респираторные инфекции у детей» на федеральном медицинском портале для врачей «Вестник аллерголога-иммунолога».

Партнер проекта – Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР).

ЧИТАЙТЕ В РАМКАХ ПРОЕКТА

Часто болеющий ребенок: актуальная медицинская проблема или миф советской педиатрии

Размытое понятие «часто болеющие дети» (ЧБД) мы получили в наследство от советского здравоохранения. В свое время этот термин ввели для обозначения группы детей, которые чаще других болели хроническими простудными заболеваниями и пропускали по болезни детский сад или школу. Предполагалось, что выделение особой группы наблюдения приведет к более тщательному контролю здоровья детей. Между тем официального диагноза «часто болеющий ребенок» нет ни в российской, ни в международной классификации болезней. Более того, на Западе эта тема никогда не вызывала особой озабоченности медицинских специалистов и не привлекала внимания исследователей. Ошибались ли советские медики, которые проблему видели и пытались решить?

О проблеме часто болеющих детей рассказывает Сергей Масальский, кандидат медицинских наук, педиатр, аллерголог-иммунолог, член правления и ответственный секретарь Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР), член European Academy of Allergy and Clinical Immunology.

«Мы любим «лечить анализы» – и врачи, и родители»: как в Казахстане совершенствуют практику ведения часто болеющих детей

Для Казахстана, как и для России, актуальна проблема часто болеющих детей. Постоянные респираторные инфекции оказывают негативное влияние на здоровье ребенка, приводят к пропускам детского сада и школы, вынуждают родителей брать больничный. Часто болеющие дети требуют особого внимания как первичного звена, так и узких специалистов.

О том, как в Казахстане налажена диагностика и лечение таких детей, рассказывает Наталья Боева, врач-педиатр высшей категории, аллерголог-иммунолог, руководитель медицинского центра «Радуга здоровья», ассистент кафедры детских болезней с курсом кардиоревматологии и гастроэнтерологии Медицинского университета Астана.

Вакцинопрофилактика часто болеющих детей

Термин «часто болеющие дети» используют для обозначения детей с более высоким, чем у их сверстников, уровнем заболеваемости острыми респираторными инфекциями. Основным критерием для формирования группы часто болеющих детей в нашей стране является количество эпизодов острых заболеваний в течение года и возраст ребенка. К группе часто болеющих детей относят тех, кто болеет ОРЗ на 1 году жизни четыре и более раза в год, на 2 и 3 годах жизни – шесть и более раз, на 4 году жизни – пять и более раз, в 5–6 лет – четыре и более раза, на 7 году жизни и старше – три и более раза в течение года.

Об особенностях вакцинации часто болеющих детей рассказывает Сусанна Харит, доктор медицинских наук, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России.

ПЛАНИРУЕМЫЕ ПУБЛИКАЦИИ

Статья «Развитие и формирование иммунитета ребенка в различные возрастные периоды»

Автор: *Смолкин Юрий Соломонович*, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, вице-президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России» (АДАИР).

Интервью с аллергологом-иммунологом Хакимовой Резедой Фидаиловной, доктором медицинских наук, профессором кафедры клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Статья «Современные принципы антимикробной терапии в педиатрической практике»

Автор: *Викулов Георгий Христович*, кандидат медицинских наук, врач иммунолог-аллерголог, инфекционист, заведующий кабинетом иммунологии и аллергологии, руководитель герпетического центра МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, директор ООО «НИЦ по профилактике и лечению вирусных инфекций», руководитель герпетического центра клиники Gamidov Clinic.

Памятка «Дифференцированный подход к ведению детей с рецидивирующими респираторными инфекциями»

Автор: *Мигачева Наталья Бегиевна*, доктор медицинских наук, детский иммунолог-аллерголог консультативной поликлиники педиатрического корпуса ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В. Д. Середавина».

Статья «Рекомендации при реабилитации после рецидивирующих респираторных инфекций у детей»

Автор: Лян Наталья Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач-педиатр, аллерголог, доцент кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

ВЕБИНАРЫ

5 декабря 2022 года

Вниз по лестнице, идущей вверх: формирование иммунного ответа у ребенка

Лектор: *Смолкин Юрий Соломонович*, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, вице-президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России» (АДАИР).

13 декабря 2022 года

Специфическая и неспецифическая профилактика инфекций

Часть 1: Как не пропустить иммунодефицит у часто болеющего ребенка

Лектор: *Хакимова Резеда Фидаиловна*, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Часть 2: Неспецифическая иммунопрофилактика и иммунотерапия респираторных инфекций

Лектор: *Калюжин Олег Витальевич*, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

19 декабря 2022 года

Рациональная антимикробная терапия при патологиях верхних и нижних дыхательных путей

Лектор: *Викулов Георгий Христович*, кандидат медицинских наук, врач иммунолог-аллерголог, инфекционист, заведующий кабинетом иммунологии и аллергологии, руководитель герпетического центра МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, директор ООО «НИЦ по профилактике и лечению вирусных инфекций», руководитель герпетического центра клиники Gamidov Clinic.

24 января 2023 года

ОРВИ как маска педиатрической бронхиальной астмы

Лектор: *Овсянников Дмитрий Юрьевич*, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН Минобрнауки России, врач-педиатр, пульмонолог, иммунолог-аллерголог.

31 января 2023 года

Аденоидит у детей, ассоциированный с аллергией

Лектор: *Карпова Елена Петровна*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии им. профессора Б. В. Шеврыгина ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

2 февраля 2023 года

Дифференцированный подход к ведению детей с рецидивирующими респираторными инфекциями

Лектор: *Мигачева Наталья Бегиевна*, доктор медицинских наук, детский иммунолог-аллерголог консультативной поликлиники педиатрического корпуса ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В. Д. Середавина»

9 февраля 2023 года

Физиопрофилактика детей, часто болеющих острыми респираторными вирусными инфекциями

Лектор: *Лян Наталья Анатольевна*, кандидат медицинских наук, врач-педиатр, аллерголог, доцент кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

11 февраля 2023 года

Итоговый круглый стол

ЗАПИСИ ВЕБИНАРОВ

Патогенетическая терапия и неспецифическая иммунопрофилактика респираторных инфекций в условиях пандемии

Лектор: *Калюжин Олег Витальевич*, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

При поддержке ООО «НПО Петровакс Фарм».

В ходе вебинара освещались следующие вопросы:

- современные данные об иммунологических сдвигах во время заболевания COVID-19 и после него, их клиническая значимость и подходы к их коррекции;
- безопасные лекарственные препараты, обладающие одновременно иммуностимулирующими и противовоспалительными свойствами, пригодные для широкого применения в педиатрической практике.

Ключевые позиции специфической профилактики инфекций у детей, вопросы вакцинации

Лектор: *Харит Сусанна Михайловна*, доктор медицинских наук, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России.

В ходе вебинара освещались следующие вопросы:

- новый календарь прививок и методические рекомендации с акцентом на коррекцию нарушенных графиков прививок;
- безопасность и эффективность вакцинации часто болеющих детей;
- применение иммунотропных препаратов при вакцинации часто болеющих детей: грамотное назначение, эффективность терапии.

Неонатальный скрининг первичных иммунодефицитов

Анна Александровна Мухина, *врач аллерголог-иммунолог, сотрудник консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России*

Что такое неонатальный скрининг? Это процесс, включающий в себя очень раннюю диагностику заболеваний, которые имеют необходимые лабораторные маркеры – с их помощью можно выделить именно эти заболевания, зачастую смертельные для детей раннего возраста, среди других состояний. В группе первичных иммунодефицитов самыми опасными и тяжелыми являются комбинированные иммунодефициты, при которых страдают и Т-, и В-лимфоциты – и клеточное, и гуморальное звено иммунитета. Самая частая и тяжелая форма – это тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН). Дети рождаются внешне здоровыми, как и большинство детей с иммунодефицитными состояниями за исключением редких синдромальных форм. В возрасте двух-трех месяцев появляются первые признаки того, что ребенок болен: инфекции верхних дыхательных путей, вялость, плохая прибавка в весе, диарея, – и все это плохо купируется стандартными методами лечения. Без необходимой терапии такое состояние прогрессирует и приводит к летальному исходу. Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность сама по себе не разрешается благополучно, развивается быстротечно – как правило, дети погибают, не дожив до 12 месяцев. Единственный способ вылечить такого ребенка – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. При своевременной успешной трансплантации выживаемость составляет более 95% и приводит к полному излечению ребенка от иммунодефицита. Своевременно – это значит в возрасте от двух до максимум четырех месяцев. После этого срока у ребенка развиваются инфекционные осложнения как бактериальной, так и вирусной природы, которые значительно ухудшают прогноз и уменьшают успешность трансплантации. То есть мы должны в очень сжатые сроки установить диагноз и провести лечение, причем половину из отведенного нам времени ребенок не проявляет никаких признаков болезни, выглядит здоровым. Поэтому цель неонатального скрининга – выявить таких детей до начала инфекционных и других осложнений.

За рубежом, главным образом в Америке и Европе, в течение последнего десятилетия проводится неонатальный скрининг на выявление первичных иммунодефицитов у детей, в первую очередь детей с ТКИН. Это делается с помощью лабораторного маркера, который показывает эффективность Т-клеточного лимфопоэза. У новорожденного ребенка берется кровь на фильтровальную бумагу, которая называется карта Гатри, далее проводится лабораторное исследование крови с этой фильтровальной бумаги. Определяют количество маркеров Т-лимфопоэза (TREC). При выявлении низкого количества таких маркеров ребенок считается не прошедшим неонатальный скрининг и требует дальнейшего обследования и наблюдения у иммунолога. В первую очередь необходимо подтвердить и уточнить форму иммунодефицитного состояния. Проводится иммунофенотипирование лимфоцитов с помощью метода проточной цитометрии, который включает в себя ряд показателей: общее количество Т-лимфоцитов и субпопуляций CD4- и CD8-лимфоцитов и обязательное определение количества наивных Т-лимфоцитов, которое напрямую коррелирует с TREC. Таким образом, низкое общее количество лимфоцитов, Т-лимфоцитов и наивных Т-клеток позволяет нам подтвердить диагноз «тяжелая комбинированная иммунная недостаточность».

Определение наивных Т-лимфоцитов в данный момент не проводится в обычных коммерческих лабораториях, только в лабораториях иммунологического профиля. Однако для постановки диагноза это очень важный показатель. Дело в том, что бывают случаи нормальных значений или незначительного снижения количества Т-лимфоцитов у детей, которым впоследствии будет поставлен диагноз ТКИН. При этом количество наивных Т-клеток низкое. Это объясняется феноменом материнского приживления лимфоцитов. Ребенок через фетоплацентарный барьер получает лимфоциты матери, они у него приживаются и дают определенный фенотип ТКИН, так называемый синдром Оменна, при котором к обычному симптомокомплексу – инфекции, плохому набору веса – прибавляются тяжелые формы дерматита. Поэтому нам требуются организационные мероприятия по маршрутизации пациентов с низким TREC именно в лаборатории иммунологического профиля.

Итак, с помощью неонатального скрининга мы находим детей с низким TREC, проводим фенотипирование и ставим диагноз «ТКИН» в тот момент, когда ребенок еще здоров. Далее необходимо немедленно отправить ребенка в профильный стационар для подготовки и проведения трансплантации костного мозга. Очень важно, чтобы ребенок не проходил на своем пути несколько стационаров, где высоки шансы познакомиться с внутрибольничной инфекцией и снизить таким образом вероятность успешного излечения.

Мухина Анна Александровна

Цель неонатального скрининга во всем мире – своевременная и успешная трансплантация. Как было упомянуто выше, в течение последних 10 лет в Америке и Европе проводится такой скрининг по TREC, то есть для выявления в первую очередь Т-клеточных дефектов. Накоплена большая статистика и доказана эффективность такого скрининга. До проведения скрининга истинная частота ТКИН была неизвестна, поскольку часть детей погибала до установления диагноза. Благодаря скринингу мы знаем частоту встречаемости ТКИН – в разных странах она составляет один случай на 47–60 тыс. новорожденных, в среднем один на 50 тыс. Это достаточно много.

Еще один лабораторный параметр, который включен в неонатальный скрининг, – это маркер В-лимфопоэза, то есть определение дефектов гуморального звена иммунитета. У детей с такими дефектами нет В-клеток и нет иммуноглобулинов. Наиболее частой формой иммунодефицита с агаммаглобулинемией является Х-сцепленная агаммаглобулинемия с дефектом гена BTK. Страдают ею только мальчики. Болезнь проявляется клинически не сразу, потому что в течение первых месяцев жизни в крови циркулируют протективные материнские антитела. Обычно на первом году жизни дети начинают болеть тяжелыми пневмониями, менингитами, развивается кишечная симптоматика, у более старших детей присоединяются различные аутоиммунные осложнения, в первую очередь ВЗК-подобные заболевания, суставной синдром. Все это связано с тем, что у ребенка отсутствуют иммуноглобулины. Простейшие тесты на сывороточные иммуноглобулины показывают, что их нет или их количество резко снижено. Поэтому исследование KREC – маркера В-лимфопоэза – также включено в некоторых странах в неонатальный скрининг. Надо сказать, что не такое большое количество стран имеет возможности для проведения скринига на KREC, в отличие от TREC, поэтому в отношении агаммаглобулинемий статистика пока недостаточна. Скрининг на KREC позволяет диагностировать различные виды агаммаглобулинемий, не только Х-сцепленных, но и других, более редких форм, на ранних сроках и начать заместительную терапию иммуноглобулином. Трансплантация стволовых клеток в подавляющем большинстве случаев здесь не показана, потому что пациенты прекрасно отвечают на регулярную заместительную терапию, которая предотвращает развитие инфекции. Качество жизни таких детей сопоставимо с качеством жизни здоровых сверстников.

Предпосылками для введения неонатального скрининга в нашей стране являются несколько факторов. В первую очередь, это данные регистра первичных иммунодефицитных состояний, который мы ведем в течение пяти лет, с 2017 года. В нем собраны данные о 4600 пациентах, как погибших, так и живых. При анализе этих больших данных мы установили, что максимальная смертность приходится на детей первого года жизни, а на долю детей до трех-четырех лет – 60% всех смертельных исходов. На основании этих данных мы можем сделать вывод о том, сколько пациентов с первичным иммунодефицитом погибает, так и не получив этот диагноз, и на какую возрастную группу это приходится.

Опираясь на данные нашего регистра и сравнивая частоту встречаемости тех или иных форм иммунодефицитных состояний, в частности ТКИН, мы установили, что имеет место гиподиагностика этих форм иммунодефицитов, а сравнение с мировыми данными дает понимание, что мы выявляем в два-три раза меньше таких пациентов, чем есть на самом деле. Информация о максимальной смертности на первом году жизни убеждает нас в том, что две трети больных с ТКИН погибают в реанимациях в отделениях различного профиля, так и не получив диагноз. Это и служит основной предпосылкой для проведения скрининга. Возможности для трансплантации есть, опыт позитивный, но мы не помогаем этим пациентам, потому что они не выявляются.

По данным нашего регистра относительно второй большой группы заболеваний с агаммаглобулинемиями мы можем сделать вывод о том, что постановка диагноза в нашей стране приходится в среднем на возраст четыре года, тогда как в европейских странах и США этот возраст составляет один-два года. То есть наши пациенты очень долго накапливают багаж инфекционных заболеваний до момента, когда им будет назначена адекватная терапия иммуноглобулинами. Как правило, к пяти годам пациенты имеют такие осложнения, которые зачастую не подлежат терапии, например бронхоэктатическую болезнь, которую можно лечить хирургическим путем, но полностью излечить невозможно. Конечно, мы начинаем терапию иммуноглобулинами и в пять лет, это единственный способ помочь детям, но время упускается, поэтому в наших интересах поставить диагноз гуморального дефекта гораздо раньше. Все это доказывает необходимость неонатального скрининга на первичные иммунодефициты.

Еще стоит оговориться – маркеры Т- и В-лимфопоэза не являются абсолютно специфичными для ТКИН. Мы будем выявлять другие формы иммунодефицитов, синдромальные иммунодефициты, менее тяжелые, чем ТКИН, не всегда требующие трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, но также нуждающиеся в быстром адекватном лечении. При синдромальных формах ребенок изначально не выглядит здоровым, как при ТКИН. У него может быть порок сердца, различные врожденные аномалии строения внутренних органов, например почек. Могут быть и фенотипические признаки – микрогнатия, низко посаженные уши и так далее. Самой частой из синдромальных форм является синдром Ди Джорджи: на 3–6 тыс. новорожденных рождается один ребенок с таким синдромом.

Кроме того, на скрининге мы будем выявлять и другие синдромальные формы. Например, при синдроме Дауна могут быть различные иммунологические нарушения, от близких к ТКИН до практически здорового иммунитета.

У ряда недоношенных детей также обнаруживаются низкие показатели TREC. В этой ситуации дети не подлежат немедленному иммунотипированию, мы ждем четвертой недели, пока у ребенка произойдет дозревание иммунной системы и количество TREC, Т- и В-лимфоцитов достигнет нормальных значений.

С января 2023 года в нашей стране во всех регионах должен стартовать неонатальный скрининг на первичные иммунодефициты. Во всех роддомах будут брать из пятки кровь на карту Гатри и отправлять ее в центр, который будет делать исследование на количество TREC. В дальнейшем диагноз будет подтверждаться с помощью иммунофенотипирования и направляться на маршрутизацию в профильный центр, где будет проходить лечение. Параллель-

но с маршрутизацией необходимо проводить генетическую диагностику, которая в первую очередь должна вычленить из большой группы иммунодефицитов и других синдромальных форм детей с дефектами тимуса (сюда относится и синдром Ди Джорджи). Такие пациенты не подлежат трансплантации, при отсутствии тимуса она неэффективна. Для этого при заборе крови на иммунофенотипирование необходимо взять кровь и на генетический анализ. После исключения синдрома Ди Джорджи уточняется генетическая форма иммунодефицитного состояния, потому что это определяет тактику лечения.

В 2022 году Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова инициировал пилотный проект скрининга на первичное иммунодефицитное состояние, который шел в параллели со скринингом на спинальную мышечную атрофию. В него входило несколько регионов нашей страны: Краснодарский край, Чеченская Республика, Республика Северная Осетия – Алания, Екатеринбург и Свердловская область, Владимирская, Оренбургская, Рязанская области. Была разработана маршрутизация для новорожденных пациентов с полуколичественным исследованием TREC, которое проводилось в МГНЦ, и последующим иммунофенотипированием при низких уровнях TREC. Недоношенные дети попадали на иммунотипирование только спустя четыре недели при повторном низком показателе TREC.

Срок забора крови составлял два-четыре дня от рождения, манипуляция проводилась в роддоме. Результаты получал главный внештатный генетик, затем он связывался с главным внештатным иммунологом и ребенка вызывали на дальнейшее обследование. Все выявленные дети были проконсультированы иммунологом Центра им. Дмитрия Рогачева и дальше при необходимости направлялись на трансплантацию костного мозга.

К октябрю 2022 года в вышеперечисленных регионах скрининг прошли примерно 130 тыс. новорожденных. Среди них более 100 детей были отправлены на подтверждающее иммунофенотипирование, и мы уже смогли выявить шесть пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью. У четверых детей удалось установить генетический диагноз, у одного ребенка обнаружена синдромальная форма и еще у нескольких детей – иммунодефицитные состояния, менее тяжелые, чем ТКИН, которые также нуждаются в лечении и дальнейшем наблюдении иммунолога. То есть скрининг действительно оказался очень эффективным в нашей стране. Пока та частота встречаемости, которую мы смогли установить, отличается от мировой, она выше, но, возможно, это связано с недостаточной статистикой.

Мы надеемся, что в начале скрининга в 2023 году маршрутизация будет выстроена удобно и понятно для всех участников процесса и дети получат необходимую помощь.

В завершение хочется еще раз подчеркнуть, что скрининг требует очень слаженной, организованной, быстрой и четкой работы, потому что времени у этих детей крайне мало. Нельзя допустить, чтобы эффективность скрининга была снижена какими-то проволочками. В пилотном проекте были некоторые организационные трудности, но оказалось, что все они преодолимы. И мы с большим оптимизмом и надеждой ждем внедрения неонатального скрининга на первичные иммунодефициты во всех регионах нашей страны. ■

Федеральные государственные медицинские организации и государственные медицинские организации субъектов Российской Федерации, осуществляющие расширенный неонатальный скрининг
(Приложение № 1 к распоряжению Правительства Российской Федерации от 9 июня 2022 года № 1510-р)

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва	**https://ncagp.ru/**	
Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва	**https://nczd.ru/**	
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону	**https://rostgmu.ru/**	
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», г. Москва	**https://med-gen.ru/**	
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск	**https://www.tnimc.ru/**	
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск	**https://health-family.ru/ru/**	
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва	**https://мороздгкб.рф/**	
Санкт-Петербургское государственное казенное учреждение здравоохранения «Диагностический центр (медико-генетический)», г. Санкт-Петербург	**https://spbmgc.ru/**	
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар	**https://kkbo1.ru/home**	
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканский медико-генетический центр», г. Уфа	**https://rmgcufa.ru/ru/**	
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», г. Екатеринбург	**https://флотская52.рф/**	

Статьи опубликованы в Российском Аллергологическом Журнале, том 19, № 3, 2022

Высокорейтинговое научное издание – выходит в свет с 2004 года. С 2019 года выходит один раз в квартал. С 2007 года РАЖ рекомендован ВАК при Министерстве образования и науки РФ для публикаций основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:
14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (биологические науки);
03.03.03 – Иммунология (медицинские науки).

Индексация:

- SCOPUS;
- Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science;
- Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) на платформе Elibrary;
- Google scholar;
- NLM Catalog;
- ВИНИТИ;
- WorldCat.

Учредители:

- Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов (РААКИ);
- ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России;
- Издательство «Фармарус Принт Медиа».

Аллергия в России сегодня: проблемы и решения

Н.И. Ильина

Распространение и тяжесть аллергических заболеваний резко растет во всем мире. В России – схожие настораживающие тенденции, усугубляемые проблемами организации службы аллергологической помощи. Например, до сих пор нет точных данных по количеству больных различными аллергическими заболеваниями; отмечаются серьезные трудности в плане диагностики in vitro; критическими остаются вопросы медикаментозного и инструментального обеспечения, в том числе вызывает обеспокоенность привычная дефектура некоторых лекарственных средств; из-за недоступности и дороговизны лечения остается низким процент назначаемости аллергенспецифической иммунотерапии; пыльцевой и экологический мониторинги проводятся далеко не во всех регионах России. Эти ключевые проблемы находятся в постоянном фокусе внимания Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) – ведущей научной и профессиональной организации в области аллергологии и клинической иммунологии в нашей стране.

РААКИ последовательно реализует шаги, позволяющие аккумулировать и распространять знания об аллергологии и иммунологии в медицинском сообществе, гармонизировать взаимодействие фундаментальной науки и клинической практики и оптимизировать лечение пациентов (обучает медицинских специалистов в рамках регулярных школ по лекарственной аллергии, аллергенспецифической иммунотерапии, наследственному ангиоотеку и другим темам); разрабатывает клинические рекомендации по основным аллергическим заболеваниям и соответствующие стандарты оказания помощи и пр., а также постоянно находится в рабочем контакте с Министерством здравоохранения, Роспотребнадзором, Министерством промышленности и торговли России.

Только при условии комплексного поступательного решения вышеназванных проблем всеми участниками этой сферы эпидемия аллергии в России может стать предсказуемой и управляемой.

Эффективность анти-IgE-терапии аллергического ринита у больных тяжелой атопической бронхиальной астмой и сопутствующим аллергическим ринитом в реальной клинической практике

Д.В. Киселева, Е.К. Бельтюков, В.В. Наумова

Препарат омализумаб, связывая IgE у больных атопической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, способен улучшать клинико-функциональные показатели и качество жизни пациентов.

Цель настоящей статьи – оценить эффективность анти-IgE-терапии у пациентов с аллергическим ринитом, получающих лечение омализумабом по поводу сопутствующей тяжелой атопической бронхиальной астмы, в условиях реальной клинической практики.

Открытое неинтервенционное проспективное нерандомизированное исследование по оценке эффективности омализумаба при аллергическом рините проводилось в Свердловской области в октябре 2021 года на основе регионального регистра взрослых больных тяжелой бронхиальной астмой, имеющих хронические воспалительные заболевания носа и получающих таргетную терапию. Динамика состояния пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями носа оценивалась по опросникам SNOT-22 (Sino-nasal outcome test 22) и ВАШ (визуальная аналоговая шкала) исходно, через 4 и 12 мес терапии омализумабом. Оценивался также уровень эозинофилов периферической крови до и после 4 мес лечения омализумабом.

В исследование было включено 26 пациентов.

Омализумаб в реальной клинической практике продемонстрировал улучшение контроля над симптомами ринита и повышение качества жизни у больных аллергическим ринитом с сопутствующей тяжелой атопической бронхиальной астмой, что сопровождалось статистически значимым снижением уровня эозинофилии периферической крови, во многом определяющей степень тяжести воспаления дыхательных путей и клинических проявлений аллергического ринита и бронхиальной астмы.

Снижение спонтанной и индуцированной экспрессии CD203c базофилов после подкожной иммунотерапии аллергенами амброзии и полыни

Л.Ю. Барычева, Л.В. Душина, С.С. Масальский, Ю.С. Смолкин, Н.А. Козьмова, Е.А. Куропатникова

Тест активации базофилов (basophil activation test, BAT) отражает представленность IgE на поверхности клетки и может быть инструментом мониторинга эффективности аллерген-специфической иммунотерапии. Вероятно, уровень спонтанного и индуцированного аллергеном BAT может изменяться после эффективной подкожной иммунотерапии, что имеет клиническое значение.

Цель настоящей статьи – определение маркеров активации базофилов у пациентов, сенсибилизированных к пыльце сорных трав, при проведении подкожной иммунотерапии.

Исследование в реальной клинической практике (2 года, 60 пациентов с аллергическим ринитом, которым проводилась подкожная иммунотерапия аллергенами сорных трав в течение двух сезонов). Определяли долю базофилов, экспрессирующих CD203c, спонтанно и после экспозиции с триггерным аллергеном. BAT выполняли до лечения, после первого и второго курсов предсезонной подкожной иммунотерапии (0, 3, 15-й мес лечения). Эффективность подкожной иммунотерапии оценивалась по динамике шкалы симптомов RTSS (Rhinoconjunctivitis total symptom score) и медикаментозной оценки DMS (Daily medical score).

Подкожная иммунотерапия аллергенами амброзии и полыни была эффективна. Изменение спонтанного и индуцированного BAT связано с положительным эффектом от аллерген-специфической иммунотерапии.

Эпидемиология хронических индуцированных крапивниц в городе Москве

Д.С. Фомина, Н.П. Мальцева, С.А. Сердотецкова, И.В. Данилычева, М.С. Лебедкина, В.И. Михайлова, Е.В. Ковалькова, Н.С. Чикунов, А.В. Караулов, М.А. Лысенко

Хронические индуцированные формы крапивницы – группа заболеваний, характеризуемая развитием уртикарных высыпаний и/или ангиоотеков в течение 6 и более недель в ответ на воздействие специфических триггеров. По данным мировой научной литературы, встречаемость хронических индуцированных форм крапивницы достаточно высока и составляет 0,5% общей популяции и примерно 20–30% всех хронических крапивниц. Статистических данных о распространенности физических форм крапивницы в Российской Федерации нет.

Цель настоящей статьи – оценка эпидемиологии хронических индуцированных крапивниц в рамках популяции одного региона.

Анализ осуществлялся посредством подсчета количества уникальных случаев обращений взрослого населения по поводу данной патологии в амбулаторных формах Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) города Москвы с 2017 по 2021 год, включая поиск по ключевым словам.

Распространенность хронических индуцированных форм крапивницы в Москве коррелирует с опубликованными международными эпидемиологическими данными. Среди обратившихся по поводу хронических индуцированных форм крапивницы превалировали женщины (74,2%), медиана возраста составила 43,0 года (37 лет у мужчин и 46,4 года у женщин). Из всех верифицированных случаев хронических индуцированных форм крапивницы самым распространенным типом является дермографическая крапивница (11,12%), далее следуют контактная (5,36%), холинергическая (2,28%), холодовая (1,92%), замедленная крапивница от давления (0,36%), вибрационная (0,11%), аквагенная (0,1%) и тепловая (0,08%) формы. Показатели хронических индуцированных форм крапивницы в Москве высоки и так же, как и в мировой практике, имеют значимую тенденцию к росту. Необходимо внедрение провокационного тестирования для верификации диагноза, использование валидизированных опросников и систематического наблюдения пациентов с хроническими индуцированными формами крапивницы.

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение данной когорты пациентов с целью верификации диагноза, оценки тяжести течения хронических индуцированных форм крапивницы, коморбидных заболеваний и ответа на проводимую терапию.

Изучение аллергоида из пыльцы березы бородавчатой

О.С. Кулага, Г.Э. Авоян, Д.Р. Есаулова, И.В. Андреев, К.О. Нечай, А.И. Андреев, К.Б. Кичеева, О.С. Баклакова, О.В. Миславский, В.И. Гегечкори, Н.Г. Черченко, М.Н. Санков, А.Ю. Топтыгин, С.М. Швец, Т.С. Романова, Е.А. Латышева, А.А. Мартынов, М.Р. Хаитов

Пыльца березы является одним из главных аллергенов в средней полосе России, в Европе, Северной Америке и ряде других регионов. Аллергены, содержащиеся в пыльце березы, часто вызывают перекрестную IgE-реактивность с гомологичными белками пыльцы других деревьев и различных пищевых продуктов. Аллерген-специфическая иммунотерапия в насто-

ящий момент является единственным методом лечения аллергии, воздействующим напрямую на различные звенья патогенеза заболевания, изменяя ответ организма на действие аллергена. Клиническая эффективность аллерген-специфической иммунотерапии достигает 80–90 % и выражается уменьшением клинических проявлений и потребности в лекарственных средствах. Аллергоид, в отличие от аллергена, сохраняет иммуногенность, но значительно теряет IgE-связывающую способность, что является более безопасным при аллерген-специфической иммунотерапии.

Цель настоящей статьи – получение аллергоида из пыльцы березы бородавчатой (лат. Betula pendula) путем обработки глутаровым альдегидом.

Очищенный аллерген, выделенный из пыльцы путем обезжиривания и водно-солевой экстракции, растворяли в фосфатно-буферном физиологическом растворе pH 7,5 и проводили полимеризацию в 0,1 % растворе глутарового альдегида. Стабилизацию проводили раствором боргидрида натрия.

После оценки специфической активности с использованием конкурентного иммуноферментного анализа было видно, что у аллергоида IgE-связывающая способность значительно снижена по сравнению с исходным аллергеном.

В ходе работы был получен аллерген березы бородавчатой. На его основе получен аллергоид путем полимеризации глутаровым альдегидом. Полученный аллергоид может стать основой для получения новых препаратов аллергенспецифической иммунотерапии.

Место молекулярной аллергодиагностики при проведении аллерген-специфической иммунотерапии

Д.О. Тимошенко, К.С. Павлова, О.М. Курбачева, Н.И. Ильина

Основная область применения молекулярной аллергодиагностики – прогнозирование рисков развития тяжелых аллергических реакций, а также создание персонализированных диетических рекомендаций для пациентов с пищевой аллергией. В определении показаний к назначению аллерген-специфической иммунотерапии основополагающими являются клинико-анамнестические данные, дополненные результатами традиционных методов аллергообследования (кожные тесты и/или уровень специфических IgE к цельным аллергенам). Массовое использование такого ресурсоемкого обследования, как молекулярная аллергодиагностика, перед назначением аллерген-специфической иммунотерапии не является обоснованным, равно как и не может быть принято решение о продолжении или прекращении терапии на основании данных об изменении уровня специфических IgE к причинно-значимым аллергокомпонентам. В то же время ее использование в качестве диагностического метода третьей линии поможет в решении непростых клинических задач, связанных с идентификацией причинно-значимого аллергена у пациентов с симптомами респираторной аллергии в сезоны одновременного пыления нескольких растений, а также дифференцировать истинную и перекрестную сенсибилизацию у полисенсибилизированных пациентов. В случае решения вопроса о назначении рекомбинантного лечебного аллергена использование молекулярной аллергодиагностики будет являться обязательным ввиду необходимости персонифицированного выбора препарата.

Лекарственно-индуцированные крапивница и ангиоотек

И.И. Воржева, Б.А. Черняк

Крапивница и ангиоотек относятся к наиболее распространенным проявлениям лекарственной гиперчувствительности и вызываются лекарственными средствами, различающимися по химической природе и механизмам действия. Основой патогенеза лекарственно-индуцированных крапивницы и ангиоотека могут быть как иммунологические, так и неиммунологические реакции. Иммунологическая (аллергическая) крапивница и сочетающийся с нею ангиоотек чаще всего развиваются в результате IgE-опосредованных реакций. Неиммунологическая гиперчувствительность обусловлена прямым действием лекарства-агониста на клетки-мишени с последующим высвобождением широкого спектра медиаторов и цитокинов воспаления или влиянием лекарственных средств на метаболизм ряда биологически активных веществ, стимулирующих клетки воспаления. Изолированный ангиоотек (не сопровождающийся крапивницей) может быть признаком лекарственной аллергии, но чаще обусловлен различными неиммунологическими реакциями, тем или иным путем активирующими мастоциты и базофилы.

В настоящей статье с современных позиций рассматриваются этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, принципы терапии и профилактика различных вариантов лекарственно-индуцированных крапивниц и ангиоотеков.

Соя: аллергенные свойства белков и IgE-перекрестные реакции

В.Б. Гервазиева, П.В. Самойликов, Е.М. Зайцев, А.С. Быков

Начиная с прошлого века в пищевой промышленности европейских стран активно стали использовать белки соевых бобов в качестве пищевых добавок, а также для производства продуктов питания со 100 %-ной заменой молочных и животных белков на соевые.

В России соя является относительно новой аграрной культурой, которую начали недавно применять для производства продуктов питания. Между тем известно, что некоторые белки соевых семян обладают выраженными аллергенными свойствами. Всемирная организация здравоохранения относит 8 белков сои (Gly m 1 – Gly m 8) к аллергенам, способным вызвать клинически значимую IgE-обусловленную сенсибилизацию у больных аллергическими заболеваниями. При этом бóльшая часть этих аллергенов за последние 15 лет включена в номенклатуру Всемирной организации здравоохранения. Кроме того, имеются научные данные о наличии других аллергенов соевых семян, которые способны связываться со специфическими IgE. Показано также, что некоторые аллергены сои обладают гомологией в аминокислотной последовательности и трехмерным сходством с белками других растений и животных. В связи с этим актуальными становятся вопросы IgE-перекрестной реактивности.

Таким образом, целью настоящего обзора является анализ и обобщение научных данных о химической структуре, свойствах, аллергенной активности белков сои и соевых бобов (семян сои), их перекрестных реакциях с белками животного и растительного происхождения.

Курение и респираторные аллергические заболевания

Е.А. Девяткова, Н.В. Минаева, М.В. Тарасова

В обзоре представлен современный взгляд на проблему влияния курения на аллергический ринит и сенсибилизацию к аллергенам. Табачный дым оказывает воздействие на слизистые оболочки дыхательных путей, способствуя изменению структуры и нарушению функций, а при одновременном воздействии с аллергенами может усиливать активацию Th2-иммунного ответа, увеличивать выработку IgE, что, возможно, способствует развитию аллергических заболеваний.

В последние годы особенно популярным стало курение электронных сигарет. Компоненты аэрозоля электронных сигарет характеризуются раздражающими свойствами и ингаляционной токсичностью. Курение электронных сигарет, как и курение традиционных сигарет, может влиять на иммунитет слизистых оболочек дыхательных путей, включая функции эпителиальных клеток, макрофагов и нейтрофилов.

В статье представлены противоречивые данные о влиянии курения на сенсибилизацию к аллергенам. Табачный дым является известным триггером, и его воздействие повышает риск развития новых случаев бронхиальной астмы у пациентов с аллергическим ринитом. Влияние курения на развитие и течение аллергической патологии требует дальнейшего изучения.

Применение цетиризина и левоцетиризина у пациентов с хронической крапивницей и другими аллергодерматозами: вопросы повышения дозировки и длительности применения. Резолюция Совета экспертов

Л.С. Круглова, А.Н. Львов, Е.Р. Аравийская, А.Л. Бакулев, А.Г. Гаджигороева, Е.С. Галимова, И.В. Данилычева, О.Г. Елисютина, О.Р. Зиганшин, Н.И. Ильина, М.М. Кохан, Е.В. Матушевская, Н.Б. Мигачева, Н.Н. Мурашкин, О.Б. Немчанинова, Н.М. Ненашева, О.Ю. Олисова, Е.Б. Павлинова, О.А. Притуло, М.Н. Репецкая, А.В. Самцов, О.А. Сидоренко, Е.С. Снарская, Е.В. Соколовский, О.Б. Тамразова, Н.С. Татаурщикова, Е.С. Феденко, Н.В. Федотова, Н.В. Шартанова, Л.А. Юсупова

В статье отражены основные вопросы, обсуждавшиеся на экспертном совете с участием ведущих дерматовенерологов, аллергологов-иммунологов. Совет стал площадкой для обсуждения накопившихся клинических и организационных проблем в области ведения пациентов с хронической крапивницей и другими аллергодерматозами. В рамках совета обсуждались также возможности длительного применения цетиризина и левоцетиризина и использования высоких доз этих препаратов в клинической практике. Предметом дискуссии стал вопрос алгоритма эскалации и последующей деэскалации дозы неседативных Н1-антигистаминных препаратов (нс Н1-АГП). По результатам обсуждения был создан алгоритм эскалации и деэскалации доз антигистаминных препаратов, который может быть рекомендован для применения в клинической практике.

Клинический случай аллергии на титановое покрытие имплантированного кардиовертера-дефибриллятора у пациента 14 лет

Н.В. Есакова, С.А. Термосесов, М.А. Школьникова, А.Н. Пампура

В настоящее время титан широко используется в имплантатах, в частности в таких кардиоресинхронизирующих устройствах, как кардиовертеры-дефибрилляторы, поскольку хорошо переносится пациентами и редко становится причиной аллергических реакций. Диагностика аллергии на титан крайне затруднительна в связи с низкой информативностью доступных аллергологических тестов к данному металлу. По мнению специалистов, ложноотрицательные результаты кожных аппликационных тестов с титаном могут быть связаны с использованием в аллерготестировании не чистого металла, а его соединения с хлором – тетрахлорида титана. Применение глюкокортикоидов в терапии аллергических реакций на компоненты имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора носит временный характер и не исключает рецидивов воспаления. Основным лечением пациентов в таких случаях является замена имплантируемой системы на аппарат из максимально гипоаллергенных материалов.

В настоящей статье описывается клинический случай аллергии на кардиостимулятор с титановым покрытием, имплантированный 14-летнему пациенту. В ходе диагностики гиперчувствительности к титану впервые зафиксированы высокие уровни эозинофильного катионного протеина и триптазы непосредственно в очаге воспаления наряду с нормальными значениями данных показателей в сыворотке крови. Сделан вывод, что концентрация эозинофильного катионного протеина и триптазы в очаге воспаления представляется перспективным маркером при диагностике аллергии на металл и требует дальнейших исследований.

Своевременная диагностика аллергии на титан и реимплантация кардиостимулятора с золотым покрытием предотвращает развитие рецидивов воспалительных изменений в ложе кардиостимулятора, снижает риск инфекционных осложнений и существенно улучшает прогноз для пациента.

Фиксированная лекарственная эритема в ответ на прием цефтриаксона у пациента с общей вариабельной иммунной недостаточностью

А.С. Шубина, Т.Н. Мясникова, Е.А. Фролов, В.В. Смирнов, Е.А. Латышева

Нежелательные лекарственные реакции являются одной из самых сложных и трудно диагностируемых проблем в современной практике врача аллерголога-иммунолога.

В статье представлен клинический случай пациента, страдающего врожденной патологией иммунной системы – общей вариабельной иммунной недостаточностью с дебютом основного заболевания во взрослом возрасте, наличием множества инфекционных, структурных и иммунных осложнений, у которого отмечались нежелательные реакции в виде фиксированной лекарственной эритемы на фоне проведения жизненно необходимой для него антибактериальной терапии цефтриаксоном. Подробно описаны основные сведения о данном типе лекарственной аллергии, структурные особенности антибактериальных препаратов из группы цефалоспоринов и их перекрестная реактивность. В процессе постановки диагноза проведено поэтапное тестирование с лекарственными препаратами: местный провокационный аппликационный тест и провокационный дозируемый тест, который является золотым стандартом для подобного рода диагностики. По результатам тестирования подтверждены диагноз фиксированной лекарственной эритемы на цефтриаксон и отсутствие перекрестного реагирования на другие цефалоспорины. Составленные индивидуальные рекомендации позволили запретить применение всего лишь одного лекарственного препарата (цефтриаксон).

Эффективность и экономичность целевой панели по сравнению с полноэкзомным секвенированием у 878 пациентов с подозрением на первичный иммунодефицит [1]

Секвенирование нового поколения (СНП) стало инструментом первой линии для диагностики первичного иммунодефицита. Однако для пациентов доступ к нему остается ограниченным из-за лимитированного страхового покрытия и отсутствия руководств, касающихся использования целевых панелей по сравнению с полноэкзомным секвенированием (ПЭС).

Ученые отделения иммунологии Бостонской детской больницы Гарвардской медицинской школы сравнили целевое секвенирование нового поколения с ПЭС в глобальной популяции пациентов с первичным иммунодефицитом. Для этого было проведено лонгитюдное исследование 878 пациентов с вероятным диагнозом «первичный иммунодефицит», которым было выполнено секвенирование в период с 2010 по 2020 годы.

Возраст пациентов варьировал от одного месяца до 72 лет и в среднем составил четыре года. 60% (n = 529/878) пациентов были мужчинами, что отражает частоту Х-сцепленных ПИД. Родство, определяемое либо семейным анамнезом, либо выявленное генетическим анализом, обнаружено у 63% (n = 551/878) пробандов. Были использованы два подхода к секвенированию. В первом подходе 780 пациентов были обследованы с помощью панели СНП из 264 генов. Из 347 пациентов, у которых СНП-панель не выявила генов-кандидатов, 109 (31%) были отобраны для ПЭС, поскольку у них были инфекционные, аутоиммунные или аутовоспалительные осложнения, требующие госпитализации. Отдельная подгруппа пациентов (n = 98) была отобрана только для ПЭС, если анамнез их заболевания был нетипичным для генов целевой панели.

Варианты были классифицированы как «патогенные», «вероятно патогенные» или «варианты с неопределенной значимостью (VUS)» в соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG). У 498 из 878 пробандов (56%) были идентифицированы варианты, приводящие к заболеваниям, включая 152 различных моногенных расстройства. Шестнадцать пациентов имели нарушения, которые были новыми на момент секвенирования (1,8%). Диагностическая значимость для пациентов, которым секвенирование было выполнено с помощью целевой панели, составила 56% (433 из 780 пациентов), а последующее ПЭС привело к дополнительным 18 диагнозам (общая диагностическая значимость 58%, 451 из 780 пациентов). Метод с использованием только ПЭС имел диагностическую значимость 45% (45 из 98 пациентов), отражая тот факт, что этот метод находит применение только для сложных случаев с необычными клиническими и лабораторными фенотипами.

Анализ затрат, основанный на текущих коммерческих ценах на ПЭС и целевых ценах на панели, продемонстрировал экономию от 300 до 950 долларов США при использовании только ПЭС в зависимости от диагностической эффективности.

Преимущества ПЭС по сравнению с целевым секвенированием нового поколения включают упрощенный диагностический процесс, снижение общей стоимости и возможность выявления новых заболеваний.

Подкожный иммуноглобулин 16,5% при первичных и вторичных иммунодефицитных состояниях [2]

Большинство первичных иммунодефицитных заболеваний и некоторые вторичные иммунодефицитные заболевания лечат иммуноглобулином (ИГ), вводимым внутривенно (ВВИГ) или подкожно (ПКИГ).

При определении подходящей схемы ИГ необходимо учитывать конкретные потребности, характеристики и предпочтения пациента. В 2000 году международное перекрестное исследование Chapel et al. продемонстрировало не меньшую эффективность ПКИГ по сравнению с ВВИГ. У ПКИГ есть преимущества, такие как стабильные уровни иммуноглобулина G (IgG) в сыворотке, высокая переносимость и гибкость самостоятельного домашнего лечения.

Ключевым преимуществом ПКИГ перед ВВИГ является то, что подкожное введение ИГ связано с меньшим количеством системных нежелательных явлений (НЯ); однако местные реакции в местах подкожных инъекций возникают часто. Эти реакции редко бывают тяжелыми и переносятся большинством пациентов. В обзоре Orange et al. частота НЯ-сообщений варьировала от 0,028 до 0,697 на инфузию, что свидетельствует о том, что большинство пациентов хорошо переносят ПКИГ.

Согласно собственным исследованиям Octapharma Pharmazeutika Produktionsgesellschaft, использование 16,5% ПКИГ Cutaquig было связано с меньшей силой инъекции, чем продукты 20% ПКИГ, с разницей до 21% (ПКИГ 1) и 34% (ПКИГ 2). С учетом тканевого противодавления, которое линейно зависит от вязкости продукта, эти данные показывают, что 16,5% ПКИГ легче вводить, чем продукты ПКИГ с более высокими концентрациями. Такая разница может быть особенно актуальной для пожилых пациентов или пациентов со сниженной силой захвата и/или нарушением координации.

Согласно многоцентровому исследованию, проведенному Kobayashi et al., после введения Cutaquig в течение периода исследования у пациентов сохранялись высокие минимальные уровни IgG в плазме (медиана 11,5 г/л до инфузии на 28-й неделе). В результате Cutaquig оказался высокоэффективным в профилактике инфекций, при этом серьезных бактериальных инфекций не наблюдалось, а частота других инфекций составляла 3,3 на пациента в год. Ранее опубликованные показатели инфекций для 20% ПКИГ продемонстрировали результат 5,18 инфекций на пациента в год.

Варианты введения ПКИГ самостоятельно или с помощью лица, осуществляющего уход, улучшают приверженность пациентов, снижают нагрузку на лечение, повышают удобство и снижают стоимость. Поэтому вполне вероятно, что популярность и использование ПКИГ будут продолжать расти. Одной из ключевых областей потенциальных будущих улучшений могут быть варианты доставки ПКИГ, такие как предварительно заполненные шприцы или инжекторы на теле. Возможность местного применения распыленной жидкой формы ИГ была продемонстрирована в исследованиях на животных.

Небольшое пилотное исследование с тремя педиатрическими пациентами мужского пола, проведенное в отделении педиатрии Университетской больницы Сконе и Лундского университета, продемонстрировало положительные клинические результаты и снижение инфекций верхних дыхательных путей при вдыхании ИГ через небулайзер.

Поскольку ПКИГ требует самостоятельного введения, необходимы исследования для изучения простоты введения и продолжительности инфузии, особенно для удовлетворения потребностей пожилых людей, а также людей с ограниченными физическими возможностями и маленьких детей.

Реестры формируют наше отношение к первичным иммунодефицитам [3]

На сегодняшний день определено более 400 моногенных заболеваний иммунной системы, и регулярно выявляются новые. Генетический скрининг новорожденных на Т-клеточный иммунодефицит хорошо зарекомендовал себя, внедряются таргетные препараты для лечения ряда заболеваний, а также генная терапия. Как правило, диагностика первичного иммунодефицита (ПИД) больше не откладывается на годы, как это было в прошлом, благодаря повышению осведомленности, достижениям в области образования медицинских работников и более экономичным диагностическим инструментам (включая анализ мутаций). Хорошо разработанные и поддерживаемые регистры ПИД сыграли значительную роль в этом прогрессе, углубив наше понимание сложности этих заболеваний, вариабельности их проявлений и их реакции на вмешательства.

В качестве примера Thalhammer et al., от имени новаторской работы Европейского общества первичного иммунодефицита по регистру ПИД, подчеркнули вариабельность начальных проявлений ПИД: только у 68% из 16 тыс. пациентов были выявлены инфекции. Ранее инфекция считалась сигнальным признаком многих из этих заболеваний, однако недавняя регистрация пациентов с ПИД доказала обратное. Теперь мы знаем, что аутоиммунитет, воспаление, аллергия, лимфопролиферативные заболевания и злокачественные новообразования составляют значительную часть начальных клинических проявлений ПИД. Тяжелое аллергическое воспаление, в частности, является важным клиническим состоянием, связь которого с моногенной иммунной дисрегуляцией, часто проявляющейся в более позднем возрасте, была установлена в последних исследованиях.

В статье Alligon et al. описывается 10-летнее наблюдение (2009–2018 годы) за пациентами, зарегистрированными во французском национальном регистре до 2009 года. Alligon et al. ретроспективно исследовали когорту 1375 пациентов с подробным описанием частоты неинфекционных проявлений аллергии, аутоиммунитета и/или воспаления, лимфопролиферативных и злокачественных новообразований. В целом 87% пациентов, которые были живы на момент включения в исследование, наблюдались тем или иным образом в течение семи лет. Из этих пациентов 14,2% умерли в течение периода наблюдения, при этом основными факторами, способствовавшими их смерти, были воспалительные осложнения и злокачественные новообразования. Выживаемость в течение периода наблюдения варьировала в зависимости от диагностической категории. На общий вариабельный иммунодефицит (ОВИН) приходилось наибольшее число смертей, а атаксия-телеангиэктазия имела самый высокий уровень смертности.

Как сообщалось в предыдущих исследованиях, частота злокачественных новообразований у многих пациентов с ПИД выше, что является частой причиной ранней смерти. Alligon et al. обнаружили, что в ходе исследования злокачественные новообразования возникли у 7,3% пациентов, что намного превышает показатель менее 1%, наблюдаемый в общей популяции того же возраста. На рак приходилась почти четверть смертей, зарегистрированных за период наблюдения. Риск солидной опухоли начинался в возрасте от 11 до 20 лет и превышал риск гематологического злокачественного новообразования у пациентов, которым было от 20 до 30 лет на момент начала периода наблюдения. Категории врожденной нехронической гранулематозной болезни и ОВИН имели более высокие, чем ожидалось, показатели солидных опухолей.

Повышенная распространенность аутоиммунных и воспалительных заболеваний также является известной особенностью ПИД, однако частоту этих типов осложнений трудно установить. Общая распространенность воспалительных и аутоиммунных осложнений, о которой сообщили Alligon et al., составляла 25,9% в начале исследования, что намного выше, чем у здорового населения. Примечательно, что еще у 10,5% зарегистрированных пациентов развились аутоиммунные или воспалительные проявления, что дает заболеваемость, близкую к одному больному на 100 человеко-лет среди лиц с диагнозом ПИД. Для сравнения, частота аутоиммунного гипотиреоза, наиболее распространенного аутоиммунного заболевания в целом, составляет около трех случаев на 1000 человеко-лет у представителей белой расы. В конце периода исследования почти у одной трети субъектов были аутоиммунные воспалительные заболевания, что подчеркивает чрезмерное проявление заболеваемости среди лиц с ПИД.

Ценность реестров бесспорна, но для их ведения необходимы финансирование; обеспечение участия врача; обеспечение возможности лабораторных испытаний, включая передовые методы молекулярной генетики, и валидизация суррогатных маркеров конкретных заболеваний для дальнейшего уточнения классификации. В то же время ценность реестров ограничена, поскольку они должны быть динамичными, лонгитюдными и регулярно обновляться по мере накопления информации.

ССЫЛКИ НА ИСТОЧНИКИ

[1] Platt C. D., Zaman F., Bainter W., et al. Efficacy and economics of targeted panel versus whole-exome sequencing in 878 patients with suspected primary immunodeficiency // J Allergy Clin Immunol. 2021; 147(2):723–726. doi:10.1016/j.jaci.2020.08.022

[2] Kobayashi R. H., Litzman J., Rizvi S., Kreuwel H., Hoeller S., Gupta S. Overview of subcutaneous immunoglobulin 16.5 % in primary and secondary immunodeficiency diseases // Immunotherapy. 2022; 14(4):259–270. doi:10.2217/imt-2021-0313

[3] Abbott J. K., Gelfand E. W. Registries are shaping how we think about primary immunodeficiency diseases // J Allergy Clin Immunol. 2022; 149(6):1943–1945. doi:10.1016/j.jaci.2022.04.019

ВТОРАЯ ПРЕМИЯ ИМЕНИ АНДРЕЯ ДМИТРИЕВИЧА АДО

За вклад в практическую и фундаментальную аллергологию и иммунологию, научные достижения, имеющие важное научно-практическое значение, оригинальные научно-технические решения и разработки, внедренные в практику, а также популяризацию здорового образа жизни.

ПРИЕМ ЗАЯВОК

С 1 сентября 2022 года по 15 февраля 2023 года.

НОМИНАЦИИ

- Научные работы в области аллергологии и клинической иммунологии.
- Практические случаи в области аллергологии и клинической иммунологии.
- Новые технологии, инновации, проекты, изобретения в области аллергологии и иммунологии и связанных смежных областях науки и техники.
- Общественная деятельность (публичные проекты в социальных сетях и СМИ), направленная на улучшение здоровья населения в целом и больных с аллергическими заболеваниями в частности.

Для участия в премии необходимо:

1. Зайти на сайт **allergopremia.ru**.
2. Выбрать номинацию.
3. Заполнить форму-заявку.
4. Направить работу для рассмотрения членами жюри.

Конкурс письменных работ среди студентов вузов, практикующих врачей и научных работников до 35 лет в рамках Второй премии им. А. Д. Адо

НОМИНАЦИИ

- Клинический случай в области аллергологии и/или иммунологии.
- Оригинальное исследование в области аллергологии и/или иммунологии.
- Обзорная статья в области аллергологии и/или иммунологии.
- Научно-популярный материал для пациентов и широкой общественности.

Порядок и сроки проведения премии, экспертизы заявленных работ и определения победителей, состав жюри, номинации и требования к предоставляемым материалам вы можете узнать на сайте **allergopremia.ru**.

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРТНЕРЫ

ИММУНОЛОГИЯ

МЕДВЕСТНИК WWW.MEDVESTNIK.RU

РУССКИЙ ВРАЧ ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

Врачи РФ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ ФАРМАТЕКА

ТЕРАПИЯ

ФАРМ МЕД ПРОМ

Учредители премии:

ООО «Фармарус Принт Медиа»,
Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ),
ФГБУ «ГНЦ институт иммунологии» ФМБА России

Контакты организаторов:
ООО «Фармарус Принт Медиа»
+7 (991) 786-52-73
award@pharmaruspm.ru
allergopremia.ru

На правах рекламы

Календарь событий

ДАТА	ОПИСАНИЕ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	РЕГИСТРАЦИЯ/ ПОДРОБНОСТИ
1–2 декабря 2022 года	**МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО МОЛЕКУЛЯРНОЙ ИММУНОЛОГИИ И АЛЛЕРГОЛОГИИ IMAC**	**Очно:** г. Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1, под. 7, пространство «Весна» **Онлайн с частичной трансляцией:** 1 декабря: https://medtouch.org/events/1176/ 2 декабря: https://medtouch.org/events/1177/	1 декабря: 2 декабря:
1–4 декабря 2022 года	**ПЕРВЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КОНГРЕСС ПО НЕПРЕРЫВНОМУ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ОБРАЗОВАНИЮ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ «ЗОНТ: ЗДОРОВЬЕ, ОБРАЗОВАНИЕ, НАУКА, ТЕХНОЛОГИИ»**	**Онлайн:** www.congress.rmapo.ru	
9–10 декабря 2022 года	**ПЯТЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД АДАИР**	**Очно:** г. Москва, пл. Европы, д. 2, отель «Рэдиссон Славянская» **Онлайн:** adair.micepartner.ru	
10 декабря 2022 года	**РЕСПУБЛИКАНСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С ФЕДЕРАЛЬНЫМ УЧАСТИЕМ «ПУЛЬМОНОЛОГИЯ В ТАТАРСТАНЕ: ОТ ИСТОРИИ К РЕАЛИЯМ»**	**Очно:** г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, ГУК ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, актовый зал **Онлайн:** https://events.webinar.ru/safariclub/180713358	
10 декабря 2022 года	**ЦИФРОВАЯ ШКОЛА В ЭФИРЕ «ГКБ № 52 ДЗМ», XV ЦИФРОВАЯ ШКОЛА «МОСКОВСКИЙ АЛЛЕРГОЛОГ-ИММУНОЛОГ»**	**Онлайн:** https://medq.ru/events/1407	
14 декабря 2022 года	**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АЛЛЕРГОЛОГИИ»**	**Очно:** г. Нижний Новгород, пр-т Гагарина, д. 27, ГК «Ока»	
16 декабря 2022 года	**КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АЛЛЕРГОЛОГИИ И РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ», УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ, ЧЕЛЯБИНСК**	**Онлайн:** https://medtouch.org/events/727/	
16–17 декабря 2022 года	**II КОНФЕРЕНЦИЯ INTEDECO 2022 «ИНТЕГРАТИВНАЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И КОСМЕТОЛОГИЯ. НОВЫЕ СТАНДАРТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ»**	**Очно:** г. Москва, ул. Покровка, д. 47, «Цифровое деловое пространство»	

«Вестник аллерголога-иммунолога». Специализированное издание для работников здравоохранения
Учредитель: ООО «Фармарус Принт Медиа»

Зарегистрировано в Роскомнадзоре, регистрационный номер и дата принятия решения о регистрации: ПИ № ФС 77-82166 от 02.11.2021
18+. Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель

Главный редактор: Ильина Н. И.
Шеф-редакторы: Пылаева С. А, Корсунская П. А.
Над номером работали: Бедарева О. К., Некрасова Т. В.
Дизайн и верстка: Арифулин Г. Р.
Корректор: Никитина А. А.

Распространяется бесплатно
Порядковый номер выпуска: № 07 (09) – 08 (10)
Дата выхода в свет: 22.11.2022
Время подписания в печать установленное по графику: 23:00; фактическое: 23:00

Адреса редакции, издателя: 117246, г. Москва, Научный проезд, д. 8, стр. 7, офис 6, тел.: +7 (495) 646-22-60

Отпечатано в типографии ООО «Типографский комплекс «Девиз»: 195027, Санкт-Петербург, ул. Якорная, д. 10, корп. 2, литера А, помещение 44.
Тираж 3500 экз. Заказ №