

Скрининг  
на приеме  
3

Царская  
болезнь  
4

Школа  
иммунолога  
7

Заместительная  
терапия  
8

**СИНДРОМЫ  
ИММУННОЙ  
ДИСРЕГУЛЯЦИИ**  
стр. 10



# ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА  
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ



Бесплатная подписка на газету <http://abvpress.ru/registration> № 2 (14) 2021

ОТ РЕДАКЦИИ

ЗАГЛЯДЫВАЯ В БУДУЩЕЕ



Александр  
Григорьевич  
РУМЯНЦЕВ

Д.м.н., академик РАН, президент ФБГУ  
«НМИЦ детской гематологии, онкологии  
и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»

Дорогие коллеги!

Иммунология — передний край развития биологии и медицины, точка роста медико-биологических наук. Мы осознали важнейшую роль иммунной системы в защите от внешних инфекционных возбудителей, в предотвращении аутоагрессии, неконтролируемого клеточного роста и поддержании внутреннего тканевого гомеостаза макроорганизма. В зависимости от активации приобретенного или врожденного иммунитета иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ) разделяют на аутоиммунные (АИЗ) и аутовоспалительные (АВЗ). Особенно широко аутоиммунитет и аутовоспаление представлены при иммуновоспалительных генетических и ревматических заболеваниях. Расшифровка их патогенеза, расширение возможностей диагностики и разработка новых методов лечения — приоритетные направления медицины XXI века.

В эпоху клеточных технологий и генной терапии, направленных на борьбу с раком и исцеление генетически обусловленных патологий, исследования в области теоретической и клинической иммунологии помогают обеспечить безопасность новых методов лечения. Иммунология сегодня — это симбиоз генетических, молекулярно-биологических, химических и информационных технологий. Год в условиях пандемии показал, насколько нам необходимо знание всех этих направлений. Изучение влияния генетических вариантов и врожденных дефектов на восприимчивость к инфекциям, на склонность к АИЗ и раку — важный инструмент развития иммунологической науки и здравоохранения в целом.

Имунопатологические нарушения, определяющие прогноз при COVID-19, заставили нас произвести репозиционирование иммуноглобулинов, препаратов клеточной терапии и противовоспалительных средств, разработанных для лечения АВЗ и АИЗ. Это пример востребованности новых медицинских технологий в терапии не только COVID-19, но и других вирусиндуцированных ИВЗ.

## Перспективы развития клинической иммунологии

*Клиническая иммунология — прикладная, медицинская часть науки об иммунитете. О том, какие возможности открываются перед ней в ближайшей и отдаленной перспективе, рассказывает главный редактор нашей газеты, академик РАН, президент ФБГУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Александр Григорьевич РУМЯНЦЕВ.*

### РАСШИРЕНИЕ ЗНАНИЙ

В последней четверти XX века благодаря бурному развитию молекулярной биологии, генетики и клеточных технологий стала понятна роль клинической иммунологии в медицине. Это сделалось возможным благодаря появлению новых эффективных методов исследования. Таких, например, как генетический нокаут (knock-out), направленный на разрушение (выключение) определенного гена с помощью гомологичной рекомбинации. Животные-нокауты — удобная модель для исследования функций различных генов.

Следует также отметить важную роль трансгенных животных, у которых вызывают так называемые модели тех или иных заболеваний человека, включая патологию иммунной системы и онкологию, с целью их изучения и подбора терапии. Появилась возможность переноса стволовых клеток человека, трансплантации гемопоэтических и иммунопоэтических клеток при первичных и вторичных иммунодефицитах, аутовоспалительных заболеваниях, опухолях и инфекциях иммунной системы (ИС).

На глазах одного поколения врачей и научных исследователей клиническая иммунология научилась отвечать на главные вопросы практической медицины — начиная от выяснения генетической и молекулярной причины заболевания и заканчивая биоинформационным и клинико-лабораторным анализом ответа хозяина, который, как оказалось, объясняет клинические проявления и вариации фенотипов болезни.

Примерами новых представлений о роли клеточной регуляции человека стали доказательства внутриутробного формирования ИС плода вследствие фетоматеринского микрохимеризма и под влиянием микробиоты матери. На это указывают нестерильность плацентарной среды,



активный трансплацентарный обмен стволовыми и эффекторными клетками иммуногенеза, иммуноглобулинами, медиаторами воспаления и цитокинами.

Определен полный спектр Т-клеток плода (нативные  $\gamma$ ,  $\beta$ , мукозозависимые Т-клетки, регуляторные Т-клетки памяти) начиная с 18 недель беременности. В случаях материнских инфекций (ВИЧ, ЦМВ, паразитозы и др.) дети рождаются с антиген-специфическими CD4 и CD8+ Т-клетками и В-лимфоцитами, продуцирующими специфические антитела, что свидетельствует о способности плода к адаптивным (приобретенным) иммунным реакциям. Эти данные имеют важнейшее значение в праймировании ИС новорожденных, толерантности к пищевым и тканевым антигенам, а также микробиоте и хроническим инфекциям матери с персистирующим возбудителем.

Аутоантитела матери, передающиеся трансплацентарным путем, способны вызывать заболевания у плода и ребенка,

причем по частоте они составляют примерно половину пренатальных расстройств, существенно влияющих на показатели младенческой смертности.

### НОВЫЕ ДАННЫЕ

Особое значение для постнатального развития ребенка имеют новые данные об эволюции взаимоотношений врожденного и приобретенного иммунитета от зачатия до глубокой старости. Прежде всего — с точки зрения увеличения количества генетически верифицированных иммунодефицитов с разнообразными клиническими проявлениями, представленными не только у детей, но и у взрослых (атопия, хронические инфекции, аутовоспалительные синдромы, аутоиммунные заболевания, синдромы костно-мозговой недостаточности, опухоли ИС, доброкачественная и злокачественная солидная онкология).

Оказалось, что частота генетических дефектов иммунных клеток составляет 1 на 10 000, и это лишь для верифицированной

## ЗАГЛЯДЫВАЯ В БУДУЩЕЕ

группы первичного иммунодефицита (ПИД), исключая селективный дефицит IgA. В связи с разнообразием клинических масок и растянутым в течение жизни человека дебютом ПИД в последнее десятилетие активно расширяется неонатальный скрининг иммунодефицитов, позволяющий диагностировать у новорожденных T- и B-клеточную лимфопению.

В этой группе риска диагностируются тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), десятки синдромальных ПИД, вторичных расстройств клеточной регуляции, связанных с пороками развития сердечно-сосудистой и нервной систем. Интересно отметить, что все новорожденные с низкой и экстремально низкой массой тела, имеющие высокую смертность, также попадают в эту группу расстройств клеточной регуляции.

### АТАКУЮЩИЕ КОМПЛЕКСЫ

Важнейшей регулирующей системой в иммунном ответе является система комплемента. В ее состав входят более 40 белков, связывающих врожденный и адаптивный иммунный ответы, образуя мембраноатакующие комплексы на поверхности патогенов и/или аутологических клеток. С дефектами системы комплемента связаны наследственный ангионевротический отек, СКВ-подобные заболевания (напоминающие системную красную волчанку), гломерулонефрит, гемолитикоуремический синдром, пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) и возрастная макулодистрофия.

Большую группу генетически детерминированных состояний и заболеваний ИС составляют аутовоспалительные болезни. Они характеризуются провоцируемыми и непровоцируемыми процессами воспаления, манифестирующими рецидивирующей лихорадкой и клиническими ревматическими проявлениями с поражением суставов, кожи, слизистых оболочек, кишечника и глаз при отсутствии лабораторных аутоиммунных маркеров и установленных инфекций.

Опухоли ИС развиваются из иммунокомпетентных клеток и их предшественников, T- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, фагоцитирующих макрофагов и дендритных клеток, клеток гранулоцитарного ряда (предшественников нейтрофильных лейкоцитов, эозинофилов, базофилов, тучных клеток, циркулирующих и тканевых моноцитов/макрофагов). Эта группа заболеваний демонстрирует наличие стволовой клетки опухоли, клональный рост,



### На глазах одного поколения врачей наука иммунология научилась отвечать на главные вопросы практической медицины, объясняя клинические проявления и вариации фенотипов болезни

нарушение апоптоза и метастазирование, что удивительно напоминает логику здоровых клеток при выполнении ими «служебных обязанностей». Для таких опухолей разработаны методы терапии, регулирующие клеточный цикл, рецепцию, блокирование ферментов и контрольных точек иммунного ответа, а также использующие ТГСК и/или клетки с направленным на опухолевые антигены действием искусственно созданных генноинженерных конструкций собственных T-клеток хозяина. Именно успехи в лечении опухолей и ИС легли в основу развития иммунотерапии рака.

### ПРИЗЫВ К ОСТОРОЖНОСТИ

Несмотря на перечисленные выше наиболее яркие достижения клинической иммунологии, врачи нетерпеливо, не дожидаясь устоявшейся теории иммунитета, вмешиваются в лечение широкого круга заболеваний у детей и взрослых с помощью внутривенных и подкожных иммуноглобулинов, моноклональных и биклональных антител, ингибирующих рецепторы дифференцировки T- и В-лимфоцитов, ингибиторов провоспалительных цитокинов и тирозинкиназ, иммунотоксинов, ингибиторов иммунных точек, стволовых гемопоэтических, иммунопоэтических и мезенхимальных клеток, живых инактивированных и рекомбинантных ДНК и РНК-вакцин. Думаю, что всеобъемлющая теория иммунитета появится нескоро, так как

иммунология приобрела новую научную и практическую парадигму, в основе которой лежит изучение клеточной регуляции многоклеточного организма человека от состояния плода до глубокой старости. Поэтому эмпирический выбор иммунотерапевтических опций оправдан как с точки зрения желания помочь больному, так и с точки зрения оценки ятрогенных последствий иммунотерапии.

Клеточный гомеостаз сегодня является центральной регулирующей системой организма, и ее соединение с другими известными системами регуляции (нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и др.) в ближайшее время принципиально изменит наши представления об этиопатогенезе и лечении основных заболеваний человека. В основе их фенотипического разнообразия лежат генетические дефекты, инфекции и опухоли иммунных клеток-предшественников и их эффекторного звена. Именно они должны использоваться для персонализации лечебных протоколов, учитывающих возможности таргетной иммунотерапии или иммуноопосредованного сопровождения наследственных и хронических заболеваний.

Вызовы, связанные с новыми инфекциями и их эпидемическим распространением (это, в частности, прионные болезни, лихорадка Эбола, ретровирусные и, наконец, коронавирусные инфекции) привносят в копилку клинической иммунологии

абсолютно новые знания в области диагностики и лечения. На моделях этих инфекций продемонстрированы новые, ранее неизвестные формы взаимодействия патогенов и иммунитета в условиях их персистенции в клетках ИС — например, ВИЧ в зрелых Т-лимфоцитах, ВЭБ в В-лимфоцитах, бактерий группы *Enterobacteriaceae* в макрофагах или индукция синдрома активации макрофагов при COVID-19.

Распознавание и элиминация из организма собственных, но ненужных, мутантных, поврежденных и погибших клеток является уникальной, наиболее важной и не до конца оцененной клиницистами функцией ИС. Например, интоксикация, часто фигурирующая в описаниях состояния больного как клинический признак заболевания, в своей основе имеет именно нарушение этой функции. Для внешних объектов, преодолевающих барьерные ткани, а это прежде всего стержневая микробиота, реже — инфекции, пищевые, ингаляционные, аппликационные и другие индукторы иммунного ответа, регулирующая клеточная система выбирает адаптационный путь взаимодействия с широкой палитрой исходов (уничтожение пришельцев, сосуществование с ними или поражение, приводящее к гибели индивида).

Иммунитет — эволюционно самая новая и самая тонко настраиваемая система регуляции, взаимодействующая на равных с другими регуляторными системами (нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и др.) или подчиняющая их. Как оказалось, клеточная регуляция — это не только программа действия лимфоцитов, объявленных венцом экспериментальной иммунологии, но и функция взаимодействия расширенного пула циркулирующих и тканевых макрофагов, дендритных клеток, клеток миелопоэза и стромального микроокружения.

Клиническая иммунология становится основным инструментом клинической генетики, внутренней медицины, исследования инфекционной патологии, а также процессов развития и старения человека. Новые знания, полученные с помощью иммунологических, генетических и молекулярных методов диагностики, приведут к увеличению продолжительности активной жизни человека и, как следствие, к процветанию общества, опирающемуся на научно обоснованные принципы медицинской науки и практики.

Список литературы находится в редакции

**пресс** **НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ** [www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

Издательский дом «АВВ-пресс»

**ГАЗЕТЫ**

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

**ЖУРНАЛЫ**

ОНКОУРОЛОГИЯ  
ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ  
АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ  
Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ  
УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ  
Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ  
ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ  
РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ  
НЕЙРОХИРУРГИЯ  
ОНКО ПАТОЛОГИЯ  
КЛИНИЦИСТ  
Российский Биотерапевтический Журнал  
Тазовая хирургия и онкология

Реклама

# Скрининг иммунодефицитных состояний на амбулаторном приеме

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) представляют собой обширную группу врожденных нарушений иммунной системы (ИС), которые приводят к ранним летальным исходам или необратимым изменениям в организме ребенка. Эти нарушения негативно влияют на состояние здоровья пациента, а также на его собственную субъективную оценку этого показателя в целом. Например, регулярные осложнения увеличивают риск развития депрессии и тревоги у пациентов с такой разновидностью ПИДС, как общая переменная иммунная недостаточность.



Илья  
Анатолевич  
КОРСУНСКИЙ

Д.м.н., аллерголог-иммунолог  
ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского

## ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Для улучшения качества жизни пациента чрезвычайно важна ранняя диагностика, поскольку задержка с ней приводит к отсутствию адекватной терапии и, следовательно, к дальнейшим серьезным инфекциям, которые могут мешать повседневному существованию и увеличивать риск различных неинфекционных осложнений. Своевременное выявление иммунодефицитных состояний (ИДС) и, соответственно, назначение необходимой терапии чрезвычайно затруднены из-за отсутствия информации об особенностях течения беременности, дороговизны и сложности иммунологических исследований, а также неспецифичности клинических проявлений иммунодефицитов. Сформулированные на основании экспертных мнений ведущих иммунологов настораживающие признаки ИДС активно пропагандируются среди врачей общей практики вот уже 30 лет, но эффект от популяризации этой информации не так высок, как хотелось бы. Назрела необходимость сформулировать и предложить педиатрам новые принципы скрининга ИДС у детей, чье

состояние заставляет доктора подозревать нарушения в работе иммунитета (табл. 1). Кстати, перечень настораживающих признаков ПИДС у взрослых немного отличается от педиатрического (табл. 2). При выявлении хотя бы одного из перечисленных в таблицах признаков врач должен отправить пациента на консультацию аллерголога-иммунолога и углубленное иммунологическое обследование.

## ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИДС

В современной практике первичное иммунологическое обследование при подозрении на ПИДС заключается в оценке показателей общего анализа крови, а иногда и уровня общих иммуноглобулинов А, М, G и E в периферической крови пациента. Последнего достаточно для оценки состояния гуморального иммунитета, а вот с клеточным ситуация сложнее. Количество лейкоцитов и лимфоцитов с показателями клеточного иммунитета коррелирует слабо. Использование проточной цитометрии вне иммунологических центров затруднительно по финансовым и организационным причинам. Выйти из этой ситуации позволяет использование такого повсеместно распространенного метода лабораторной диагностики, как полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (ПЦР-РВ).

Как уже было показано ранее, маркеры наивных T- (TREC) и B-лимфоцитов (KREC) хорошо коррелируют с показателями T- (CD3, CD4) и B-лимфоцитов (CD19),

а значит, могут служить предикторами ПИДС и использоваться в амбулаторной деятельности врачей общей практики и педиатров с целью выявления пациентов для углубленного иммунологического обследования.

## МЕНЯЕМ АЛГОРИТМ

Исследования показывают, что исключительно клинических признаков для выявления пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями недостаточно. Чувствительность и специфичность настораживающих признаков неудовлетворительны, а возможности лабораторной диагностики используются недостаточно. Назрела необходимость изменить алгоритм работы с пациентами с подозрением на иммунодефициты. Необходимо дать

врачам общей практики и педиатрам инструмент, который будет настолько же прост, насколько эффективен. Первичных иммунодефицитных состояний слишком много (430 вариантов) и они слишком разнообразны по своим клиническим проявлениям, чтобы их можно было описать 10 симптомами. Клеточные дефекты невозможно выявить одним лишь общим анализом крови — необходимо исследовать более специфичные, чем лимфоциты, маркеры, а именно TREC и KREC. Сопоставление данных анамнеза, клинических симптомов и показателей объективной лабораторной диагностики должно стать базисом для принятия врачом решения о необходимости углубленного иммунологического обследования пациента.

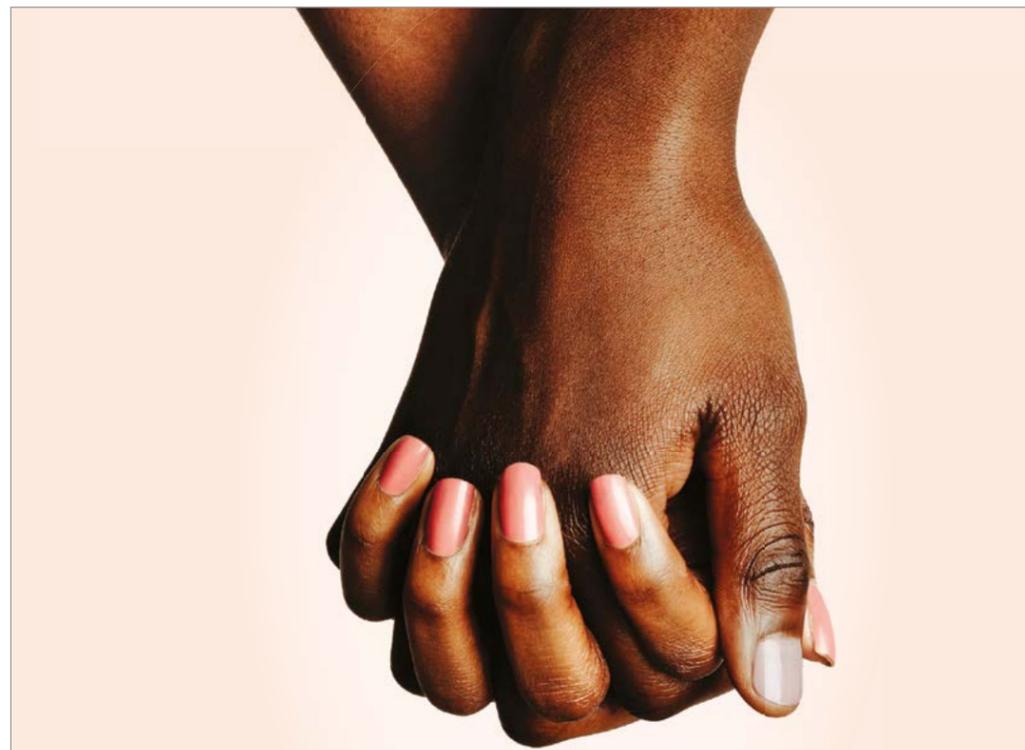
Список литературы находится в редакции

Таблица 1. Настораживающие признаки ПИДС у детей

1.	Первичный иммунодефицит в семейном анамнезе
2.	4 и более отита за год
3.	2 и более серьезных синусита за год
4.	2 и более пневмонии за год
5.	2-месячная антибиотикотерапия с недостаточным эффектом
6.	Необходимость внутривенного введения антибиотиков
7.	Рецидивирующие кожные абсцессы
8.	Плохой набор веса младенцем или задержка физического развития ребенка
9.	2 и более тяжелых инфекции, включая септицемию
10.	Персистирующий кандидоз ротовой полости или иная грибковая инфекция

Таблица 2. Настораживающие признаки ПИДС у взрослых

1.	Первичный иммунодефицит в семейном анамнезе
2.	2 и более отита за год
3.	2 и более синусита за год вне обострения аллергии
4.	1 пневмония в год или более чем в год
5.	Потеря веса из-за хронической диареи
6.	Повторяющиеся обострения вирусных инфекций
7.	Регулярная необходимость внутривенного введения антибиотиков
8.	Рецидивирующие абсцессы кожи или внутренних органов
9.	Рекуррентные грибковые заболевания
10.	Заболевания, вызванные туберкулезоподобными бактериями



## Научные разработки, меняющие жизни пациентов

Прорывные открытия, меняющие жизни пациентов лежат в основе всего, что мы делаем. Мы остаемся верны нашей миссии открывать, разрабатывать и обеспечивать пациентов инновационными технологиями, которые помогают им справиться с серьезными заболеваниями, и никогда не изменим своей цели – дарить надежду людям по всему миру.



Подробнее узнать о нас вы можете на сайте [BMS.com](https://www.bms.com).

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Татьяна  
Андреевна  
АНДРЕЕВА

К.м.н., врач-гематолог высшей квалификационной категории, руководитель городского центра по лечению гемофилии ГБУЗ «Городская поликлиника № 37» Санкт-Петербурга

# Эмицизумаб как терапевтическая опция для самых маленьких пациентов с гемофилией А

**Гемофилия** — наследственное заболевание, встречающееся преимущественно у лиц мужского пола, при котором с материнской X-хромосомой передается дефицит или функциональная неполноценность факторов VIII (FVIII) или IX (FIX), что ведет к клиническим проявлениям в виде частых длительных кровотечений и гемартрозов. Заболевание, вызванное дефицитом FVIII, называется гемофилией А, а дефицитом FIX — гемофилией В.

## ТЫСЯЧЕЛЕТНЯЯ ИСТОРИЯ

Гемофилия известна человечеству более 2000 лет. Первые сведения об этом заболевании содержатся в Талмуде, еврейской священной книге, где описаны смертельные кровотечения у мальчиков после ритуального обрезания. Разрозненные сообщения о представителях мужского пола, которые страдали кровоточивостью на протяжении всей жизни, встречаются в медицинских трактатах Средневековья и эпохи Возрождения. Впервые гемофилия в качестве самостоятельного заболевания была описана американским врачом Джоном Конрадом Отто в 1803 г. как врожденная патология, сопровождающаяся кровотечениями, поражающая только мужчин и передаваемая здоровыми женщинами (рис. 1).



Рисунок 1. Джон Конрад Отто, впервые описавший гемофилию

Есть у гемофилии и другие названия, такие как викторианская или царская болезнь. Они возникли неслучайно: самой знаменитой носительницей рокового гена считается английская королева Виктория (рис. 2). Скорее всего, она была первой его обладательницей в своей семье, так как в семейной истории родителей Виктории заболевание не было отмечено. Гемофилией страдал сын Виктории Леопольд (рис. 3), а дочери стали носительницами соответствующего гена и передали гемофилию своим потомкам, которые, в свою очередь, разнесли ее по другим королевским семьям Европы. Последняя российская императрица Александра Федоровна (рис. 4), будучи внучкой Виктории, унаследовала злосчастный ген и передала его их единственному с Николаем II сыну — царевичу Алексею (рис. 5). Мальчику не исполнилось еще и двух месяцев, когда у него случилось первое кровотечение, и с этого момента болезнь перешла в наступление.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

У молодых здоровых родителей в марте 2020 г. родился внешне здоровый мальчик. С первого месяца жизни у малыша



Рисунок 2. Английская королева Виктория — первая в своем роду носительница гена гемофилии



Рисунок 3. Сын королевы Виктории — страдавший гемофилией принц Леопольд

стали возникать множественные гематомы, наблюдались длительные кровотечения из мест забора крови. Впервые ребенок был госпитализирован в возрасте одного месяца в связи со спонтанной гематомой тыльной поверхности правой кисти. В стационаре установлен диагноз: «Гемофилия А, тяжелая форма». Ребенку потребовалось внутривенное введение препаратов фактора VIII.

Так как в семье мамы малыша о случаях гемофилии не упоминалось, родители мальчика были в полной растерянности. Хотя гемофилия — наследственное заболевание, 25–30% ее случаев приходится на спорадические формы, когда мутация возникает впервые и наследственный анамнез проследить не удается.

Еще больше страхов и волнений у родителей ребенка было связано с проводимым лечением, поскольку для остановки возникшего кровотечения потребовались ежедневные внутривенные введения концентрата дефицитного фактора VIII в течение пяти дней. Огромную тревогу у родителей вызывал выраженный болевой синдром, возникающий у малыша при развитии обширных гематом. Невозможность самостоятельного проведения внутривенных инъекций вынудила семью полностью перестроить свою жизнь под потребности лечения мальчика, чтобы всегда находиться неподалеку от детской больницы и гемофильного центра, где могут вовремя ввести лекарство для остановки кровотечения.

Родители старались тщательно обезопасить мальчика от травм, контакта с острыми углами, ребенок постоянно носил наколенники и налокотники, с тех пор как начал учиться ходить.



Рисунок 4. Внучка королевы Виктории — императрица Александра Федоровна, носительница гена гемофилии



Император Николай II — супруг Александры Федоровны, отец царевича Алексея



Рисунок 5. Царевич Алексей, страдавший гемофилией

Поскольку болезнь оказывала значимое влияние как на ребенка, так и на всю семью, родители хотели найти какой-то иной терапевтический подход к лечению сына. Речь шла о лечении, которое

позволило бы обеспечить эффективную защиту от кровотечений в сочетании с более простым путем введения, учитывая, что родители не могут самостоятельно осуществлять внутривенные инъекции ребенку первого года жизни.

Выходом из столь непростой ситуации для данной семьи мог стать эмицизумаб. Действие препарата подобно эффекту фактора VIII, но из-за особенностей фармакокинетики эмицизумаб обеспечивает надежную защиту от кровотечений в течение длительного времени и вводится подкожно от 1 раза в неделю до 1 раза в 4 недели.

Однако на момент обращения в наше учреждение препарата в свободном дос-

тупе не оказалось, его необходимо было закупать за счет регионального бюджета. Была запущена процедура закупки препарата. Пока его ждали, с родителями была проведена разъяснительная беседа о том, что ребенок еще маленький, двигательная активность у него низкая, а значит, риск кровотечений невысокий. Дана рекомендация при первых признаках кровотечений/гематом или травмах обращаться в ЛПУ.

Второй эпизод кровотечения возник у малыша в 10 месяцев при попытке встать на ножки. Ребенок покачнулся, упал и, со слов мамы, слегка задел щекой край тумбочки. В этот день признаков кровотечения не было, и родители не стали обращаться за помощью. Но на следующий день появился выраженный отек щеки, болезненность, ребенок кричал, был беспокойным, и родители экстренно обратились в больницу. Для купирования гематомы вновь назначили препарат фак-

Хотя гемофилия — наследственное заболевание, сцепленное с материнской X-хромосомой, 25–30 % случаев этой патологии приходится на спорадические формы, когда мутация возникает впервые и наследственный анамнез генетикам и гематологам при всем желании проследить не удастся



тора VIII внутривенно в течение 8 дней, однако медицинские сестры с трудом находили вены у мальчика.

В это время был закуплен эмицизумаб, и ребенок в возрасте 10 месяцев после купирования посттравматической гематомы начал получать профилактическую терапию препаратом. Первые 4 инъекции проводились в лечебном учреждении под контролем медицинского персонала для обучения мамы технике подкожных инъекций. Затем мама научилась вводить препарат сама, и лечение стали проводить

дома. На текущий период наблюдения спонтанных кровотечений нет. Родители мальчика успокоились и надеются, что, когда ребенок станет более активным, начнет ходить и чаще травмироваться, он будет также защищен от кровотечений.

**МЕЧТЫ СБЫВАЮТСЯ**

Арсенал терапевтических опций для лечения пациентов с гемофилией А до недавнего времени сводился к замещению недостающего фактора в том случае, если у больных не было ингибиторов к введенному фактору, и к терапии индукции

иммунной толерантности при развитии ингибиторной формы гемофилии А. Но многие проблемы при таком лечении остаются нерешенными. Сохраняются спонтанные кровотечения и гемартрозы, с детского и подросткового возраста развивается артропатия, возникают проблемы венозного доступа. Отдельные сложности есть и в терапии совсем маленьких пациентов.

В препарате Гемлибра (эмицизумаб) воплотились мечты и чаяния многих больных гемофилией А. Один из моих взрослых

пациентов, который в своей жизни пережил много страданий, рассказал: когда он был маленький и плакал от боли при кровотечениях, бабушка утешала его и говорила, что прилетит маленький комарик, легонько уколёт его — и кровотечение остановится, а боль пройдет. Эмицизумаб стал воплощением этой детской сказки для многих пациентов с тяжелым недугом — гемофилией А. С момента первой регистрации уже более 10000 пациентов более чем в ста странах мира получают этот высокоэффективный и безопасный препарат.

*Список литературы находится в редакции*



**Беззаботная жизнь под надежной защитой**

**ГЕМЛИБРА показана<sup>1</sup>:**

- при гемофилии А с ингибитором к фактору VIII и тяжелой гемофилии А без ингибитора
- в качестве рутинной профилактики для предотвращения или снижения частоты кровотечений
- для всех возрастных групп

**ПОДКОЖНАЯ ИНЪЕКЦИЯ В РЕЖИМЕ<sup>1</sup>:**

- 1,5 мг/кг 1 раз в неделю • 3 мг/кг 1 раз в две недели • 6 мг/кг 1 раз в четыре недели

**УВЕРЕННОСТЬ КАЖДЫЙ ДЕНЬ**

M-RU-00002326 Март 2021

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эмицизумаб. Электронный ресурс. URL: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_96727.htm#farmakokinetika](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96727.htm#farmakokinetika) Дата обращения: 01.2021.

АО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор «Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
107045, Россия, г. Москва, Трубная площадь, дом 2  
Помещение I, этаж 1, комната 42, МФК «Галерея Неглинная»  
Тел.: +7 (495) 229-29-99, [www.roche.ru](http://www.roche.ru)



Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Гемлибра®, отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке: <https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/Hemlibra.html>

Если Вам требуется распечатанная актуальная инструкция, свяжитесь с нами по телефону +7 (495) 229-29-99, и мы пришлём инструкцию по указанному Вами адресу.

## БОЛЬШАЯ РЕДКОСТЬ



Екатерина  
Анатольевна  
ДЕОРДИЕВА

Аллерголог-иммунолог консультативного отделения «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

# И грянул гром по имени WHIM-синдром

**WHIM-синдром** — это редкое комбинированное первичное иммунодефицитное состояние (ПИДС). Названо оно так по первым буквам ключевых признаков, характерных для этого заболевания: бородавки (*Warts*), гипогаммаглобулинемия (*Hyrogammaglobulinemia*), частые инфекции (*Infections*) и миелокатексис (*Myelokathexis*). Аббревиатуру WHIM предложили в 1990 году М. Вельтцер (*Wetzler*) с коллегами, описавшие родословные трех больных со всеми 4 симптомами данной разновидности ПИДС.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

В большинстве случаев WHIM-синдром вызван аутосомно-доминантными активирующими (GOF-gain-of-function, с усилением функции) мутациями в гене, кодирующем одноименный рецептор хемокина CXCR4. Этот рецептор широко экспрессируется на лейкоцитах и оказывает значительное влияние на гомеостаз иммунной системы и органогенез. Все известные сегодня мутации CXCR4 расположены в терминальной внутриклеточной части рецептора (рис. 1).

Как правило, мутации приводят к укорочению цитоплазматического домена рецептора, богатого сериновыми и треониновыми остатками. В норме при активации рецептора происходит фосфорилирование этого домена при участии G-белковых парных киназ и связывание с  $\beta$ -аррестинином, который регулирует активность рецептора. Делеция участков С-терминального домена CXCR4 приводит к удлинению времени экспозиции рецептора на поверхности клетки и повышению его активности. В результате

происходит значительное усиление взаимодействия рецептора с его лигандом CXCL12, что препятствует выходу гранулоцитов из костного мозга и вызывает дефект рециркуляции лимфоцитов в лимфоидных органах (рис. 2).

## ХАРАКТЕРНЫЕ СИМПТОМЫ

Клинические проявления WHIM-синдрома весьма разнообразны и могут частично совпадать с симптомами других ПИД. Почти у всех пациентов отмечаются миелокатексис, нейтропения, лимфопения, моноцитопения, рецидивирующие инфекции. У большинства, но не у всех, развиваются рефрактерные к терапии бородавки. Достаточно заметное снижение В-лимфоцитов частично объясняет гипогаммаглобулинемию и низкий поствакцинальный ответ у таких больных. Они часто сталкиваются с рецидивирующими отитами и синопульмональными инфекциями, что ведет к потере слуха и формированию бронхоэктазов. Также нередки инфекции мягких тканей, гингивит и ранняя потеря зубов, что может быть связано с нейтропенией и отмечается с раннего возраста. Круг инфекционных возбудителей у пациентов с WHIM-синдромом относительно ограничен (*P. mirabilis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *M. Morganii*, *B. catarrhalis*, *S. typhimurium*, *C. jejuni*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *C. perfringens*). Оппортунистические инфекции, такие как *Pneumocystis carinii*, редки, несмотря на частое снижение лимфоцитов CD4+. Также редки и грибковые инфекции (*A. glaucus*, *C. albicans*), несмотря на глубокую нейтропению у многих пациентов, что может объясняться сохранной функцией нейтрофилов и их способностью к мобилизации во время инфекции. Описаны у таких больных и микобактериальные возбудители (не поддающиеся типированию штаммы *M. goodii*). Частота и степень выраженности гипогаммаглобулинемии широко варьируют среди пациентов с WHIM-синдромом, причем у одних показатель иммуноглобулинов соответствует норме, у других ниже нее или пограничный (70 %). Диапазон колебаний — от выраженной гипогаммаглобулинемии до изолированного дефицита IgA и/или IgM при нормальных показателях IgG. В-лимфопения, включая уменьшение количества В-клеток памяти, описана у всех пациентов с WHIM-синдромом наряду с ограниченным репертуаром Т-клеточных рецепторов. У человека тимус непосредственно не исследовался, однако в мышинных моделях WHIM-синдрома клеточность вилочковой железы снижалась на 30 %. У таких больных нарушено специфическое антителообразование, что, возможно, связано с гипогаммаглобулинемией. Миелокатексис — это неологизм, означающий задержку нейтрофилов в костном мозге (КМ). Термин впервые использовал в 1964 году Вольф Зельцер (Wolf

Zuelzer) для объяснения тяжелой врожденной нейтропении у 9-летней девочки с полным созреванием миелоидных клеток в КМ. Миелокатексис служит основным критерием при постановке клинического диагноза «WHIM-синдром», включая такие характеристики КМ, как гиперклеточность за счет повышения числа гранулоцитов, преобладание их зрелых форм, дисморфизм и цитоплазматическая гипервакуолизация гранулоцитов, гиперлобулированные пикнотические ядра, соединенные длинными тонкими нитями. Помимо иммуногематологических нарушений у части пациентов описаны дефекты развития сердечно-сосудистой, мочеполовой и нервной систем.

## ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Постановка диагноза на основании клинико-патологических изменений может быть затруднительна из-за неполной фенотипической картины при дебюте заболевания и по ряду других причин:

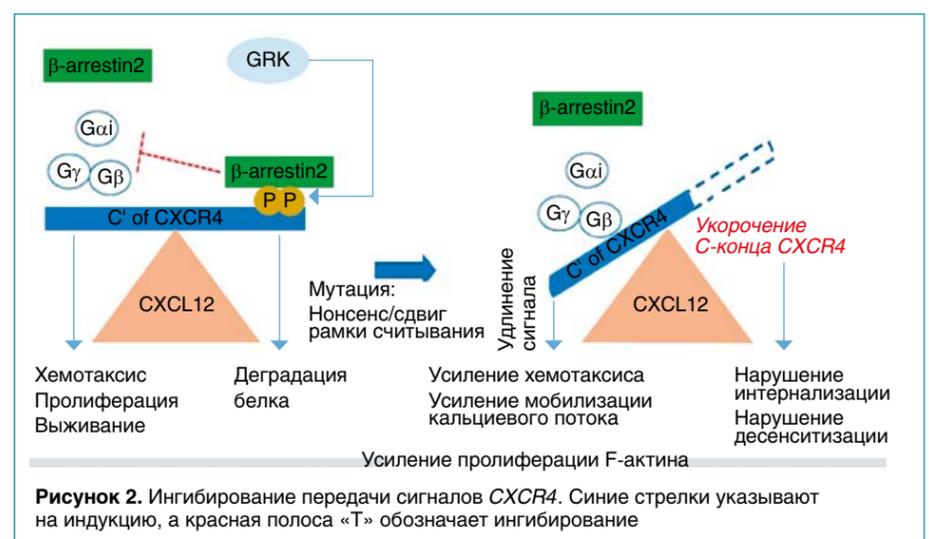
1. Заболевание встречается крайне редко и не принимается в расчет при проведении дифференциальной диагностики.

## ПРИ ЧЕМ ТУТ ВПЧ

**Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), вызывает широкий спектр симптомов у больных с WHIM-синдромом — от бородавок и доброкачественной гиперплазии слизистых оболочек до дисплазии и озлокачествления. Описаны также случаи В-клеточной лимфомы, в том числе позитивные в отношении вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ).**

нических испытаниях. По данным международного регистра врожденной нейтропении, у 24 пациентов с WHIM-синдромом, получавших терапию Г-КСФ, уменьшились частота и тяжесть инфекционных заболеваний, а число нейтрофилов поддерживалось на удовлетворительном уровне. Для устранения поражений,

Описано около 11 мутаций, вызывающих WHIM-синдром, и все они расположены в терминальной внутриклеточной части рецептора. Наиболее распространена мутация с.1000C>T (R334X)



**Рисунок 2.** Ингибирование передачи сигналов CXCR4. Синие стрелки указывают на индукцию, а красная полоса «Т» обозначает ингибирование

2. Инфекции, как правило, не опасны для жизни и могут возникать не так часто.
3. Бородавки обычно появляются в более старшем возрасте.
4. Тяжелая нейтропения в период инфекции может отсутствовать.
5. Для обнаружения миелокатексиса нужна пункция КМ.

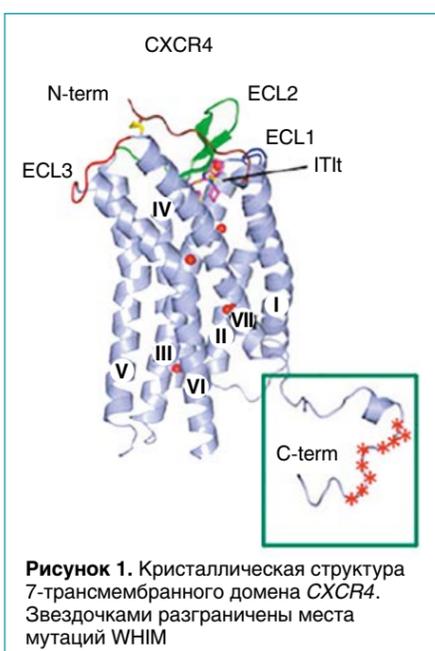
Основные критерии диагноза «WHIM-синдром» — морфологическая картина миелокатексиса в КМ и/или подтвержденная мутация в гене CXCR4.

## СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

В терапии пациентов с WHIM-синдромом используют гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор (Г-КСФ) и внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), однако их эффективность в предотвращении инфекций не была установлена в кли-

вызванных ВПЧ, используются лазерная абляция, хирургическое иссечение и криотерапия, в то время как фармакологические препараты против папиллом неэффективны. Лишь нескольким пациентам в мире проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) с обнадеживающими результатами, однако для их оценки необходимо исследование больших групп больных WHIM-синдромом. Различные исследования ингибиторов CXCR4, в частности препарата мавориксафор (одобрен к применению в США, в России не зарегистрирован), специфически нацеленного на молекулярный дефект, чтобы ослабить фенотипические проявления синдрома, показывают обнадеживающие результаты и, возможно, откроют новую страницу в лечении таких пациентов.

Список литературы находится в редакции



**Рисунок 1.** Кристаллическая структура 7-трансмембранного домена CXCR4. Звездочками разграничены места мутаций WHIM



Екатерина  
Иосифовна  
АЛЕКСЕЕВА

Д.м.н., профессор, член-корр. РАН, главный внештатный детский ревматолог МЗ РФ, зав. ревматологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, директор клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**СЕМЕЙНАЯ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ЛИХОРАДКА (ССЛ) /МКБ-10 — E85.0**

Наследственное моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, нарушением регуляции воспалительных процессов, особенно в области серозных (брюшины, плевры) и синовиальных оболочек с частым развитием амилоидоза.

**Распространенность — от 1:200 до 1:1000 населения**

Описано более 180 мутаций при ССЛ. Самая частая — в гене *MEFV* (на коротком плече 16-й хромосомы), кодирующем белок маренострин (пирин) — один из центральных регуляторов воспалительной реакции и первичного иммунного ответа. 2 мутации в экзоне 10 гена *MEFV* (M694V и V726A) обуславливают более 75 % всех случаев ССЛ. Редкие дефекты *MEFV* определяют секвенированием всей последовательности гена.

**Функции маренострина:**

- тормозит дегрануляцию нейтрофилов
- угнетает их адгезивные свойства
- ослабляет и ингибирует чрезмерную реакцию иммунной системы

**Клинические симптомы ССЛ**

- Эпизоды лихорадки до 38–40 °С до 48–96 часов
- Боль в животе, перитонит, мальабсорбция
- Плеврит, перикардит, тампонада сердца
- Недеструктивный артрит, спондилоартрит
- Рожистоподобные высыпания на ногах
- Тяжелая миалгия, фибромиалгия
- Воспалительные заболевания органов малого таза, у мальчиков — воспаление влагалища яичка
- Неврологический статус: головная боль, судороги, парестезии, задержка дыхания и атаксия
- В исходе заболевания — амилоидоз



Мальчик четырех лет, лихорадка, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, серозит

1.

**СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ ССЛ**



2.

# Аутовоспалительные заболевания

Аутовоспалительные заболевания (Human autoinflammatory diseases, HAIDS) — гетерогенная группа редких генетически детерминированных состояний с не-провоцируемыми приступами воспаления, которые манифестируют рецидивирующей лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматические проявления, причем возникают они сами по себе, при отсутствии аутоиммунных нарушений или инфекционных причин.

**КАНАКИНУМАБ: КРИТЕРИИ НАЗНАЧЕНИЯ ПРИ ССЛ**

Диагноз ССЛ, подтвержденный молекулярно-генетическим исследованием в активной стадии болезни, при неэффективности и/или непереносимости колхицина.

**Критерии исключения**

- Стойкие изменения в анализах крови (лейко- и тромбоцитопения), не связанные с основным заболеванием или его осложнением (гемофагоцитарный синдром)
- Повышение АСТ, АЛТ, ЛДГ (в 1,5 раза выше нормы), не связанное с основным заболеванием или его осложнением (гемофагоцитарный синдром)
- Активное острое или хроническое инфекционное заболевание (гепатиты В и С, туберкулез, сифилис)

**Обследование перед назначением препарата**

- Общий (клинический) развернутый анализ крови
- Общий (клинический) анализ мочи
- Общетеραπεvтический биохимический анализ крови (печеночные ферменты — АСТ, АЛТ, билирубин, креатинин, мочеви́на, ферритин, ЛДГ, триглицериды)

**Определение в сыворотке крови:**

- IgM и IgG к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 + антигена р24 ВИЧ-1
- антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование)
- антител к вирусу гепатита С и антигена (HbsAg) вируса гепатита В
- антител к антигенам ядра клетки и ДНК
- + Внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном
- + ЭКГ и КТ ОГК

3.

**КРИОПИРИН-АССОЦИИРОВАННЫЙ СИНДРОМ (КАПС) /МКБ-10 — M04.2**

Это группа редких гетерогенных аутовоспалительных заболеваний с системным воспалением, опосредованным интерлейкином 1β. Затрагивают кожу, суставы, ЦНС и глаза.

**Распространенность — от 1:360 тыс. до 1:1 млн**

- Аутосомно-доминантное наследование
- Мутация в гене *NLRP3*

**СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ КАПС**



5.

**КРИОПИРИН-АССОЦИИРОВАННЫЕ ПЕРИОДИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ**

Семейная холодовая крапивница (FCAS)	Наименее тяжелые
Синдром Макла – Уэллса (MWS)	
Младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (CINCA/NOMID)	
	Наиболее тяжелые

**Общий симптом — мигрирующая макулезно-папулезная сыпь по типу крапивницы**



**ПЕРИОДИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С РЕЦЕПТОРОМ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ (TRAPS-СИНДРОМ) /МКБ-10 – M04**

Периодический синдром, ассоциированный с рецептором 1 ФНО, — это синдром периодической (рекуррентной) лихорадки. Помимо нее характерны артралгия, миалгия и легкие поражения кожи, сохраняющиеся от 1 до 3 недель. Сопровождается воспалением тканей кожи, суставов, глаз и серозных оболочек, осложняется вторичным амилоидозом.

Мутации гена *TNFRSF1A* (12p13.2), кодирующего TNFR1, вызывают снижение слущивания рецептора с клеточных мембран и уменьшение его сывороточного уровня, замедление передачи сигнала ФНО внутрь клетки и развитие системного воспаления.

Лечение — канакинумаб, тоцилизумаб и этанерцепт.

**Распространенность — 1:1 000 000. Тип наследования — аутосомно-доминантный**

7.

## ШКОЛА ИММУНОЛОГА



Анна  
Александровна  
МУХИНА

Аллерголог-иммунолог, научный сотрудник  
отдела эпидемиологии и мониторинга  
первичных иммунодефицитов  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России



Анна  
Юрьевна  
ЩЕРБИНА

Д.м.н., профессор РАН, заместитель директора  
Института гематологии, иммунологии  
и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

# Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов

Еще совсем недавно первичные иммунодефициты (ПИД) считались редкими заболеваниями. Однако благодаря новейшим генетическим исследованиям и расширению клинических представлений о врожденных дефектах иммунной системы (ИС) объем знаний в области клинической иммунологии значительно увеличился. Группа первичных иммунодефицитов уже насчитывает более 400 генетических разновидностей, а распространенность ПИД в отдельных европейских странах с развитой иммунологической службой достигает 8 случаев на 100 тыс. населения.

## ЦИФРЫ И ФАКТЫ

По данным российского регистра, распространенность ПИД в РФ — в среднем 1,5 случая на 100 тыс. населения. Хотя в отдельных регионах этот показатель достигает 2,7–3,6 на 100 тыс., в целом по России заболеваемость данной патологией очень низкая — 1 человек на 100 тыс. Принимаемая во внимание тот факт, что не все случаи ПИД попадают в регистр, столь низкая распространенность говорит о значительных проблемах в первую очередь в диагностике пациентов с первичными иммунодефицитами. Кроме того, в отечественном регистре фиксируется относительно меньшая доля случаев ПИД с гуморальными дефектами. Причем основную часть таких пациентов у нас составляют дети, в то время как в зарубежных регистрах преобладают взрослые — как за счет хорошей выживаемости при современных методах терапии, так и за счет большого числа больных с общей вариабельной недостаточностью, часто манифестирующей и диагностируемой уже во взрослом возрасте.

Спектр основных, опорных в постановке диагноза клинических проявлений ПИД описан многократно: повышенная заболеваемость, особенно нестандартными (оппортунистическими) и тяжелыми инфекциями, тенденция к формированию хронических воспалительных очагов, симптомы иммунной дисрегуляции, повышенные риски развития онкологической патологии, высокая смертность в раннем возрасте в отсутствие адекватной терапии. В практике педиатра широко используются «12 признаков первичного иммунодефицита», где описаны

наиболее значимыестораживающие маркеры врожденных дефектов иммунной системы.

## ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

Принципы стартовой терапии при выявлении ПИД, как правило, включают в себя противомикробные препараты и инфузии иммуноглобулина человеческого (ИГЧ). Очень важно незамедлительно приступить к лечению препаратами ИГЧ (независимо от того, есть у больного острый инфекционный процесс или нет) при обнаружении значительного дефицита сывороточных иммуноглобулинов или дефекта специфического антителообразования. По европейским данным, большинство пациентов с комбинированными и гуморальными иммунодефицитными состояниями нуждаются в заместительной терапии ИГЧ, его внутривенными и подкожными формами. В РФ сейчас используют преимущественно внутривенные формы иммуноглобулина (ВВИГ).

На репрезентативной когорте пациентов из нескольких регионов России было показано, что в длительной регулярной терапии ВВИГ нуждаются не менее 50–60 % всех больных с диагнозом ПИД. Также было продемонстрировано, что препараты ВВИГ назначаются не только пациентам с комбинированными и гуморальными дефектами для постоянной заместительной терапии, но и эпизодически пациентам с другими формами ПИД (рис. 1).

Это необходимо учитывать на региональном уровне при планировании объемов

Распространенность ПИД в популяции составляет в среднем 4–6 человек на 100 тыс. населения. Из этих цифр необходимо исходить и при оценке уровня диагностики ПИД в нашей стране

обеспечения препаратами, которые выходят за рамки потребностей пациентов на регулярной заместительной терапии. Исходя из данных по общему числу больных ПИД, накопленных в отечественном регистре, не менее 2000 пациентов с этим диагнозом, по нашим расчетам, нуждаются в регулярной терапии ВВИГ в России.

## ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

В результате исследования, проведенного в рамках регистра пациентов с ПИД, достоверно выявлено несколько важных проблем, возникающих практически у всех пациентов с ПИД вне зависимости от места проживания. Каждая из этих проблем по отдельности уже способна привести к потере контроля над заболеванием, а их совокупность рано или поздно вызывает развитие жизнеугрожающих осложнений.

Наиболее опасно несоблюдение предписанных интервалов введения ВВИГ из-за неадекватного обеспечения препаратами. По нашим наблюдениям, с трудностями в их получении сталкивались большинство пациентов (61 %) — как взрослые, так и дети. При этом у взрослых отсутствие препаратов часто приводило к полному прекращению терапии. В большинстве регионов главной трудностью в обеспечении ВВИГ становится отказ в оформлении инвалидности пациентам по достижении 18 лет.

Вторая по значимости проблема — выбор препарата для постоянной терапии. Больным с гуморальными дефектами необходимо поддерживать предтрансфузионную концентрацию IgG выше 6 г/л. Даже при адекватном режиме терапии препараты ВВИГ, которые не могут обеспечить повышение IgG до целевых значений при соблюдении дозировки, не будут иметь ожидаемого эффекта при стабилизации состояния пациента и сокращении числа инфекционных эпизодов. Так, по нашим данным, большинство используемых для заместительной терапии препаратов (Октагам, Привиджен, И. Г. Вена) обеспечивают требуемый предтрансфузионный уровень IgG при соблюдении необходимых доз

и кратности введения. Исключением является препарат Габриглобин-IgG — четвертый по частоте использования в нашей выборке. В проведенном исследовании он не показал эффективности в поддержании адекватного предтрансфузионного IgG (рис. 2).

Как многочисленные предыдущие работы, так и проведенное нами исследование демонстрируют, что неадекватная терапия ВВИГ у пациентов с ПИД приводит к увеличению частоты инфекционных эпизодов, в том числе тяжелых, требующих внеплановых госпитализаций.

Адекватная терапия ВВИГ не только улучшает состояние пациентов и снижает риск тяжелых жизнеугрожающих осложнений, но и существенно влияет на качество жизни больных всех возрастов. Нами был проведен сравнительный анализ качества жизни детей с ПИД с дефектом гуморального звена до начала терапии

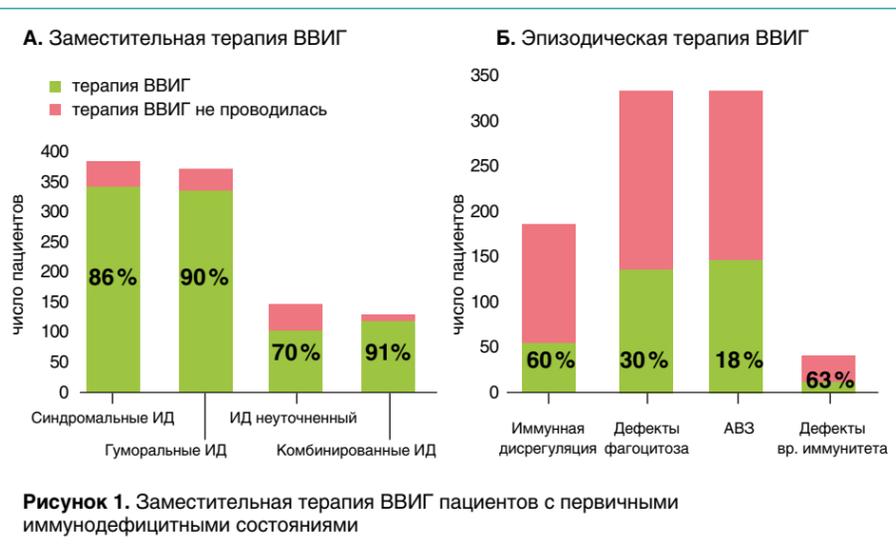


Рисунок 1. Заместительная терапия ВВИГ пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями

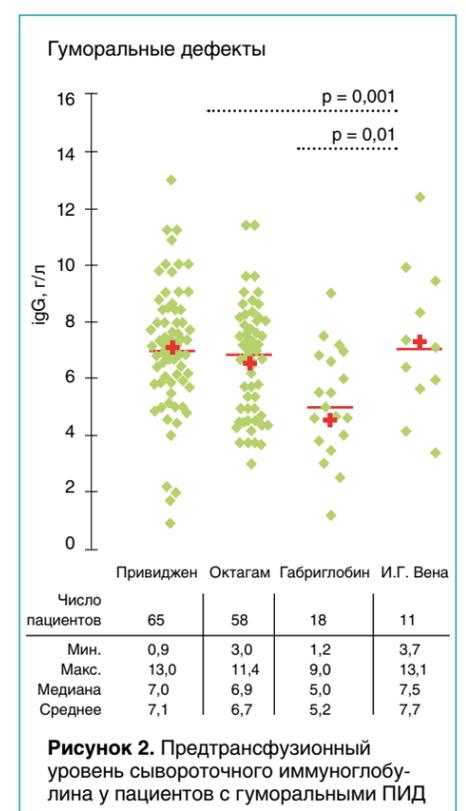


Рисунок 2. Предтрансфузионный уровень сывороточного иммуноглобулина у пациентов с гуморальными ПИД

**Качество жизни детей с гуморальными дефектами напрямую зависит от регулярной заместительной терапии ВВИГ и достигает такового у их здоровых сверстников, даже несмотря на постоянное лечение препаратами для внутривенного введения**

ВВИГ и на фоне регулярной заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами. На фоне адекватной терапии выявлено достоверное улучшение ( $p < 0,05$ ) показателей качества жизни по отдельным категориям — здоровье, самочувствие, общение, школа (рис. 3) и по суммарной шкале опросника PedsQL 4.0 в целом —  $62,95 \pm 5,5$  балла до ВВИГ и  $85,45 \pm 2,3$  балла на ВВИГ ( $p < 0,01$ ).

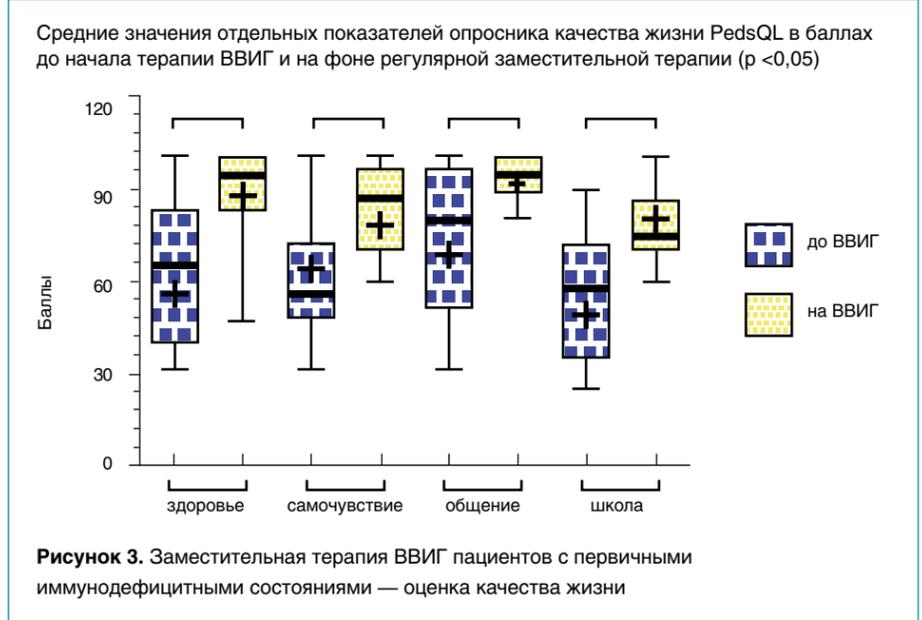
Это значит, что качество жизни детей с гуморальными дефектами напрямую зависит от регулярной заместительной терапии ВВИГ и может достигать такового у их здоровых сверстников, даже несмотря на постоянную терапию препаратами для внутривенного введения.

Учитывая длительность заместительной терапии, достигающую нескольких десятков лет у отдельных пациентов, а также неуклонный рост их числа, крайне важно создавать больным комфортные условия для лечения с минимальным отрывом от работы и учебы. Так, по данным европейского регистра, в последние годы большинство па-

циентов — 8182 из 15 840 (52 %) — на заместительной терапии используют препараты иммуноглобулинов для подкожного введения, что, во-первых, обеспечивает поддержание равномерной концентрации IgG, а во-вторых, позволяет избежать вынужденных обращений в амбулаторию или госпитализаций в стационар для проведения инфузии. Данная форма введения препарата не требует венозного доступа, что крайне важно для детей. Мы очень надеемся, что и в России препараты для подкожного введения станут вскоре широко доступны.

К важным аргументам для расширения возможностей использования подкожных ИГ относится и перспективное снижение затрат на лечение за счет уменьшения вынужденных госпитализаций и занятости медицинского персонала, что подтверждается неоднократными исследованиями в странах Европы.

**НЕНАПРАСНЫЕ УСИЛИЯ**  
Исходя из данных регистра установлено, что у 35 % ныне взрослых пациентов



с ПИД заместительная терапия была инициирована в детском возрасте. Таким образом, через 5–10 лет число больных, достигших 18 лет, значительно увеличится и нагрузка на взрослое звено иммунологической помощи усилится многократно.

При сохранении проблем с адекватным обеспечением ВВИГ большая часть дееспособных взрослых пациентов с ПИД подвергнутся риску различных инфекционных осложнений. Следовательно, усилия педиатрического звена по поддержанию

высокого качества жизни пациентов с ПИД могут оказаться напрасными.

Более того, при столь неблагоприятном развитии событий цена лечения пациентов с ПИД будет расти за счет высокой стоимости терапии в стационаре, оплаты больничных листов и т.д. Вот почему решение перечисленных проблем оказания медицинской помощи больным ПИД в значительной мере улучшит прогноз и качество жизни этих пациентов, а также сократит затраты на их лечение.

*Список литературы находится в редакции*

**MEDIPAL**

**ЗДОРОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ЖИЗНЬ!**

МЕДИПАЛ — современная фармацевтическая дистрибьюторская компания, осуществляет комплексное обеспечение учреждений системы здравоохранения инновационными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения на территории России, стран СНГ и дальнего зарубежья.



Больше информации на сайте:

[www.medipal.ru](http://www.medipal.ru)

Адрес: 115230, Москва, Варшавское шоссе, д. 47, корп. 4

+7 (499) 426 09 95

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

# Многоликий фенотип Т-регопатии — дефицит LRBA

Т-регопатии, или синдромы иммунной дисрегуляции, — это комбинированные первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС), обусловленные нарушением механизмов ауто толерантности из-за дефекта супрессорной функции Т-регуляторных лимфоцитов с развитием тяжелых мультиорганных аутоиммунных и инфекционных осложнений, а также высоким риском появления опухолей. Описано более 10 молекулярно-генетических дефектов, характерных для группы Т-регопатий, наиболее яркие из которых — IPEX-синдром, а также дефициты CTLA4 и LRBA.



Юлия Александровна РОДИНА

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

## КЛЮЧЕВОЙ ФАКТОР

Ключевым транскрипционным фактором для дифференцировки Т-регуляторных лимфоцитов служит белок FOXP3. Мутации в одноименном гене приводят к X-сцепленному синдрому иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked, IPEX-синдром). В последнее десятилетие доказана и изучена критическая роль молекулы CTLA4 рецепторного аппарата Т-лимфоцитов (в том числе Т-регуляторных) в реализации контроля периферической толерантности. Молекула CTLA4 экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах и Т-регуляторных лимфоцитах, ограничивая иммунный ответ путем связывания с лигандами CD80/86 на антиген-презентирующих клетках (АПК), а также путем клеточно-опосредованной супрессии с участием Т-регуляторных лимфоцитов. Было показано, что мутация в гене CTLA4 приводит к нарушению супрессорной функции Т-регуляторных клеток *in vivo* и *in vitro*. Важная роль данной молекулы продемонстрирована в опытах на CTLA4-нокаутированных мышцах, у которых стремительно развивалась фатальная лимфоцитарная инфильтрация органов. В 2012 году описаны истории болезни пяти пациентов с клиническими признаками иммунной дисрегуляции со снижением экспрессии CTLA4, но без мутации в соответствующем гене. Оказалось, что вторичный дефицит данного рецептора вызван дефектом его регуляторного белка LRBA (lipopolysaccharide responsive beige-like anchor — липополисахарид-чувствительный якорный белок), обусловленным аутосомно-рецессивно наследуемыми мутациями в гене LRBA (рис. 1).

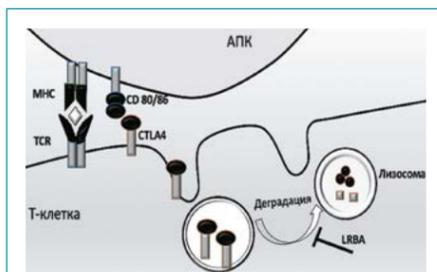


Рисунок 1. Механизм взаимодействия молекулы CTLA4 и LRBA

LRBA — белок из семейства протеинов гомологичного плекстрина и дипептида аспарагиновой кислоты с триптофаном, связанным с развитием синдрома Чедиака-Хигаши (pleckstrin homology-beige and Chediak-Higashi-tryptophan aspartic acid dipeptide, PH-VEACH-WD40). Данный белок экспрессируется в гемопоэтических, нервных и других клетках. Ген LRBA расположен на 4q31.3, содержит 57 экзонов и кодирует белок, состоящий из 2851 аминокислотных остатков. LRBA регулирует экспрессию CTLA4 на Т-регуляторных и активированных Т-лимфоцитах посредством взаимодействия с цитоплазматическим участком этого белка, замедляя его деградацию в лизосомах (рис. 1). Дефект белка LRBA приводит к массивной деградации CTLA4, а ингибирование лизосомальной деградации в клетках с дефектом LRBA восстанавливает уровень экспрессии CTLA4.

## ПРИЗНАКИ ДЕФИЦИТА LRBA

Для дефицита LRBA характерен IPEX-подобный фенотип заболевания. При этом у пациентов (как правило, с раннего возраста) возникает энтеропатия с атрофией ворсинок и лимфоцитарной инфильтрацией слизистой оболочки кишечника по типу гиперплазии мукоз-ассоциированной лимфоидной ткани (МАЛТ) с развитием диффузного колита, а также поражение легких по типу интерстициальной лимфоцитарной болезни (ИЛБЛ). Реже наблюдаются аутоиммунные эндокринопатии, сахарный диабет (СД) 1 типа, аутоиммунный тиреоидит, а также ревматоидный артрит, псориаз, увеит, миастения гравис и др. К гематологическим проявлениям дефицита LRBA относят лимфопролиферативный синдром и аутоиммунные цитопении (гемолитическую анемию, тромбоцитопению и нейтропению). ИЛБЛ как аутоиммунное/иммунное осложнение ПИДС впервые описана менее 10 лет назад у взрослых пациентов с общей вариабельной недостаточностью. Особенно часто (до 52% случаев) это осложнение встречается в группе иммунной дисрегуляции, в том числе у детей. ИЛБЛ развивается из-за патологической фолликулярной гиперплазии бронхо-ассоциированной лимфоидной ткани или диффузного лимфоцитарного повреждения интерстиция. Это приводит к прогрессивной потере функции легких, сокращая продолжительность жизни пациента.

ИЛБЛ представлена тремя патоморфологическими формами: фолликулярный бронхит (ФБ), нодулярная лимфоидная гиперплазия (НЛГ) и лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП), — но зачастую носит смешанный характер. Каждая форма имеет четко очерченные рентгенологические симптомы и гисто-

логическую картину. Так, очаги консолидации по типу матового стекла или симптом «хлопкового куста в почках» характерны для фолликулярного бронхита, крупные саркоидоподобные гранулемы — для нодулярной лимфоидной гиперплазии (за счет активной пролиферации В-лимфоцитов герминативных центров), а диффузные интерстициальные изменения — для лимфоцитарной интерстициальной пневмонии ввиду активной инвазивной Т-клеточной инфильтрации.

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

При дефиците LRBA возникают гипогаммаглобулинемия или дисгаммаглобулинемия (за счет значимого повышения IgM), снижение общего пула CD3+ и CD4+ Т-лимфоцитов, а также Трег-лимфоцитов, повышение числа фолликулярных Т-лимфоцитов, возможно уменьшение количества НК-клеток. Со стороны В-лимфоцитов отмечается умеренно выраженная общая CD19+ лимфопения с заметным дефицитом

переключенных В-лимфоцитов памяти. Патогномонично снижение/отсутствие экспрессии LRBA и CTLA4.

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ОПЦИИ

С учетом комбинированного иммунодефицита проводится профилактическая противомикробная и заместительная терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ). Лечение классическими иммуносупрессивными препаратами (глюкокортикостероиды, азатиоприн, циклоспорин, мофетила микофенолат) не дает полного контроля над заболеванием и нередко сопровождается множественными побочными эффектами, в том числе увеличивает риск инфекционных осложнений. Самой перспективной терапевтической опцией при дефиците LRBA считается применение абатацепта в качестве аналога естественного индуктора иммунологической толерантности. Препарат представляет собой химерное гуманизованное моноклональное

Таблица 1. Основные отклонения лабораторных показателей у пациентки с дефицитом LRBA

Показатель	П1	Норма
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	3,1	7–12
Гемоглобин, г/л	90	115–160
Тромбоциты, г/л, $\times 10^9/\text{л}$	125	150–400
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,01	2,27–5,66
Ретикулоциты, %	5,9	0,2–1,2
Прямая проба Кумбса	Положит. (++)	Отрицат.
Иммуноглобулин А, г/л	< 0,246	0,3–1,5
Иммуноглобулин М, г/л	5,1	0,6–1,8
Иммуноглобулин G, г/л	2,3	4–14,6
CD3+, $\times 10^9/\text{л}$	1,144	1,4–2,5
CD3+/CD4+, $\times 10^9/\text{л}$	0,90	0,9–2,0
CD3+/CD8+, $\times 10^9/\text{л}$	0,214	0,6–1,9
CD19+, $\times 10^9/\text{л}$	0,6	0,7–1,3
CD19+/CD27+, IgD, %	3,2	8,7–25,6
CD3-/CD16+/CD56+, $\times 10^9/\text{л}$	0,035	0,276–0,896
Treg (CD4+CD25+CD127-), %	2,1	5–6,1
TREC, $\times 10^5/\text{лейк.}$	120	470–4100
KREC, $\times 10^5/\text{лейк.}$	0	780–7700

антитело (Fc участок иммуноглобулина G1 плюс внеклеточный домен *CTLA4*). По данным крупных когортных исследований, абатацепт позволяет эффективно купировать симптомы заболевания, включая ИЛБЛ, в более чем половине случаев. Клинический эффект и полная ремиссия быстрее всего достигались при использовании высоких доз препарата (20 мг/кг 1 раз в 2 недели). При тяжелом течении заболевания прибегают к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

Девочка А., 8 лет, 2013 г.р., впервые поступила в отделение иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в 3 года для исключения ПИД. С двух месяцев — рецидивирующий фурункулез, отит, пневмонии. В 1 год 8 месяцев у ребенка развились тяжелый лимфо-пролиферативный синдром (печень +5 см, селезенка +7 см из-под края реберной дуги, лимфаденопатия), трехростковая цитопения (нейтропения — 0,1 x 10<sup>9</sup>/л, тромбоцитопения — 47 x 10<sup>9</sup>/л, анемия — гемоглобин 70 г/л) и хронический диарейный синдром без доказанного инфекционного агента. При поступлении в отделение иммунологии отмечался выраженный бронхолегочный синдром с дыхательной недостаточностью 1–2-й степени (кашель, инспираторная одышка, разнокалиберные хрипы, снижение сатурации до 93%), гепатоспленомегалия, энтеропатия. Лабораторно обнаружены трехростковая иммунная цитопения (кумбс-позитивная гемолитическая анемия, нейтропения, тромбоцитопения), дисгаммаглобулинемия (повышение IgM до 5,1 г/л на фоне глубокого снижения IgA и IgG), дефицит цитотоксических лимфоцитов (CD8+), NK-клеток, В-лимфоцитов памяти, T-регуляторных лимфоцитов, TREC и отсутствие KREC (эксцизионные кольца, они же круги иссечения рекомбинации T- и В-клеточных рецепторов — TCR/BCR reartangement excision circles — маркеры нормального созревания T- и В-клеточного рецепторов) (табл. 1). При мульти-спиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки и брюшной полости в паренхиме легких выявлены субсантиметровые инфильтративные очаги по типу матового стекла (симптом «хлопкового куста в почках») на фоне диффузного поражения интерстиция, а также лимфаденопатия внутригрудных лимфоузлов и признаки гепатоспленомегалии. Микробиологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа причинно-значимого патогена, обуславливающего имеющиеся легочные изменения, не выявило.

На основании совокупности данных был заподозрен ПИДС с IPeX-подобным фенотипом. Молекулярно-генетическое исследование с использованием секвенирования нового поколения (NGS, иммунологическая панель) обнаружило мутацию в гене *LRBA c.1359G>C, p.Gln453His*, приводящую к повреждению донорного сайта сплайсинга (замена последнего нуклеотида в экзоне) в гомозиготном состоянии. У обоих здоровых родителей подтверждено носительство найденной мутации в гетерозиготном состоянии. Также при оценке экспрессии *LRBA* методом проточной цитометрии выявлено резкое ее

снижение по сравнению со здоровым контролем. Таким образом, в возрасте пяти с половиной лет у ребенка верифицирован ПИД — дефицит *LRBA*. В качестве патогенетической терапии проведено лечение препаратом абатацепт в дозе 20 мг/кг в/в 1 раз в 14 дней в течение 18 месяцев. На фоне терапии улучшилось общее самочувствие, произошел регресс лимфо-пролиферативного синдрома, нормализовался стул, нивелировалась цитопения, уменьшились интерстициальные и инфильтративные изменения в паренхиме обоих легких, а также размеры конгломерата лимфатических узлов в средостении.

Учитывая тяжесть течения заболевания и развитие мультиорганных осложнений, в семилетнем возрасте пациентке выполнили трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (отца). Сейчас достигнута полная иммунная реконституция. Таким образом, ранняя диагностика с участием клиницистов, рентгенологов, патоморфологов, специалистов в области молекулярной генетики и дифференцированный подход к таргетной терапии служат залогом успеха лечения данного ПИД.

Список литературы находится в редакции



# Фиразир®

икатибант

## ЛЕЧЕНИЕ ПРИСТУПОВ НАСЛЕДСТВЕННОГО АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА





**Готов к применению**



**Может применяться у детей с 2-летнего возраста**



**Вводится подкожно, самостоятельно**



**Хранится при комнатной температуре**

**Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата ФИРАЗИР®**  
**Фиразир®.** Регистрационный номер: ЛСР-008206/09. **Международное непатентованное название:** Икатибант. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Фармакогруппа/фармакологическая группа:** брадикининовые B2-рецепторы селективный антагонист. **Фармакологические свойства.** Фиразир®. **Икатибант** является селективным конкурентным антагонистом рецепторов брадикинина типа 2 (B2). Представляет собой синтетический депептид, по химической структуре близкий брадикинину, но имеющий в составе 5 непротивопоказанных аминокислот. Повышение концентрации брадикинина является ключевым медиатором развития клинических симптомов острого приступа НАО. Установлено, что икатибант проявляет свойства конкурентного антагониста даже в случае увеличения разрешающей дозы брадикинина в 4 раза. **Показания к применению.** Препарат Фиразир® показан для симптоматического лечения острых приступов наследственного ангионевротического отека (обусловленного дефицитом ингибитора С1-эстеразы) у взрослых, подростков и детей в возрасте 2 лет и старше. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата (активному веществу и вспомогательным веществам). Одновременный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Детский возраст до 2 лет или масса тела пациента менее 12 кг (эффективность и безопасность применения не установлены). **С осторожностью.** У пациентов: при обострении ишемической болезни сердца или нестабильной стенокардии в первые недели после инсульта (см. «Особые указания»). **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Беременность. Клинические данные о применении икатибана в период беременности отсутствуют. Данные обрелившиеся исследования указывают на неблагоприятное влияние препарата на процесс имплантации плодного яйца и на разрастворение, но потенциальный риск для человека не определен. Препарат Фиразир® может применяться при беременности только после тщательной оценки соотношения польза/риск для матери и плода, например, для лечения угрожающего жизни приступа НАО, сопровождающегося отеком гортани. Грудное вскармливание. Неизвестно, проникает ли икатибант в грудное молоко человека, поэтому после применения препарата Фиразир® у кормящей пациентки следует исключить кормление грудью на последующие 12 часов. Фертильность. Не отмечено клинически значимых изменений базальной и гормон-стимулированной концентрации половых гормонов как у женщин, так и у мужчин. **Способ применения и дозы.** Препарат Фиразир® предназначен для подкожного введения, предпочтительно — в область передней брюшной стенки. Применение препарата проводят под контролем квалифицированного медицинского сотрудника. Решение о возможности самостоятельного введения препарата Фиразир® пациентом или лицом, осуществляющим уход за ним, принимает врач, имеющий опыт диагностики и лечения НАО. Пациенты с клиническими проявлениями отека гортани должны быть экстренно госпитализированы, им следует находиться под наблюдением врача до полного купирования приступа НАО. Шприц, содержащий препарат Фиразир®, предназначен только для однократного применения. Подбор дозы. Взрослые. Рекомендованная доза для взрослых — однократная подкожная инъекция 30 мг препарата Фиразир®. В большинстве случаев однократного введения препарата Фиразир® достаточно для купирования симптомов НАО. В случае недостаточной эффективности или рецидива приступа НАО, можно ввести препарат Фиразир® повторно через 6 часов. Если после повторного введения препарата симптомы НАО сохраняются или приступ НАО рецидивирует, третья инъекция препарата может быть выполнена еще через 6 часов. Не рекомендуется превышать максимальную суточную дозу препарата — 90 мг (3 инъекции препарата). **Педиатрическая популяция.** Рекомендованная доза препарата Фиразир®, рассчитанная с учетом массы тела ребенка и подростка в возрасте 2 года — 17 лет, указана в Таблице 1. Если остаются сомнения в отношении необходимого объема препарата, нужно обратиться к врачу. Режим дозирования для педиатрической популяции. **Масса тела / Доза (Объем инъекции):** 12–25 кг / 10 мг (1,0 мл); 26–40 кг / 15 мг (1,5 мл); 41–65 кг / 20 мг (2,0 мл); 51–65 кг / 25 мг (2,5 мл); > 65 кг / 30 мг (3,0 мл). В рамках КИ применяли не более 1 инъекции препарата Фиразир® для лечения приступа НАО. **Пожилые.** Данные о применении препарата Фиразир® в группе пациентов старше 65 лет ограничены. Установлено, что у пожилых пациентов системная экспозиция икатибана повышена, однако, клиническая значимость данного наблюдения в отношении безопасности препарата Фиразир® не определена. **Способ применения.** Взрослые. Препарат Фиразир® может быть введен самостоятельно пациентом или лицом, осуществляющим уход за ним, только после обучения технике выполнения подкожных инъекций под контролем медицинского сотрудника. Дети и подростки в возрасте 2–17 лет. Препарат Фиразир® может быть введен лицом, осуществляющим уход за пациентом, только после обучения технике выполнения подкожных инъекций под контролем медицинского сотрудника. **Побочное действие.** НРП, сообщения о которых были получены на фоне применения икатибана: очень часто (≥ 1/10): реакции в месте введения (в месте введения: кровоподтеки, гематома, ощущение жжения, покраснение кожи, снижение и отсутствие чувствительности кожи, раздражение кожи, припухлость, боль, ощущение расширения, зуд, отек, крапивница и ощущение тепла); часто (≥ 1/100 – < 1/10): головная боль, тошнота, сыпь, покраснение, зуд, повышение температуры тела (лихорадка), повышение активности «печеночных трансаминаз»; частота неизвестна: не может быть установлена по имеющимся данным: крапивница. **Педиатрическая популяция.** У большинства детей и подростков, которых лечили с помощью подкожных инъекций икатибана, были отмечены незначительные реакции в месте введения препарата, такие как покраснение и отек кожи, зуд, боль и ощущение жжения; эти НРП были от легкой до средней степени тяжести и были схожими с НРП, зарегистрированными у взрослых. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка.** Не отмечено случаев передозировки препарата Фиразир®. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Фармакокинетические взаимодействия препарата Фиразир® с изофреметамидом (СУР) цитохрома P450 не предполагалось. В связи с повышением брадикинина в плазме крови у пациентов с НАО, совместное применение препарата Фиразир® и ингибиторов АПФ противопоказано. **Особые указания.** Препарат следует применять с осторожностью при самостоятельном введении в амбулаторных условиях. Пациентам, которые прежде не получали препарат Фиразир®, первое введение следует проводить в медицинском учреждении или под руководством врача. В случае недостаточного эффекта препарата или рецидиве приступа после введения препарата пациентом или лицом, осуществляющим уход за ним, рекомендуется обратиться к врачу. При неэффективности первой инъекции для лечения приступа повторное введение препарата взрослым пациентам должно проводиться в медицинском учреждении. Данные о повторном введении препарата при неэффективности первой инъекции для лечения приступа у детей и подростков нет. Обязательна госпитализация пациентов с симптомами отека гортани, в том числе в случае, когда приступ купировался после самостоятельного введения препарата в амбулаторных условиях. **Влияние на способность управления транспортными средствами, механизмами.** Фиразир® обладает незначительным влиянием на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Пациентам в период лечения следует воздержаться от вождения автотранспорта и управления механизмами, если они чувствуют усталость или головокружение. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту.

Организация, уполномоченная владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителей: ООО «Шайер Биотех Рус», Российская Федерация, 119021 г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 11, стр. 1, этаж 6, пом. 1, ком. 6, 8; 12. Тел.: +7 (495) 787-04-77. Факс: +7 (495) 787-04-78. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению препарата «ИМТ®». Настоящая сокращенная инструкция по применению «СИП» представлена исключительно в информационных целях и не может служить в качестве исчерпывающего руководства при назначении и применении препарата. СИП (V.1) от 01.09.2020 на основании ИМП от 10.06.2020.**

НАО — наследственный ангионевротический отек.  
 Инструкция по медицинскому применению препарата ФИРАЗИР® от 10.01.2018, ЛСР-008206/09 от 16.10.2009; URL: http://grf.rosmidzdrav.ru/Files\_View\_v2.aspx?routingGuid=4094b7d7-32a0-4e6b-b29d-1e628c401127&e=b869d75e-9b75-4a38-b761-7261de60b33.

ООО «Такеда Фармасьютикал»: ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия.  
 Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625. C-APROM/RU/FR/0018  
<https://www.takeda.com/ru-ru/>.  
 Материал предназначен только для медицинских работников.  
 Дата выхода материала: октябрь 2020 г.



Реклама

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

# Фонд «Подсолнух»: как живут пациенты с ПИД?

В 2020 году фонд «Подсолнух» начал многолетнее исследование качества жизни пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД) и их близких. Одна из его задач — определить основные проблемы, с которыми сталкиваются больные, и подтвердить их статистическими данными. По итогам исследования фонд начал разрабатывать и внедрять инструменты, которые помогут устранить факторы, снижающие качество жизни пациентов с ПИД.

## ИНФОРМАЦИЯ К РАЗМЫШЛЕНИЮ

Первые данные исследования показывают: недостаточная информированность пациента о заболевании и его социальных аспектах крайне негативно влияет на качество жизни. После установления диагноза возникают испуг, депрессия, растерянность. Больной часто не понимает, как будет развиваться заболевание, насколько оно поддается лечению, как получить положенные льготы. Пациенты отмечают высокую стигматизацию, сложности с работой, ограничение социального взаимодействия. Так, о непонимании структуры терапии, отсутствии информации о редких нарушениях иммунитета у врачей в регионах сообщили 49 % взрослых пациентов.

Другая важная проблема подопечных фонда — непредсказуемость течения заболевания и длительность госпитализаций. О невозможности планировать свое будущее или будущее ребенка из-за болезни сообщили 61 % взрослых и 75 % родителей больных детей. 75 % семей с ПИД фактически живут на пороховой бочке. В такой ситуации необходимо иметь оперативный доступ к актуальной информации, касающейся разных аспектов заболевания.

## СЕРВИС ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

Ирина Бакрадзе,  
президент фонда «Подсолнух»:

— Важным направлением развития программы повышения качества жизни наших подопечных стало создание цифрового пациентоориентированного сервиса (ЦПС). Это синтез инструментов цифровой экосистемы фонда, направленных на повышение качества жизни пациентов с ПИД. Сервис включает в себя портал [propid.ru](http://propid.ru) и мобильное приложение.

При разработке ЦПС мы взяли за основу главные сферы, которые влияют на качество жизни. В рамках сервиса создаются блоки здоровья, семьи, учебы и карьеры, общения. Если коротко — этот сервис должен поддержать пациента с первого же момента, после того как ему поставлен диагноз. Собственно, даже до этого момента — когда человек еще только начинает замечать определенные симптомы. Здесь он сможет узнать, что такое ПИД, каковы его симптоматика,стораживающие признаки и терапия, какие существуют льготы для пациентов относительно препаратов

## люди с пид

- 78 % живут в постоянном страхе отсутствия препаратов
- 67 % отмечают сильную социальную изоляцию
- 50 % сталкиваются со сложностями на работе из-за необходимости госпитализаций
- 61 % взрослых не могут планировать свое будущее
- 75 % родителей не могут планировать будущее детей с ПИД
- 49 % не понимают структуру терапии

и лечения и их правовые основания, какая маршрутизация и социализация у наших подопечных и так далее. На все эти вопросы пациент легко найдет ответы с помощью ЦПС. И уже сегодня многие из этих возможностей реализованы на портале [propid.ru](http://propid.ru). Ресурс рассказывает, с чем придется столкнуться человеку после постановки диагноза и как двигаться вперед, преодолевая трудности.

Александр Рунов,  
руководитель психологической службы фонда:

— В ЦПС предусмотрена «База знаний» — библиотека статей, подборка вебинаров. За один только прошлый год фонд провел 30 вебинаров при участии экспертов: иммунологов, юристов и психологов. Их выступления помогут найти ответы на вопросы как пациентам, так и врачам.

На портале есть рубрика «Про иммунитет и не только», где специалисты популярным языком излагают полезную для пациентов с ПИД информацию. В разделе «Нужна помощь» больной может в онлайн-режиме запросить поддержку в лекарственном обеспечении или юридическую консультацию. Также через портал заполняют анкеты и заявления люди, которые хотят стать волонтерами фонда.

## 2021 ПЕДИАТРИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

Под эгидой Общероссийской информационно-образовательной инициативы «Педиатрия и неонатология: развитие клинических практик»

**ХИТ! Журнал «StatusPraesens. Педиатрия и неонатология»**

Разбор сложных клинических случаев, острых проблем, рекомендации по действиям в конкретных ситуациях

ИПН MAPC StatusPraesens spnavigat

+7 (499) 346 3902 praesens praesens.ru ova@praesens.ru statuspraesens stpraesens

Реклама

<p><b>18–20 февраля</b> Санкт-Петербург</p> <p>VII Общероссийская конференция с международным участием <b>«ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: ОТ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ К ЗДОРОВОМУ МАТЕРИНСТВУ И ДЕТСТВУ»</b></p>	<p><b>1–3 апреля</b> Москва</p> <p>VI Общероссийская конференция <b>«FLORES VITAE. ПЕДИАТРИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ»</b></p>	<p><b>4–7 сентября</b> Сочи</p> <p>XII Всероссийская научно-практическая конференция и выставка <b>«ГЛАВВРАЧ XXI ВЕКА»</b></p>	<p><b>Онлайн-планетарий для педиатров и неонатологов</b></p> <p>adASTRA? УЧИСЬ - КОГДА - УДОБНО! Специализированная онлайн-платформа от StatusPraesens для врачей</p>
<p><b>4–7 сентября</b> Сочи</p> <p>VIII Общероссийская конференция с международным участием <b>«КОНТРАВЕРСИИ НЕОНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И ПЕДИАТРИИ»</b></p>	<p><b>26–27 ноября</b> Москва</p> <p>VII Общероссийская конференция <b>«FLORES VITAE. ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПЕДИАТРИЯ»</b></p>	<p><b>Научно-практические школы</b></p> <p><b>«ПЕДИАТРИЯ: ОТ СИНДРОМА К ДИАГНОЗУ И ЛЕЧЕНИЮ»</b></p> <p><b>«НЕОНАТОЛОГИЯ: ИННОВАЦИИ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ. ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ»</b></p> <p>10–12 школ в течение года</p>	

**Объединяем усилия – расширяем возможности!**