



## ОТ РЕДАКЦИИ

## МИРОВАЯ ПРОБЛЕМА



**Александр  
Григорьевич  
РУМЯНЦЕВ**

Академик Российской академии наук, д.м.н., почетный профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национально-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», президент ФБГУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

**Дорогие коллеги!**

Выпуск газеты был приурочен к рабочему совещанию иммунологов России, посвященному проблемам иммунодефицитных состояний (ИДС) и аутовоспалительных заболеваний у детей и взрослых. К сожалению, оно перенесено на осень в связи с карантином по COVID-2019.

В последние 20 лет иммунология превратилась в междисциплинарную научно-клиническую дисциплину, вобравшую в себя большинство педиатрических, терапевтических и геронтологических состояний, функциональных расстройств и заболеваний.

В МКБ-11 представлено более 420 первичных ИДС и более 2500 генетических нарушений врожденного и приобретенного иммунитета, находящихся в процессе изучения. Системные васкулиты и аутоиммунные заболевания впервые были взяты под клинический контроль с появлением иммунных антицитоклиновых и антирецепторных препаратов и ингибиторов иммунных точек.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТТСК) получила новое прочтение благодаря своей эффективности у больных ПИДС и аутоиммунными заболеваниями. Они стали технологической платформой для генной терапии ПИДС и генно-инженерных проектов, таких как CAR-T-и CAR-NK-терапия в онкологии.

«Берлинский пациент» Тимоти Браун, еще в 2011 году излечившийся от ВИЧ-инфекции после ТТСК от донора с мутацией гена, обеспечивающего инфицирование Т4-лимфоцитов вирусом, оказался первым в ряду многих случаев использования ТТСК как метода адаптивной иммунотерапии этой группы пациентов.

Наиболее перспективными представляются сегодня исследования иммунологии развития, взаимоотношений иммунитета и микробиоты в становлении активного иммунитета у детей и его расстройств при старении.

Будущее медицинской науки и практики принадлежит иммунологии — науке о клеточной регуляции многоклеточного организма.



## COVID-2019: откуда он взялся и как с ним бороться

*Пандемия коронавирусной инфекции бросает глобальный вызов человечеству. Из-за нее отменяются спортивные мероприятия и научные конференции, прерывается транспортное сообщение между странами, закрываются на карантин целые государства. О COVID-2019 рассказывает академик Александр Григорьевич Румянцев.*

**МАКСИМАЛЬНЫЙ РАЗМЕР**

Геном коронавирусов (CoV, семейство *Coronaviridae*) из отряда *Nidovirales* состоит из одноцепочечной РНК длиной около 30 тыс. н.о. Это максимальный размер среди всех известных РНК-содержащих вирусов. Коронавирусы распространены повсеместно: инфицируют насекомых, ракообразных, рыб, птиц, млекопитающих, в том числе и людей.

**АЛЬФА-ВИРУС: СЦЕНАРИЙ ПРОСТУДЫ**

Коронавирус человека (*Alphacoronavirus*) обнаружили в 1965 г. у детей с ОРВИ. На его счет около 10% всех случаев ОРВИ в период сезонной заболеваемости зимой и ранней весной со вспышками в организованных детских коллективах и педиатрических клиниках. Сезонные коронавирусы поражают верхние дыхательные пути (ВДП), реже — ЖКТ и еще реже проявляют нейротропную активность. Инкубационный период — 2–3 суток, начало болезни — острое, с першением в горле, сухим кашлем, ринитом, лихорадкой, иногда диареей. Исход благополучный.

**БЕТА-ВИРУС: ЛЕГКИЕ ПОД ПРИЦЕЛОМ**

В 2002 г. в китайской провинции Гуандун обнаружили *Betacoronavirus SARS-CoV*, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), по-английски — SARS (severe acute respiratory syndrome). Инфекция быстро распространилась по миру с летальностью от 4 до 11%. Началось острое: озноб, лихорадка выше 38°,

**НОВЫЙ ШТАММ**

Новый вариант бета-коронавируса, зарегистрированный в ноябре — декабре 2019 г. в Ухане (провинция Хубэй, КНР), распространился более чем в 200 странах Азии, Африки, Европы и Америки с тем же уровнем смертности, что и при ТОРС. Совместными усилиями ученые Китая, Японии, России и США установили

**Изучение феномена персистенции патогенов в клетках иммунной системы может стать революцией в контроле над инфекциями, сравнимой по своему значению с открытием вакцинации**

головная боль, миалгии, сухой кашель, боль в горле и ринит. Между 3 и 7-м днями болезни появлялись симптомы поражения нижних дыхательных путей: влажный кашель, одышка, ощущение нехватки воздуха. У каждого 3-го пациента возникали признаки поражения ЖКТ: тошнота, рвота и диарея. У одного из десяти развивался инфекционный токсический шок с нарастанием отека легких, острой дыхательной недостаточностью и летальным исходом (более чем у 800 человек в 36 странах на ноябрь 2002 г.).

прямую генетическую связь со штаммом коронавирусов, вызывающих ТОРС (SARS) и БВРС (MERS). Основным источником инфицирования — летучие мыши и поедающие их промежуточные хозяева: змеи, циветты, барсуки и др. При поедании они могут вызвать заражение людей.

## ПОСЛЕДНЕЕ ПОКОЛЕНИЕ

# 10 вопросов к специалисту об иммуноглобулинах

Иммунологи и детские гематологи активно применяют в своей практике иммуноглобулины (ИГ). О смене поколений этих препаратов, современных возможностях и перспективах их использования рассказывает академик Российской академии наук, д.м.н., почетный профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национально-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» и президент ФБГУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России А.Г. Румянцев.

## 1. Александр Григорьевич, расскажите, пожалуйста, об истории применения иммуноглобулинов в мире и в России.

— Впервые препарат нормального иммуноглобулина использовали для лечения и профилактики кори аж в 1945 году, но сейчас препараты первого поколения уже не выпускаются.

Второе поколение появилось в 1970-е годы (рис. 1). Относящиеся к нему иммуноглобулины имели полностью интактную молекулу с активной Fc-функцией и могли применяться не только для заместительной, но и для иммуномодулирующей терапии. Однако у них были существенные недостатки: сложность хранения, низкая степень очистки, высокое содержание IgA, что могло вызывать анафилактические реакции при внутривенном введении. При этом показатель Fc-функции был не более 70–75%, то есть значительно ниже современных стандартов.

Препараты третьего поколения создавались в середине и конце 1980-х годов, тогда же их стали применять и в России. Это уже были иммуноглобулины с более высокой степенью очистки, полной активностью Fc-фрагмента, а также высоким уровнем вирусной безопасности, который достигался многоступенчатым процессом производства. Они, как правило, выпускались в жидком виде и хранились в холодильнике.

Препараты четвертого поколения разработаны в 1990-х годах и используются в наше время. Они отличаются высоким уровнем вирусной безопасности, активностью Fc-функции, стремящейся к 100%, и распределением по подклассам IgG, близким к таковому в плазме крови.



На фармацевтическом рынке России уже долгое время присутствуют только препараты для внутривенного введения, однако в ближайшем будущем мы ждем появления и подкожных форм, ведь за рубежом они доступны уже давно

Рис. 1. ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ



## 2. Чем же подкожные формы отличаются от внутривенных? Что в них хорошего?

— Подкожные формы, безусловно, удобны для пациентов, потому что позволяют лечиться в амбулаторных условиях. Это особенно важно для больных с затрудненным венозным доступом, а также ведущих активный образ жизни. Вводить внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) может только медицинский персонал, что требует нахождения пациента и его родителя (если речь идет о ребенке) в круглосуточном или дневном стационаре. С появлением подкожных форм пациенты смогут выполнять эти процедуры в домашних условиях, после того как будут обучены правилам и особенностям манипуляции. Это существенно упростит жизнь больным и их родственникам и позволит немного разгрузить наш персонал.

булинов в год, что очень мало по сравнению с другими странами. Показатель потребления ИГ на тысячу жителей России составляет примерно 8 г. Это в 25 раз (!) ниже, чем во многих европейских странах (рис. 2).

## 5. В чем причина такой значимой разницы?

— Причин несколько. Они кроются в недостаточно хорошей диагностике первичных иммунодефицитов (ПИД) в России и в сложностях с обеспечением иммуноглобулинами. Но ситуация потихоньку улучшается. Так, несколько лет назад были увеличены тарифы ОМС для детей с ПИД, что позволяет стационарам по всей стране закупать внутривенные иммуноглобулины для таких пациентов. Правительство России сейчас рассматривает вопрос о расширении спи-

Рис. 2. ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В РОССИИ ЗНАЧИМО НИЖЕ, ЧЕМ В ДРУГИХ СТРАНАХ



Показатель потребления ИГ на тысячу жителей России — около 8 г, что в 25 раз (!) ниже, чем во многих европейских странах. В Дании он равен 204 г, Италии — 195 г, в Германии — 152 г. Даже Бразилия, Венгрия и Словакия опережают Россию по данному показателю!

## 3. Есть ли такие препараты в России?

— Пока нет, но один из них уже зарегистрирован в Государственном реестре лекарственных средств и очень ожидаем врачами — это 20-процентный подкожный иммуноглобулин Хайцентра® (компания-производитель — CSL Behring). Надеемся на его скорейшее появление на отечественном рынке.

## 4. Насколько ситуация с обеспеченностью иммуноглобулинами в России отличается от других стран?

— Разница очень значимая. Сегодня у нас применяется около 1,2 тонны иммуногло-

ска заболеваний, входящих в скрининг новорожденных, и о включении в этот перечень первичных иммунодефицитов. Это будет существенным шагом вперед для улучшения диагностики данных заболеваний.

## 6. В каких областях кроме иммунологии могли бы применяться иммуноглобулины, если бы российские врачи были лучше знакомы с этими препаратами?

— Таких областей очень много: неврология, онкогематология, педиатрия, хирургия, ревматология и т.д. Иммуноглобулины начинают использовать здесь все

**Последнее слово терапии иммуноглобулинами — подкожные формы. Они удобны тем, что дают возможность пациентам получать лечение в амбулаторных условиях**

шире, что закономерно. Ведь появляется все больше международных клинических исследований в разных терапевтических областях. На эти опубликованные данные мы ссылаемся в лекциях для широкого круга специалистов. Хотя, конечно, нельзя забывать о списке показаний к применению, одобренном Минздравом, в инструкциях к препаратам.

Например, такое показание, как симптоматическая гипогаммаглобулинемия, зарегистрировано в РФ только у одного иммуноглобулина Привиджен (иммуноглобулин человека нормальный, 10-процентный внутривенный препарат, стабилизированный L-пролином). Это позволяет применять Привиджен для более широкого круга пациентов без привязки к основному заболеванию, в том числе в условиях многопрофильного стационара.

**7. Чем еще иммуноглобулины отличаются друг от друга?**

— Еще в 2009 году в рамках 16-й редакции «Перечня жизненно важных лекарственных средств» ВОЗ отметила, что «препараты нормальных иммуноглобулинов человека различных производителей отличаются и не могут рассматриваться как эквивалентные». Разница заключается в концентрации: так, 10-процентные ВВИГ

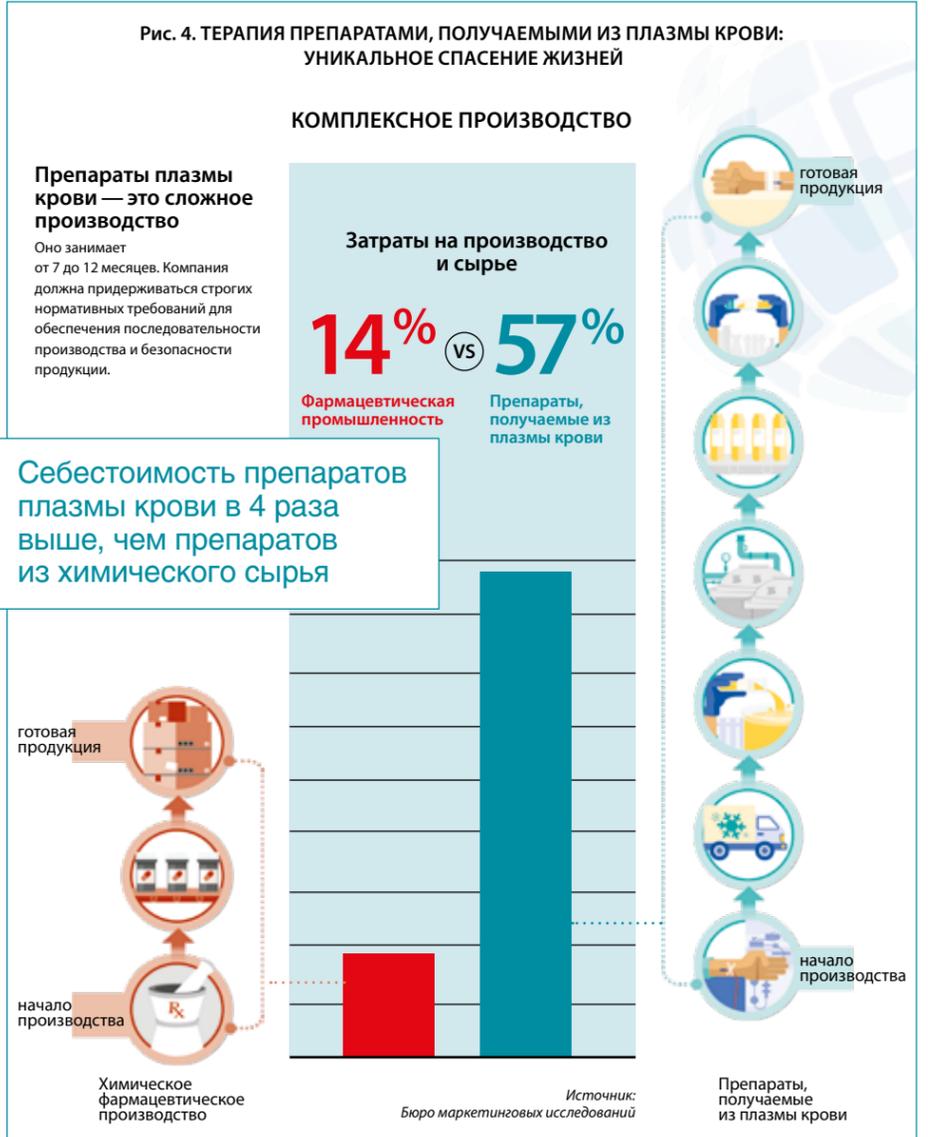
иммуноглобулина, проживают в китайской провинции Сычуань. Она находится на юге Китая, в субтропиках, где структура инфекционной заболеваемости, а значит, и спектр антител в крови доноров существенно отличаются от таковых в средней полосе и на севере России. Таким образом, адекватное замещение антител при назначении иммуноглобулина компании Sichuan жителям нашей страны является сомнительным.

Более того, эффективность и безопасность большинства иммуноглобулинов, используемых в ответственной практике, была доказана в ряде международных клинических исследований, опубликованных в рецензируемых научных журналах, а доказательная база препарата Сигардис МТ недоступна в открытых источниках или вовсе отсутствует.

**9. Получается, что производство иммуноглобулинов — это сложный процесс?**

— Безусловно. Производство иммуноглобулинов и других препаратов плазмы крови кардинально отличается от химического производства.

Очень важен контроль доноров плазмы крови, степень очистки препаратов



**Рис. 3. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ИГ-ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОФИЛЯ ПАЦИЕНТА**



более удобны, чем 5-процентные, поскольку позволяют снизить нагрузку объемом, сократив продолжительность инфузии в среднем в 2 раза. Также иммуноглобулины отличаются по спектру противoinфекционных антител, стабилизаторам, содержанию гемагглютининов, IgA, IgG. Важно, чтобы инструкция по применению отражала всю эту информацию. При выборе препарата необходимо руководствоваться профилем конкретного пациента, его сопутствующими заболеваниями и прочими критериями (рис. 3).

**8. От чего зависит такое разнообразие препаратов?**

— От особенностей производства, количества и специфики доноров, чья кровь используется. Например, в России есть препарат Сигардис МТ китайского производителя Sichuan Yuanda Shuyang Pharmaceutical. Доноры крови, из которой компания готовит препарат

от патогенов. Этим этапам обычно несколько: глубинная и вирусная фильтрация, инактивация в условиях кислой среды, иммуноаффинная хроматография.

Такая работа требует особых вложений, длительного времени и ответственности производителя. Процесс производства может занимать от 7 до 12 месяцев.

Так, зарубежная ассоциация производителей препаратов плазмы крови сообщает, что себестоимость их производства в 4 раза выше себестоимости производства из химического сырья.

**10. Способны ли российские производители иммуноглобулинов самостоятельно полностью закрыть потребность в этих препаратах?**

— С учетом всех особенностей производства и потребностей нашей медицины, не думаю, что это возможно в ближайшие 10 лет.

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

**привиджен**

- Первый и единственный ВВИГ\*, стабилизированный пролином<sup>1,2</sup>
- Готовый к применению 10% раствор ВВИГ<sup>1</sup>
- Хорошо переносится даже при высокой скорости инфузии<sup>1, 2</sup>
- Сохраняет стабильность при комнатной температуре в течение 3 лет<sup>1</sup>
- Показан к применению у взрослых и детей с 0 лет<sup>1</sup>

**Совершенство в простоте**

ВВИГ — иммуноглобулин для внутривенного введения

**КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРИВИДЖЕН**

**Группировочное наименование:** иммуноглобулин человека нормальный. **Лекарственная форма:** раствор для инфузии. **Состав.** Действующее вещество: белки плазмы человека, из которых иммуноглобулин G не менее 98%, 100 мг/мл. **Вспомогательные вещества:** L-пролин, вода для инъекций. Привиджен не содержит консервантов. Привиджен не содержит в качестве стабилизатора углеводы (например, сахарозу, мальтозу). **Показания.** Заместительная терапия у взрослых, детей и подростков (0–18 лет) при: 1) первичных иммунодефицитах, таких как, но не ограничиваясь: врожденный агаммаглобулинемия и гипогаммаглобулинемия, общая вариабельная иммунная недостаточность, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, синдром Вискотта-Олдрича; 2) вторичных иммунодефицитах, таких как, но не ограничиваясь: множественная миелома со вторичной гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими бактериальными инфекциями, хронический лимфоидный лейкоз с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями, гипогаммаглобулинемия у пациентов с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, врожденный синдром приобретенного иммунодефицита человека при наличии рецидивирующих инфекций.

\* По данным анализа инструкций по медицинскому применению препаратов ВВИГ официального сайта МЗ РФ — www.gflb.com/ru/ru/ на 19.08.2019.

**Список литературы:** 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Привиджен. Регистрационный номер ПИ-002452. 2. Stein MR, Nelson RP, Church J et al. Safety and Efficacy of Privigen, a Novel 10% Liquid Immunoglobulin Preparation for Intravenous Use, in Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2009; 29: 137–144.

**Филиал ООО «Си Эс Эл Беринг Биотерапис ГмБХ»**  
125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 39, стр. 80  
Эл. почта: [inforussia@cslbehring.com](mailto:inforussia@cslbehring.com)  
Тел.: +7 (495) 788-52-89

Реклама

## НОВАЯ РЕАЛЬНОСТЬ

# «Недетские» проблемы первичных иммунодефицитов у взрослых



Елена  
Александровна  
ЛАТЫШЕВА

Д.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии медико-биологического факультета ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ведущий научный сотрудник отделения иммунопатологии клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

*До недавнего времени считалось, что пациенты с первичными иммунодефицитами (ПИД) умирают до 18 лет, а значит, представляют клинический интерес только для педиатров. Современные методы терапии позволяют этим больным не только доживать до зрелого возраста, но и приближаться к общепопуляционным значениям продолжительности жизни. ПИД «благоприятного течения» вообще могут дебютировать во взрослом возрасте. В результате сегодня сформировалось первое поколение взрослых пациентов с ПИД.*

## ПОДРОСШИЕ ПАЦИЕНТЫ

Первичные иммунодефициты (ПИД) — группа врожденных заболеваний иммунной системы (ИС), включающая 450 с лишним нозологий, связанных с утратой, уменьшением или неправильным функционированием одного или нескольких ее звеньев. Хотя ПИД генетически детерминированы, не все их формы дебютируют в детстве. А благодаря современной эффективной терапии (в том числе активному использованию иммуноглобулина с 1990-х годов) больные со своевременным поставленным диагнозом пересекают 18-летний рубеж. В последние 40 лет сформировалось первое поколение взрослых пациен-

тов с ПИД (или, как сейчас говорят, врожденными ошибками ИС), поэтому их лечение перестало быть проблемой исключительно педиатров. Средний возраст пациентов взрослого регистра ПИД — 30,5 года (рис. 1).

Достоверной статистики о распространенности ПИД у взрослых в России до недавнего времени не существовало из-за отсутствия единого регистра пациентов. Сведения о них дублировались в регистрах регионов и федеральных центров, сохранялись в детских регистрах. Возможность объективизировать данные возникла лишь с появлением в 2017 году Российского регистра пациентов с ПИД,

созданного по инициативе Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов (НАЭПИД). Теперь мы знаем, что треть всех российских пациентов — старше 18 лет. При этом 60 процентам таких больных из регистра Института иммунологии диагноз поставили во взрослом возрасте. Как и для всех орфанных заболеваний, для ПИД характерна гиподиагностика, особенно после 18 лет. Низкая осведомленность врачей усугубляется недостаточной начестью в отношении генетической детерминированности заболеваний по мере взросления пациентов. По данным регистра Института иммунологии, отсрочка диагностики прямо коррелирует с возрастом дебюта симптомов, что также подтверждают международные исследования (рис. 2). Средний возраст задержки постановки диагноза у пациентов старше 18 лет в РФ составляет 17 лет.

## ФОРМЫ ПИД У ВЗРОСЛЫХ

ПИД с дебютом в раннем детстве обычно дают яркую и тяжелую клиническую картину, а после 18 лет протекают более благоприятно (например, ПИД с нарушением синтеза антител). При этом нарушается дифференцировка В-лимфоцитов и их взаимодействие с другими клетками ИС, невозможен адекватный синтез антител в ответ на инфекцию и вакцинацию наряду с симптомами иммунной дисрегуляции. Это ведет к рецидивирующим инфекциям, устойчивым к стандартным схемам терапии, и к развитию аутоиммунных проявлений, малигнизации, патологической лимфолиферации и другим неинфекционным проблемам.

У ПИД с нарушением синтеза антител симптомы более стертые. Даже без лечения они не обрекают пациента на быструю смерть, но снижают качество жизни и ведут к утрате трудоспособности. Течение инфекционных процессов под маской других заболеваний (хронических синуситов и слизисто-гнойных бронхитов, повторяющихся пневмоний и др.) приводит к тому, что с первых симптомов ПИД до консультации у иммунолога проходят годы. За это время развиваются необратимые изменения в связи с неконтролируемым течением инфекционного процесса.

## НЕИНФЕКЦИОННЫЕ СИМПТОМЫ

Дополнительные трудности диагностики у взрослых связаны с тем, что более чем в трети случаев первыми симптомами ПИД становятся неинфекционные проявления. Патологическая лимфолиферация, саркоидоподобные изменения в легких, ВЗК-подобные состояния, цитопении и другие симптомы иммунной дисрегуляции без тяжелых инфекций зачастую

приводят к ошибкам дифференциальной диагностики и терапии. Так, гепато- и спленомегалия статистически значимо задерживали постановку диагноза. Медиана задержки при спленомегалии — 12 лет, а без нее — 5 лет. Низкая осведомленность о ПИД у взрослых приводит к тому, что пациенты годами получают неэффективную терапию. Учитывая, что одним из осложнений/проявлений ИДС является малигнизация, особую сложность представляют пациенты, попадающие в поле зрения иммунологов после лечения гемобластозов.

## ПРОБЛЕМА ГЕМОБЛАСТОЗОВ

Гемобластозы, в том числе хронический лимфолейкоз, — одна из самых частых причин вторичной иммунной недостаточности. Патогенетической основой вторичного ИДС служит как само заболевание, уменьшающее пул нормально функционирующих клеток, так и терапия, направленная на его коррекцию (иммуносупрессоры, химио- и иммунобиологические препараты, деплетирующие В-лимфоциты).

В результате терапии развивается вторичная гипогаммаглобулинемия, однако только часть пациентов при этом имеют повышенную предрасположенность к инфекциям. Развитие тяжелых инфекций — главная причина инвалидизации и смерти пациентов после лечения гемобластозов. Такие больные попадают в поле зрения иммунолога, но выявление причинно-следственных связей вызывает особые сложности на данном этапе.

Является ли развитие гемобластоза следствием недиагностированного ПИД или это вторичные изменения на фоне опухоли лимфоидной ткани и проведенной терапии? Ответ на этот вопрос, пусть и не всегда, дает молекулярно-генетическое исследование.

## 18+: АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ

Еще недавно считалось, что взрослых больных ПИД нет, поэтому стандарты оказания им медицинской помощи не разработаны. При стационарном лечении данные о пациенте не попадают в статистическую обработку, ведь госпитализация проходит под шифрами других болезней (хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, пансинусит, менингит и др.). Помимо неадекватной терапии это ведет к неправильному планированию бюджета и невозможности оказания качественной медицинской помощи.

Подходы к терапии ПИД во всех возрастах едины, но увеличение продолжительности жизни пациентов привело к клиническим ситуациям, выходящим



**Бристол-Майерс Сквибб:**  
мы вместе работаем  
для пациентов

Бристол-Майерс Сквибб считает своей миссией открытие, разработку и выпуск на рынок инновационных препаратов, помогающих пациентам преодолевать серьезные заболевания.

Это то, что мы делаем.  
Это то, почему мы это делаем.

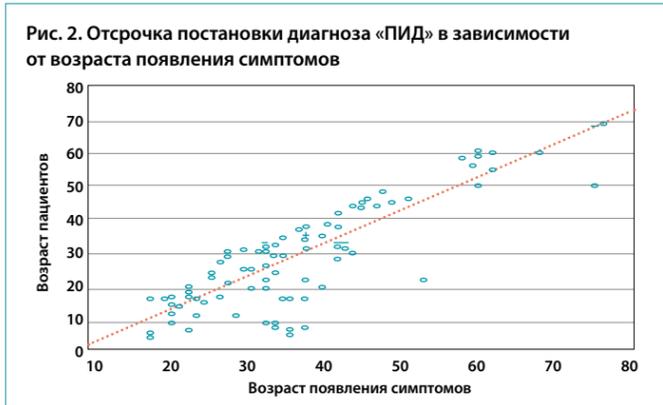
**WORKING  
TOGETHER  
FOR Patients**



**Bristol-Myers Squibb**

www.b-ms.ru  
www.bms.com

ООО «Бристол-Майерс Сквибб»  
105 064, г. Москва, ул. Земляной вал, д. 9  
тел. +7-495-755-92-67  
IORU1801055-01



за рамки стандартных протоколов лечения. Сопутствующая патология, характерная для зрелого возраста (гипертония, сахарный диабет, заболевания почек и др.), осложняет терапию ПИД. Качество жизни больных при правильном лечении предполагает возможность деторождения, что

требует разработки стандартов ведения беременности.

Для коррекции неинфекционных осложнений ПИД у взрослых активно применяется иммуносупрессивная терапия, однако ни унифицированных лечебных схем и протоколов ведения, ни прогности-

ческих маркеров, ни критериев оценки эффективности данного вида терапии не существует. С увеличением продолжительности жизни пациенты стали доживать до осложнений, ранее не случавшихся, опыта ведения которых у врачебного сообщества нет.

Особую сложность для взрослых с ПИД представляет лекарственное обеспечение. Терапию ВВИГ регулярно и в условно адекватной дозе получают менее трети нуждающихся пациентов старше 18 лет. Проблемы возникают с препаратами для базисной противогрибковой/противовирусной терапии, лечением осложнений ПИД моноклональными антителами, колониестимулирующими факторами, цитостатиками и др. Поздняя диагностика и неадекватная терапия приводят к быстрому развитию необратимых изменений в органах и утрате трудоспособности, преждевременной смерти. Если же диагноз устанавливается на ранних этапах болезни и пациент получает адекватную терапию, качество и продолжительность его жизни приближаются к общепопуляционным.

Список литературы находится в редакции

## ПРОФИЛАКТИКА

# Фонд «Подсолнух»

Системный подход — залог успешной терапии и высокого качества жизни пациентов

Фонд «Подсолнух» открыл программу по исследованию качества жизни пациентов с первичным иммунодефицитом (ПИД) и их близких. Она во многом будет уникальной: эксперты «Подсолнуха» впервые учли российскую специфику в исследовании жизненных показателей больных с ПИД.

Ирина Бакрадзе, управляющий директор фонда:

«Качество жизни пациента сегодня становится одним из главных критериев оценки эффективности программ в области здравоохранения. Миссия нашего фонда — не только найти и спасти больных с ПИД, но и помочь им жить яркой и полноценной жизнью. Что входит в это понятие? Чтобы ответить на этот вопрос, фонд и запустил исследование качества жизни своих подопечных».

При оценке качества жизни будет учитываться не только физическое, но и психологическое состояние пациента, а также возможность полноценно общаться, учиться, работать, получать различные жизненные блага. Специфика ПИД такова, что внешнее отсутствие симптомов заболевания не равнозначно высокому качеству жизни. Теоретически пациент с иммунодефицитом всегда может чувствовать себя хорошо, но для этого он должен существовать в стерильном боксе, не подвергая свой слабый иммунитет испытанию внешней среды. Разумеется, в таком случае качество его жизни будет крайне низким.

С 2015 года психологи фонда изучают специфику влияния ПИД на жизнь самих пациентов и их близких, проводят обсуждения и опросы, консультируются с медицинскими специалистами. Базу для исследований во многом заложили «Пациентские школы» фонда. «Подсолнух» провел уже 44 такие школы, в ходе которых подопечные фонда и их близкие делились своими проблемами и отвечали на вопросы экспертов.

В результате выяснилось, что проблемы пациентов начинаются с критически долгой задержки постановки диагноза и отсутствия надлежащего лекарственного обеспечения. Но даже при проведении должной терапии проблемы эти во многом связаны со стигматизацией обществом диагноза «иммунодефицит», сложностью совмещения полноценной работы и терапии, связанной с регулярными многодневными госпитализациями.

Руководитель психологической службы фонда «Подсолнух»

Александр Рунов, один из авторов исследования:

«Подходящего опросника пациентов с ПИД до настоящего времени не существовало. Общие анкеты, составленные для разных заболеваний, не могут отразить специфику именно ПИД, а международные опросники для больных с первичным иммунодефицитом не учитывают российскую специфику терапии и отношение к редким заболеваниям. Поэтому мы разработали собственный уникальный опросник на основе всех данных, собранных нами за годы работы».

Многолетнее исследование сможет адекватно показать не только существующее положение дел, но и динамику качества жизни пациентов с ПИД в России. «Подсолнух» тем временем продолжает свои «классические» программы по улучшению качества жизни подопечных: финансирование программ диагностики и лечения, психологические и правовые консультации пациентов, их социальную поддержку. А также реализует уникальную программу «Яркий мир» для маленьких подопечных, которые находятся на излечении в клинике.

Ирина Бакрадзе:

«Исследование позволит расширить спектр программ по повышению качества жизни наших подопечных и, возможно, внесет в них актуальные коррективы. Но текущая работа в этом направлении не останавливается».

Контакты координатора проекта:  
Александр Рунов ruinov@fondpodsolnuh.ru



**БЛАГОТВОРИТЕЛЬНЫЙ ФОНД  
ПОМОЩИ ДЕТЯМ И ВЗРОСЛЫМ  
С НАРУШЕНИЯМИ ИММУНИТЕТА  
«ПОДСОЛНУХ» ОСНОВАН В 2006 ГОДУ.**

**«ПОДСОЛНУХ» – первая и единственная организация, которая занимается проблемой первичного иммунодефицита в России системно.**

Фонд обеспечивает жизненно необходимым дорогостоящим лечением пациентов, страдающих опасными для жизни заболеваниями иммунной системы, оказывает правовую и психологическую поддержку подопечным, поддерживает программы по повышению осведомленности в области иммунных заболеваний.

Фонд сотрудничает с ведущими экспертами в области иммунологии, педиатрии и ревматологии и с профильными медицинскими учреждениями по всей стране. Команда Фонда проводит «Пациентские школы», реализует программы психологической поддержки взрослых и детей, создан и развивается Пациентский комитет.

### ОСНОВНЫЕ ПРОЕКТЫ:



**«ДОСТУПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ»** – обеспечение лекарственным препаратами, оплата медицинских услуг и транспортных расходов.



**«ПРАВОВОЙ ИММУНИТЕТ»** – системная защита прав пациентов, юридическая и правовая помощь, развитие юридической грамотности семей.



**«ЯРКИЙ МИР»** – развитие, социализация, психологическая поддержка и творческое развитие детей в клиниках



**«ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПРОЕКТ»** – освещение проблематики о первичном иммунодефиците, акции и мероприятия.



**«СОЦИАЛЬНЫЙ ПРОЕКТ»** – оказание помощи подопечным в трудной жизненной ситуации.

Учредители Фонда – кинорежиссер и продюсер Тимур Бекмамбетов и художник, продюсер Варя Авдюшко.

Фонд придерживается правил строгой отчетности перед благотворителями и регулярно проходит аудиторскую проверку.

FONDPODSOLNUH.RU +7 (495) 767-73-38 FOND@FONDPODSOLNUH.RU

## ОПЫТ

# Наследственный ангиоотек: путь к своевременной диагностике



Ирина  
Александровна  
МАНТОВА

М.н.с. отделения иммунопатологии взрослых  
клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»  
ФМБА РФ

*Наследственный ангиоотек (НАО) — редкое заболевание, проявляющееся ангиоотеками различной локализации, продолжительности и силы. Поскольку для этой патологии характерен ранний дебют, педиатр часто становится первым врачом на пути пациента. Однако диагностика НАО представляет собой непростую клиническую задачу по двум причинам: из-за низкой осведомленности врачей и проблемы с качественным выполнением анализов, возможным лишь в нескольких лабораториях в стране. А ведь от своевременной диагностики зависит прогноз заболевания.*



Татьяна  
Васильевна  
ЛАТЫШЕВА

Д.м.н., профессор, зав. отделением иммунопатологии взрослых клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА РФ, заслуженный врач России

знаний о НАО в последнее время все чаще выявляется более редкая форма заболевания — без дефицита С1-ИНГ, с несколькими описанными причинно-значимыми мутациями в генах XII фактора свертывания крови, плазминогена, ангиопоэтина 1, кининогена 1 (рис. 1).

## АКТИВНЫЙ СБОР АНАМНЕЗА

Заподозрить НАО можно уже на этапе сбора анамнеза, если делать это качественно и тщательно. Сам пациент может не ассоциировать некоторые симптомы со своим заболеванием, считать что-то несущественным или не связанным с ним. Поэтому врач должен собирать анамнез активно, используя наводящие вопросы:

- Были ли у кого-то в роду похожие симптомы?
- Погибал ли кто-то из родственников от отеков?
- Что провоцирует их развитие у вас?
- Есть ли предшествующие симптомы?
- Были ли у вас высыпания, похожие на крапивницу?
- Случались ли приступы боли в животе?
- При каких условиях появляются отеки?
- Как долго они сохраняются?
- Какие симптомы им сопутствуют?

## ХОЛОДНЫЕ ОТЕКИ

В отличие от АО, вызванных медиаторами тучных клеток, НАО обычно не сопровождается крапивницей, зудом, покраснением. Отек бледный, холодный на ощупь, медленно нарастает и медленно рассасывается (в среднем — за 2–5 дней). СГКС и антигистаминные препараты не дают эффекта. К сожалению, этот важный диагностический критерий может быть пропущен. Так как АО у детей могут разрешаться быстро и самостоятельно, введение СГКС и антигистаминных препаратов в таких случаях ложно оценивают как эффективную меру. Важно уточнить, сколько длится отек без терапии и на ее фоне. Если в обоих случаях он проходит, например, за 1–2 часа,

## МЕНЬШЕ ЗНАЮТ — РЕЖЕ ВЫЯВЛЯЮТ

Пациенты с ангиоотеками (АО) встречаются достаточно часто. Среди них много больше тех, чьи ангиоотеки вызваны медиаторами тучных клеток (гистамин, простагландин), поэтому настороженность в их отношении у врачей гораздо выше.

Наследственные формы ангиоотеков (НАО) в рутинной клинической практике встречаются значительно реже, что приводит к низкой осведомленности, а значит, и низкой выявляемости данного заболевания. Но именно эта форма АО не поддается терапии системными ГКС и антигистаминными препаратами, а при локализации в области верхних дыхательных путей высок риск смертельного исхода при неправильной или несвоевременной терапии.

## ДВЕ ФОРМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

НАО относится к АО, индуцированным брадикинином, которые имеют принципиально другие патогенетические основы, чем АО, вызванные медиаторами тучных клеток (например, аллергические АО).

Если накопление брадикинина происходит в результате снижения уровня и/или функциональной активности особого фермента — С1-ингибитора (С1-ИНГ) — то развивается НАО с дефицитом этого ингибитора (рис. 1). Эта наиболее частая и хорошо изученная форма заболевания возникает на фоне мутации в гене SERPING1 (наследуется по аутосомно-доминантному типу).

Однако благодаря совершенствованию методов диагностики и накоплению

## НАО С ДЕФИЦИТОМ С1-ИНГИБИТОРА:

- НАО I типа (снижены количество и функциональная активность С1-ИНГ);
- НАО II типа (снижена функциональная активность С1-ИНГ, при этом уровень С1-ИНГ в пределах нормы и повышен).

## НАО С ДЕФИЦИТОМ С1-ИНГИБИТОРА:

- НАО с мутацией в гене XII фактора свертывания крови (НАО-FXII);
- НАО с мутацией в гене плазминогена (НАО-PLG);
- НАО с мутацией в гене ангиопоэтина 1 (НАО-ANGPT1);
- НАО с мутацией в гене кининогена 1 (НАО-KNG1);
- НАО с неизвестной мутацией (UNK-НАО).

Рис 1. Классификация НАО

можно сделать вывод, что терапия воздействия не оказала.

## НЕОТЪЕМЛЕМЫЕ ТРИГГЕРЫ

АО могут возникать непредсказуемо или под воздействием определенных триггеров (рис. 2). Многие триггеры, такие как прорезывание зубов, эмоциональные (стресс) и физические нагрузки, связанные с механической травмой, инфекции, неизбежно сопутствуют детству и юности.

Лекарственные препараты с побочным эффектом в виде отека применяются реже у детей, чем у взрослых. Однако иАПФ все же используют в педиатрической практике при некоторых сопутствующих заболеваниях, да и раннее начало приема пероральных эстроген-содержащих контрацептивов становится все более распространенным явлением. Нередко старт менструаций провоцирует дебют заболевания у девушек или значительное учащение

но высыпания при маргинальной эритеме не зудят и не возвышаются над поверхностью кожи. Маргинальную эритему путают и с проявлениями инфекционного заболевания, необоснованно назначая противомикробную терапию.

## ВЕРОЯТНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ

АО бывают периферическими (верхних и нижних конечностей, гениталий), в области головы и шеи, в стенке кишечника с абдоминальными атаками и в верхних дыхательных путях.

Периферические отеки не представляют угрозы жизни, но значительно снижают ее качество. Из-за отеков рук и ног становится невозможным выполнение самых обычных ежедневных действий: застегнуть пуговицу, держать ручку, надеть обувь и т.п. (рис. 4, рис. 5). А отек половых органов может привести к болезненному мочеиспусканию, в более тяжелых случаях — к задержке мочи.

**Несвоевременная терапия при АО верхних дыхательных путей или терапия неэффективными средствами (СГКС, антигистаминные препараты) может привести к летальному исходу**

и утяжеление симптомов, в дальнейшем АО могут быть привязаны по времени к менструациям.

## ВОЗМОЖНЫЕ ПРЕДВЕСТНИКИ

У некоторых пациентов развитию отеков предшествуют головная боль, звон в ушах, ощущение тревоги, тошнота.

У детей встречаются особые предвестники: повышенная капризность, нарушение сна, отсутствие аппетита.

Отдельный вариант предвестника — маргинальная эритема. Это покраснение кожи, напоминающее крапивные узоры. Нередко его принимают за крапивницу,

Отеки в области головы и шеи не только деформируют черты лица, но и представляют серьезную опасность для пациента (рис. 6). Такая локализация, а также включение в процесс верхних дыхательных путей (язык, голосовые связки, гортань) могут привести к развитию асфиксии. Рассчитать время от появления первых симптомов до полного удушья невозможно: оно составляет от нескольких часов до 20–30 минут.

## АБДОМИНАЛЬНЫЕ АТАКИ

Боль в животе может быть разной интенсивности (от легкого дискомфорта



## ОСОБОЕ ВНИМАНИЕ — СЕМЕЙНОМУ АНАМНЕЗУ

Поинтересуйтесь случаями рецидивирующих АО в семье и летальными исходами на этой почве. Заподозрить НАО и направить пациента на обследование нужно даже при сомнительном семейном анамнезе. Больше того, отсутствие семейного анамнеза не исключает НАО: примерно у четверти пациентов семейный анамнез не прослеживается.



Рис 2. Наиболее частые триггеры АО при НАО

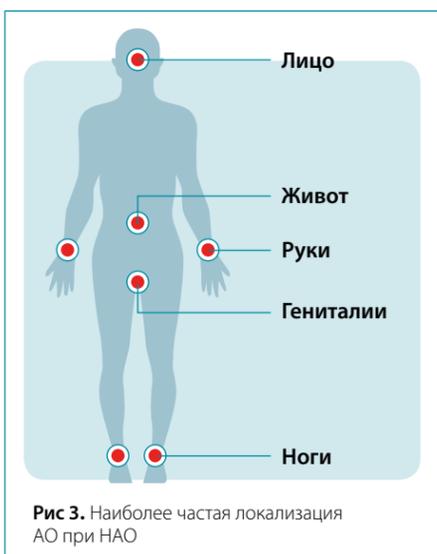


Рис 3. Наиболее частая локализация АО при НАО

гностика (в том числе на доклиническом этапе) снижает риск фатального исхода и позволяет снизить объем необоснованной терапии сГКС, риск неоправданных хирургических вмешательств, уменьшить бремя болезни как физическом, так и в эмоциональном плане.

В качестве скринингового маркера можно использовать определение уровня С4-компонента комплемента, который у больных НАО снижен (табл. 1). Его исследование доступно в рутинной практике и не занимает много времени. Оно полезно в ургентной ситуации, когда в клинику поступает пациент с неустановленным диагнозом с жизнеугрожающим отеком или тяжелой абдоминальной атакой и есть основания полагать, что это проявления НАО. Однако из-за

Если у пациента есть клинические признаки НАО (и семейный анамнез), но не выявлены диагностически значимые изменения С1-ИНГ, необходимо провести обследование на наличие НАО без дефицита С1-ИНГ.

Единственный метод подтверждения диагноза для такой формы НАО — молекулярно-генетическое обследование с поиском мутаций в генах XII фактора свертывания крови, плазминогена, ангиопозитина 1, кининогена 1.

Даже если у пациента не обнаружена причинно-значимая мутация ни в одном из этих генов, но есть типичная клиническая картина в сочетании с положительным семейным анамнезом при нормальном уровне С1-ингибитора и его функциональной активности, диагноз



Рис 6. Отек лица у пациента с НАО



Рис 4. Отек стопы у пациента с НАО



НАО все равно должен быть поставлен: НАО с неизвестной мутацией (УНК-НАО).

**ВЕДЕНИЕ БОЛЬНОГО**

После диагностики НАО необходимо не только подобрать терапию для профилактики и купирования АО, но и обеспечить пациента всеми необходимыми препаратами. Важно контролировать эффективность лечения и при необходимости корректировать дозу препаратов. Как уже говорилось, сГКС и антигистаминные препараты у пациентов с НАО неэффективны.

НАО оказывает огромное влияние на жизнь пациента и его семьи. Сами больные и их родственники должны получить исчерпывающую информацию о заболевании. Врач обязан помочь семье изменить образ жизни, чтобы избежать серьезных осложнений. Индивидуальные ограничения нужно применять разумно, чтобы не снизить качество жизни ребенка. Необходимо проинформировать о его болезни воспитателей, учителей и медицинских работников в детском саду и школе.

Список литературы находится в редакции

**Подумать о возможности НАО необходимо у детей с несколькими госпитализациями или осмотрами с подозрением на острую хирургическую патологию**

до острого нестерпимого ощущения) и сопровождаться тошнотой, рвотой, жидким стулом, выраженной слабостью. При абдоминальных атаках возможно развитие кишечной непроходимости.

По данным КТ и УЗИ органов брюшной полости во время абдоминальной атаки в брюшной полости обнаруживается свободная жидкость, исчезающая после разрешения приступа боли. Она бывает настолько сильной, что ее принимают за «острый живот». Такие атаки (особенно если диагноз НАО не установлен) могут вести к необоснованным хирургическим вмешательствам.

Для НАО характерен ранний дебют заболевания: в 80% случаев — до 18 лет. При этом практически у половины пациентов изолированные абдоминальные атаки оказываются стартовым симптомом. Это еще больше усложняет своевременную диагностику, так как заподозрить наличие НАО у ребенка только лишь с болями в животе, без АО, очень непросто.

Детей с абдоминальными атаками годами ведут под неверными диагнозами: пищевая или лекарственная аллергия, различные патологии ЖКТ. Им назначают необоснованную терапию и ограничивают в оказании медицинской помощи (например, в стоматологических манипуляциях).

**РАННЕЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ**

Если при сборе анамнеза обнаружалисьсторажающие признаки НАО, нужно провести лабораторное обследование. Как можно раньше необходимо обследовать и детей с подтвержденным диагнозом НАО (даже без клинических проявлений заболевания). Ранняя диа-

гноз не может быть установлен только на основании снижения уровня С4.

«Золотым стандартом» диагностики считается двукратное исследование уровня С1-ИНГ и его функциональной активности с интервалом не менее чем в 1 месяц (табл. 1).

При НАО I типа (85% пациентов) снижаются концентрация С1-ИНГ и его функциональная активность, а при НАО II типа (15% случаев) уменьшается только функциональная активность С1-ИНГ.

Исследования уровня С1-ИНГ и его функциональной активности можно проводить или одновременно (если есть техническая возможность), или поэтапно. При поэтапном обследовании сначала двукратно измеряют уровень С1-ИНГ (так как НАО I типа встречается чаще и измерение уровня С1-ИНГ более доступно).

Если не выявлено диагностически значимое снижение уровня С1-ИНГ, на втором этапе проводится двукратное исследование его функциональной активности. Исследование уровня других компонентов комплемента (в частности, С2, С3, СН50) неинформативно.

**ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ**

Поиск мутации в гене SERPING1 не обязателен для верификации диагноза. Однако его можно использовать как альтернативу повторному исследованию системы комплемента. Поскольку С1-ИНГ и его функциональная активность, а также С4 могут быть снижены у здоровых младенцев, детям до 1 года в качестве метода диагностики рекомендуется проводить генетическое исследование.



Рис 5. Отек руки у пациента с НАО

Таблица 1. Лабораторная и молекулярно-генетическая диагностика НАО

	НАО I типа	НАО II типа	НАО без дефицита С1-ИНГ
С1-ИНГ	↓ (<50 % от нормы)	N/↓	N*
фаС1-ИНГ	↓ (<50 % от нормы)		N*
С4**	↓ (<50 % от нормы)		N*
Генетическая диагностика	SERPING1		ANGPT1, PLG, FXII, KNG1

\* Данные показатели могут быть незначительно снижены

Начало на с. 1

## COVID-2019: откуда он взялся и как с ним бороться

### ПРЕВЕНТИВНЫЕ МЕРЫ

Меры по предупреждению завоза и распространения COVID-2019 в России включают организацию структуры управления процессом, создание диагностической системы (вирусологической центр «Вектор», Новосибирск), утверждение временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции. К мерам профилактики относятся:

**1** Идентификация и изоляция предполагаемых и вероятных случаев инфекции COVID-2019. Больных изолируют в индивидуальных палатах с туалетом и индивидуальной вентиляцией.

**2** Профилактика воздушно-капельного и контактного заражения: маски, а лучше респираторы с фильтрацией воздуха, защитные очки, одноразовые перчатки и халаты, мытье рук персоналом до и после контакта с больным и после снятия перчаток. Их выбрасывают, а оборудование, помещения и рабочие поверхности дезинфицируют. Желательно использовать одноразовое оборудование и обрабатывать стены, потолок, полы и все рабочие поверхности дезинфицирующим средством с известной вирулицидной активностью. Особое внимание — таким вмешательствам, как небулайзерная и физиотерапия, бронхо- и гастроскопия и другие инструментальные манипуляции, а также к профилактике контактов с инфицированными секретами больного. Постельное белье пакуют в мешки у кровати пациента.

**3** Госпитализация, диагностика и лечение — симптоматическое антибактериальное и антиретровирусное с возможным использованием рибоверина и кортикостероидов, пассивной иммунотерапии (ВВИГ и СЗМ). К сожалению, эффективность противовирусной и иммуномодулирующей (гормоны и ВВИГ) терапии не доказана. Есть надежда на антицитокиновые и таргетные иммунотерапевтические препараты у больных с прогрессией. Забор биоматериала и лучевая визуализация пневмонии — под жестким контролем безопасности!

**4** Эпидемические мероприятия: разъяснительная работа в СМИ, интернете и через горячую линию о риске инфекции и ее симптомах, предупреждении контактов с больными людьми, правилах гигиены, медицинском самоконтроле, адресах пунктов осмотра. Избежать серьезных социально-экономических последствий помогут государственные меры контроля над распространением COVID-2019 вместе с объединенными усилиями основной армии защитников от эпидемии — медработников.

Список литературы находится в редакции

## МЕДИЦИНА XXI ВЕКА

# Фармакотерапия ИВРЗ: на перекрестке аутоиммунитета и аутовоспаления



Евгений  
Львович  
НАСОНОВ

Д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», заведующий кафедрой ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

*Расшифровка механизмов патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), расширение возможностей их ранней диагностики и создание новой стратегии фармакотерапии (лечение до достижения цели — Treat To Target) относятся к числу крупных достижений медицины XXI века. То же самое можно сказать о разработке широкого спектра инновационных противовоспалительных и иммуномодулирующих лекарств — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и химически синтезированных ингибиторов сигнальных молекул, существенно повысивших шансы на успех лечения пациентов с ИВРЗ.*

### СПЕКТРАЛЬНОЕ НАЛОЖЕНИЕ

В зависимости от преобладающих механизмов патологии иммунитета ИВРЗ делятся на аутоиммунные и аутовоспалительные (с преимущественной активацией приобретенного или врожденного иммунитета соответственно). У тех и других много общего: перекрещивающийся спектр клинических проявлений, триггерных внешнесредовых, эпигенетических и генетических факторов, медиаторов воспаления, а также подходов к фармакотерапии.

Наиболее распространенная форма ИВРЗ — РА с хроническим системным и локальным воспалением. Оно приводит к прогрессирующей деструкции суставов, поражению внутренних органов и развитию коморбидной патологии: атеросклеротическому поражению сосудов (АПС), остеопорозу, интерстициальному заболеванию легких и др. Все это нередко определяет прогноз заболевания.

Этиология РА неизвестна, а патогенез хронизации воспаления зависит от сложного взаимодействия внешнесредовых и генетических факторов, ведущих к глобальной дисрегуляции механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, которая развивается задолго до клинической манифестации болезни.

### УПРАВА НА ЦИТОКИНЫ

Особое место в спектре ГИБП для лечения РА и других ИВРЗ (в первую очередь АС и ПсА) занимают ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α). Их эффективность объясняется универсальной ролью этого цитокина в иммунопатогенезе ИВРЗ и связана с подавлением активации иммунных клеток, синтеза провоспалительных медиаторов, матриксных металлопротеиназ, ангиогенеза и лимфоангиогенеза, остеокласт-опосредованной костной резорбции и др.

Среди цитокинов, участвующих в патогенезе ИВРЗ, важную роль играет интерлейкин-6 (ИЛ-6). Он функционирует как аутокринный, паракринный и гормоноподобный регулятор разнообразных нормальных и патологических иммуновоспалительных процессов. Среди них — регуляция острофазового ответа, врожденного и приобретенного иммунитета, гемопоэза, неангио-

*генеза, ремоделирования костной ткани, нейроэндокринной системы и др. Плейотропные, то есть множественные, биологические эффекты ИЛ-6 опосредуются уникальной сигнальной системой, включающей ИЛ-6-рецепторы (Р) и так называемые нисходящие (от англ. downstream) сигнальные молекулы — JAK-STAT (Janus kinases-Signal transducer and activator of transcription proteins — сигнальный трансдуктор янус-киназы и активатор белковой транскрипции), регулирующие экспрессию генов цитокинов широкого спектра.*

*Внедрение в клиническую практику моноклональных антител (мАТ) ИЛ-6-Р — важный этап на пути совершенствования терапии РА и других ИВРЗ. Сегодня их называют ИЛ-6-зависимыми болезнями. Это РА и системный вариант ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), системные васкулиты с преимущественным поражением крупных артерий: гигантоклеточный артериит (ГКА) и артериит Такаэса.*

### ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ ИВРЗ

- Ревматоидный артрит (РА)
- Спондилоартриты (СпА)
- Системная красная волчанка (СКВ)
- Системная склеродермия (ССД)
- Системные васкулиты (СВ), связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА)
- Синдром/болезнь Шегрена (СШ)
- Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) и др.

генеза, ремоделирования костной ткани, нейроэндокринной системы и др.

Плейотропные, то есть множественные, биологические эффекты ИЛ-6 опосредуются уникальной сигнальной системой, включающей ИЛ-6-рецепторы (Р) и так называемые нисходящие (от англ. downstream) сигнальные молекулы — JAK-STAT (Janus kinases-Signal transducer and activator of transcription proteins — сигнальный трансдуктор янус-киназы и активатор белковой транскрипции), регулирующие экспрессию генов цитокинов широкого спектра.

Внедрение в клиническую практику моноклональных антител (мАТ) ИЛ-6-Р — важный этап на пути совершенствования терапии РА и других ИВРЗ. Сегодня их называют ИЛ-6-зависимыми болезнями. Это РА и системный вариант ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), системные васкулиты с преимущественным поражением крупных артерий: гигантоклеточный артериит (ГКА) и артериит Такаэса.

### ПЕРСПЕКТИВНАЯ МИШЕНЬ

Гиперпродукция «патогенных» аутоантител — наиболее характерное проявление ИВРЗ. Они могут индуцировать иммунокомплексное воспаление, вызывать разрушение клеток-мишеней или модулировать сигнальные пути, регулирующие функциональную активность клеток. Именно поэтому В-клетки рассматриваются сейчас как перспективная мишень фармакотерапии ИВРЗ.

Разработаны препараты, специфически ингибирующие функцию, вызывающие истощение — деплецию (от англ. depletion) или модулирующие функцио-

нальную активность В-клеток и плазматических клеток. Это мАТ к CD 20 (ритуксимаб — РТМ) и антитела, блокирующие активность цитокинов, которые регулируют выживание и функцию В-клеток (BAFF/APRIL — B-cell activating factor/a proliferation inducing ligand), — белимуаб (БЛМ).

Большинство исследований, касающихся эффективности и безопасности анти-В-клеточной терапии при ИВРЗ, связаны с изучением РТМ — химерных моноклональных антител к CD 20 белку В-клеток. Они используются для лечения РА, АНЦА-СВ, вульгарной пузырчатки и по незарегистрированным показаниям (off label) — для терапии широкого круга аутоиммунных ИВРЗ, включая СКВ, ССД, СШ, ИВМ, криоглобулинемический васкулит и др. Использование мАТ, блокирующих BAFF (белимуаб), рассматривается как перспективное направление лечения СКВ.

### ОТ АМИЛОИДОЗА ДО АТЕРОСКЛЕРОЗА

В контексте взаимосвязи между аутоиммунитетом и аутовоспалением особый интерес представляет изучение патогенетического значения ИЛ-1β — плейотропного провоспалительного цитокина, который индуцирует синтез других провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6 и др.), хемокинов, низкомолекулярных медиаторов воспаления, стимулирует гранулопоэз, участвует в регуляции Th1 и Th17 типов иммунного ответа, обладает деструктивными и катаболическими эффектами, индуцирует лихорадку, а также развитие воспали-

тельной и нейропатической боли, анореksии, депрессии и т.д.

Биологически активная форма ИЛ-1β образуется из крупного биологически неактивного предшественника (про-ИЛ-1β). Его расщепление в моноцитах и макрофагах связано с активацией инфламмосомы NLRP3, регулирующей конверсию фермента про-каспазы-1 в каспазу-1 (ИЛ-1-конвертирующий фермент). А та, в свою очередь, индуцирует образование ИЛ-1β (а также другого провоспалительного цитокина — ИЛ-18).

Мутация генов инфламмосомы NLRP3 лежит в основе большой группы моногенных аутовоспалительных заболеваний. Развиваясь в раннем возрасте, они ведут к рецидивирующим атакам системного воспаления с поражением суставов, кожи, гиперпродукцией «острофазовых» белков в сыворотке крови, развитием амилоидоза.

Большой интерес вызывает роль ИЛ-1β в патогенезе системного ЮИА, болезни Стилла взрослых, подагрического артрита и многих других патологических процессов, которые рассматриваются как спорадические (полигенные) аутовоспалительные заболевания.

Кристаллы моноурата натрия (МУН) при подагрическом артрите и холестерина — при атеросклерозе сосудов становятся мощными индукторами синтеза ИЛ-1β за счет активации инфламмосомы NLRP3. Сегодня разработано несколько вариантов ингибитора ИЛ-1β, в том числе МАТ

к ИЛ-1β — канакинумаб. Препарат зарегистрирован для лечения криопирин-ассоциированных периодических синдромов, семейной средиземноморской лихорадки, болезни Стилла взрослых, системного ЮИА, подагрического артрита. Материалы рандомизированного плацебо-контролируемого исследования CANTOS (Canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcomes study) продемонстрировали эффективность канакинумаба для вторичной профилактики кардиоваскулярных осложнений в общей популяции больных с тяжелым атеросклеротическим поражением сосудов.

**ОСТАНОВИТЬ ЭКСПАНСИЮ**

Патологическая активация и экспансия Th17-клеток (основного источника семейства провоспалительных цитокинов ИЛ-17A→ИЛ-17F) играет ведущую роль в развитии РА и многих других ИВРЗ. Это послужило стимулом к разработке ГИБП, блокирующих патологическое действие ИЛ-17 и прочих цитокинов (ИЛ-23, ИЛ-22 и др.), связанных с активацией Th17-клеток. Клинические исследования свидетельствуют о выраженном положительном эффекте этих препаратов при ПсА, АС и псориазе.

**СТОП, СИГНАЛ!**

Новое направление лечения ИВРЗ связано с разработкой низкомолекулярных химически синтезированных препаратов, ингибирующих внутриклеточные сигнальные

**Инфламмосома (от англ. inflammation — «воспаление») — это многобелковый олигомерный комплекс, отвечающий за активацию воспалительного ответа.**

пути JAK-STAT. Напомним, что JAK-STAT опосредует сигнализацию более 50 цитокинов, интерферонов (ИФН) и факторов роста: все это важнейшие регуляторы иммунитета и гемопоэза. Ингибиторы JAK (тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиб) продемонстрировали высокую эффективность при РА, а тофацитиниб — при ПсА.

Наряду с аутовоспалительными заболеваниями, связанными с гиперпродукцией ИЛ-1β, выделяются еще один подтип этой патологии — интерферопатии типа I. Интерфероны типа I (ИФН $\alpha$  и ИФН $\beta$ ) относятся к провоспалительным цитокинам с противовирусной активностью и многообразием гематологических и иммунных эффектов, играющих важную роль в патогенезе ИВРЗ. При этом сигнализация ИФН опосредуется JAK1/TYK2.

Вывынилось, что ингибиторы JAK у больных моногенными интерферопатиями типа I эффективны при таких заболеваниях, как семейная ознобленная волчанка с гетерозиготной мутацией белка STING (Stimulator of interferon genes — стимулятор генов ИФН), а также следующими синдромами:

- Айкарди Гутьерес (Aicardi Goutieres);
- CANDLE (Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated

temperature — хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъемами температуры);

- SAVI (stimulator of IFN genes-associated [STING associated] vasculopathy — стимулятор генов ИФН, ассоциированных с васкулопатией).

Несомненный интерес представляет изучение патогенетического значения ИФН типа I в развитии классических аутоиммунных ИВРЗ. Некоторые из них предварительно классифицируются как спорадические интерферопатии типа I. Это СКВ, ДМ, системные васкулиты (включая гигантоклеточный артериит), СШ, ССД, ИВМ. Все эти заболевания также могут рассматриваться как перспективные терапевтические мишени для фармакотерапии ингибиторами JAK.

Расшифровка механизмов патогенеза ИВРЗ создала предпосылки для разработки и совершенствования персонализированной терапии (табл. 1), что в перспективе должно привести к кардинальному улучшению прогноза при этих заболеваниях и расширить представления об их патогенетических механизмах.

Продолжение на стр. 12 ▶



**ЛЕЧЕНИЕ ПРИСТУПОВ НАСЛЕДСТВЕННОГО АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА**

- Готов к применению**
- Может применяться у детей с 2-летнего возраста**
- Вводится подкожно, самостоятельно**
- Хранится при комнатной температуре**



**Фиразир®**  
 Регистрационный номер: ЛСР-008206/09. Международное непатентованное название: Икатибант. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакотерапевтическая группа: брадикининовых В2-рецепторов селективный антагонист. Фармакологические свойства: **Фармакодинамика:** Икатибант является селективным конкурентным антагонистом рецепторов брадикинина типа 2 (B2). Представляет собой синтетический декапептид, по химической структуре близкий брадикинину, но имеющий в составе 5 неперитиногенных 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 С<sub>1</sub>-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 ангиотензин-превращающего 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 икатибанта в период беременности отсутствуют. Данные доклинических исследований указывают на неблагоприятное влияние препарата на процесс имплантации плодного яйца и на родоразрешение, 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 угрожающей 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.** Рекомендуемая 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.** Рекомендуемая 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 взвешиваемого объема препарата, нужно обратиться к врачу. **Режим дозирования для педиатрической популяции.** **Масса тела/Доза (Объем инъекции):** 12 кг–25 кг / 10 мг (1,0 мл); 26 кг–40 кг / 15 мг (1,5 мл); 41 кг–50 кг / 20 мг (2,0 мл); 51 кг–65 кг / 25 мг (2,5 мл); >65 кг/30 мг (3,0 мл) – В рамках ИИ применимы 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 икатибанта 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 ИЛР, сообщения о которых были получены на фоне применения икатибанта:** очень часто (≥1/10): реакция в месте введения (в месте введения кровоподтеки, гематома, ощущение жжения, покраснение кожи, снижение и отсутствие чувствительности кожи, раздражение кожи, припухлость, боль, ощущение распирания, зуд, отек, крапивница и ощущение тепла); часто (≥1/100–<1/10): головокружение, головная боль, тошнота, сыпь, покраснение, зуд, повышение температуры тела (пирексия), повышение активности «печеночных» трансаминаз; частота неизвестна (не может быть установлена по имеющимся данным): общие расстройства и нарушения в месте введения. **Педиатрическая популяция.** У большинства детей и подростков, которых лечили с помощью подкожных инъекций икатибанта, были отмечены нежелательные реакции в месте введения препарата, такие как покраснение и отек кожи, зуд, боль и ощущение жжения; эти ИЛР были от легкой до средней степени тяжести и были схожими с ИЛР, 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 изоферментами (СР) цитохрома P450 не предполагаются. 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 рецидива приступа после введения препарата пациентом или лицом, осуществляющим уход за ним, рекомендуется обратиться к врачу. При неэффективности первой инъекции для лечения приступа повторные введения препарата взрослым пациентам должны 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 случаях, когда приступ купировался после самостоятельного введения препарата в амбулаторных условиях. **Близины 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 потребителя:**  
 ООО «Шайер Биотех Рус», Российская Федерация, 119021, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, этаж 6, пом. I, 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 («ИМП»).**  
**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.4) от 03.04.2019 на основании ИМП от 11.03.2019  
 НАО – наследственный ангионевротический отек  
 Инструкция по медицинскому применению препарата ФИРАЗИР от 10.01.2018, ЛСР-008206/09 от 16.10.2009, [http://gls.rosmindzdrav.ru/Girls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=4094bd77-32a0-4eb6-bb9d-1e828c401127&t=b869d75e-9b75-4a38-b87b-7261de60bbe3](http://gls.rosmindzdrav.ru/Girls_View_v2.aspx?routingGuid=4094bd77-32a0-4eb6-bb9d-1e828c401127&t=b869d75e-9b75-4a38-b87b-7261de60bbe3).  
 ООО «Шайер Биотех Рус» - часть биофармацевтической компании «Тakeda» 119021, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, этаж 6, пом. I, коми. 6; 8; 12, тел.: +7 (495) 787-04-77, www.takeda.com C-APROM/RU/0396  
 Материал предназначен только для медицинских работников  
 Реклама



## РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА

# Найти и помочь: неонатальный скрининг первичного иммунодефицита



Андрей  
Петрович  
ПРОДЕУС

Д.м.н, профессор, руководитель университетской клиники РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный педиатр ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского

*Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) — это группа тяжелых генетически детерминированных заболеваний, вызванных необратимым нарушением того или иного звена иммунитета. В основе ПИДС лежат более 250 генетических дефектов. Тяжелые формы ведут к летальным исходам в первые два года жизни, а более легкие вызывают необратимые изменения в организме, значительно снижающие качество жизни человека.*

## ОСОБЕННОСТИ КЛАССИФИКАЦИИ

Классификация Международного союза иммунологических обществ (International Union of Immunologic Societies — IUIS) от 2015 года включает 9 основных групп ПИДС, многие из них подразделяются на подгруппы:

1. Дефекты клеточного и гуморального звена, в том числе варианты тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН) и менее тяжелые комбинированные дефекты.

2. Комбинированные ПИДС, ассоциированные с синдромальными проявлениями (дефекты репарации ДНК и др.).

3. Преимущественно гуморальные дефекты с отсутствием, снижением или нормальным числом В-лимфоцитов.

4. ПИДС с иммунной дисрегуляцией (наследственные гемофагоцитарные и аутоиммунные лимфопролиферативные синдромы, дефекты Т-регуляторных клеток, иммунная дисрегуляция с поражением кишечника, интерферопатии 1-го типа).

5. Количественные и качественные дефекты фагоцитов (их подвижности, респираторного взрыва, врожденные нейтропении).

6. Дефекты врожденного иммунитета (чувствительность к вирусным инфекциям, инвазивным микозам, менделевская — к микобактериям, эпидермоплазия и др.).

7. Аутовоспалительные заболевания.

8. Дефекты системы комплемента.

9. Фенокопии ПИДС, вызванные соматическими мутациями.

## ПРОМЕДЛЕНИЕ СМЕРТИ ПОДОБНО

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность — редкая разновидность ПИДС с нарушением функции Т- и В-лимфоцитов. Дети с ТКИН подвержены серьезным вирусным и бактериальным инфекциям уже в двухмесячном возрасте. Иммунологический диагноз им ставят в развитых странах в лучшем случае в 4–5 мес, а ведь задержка в 2,5 мес может оказаться фатальной! Выживаемость в результате трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТТСК) детям до 3,5 мес значительно выше таковой у малышей постарше (94% против 66–69%). Менее тяжелые формы ПИДС могут манифестировать и гораздо позже, что задерживает диагностику и лечение, повышая инвалидизацию и летальность, не говоря уже о расходах системы здравоохранения. Вот почему ранняя диагностика ПИДС так важна.

## КАК ЭТО ЛЕЧИТСЯ

ПИДС встречаются чаще, чем считали раньше: более чем в одном случае на 10 000 населения. К счастью, при своевременной диагностике заболевание можно полностью излечить.

1. Успешная ТТСК полностью корригирует иммунологический дефект. Выживают 94% прошедших через эту процедуру в первые 3,5 мес, 90% подвергшихся ей позже без инфекций и 82% с разрешившимися инфекциями. Из числа детей старше 3,5 мес с активной инфекцией во время трансплантации спасти удается лишь половине. Вот почему ранняя диагностика ПИДС улучшает исход. К сожалению, летальность при ТТСК — как минимум 20%, что ограничивает показания к ней состояниями, не подлежащими консервативной патогенетической терапии.

2. Протоколы генной терапии некоторых других иммунодефицитов находятся в экспериментальной фазе.

3. Парциальная иммунокоррекция с расширяющимся арсеналом генно-инженерных препаратов все чаще применяется при невозможности полной коррекции иммунологического дефекта.

4. Заместительная терапия внутривенными/подкожными иммуноглобулинами (ВВИГ) — наиболее частый способ патогенетического лечения. На российском рынке присутствуют около 20 различных ВВИГ. В арсенале иммунологов имеется целый ряд препаратов и методик патогенетической терапии больных ПИДС, не говоря уже о противомикробных средствах для профилактики и лечения инфекционных осложнений этих состояний. Но успех лечения во многом зависит от своевременной диагностики ПИДС.

## МАССОВОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Самый простой и перспективный метод ранней диагностики — массовое обследование новорожденных, или неонатальный скрининг. В России карты Гатри с сухими пятнами крови новорожденных передаются в молекулярно-генетические лаборатории для исследования на врожденные заболевания, а именно: фенилкетонурию, муковисцидоз, врожденный гипотиреоз, адреногенитальный синдром и галактоземию.

ПИДС можно обнаружить путем измерения уровней TREC и KREC в сухом пятне крови на карте неонатального скрининга методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ).

В России разработана и зарегистрирована эффективная тест-система обнаружения ПИДС в неонатальном периоде — «АБВ-тест». Он измеряет уровень TREC и KREC — побочных продуктов рекомбинации генов Т- и В-клеточного рецептора соответственно. Тест обладает всеми необходимыми характеристиками для включения в программу неонатального скрининга.

## ПИЛОТНЫЙ ВАРИАНТ

Первый в мире пилотный неонатальный скрининг ПИДС запустили в 2008 г. в штате Висконсин (США). К концу 2016 г. через

это обследование прошли не менее 6093 942 детей, по большей части новорожденных. У 1533 малышей были резко снижены уровни TREC (у 1459 — с первого месяца жизни). Сегодня во всех штатах США выполняют рутинный полуколичественный анализ крови новорожденных на TREC. Ни один ребенок с ТКИН не пропущен, все получили жизненно необходимую терапию, что обеспечило высочайший уровень выживаемости — 94%.

ВОЗ внесла диагностические тесты ПИДС в «Перечень основных диагностических тестов» от 9 июля 2019 года. Расчет экономической эффективности скрининга в штате Вашингтон, включившем ТКИН в свою программу в 2014 г., легко экстраполировать на Московскую и Ленинградскую области с Санкт-Петербургом, ведь уровень рождаемости здесь сопоставим.

## АМЕРИКАНСКИЙ ОПЫТ:

данные по распространенности, выявлению, стоимости диагностики и терапии СКИН

Параметр	Минимум — максимум	Средний показатель
Частота ТКИН	1/46000–1/80000	1/58000
Доля выявляемых без скрининга ТКИН	–	0,203
Распространенность Т-клеточных лимфоцитов	1/11000–1/16000	1/14000
Чувствительность скрининга	99–100%	99,5%
Специфичность скрининга	99,92–99,98%	99,97%
Выживаемость при раннем обнаружении ТКИН	85–94%	88%
Выживаемость при позднем обнаружении ТКИН	38–72%	54%
Стоимость лабораторной диагностики TREC, долл.	3–6	4,04
Стоимость при подтверждении при положительном анализе TREC, долл.	–	50
Стоимость проточной цитометрии, долл.	–	250
Стоимость лечения пациента, умершего до постановки правильного диагноза, долл.	–	300 000
Стоимость трансплантации и лечения пациента, прошедшего ТКМ в первые 3,5 мес жизни в качестве терапии первой линии, долл.	80 000–120 000	100 000
Стоимость трансплантации и лечения пациента, прошедшего ТКМ после 3,5 мес жизни в качестве терапии первой линии, долл.	300 000–1200 000	450 000

## НАЗРЕВШАЯ НЕОБХОДИМОСТЬ

Общая выживаемость при раннем обнаружении ТКИН — 85–94%, а при позднем — 38–72%. Цена лабораторного исследования TREC — 3–6 долл. США, проточной цитометрии — 250 долл. Дополнительные затраты на ведение ребенка с лимфопенией — 6000 долл. Затраты на лечение умершего до установления правильного диагноза и назначения адекватной терапии доходят

до 300 000 долл. Ведение ребенка, не прошедшего ТТСК в первые 3,5 мес жизни, стоит от 300 000 до 1 200 000 долл., что в 10 раз больше, чем при трансплантации в ранние сроки. Цена жизни колеблется от 4 до 13 млн долл. (9 млн в среднем).

По данным Международной пациентской организации по ПИД (IPOPI), анализ уровня TREC или TREC и KREC в сухих пятнах крови на картах Гатри для диагностики ПИДС у новорожденных включен в национальные программы скрининга 9 государств. Пилотные проекты запущены в 13 странах, а еще в десяти готовятся к их старту. Включение ПИДС в программу неонатального скрининга в России позволит выявлять тяжелые и среднетяжелые поражения иммунной системы до манифестации заболевания. Результаты скрининга в разных странах показы-

вают высокую чувствительность и специфичность TREC- и KREC-анализа. Раннее выявление младенцев с дефектом иммунной системы позволит применить современные протоколы лечения, которые обеспечат высокую выживаемость пациентов. Нельзя не отметить экономическую эффективность ранней диагностики и лечения новорожденных с ПИДС.

Список литературы находится в редакции

# Коронавирус и безопасность лекарственных препаратов, получаемых из плазмы крови

В декабре 2019 г. в Ухане, Китай, был выявлен новый коронавирус, являющийся возбудителем текущей пандемии [1, 2]. Позднее он получил название COVID-2019. Была проанализирована полная геномная последовательность изолята Wuhan-Hu-1 (база данных GenBank, № MN908947) [3]. Данный изолят демонстрирует тесную филогенетическую связь с другими коронавирусами, такими как коронавирусы тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) или коронавирусы, подобные SARS летучих мышей [4].



## СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Коронавирус SARS (SARS-CoV) обнаружили в 2003 году; он является возбудителем тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), который впервые возник в провинции Гуандун на юге Китая в 2002 году [3, 4].

SARS-CoV принадлежит к семейству коронавирусов (так же как и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV), к роду *Betacoronavirus* [5]. Вирионы заключены в оболочку, имеют шарообразную форму с булавовидными выступами на поверхности, которые образуют корону вокруг вирусных частиц. Вирусные частицы состоят из одноцепочечной положительной РНК, и средний диаметр вириона составляет 78 нм [6].

## ИСТОЧНИКИ ЗАРАЖЕНИЯ

В человеческой популяции наиболее вероятной причиной заражения SARS-CoV становится контакт с кровью, выделениями, органами или другими биологическими жидкостями инфицированных животных, таких как летучие мыши или циветы. От человека к человеку SARS-CoV передается через контакт с кровью, выделениями, органами или другими биологическими жидкостями инфицированных людей или через загрязненные материалы [7, 8]. Для диагностики SARS-CoV можно использовать различные методы, например: ИФА, ПЦР, а также метод инокуляции клеточных культур (например, клеток Vero) [9, 10]. Согласно совре-

менным научным знаниям, зоонозный SARS-CoV представляет собой возбудитель с высоким риском заражения человека.

## МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

В отношении препаратов, получаемых из плазмы крови, предпринимают ряд мер для обеспечения безопасности пациентов. Прежде всего, все доноры плазмы, используемой компанией «Октафарма Групп», проходят тщательный и эффективный отбор.

Кроме того, защиту от патогенных микроорганизмов обеспечивает проведение нескольких специальных технологических этапов во время производства и очистки продукции, таких как обработка сольвент/детергентом (С/Д), нанофильтрация, терминальная обработка сухим жаром при температуре 100 °С или пастеризация при температуре 60 °С. На основании результатов исследований обеспечения защиты от патогенных микроорганизмов с использованием различных оболочечных вирусов с различными физико-химическими свойствами обоснованно предполагается, что выполнение вышеперечисленных технологических этапов позволяет необратимо инактивировать или удалить коронавирусы SARS-CoV и COVID-2019. Кроме того, соответствующие технологические этапы, такие как фракционирование холодным этанолом и обработка средой с низким рН, вносят значительный вклад в безопас-

ность препаратов с точки зрения передачи патогенных микроорганизмов.

## ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ

Обработка С/Д применяется в качестве «золотого стандарта» во многих производственных процессах лекарственных препаратов, получаемых из плазмы крови, для инактивации оболочечных вирусов с помощью различных детергентов, таких как Твин-80 или Тритон X-100 в сочетании с три-н-бутилфосфатом (ТнБФ) [11]. Более того, в ходе исследования инактивации с использованием SARS-CoV Rabenau и соавт. [12] очень четко продемонстрировали превосходство данного метода при исследовании обработки С/Д препарата Октагам (иммуноглобулин для внутривенного введения, получаемый из плазмы крови). Вместо стандартного полного диапазона концентрации (1% м/м Тритон X-100/0,3% м/м ТнБФ) использовали сниженную концентрацию (75% от стандартной концентрации) детергента Тритон X-100 и растворителя ТнБФ. Согласно представленным данным, в ходе обработки С/Д инфекционность SARS-CoV была ниже предела обнаружения в течение 1 минуты, притом что стандартное время обработки при полномасштабном производстве составляет, по меньшей мере 240 минут. Были показаны чрезвычайно хорошие безопасные диапазоны концентраций, а также коэффициент снижения вирусной нагрузки  $\geq 4,56 \log_{10} \text{TCID}_{50}$

после 1 минуты воздействия С/Д и  $\geq 5,75 \log_{10} \text{TCID}_{50}$  после 30 минут воздействия С/Д на SARS-CoV.

## ПРЕИМУЩЕСТВА НАНОФИЛЬТРАЦИИ

Еще одной важной мерой обеспечения безопасности лекарственных препаратов, получаемых из плазмы крови, является удаление вирусов посредством нанофильтрации, например с помощью фильтров с размерами пор 20 нм; в целом такая процедура позволяет удалять более крупные вирусы, даже такие как SARS-CoV (средний размер составляет 78 нм [6]) или другие представители рода *Coronavirus* размером до 150 нм в диаметре [13]. Нанофильтрация очень эффективна для удаления оболочечных и безоболочечных вирусов из различных препаратов, получаемых из плазмы крови, даже при небольших размерах вирусных частиц — например, как у вируса диареи крупного рогатого скота (40–60 нм) или вируса гепатита А (25–30 нм) [14–16].

## РОЛЬ ПАСТЕРИЗАЦИИ

Другой мерой, предпринимаемой в рамках производственных процессов, особенно в отношении альбумина, является пастеризация при повышенных температурах (60 °С) в течение 10 часов. При комнатной температуре коронавирус SARS-CoV стабилен, но при температуре 60 °С он инактивируется в течение 30–60 минут [17–19].

## УРОВЕНЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Помимо тщательного отбора доноров стратегия по обеспечению безопасности компании «Октафарма» включает проведение специальных технологических процессов для всех лекарственных препаратов, получаемых из плазмы крови. Эти процессы с высокой эффективностью удаляют и/или инактивируют оболочечные вирусы. На основании имеющихся знаний и доступных опубликованных данных в сочетании со стратегией по безопасности компании «Октафарма», которая включает специальные этапы для обеспечения безопасности (например, обработку С/Д, нанофильтрацию, термическую обработку) в рамках производственных процессов, можно утверждать, что вероятность передачи коронавируса, такого как SARS-CoV или COVID-2019, через препараты, полученные из плазмы крови, экстремально мала.

## Список литературы:

1. WHO Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China. 22.01.2020. <https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china>. Accessed 23 Jan 2020.
2. Informationen des RKI zu Pneumonien durch ein neuartiges Coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. 22.01.2020. <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Ausbrueche/respiratorisch/Pneumonien-China.html>. Accessed 23 Jan 2020 и др.

Полный список литературы находится в редакции

## МЕДИЦИНА XXI ВЕКА

Начало на с. 8

## Фармакотерапия ИВРЗ: на перекрестке аутоиммунитета и аутовоспаления

Таблица 1. Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения ИВРЗ

Препарат	Структура	Механизм	Аутоиммунные заболевания (зарегистрированные и потенциальные показания)	Аутовоспалительные заболевания (зарегистрированные и потенциальные показания)
Ингибиторы ИЛ-6 Тоцилизумаб Сарилумаб	Моноклональные антитела к ИЛ-6 рецепторам	Связывание с растворимой и мембранной формой ИЛ-6Р	РА, ЮИА, ГКА, синдром высвобождения цитокинов (CAR-T-cell, ингибция «иммунных контрольных точек»), ССД	Системный ЮИА, синдром TRAPS
Ингибиторы ИЛ-1 Канакинумаб	Моноклональные антитела к ИЛ-1β	Блокирование связывания ИЛ-1β с ИЛ-1Р1	Субтип РА	CAPS, FMF, MKD/HIDS, TRAPS, системный ЮИА, болезнь Стилла взрослых, предотвращение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов
Ингибиторы ИЛ-18 Тадекиниг альфа	Рекомбинантный ИЛ-18-связывающий белок человека	Ингибирование функции ИЛ-18	Нет данных	NLRC4 синдром активации макрофагов, гемофагоцитарный синдром, связанный с дефицитом XIAP
Ингибиторы ФНО-α Этанерцепт (ЭТЦ)  • Инфликсимаб (ИНФ), • адалимумаб (АДА), • цертолизумаб пегол (ЦЗП), • голимумаб (ГЛМ)	Рекомбинантный белок ФНОР2 и Fc IgG  Моноклональные антитела к ФНО-α	Предотвращение связывания ФНО с рецепторами  Нейтрализация растворимого и мембранного ФНО	РА, АС, псориаз, ПсА, ЮИА  РА, АС, псориаз, ПсА, ЮИА, ВЗК, передний увеит	MKD/HIDS, TRAPS, системный ЮИА, болезнь Стилла взрослых
Анти-В-клеточная терапия Ритуксимаб (РТМ)	Моноклональные антитела к CD20	Деплеция CD20 В-клеток	РА, СКВ, АНЦА-васкулиты, ССД, СШ, ИВМ, вульгарная пузырчатка	Нет данных
Ингибиторы стимуляции Т-клеток Абатацепт (АБЦ)	Рекомбинантный белок CTLA 4 и Fc IgG	Блокирование активации CD4+Т-клеток	РА, псориаз, ПсА, СКВ, ССД	«Гаплонедостаточность» CTLA4?
Ингибиторы ИЛ-12/23 Устекинумаб	Моноклональные антитела к р40 ИЛ-12 и ИЛ-23	Предотвращение связывания ИЛ-12 и ИЛ-23 с рецепторами	Псориаз, ПсА, АС, СКВ? ГКА?	Нет данных
Ингибиторы ИЛ-17 Канакинумаб	Моноклональные антитела к ИЛ-17А	Предотвращение связывания ИЛ-17 с рецепторами	Псориаз, ПсА	Нет данных
Ингибиторы янус-киназы  • Тофацитиниб • Барицитиниб • Филготииниб • Упадацитиниб	Малые молекулы	Блокирование JAK-STAT сигнализации JAK3/1>JAK2 JAK1 и JAK2 JAK1>JAK2 JAK1	РА, псориаз, ПсА, СКВ, язвенный колит, алопеция, витилиго, атопический дерматит	Моногенные интерферопатии типа I

Примечание: MKD/HIDS — Mevalonate Kinase Deficiency/Hyper IgD Syndrome — дефицит мевалонат-киназы / синдром гипер-IgD; TRAPS — Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome — периодический синдром, связанный с рецептором фактора некроза опухоли; CAPS — Cryopyrin-Associated Autoinflammatory Syndromes — криопирин-ассоциированные аутовоспалительные синдромы; FMF — Familial Mediterranean fever — семейная средиземноморская лихорадка; NLRC4 — NLR family, CARD domain containing 4 — семейство NLR, домен CARD, содержащий 4; XIAP — X-linked inhibitor of apoptosis — X-связанный ингибитор апоптоза.

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## Гуморальный дефект вчера и сегодня



Ирина Николаевна АБРАМОВА

Заместитель заведующего отделением иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева МЗ РФ», врач аллерголог-иммунолог

Первичные иммунодефициты (ПИД) находятся в центре внимания ученых, описавших около 330 нозологических форм и открывших 320 генов, программирующих развитие этой патологии. Необратимое нарушение функции иммунной системы (ИС) повышает восприимчивость больного к тяжелым инфекциям, зачастую приводящим к смерти. До недавнего времени врожденный иммунодефицит считался редким заболеванием, но с появлением все новых возможностей генетического анализа число выявленных случаев ПИД неуклонно растет.

## ГЕТЕРОГЕННАЯ ГРУППА

ПИД — это гетерогенная группа заболеваний. Одни формы настолько незначительны, что не замечаются многие годы, а другие проявляются почти сразу после рождения. Классификация ПИД базируется на основном иммунологическом дефекте, например: Т-лимфоцитов (комбинированные ПИД), нейтрофилов (дефекты числа и функции), В-лимфоцитов (ПИД с дефектом гуморального звена иммунитета) и т.д. (табл. 1 на стр. 13).

Больные с установленным диагнозом нуждаются в наблюдении и длительном

лечении (в противомикробной, заместительной, иммуносупрессивной и иммунокорректирующей терапии). Ведь для многих форм ПИД характерны грубые дефекты ИС с крайне неблагоприятным прогнозом для жизни. Тогда вышеупомянутый комплекс лечебных мероприятий становится подготовительным этапом к основной терапии пациента и не может затормозить прогрессию заболевания.

Дефекты могут затрагивать лишь одно отдельное звено иммунитета, но и в этом случае возникающие в процессе жизни осложнения приводят к инвалидизации.

IV Общероссийская конференция

30 июня – 2 июля 2020 года  
Москва

FLORES VITAE

Педиатрия  
и неонатология

## В научной программе

## Общие вопросы

- Десятилетие детства в России: проблемы, задачи, перспективы. Итоги первого года.
- Клинические рекомендации. Как повлияют изменения законодательства на работу врача?
- Приемственность неонатальной и амбулаторной педиатрической службы. Обсуждаем болевые точки.
- Стратегия борьбы с распространением антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 года: как изменить привычный, но ошибочный образ действий в практике неонатолога и педиатра?
- Вакцинация детей с отклонениями в состоянии здоровья: от теории к практическим результатам.
- Школа. УЗ-критерии внутриутробной инфекции.

## От синдрома...

## ...к диагнозу и тактике

- Часто болеющие дети: тактика ведения, борьба с полипрагмазией. Профилактика нутриентных дефицитов.
- Метаболический синдром и ожирение: принципы индивидуализированной тактики пищевого поведения.
- Синдром функциональных нарушений ЖКТ у детей. Хронический болевой абдоминальный синдром.
- Часто болеющие дети: тактика ведения, борьба с полипрагмазией. Профилактика нутриентных дефицитов.
- Внутриутробное инфицирование: критерии постановки диагноза и принципы рациональной антибиотикотерапии. Синдром гепатоспленомегалии как отправное звено диагностического поиска.
- Синдром повреждения лёгких: каковы «безопасные» концентрации и режимы? Современные технологии респираторной поддержки.
- Дети с перинатальными повреждениями ЦНС и корригированными пороками развития.
- Ребёнок, родившийся недоношенным, в практике педиатра. Как обеспечить «догоняющий рост»?
- Поздний недоношенный: почему нельзя относиться как к «почти здоровому»?
- Орфанология и паллиативная помощь в неонатологии и педиатрии: если вылечить нельзя, то помочь — можно!
- Питание детей раннего возраста — общее решение широкого спектра проблем.
- Болезни кожи у детей: диагноз как детектив.
- Школа детской гастроэнтерологии.
- Школа детской кардиологии.
- Онконадзорность в педиатрии.
- Семейно-ориентированные технологии в ОРИТ.
- Лечение питанием — посиндромная нутритивная коррекция в неонатологической практике.

## Место проведения:

«AZIMUT Отель Олимпик Москва» (Олимпийский пр-т, д. 18/1)

+7 (499) 346 3902

ova@praesens.ru

praesens.ru

stpraesens

praesens

statuspraesens

StatusPraesens  
profimedia

spnavigator

Спасение для больных с врожденным иммунодефицитом заключается в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Несмотря на возможности метода 20% всех ТГСК заканчиваются летально или сопровождаются тяжелыми осложнениями, в связи с чем пациентов с некоторыми видами ПИД ведут преимущественно консервативно.

К ПИД с возможностью консервативного лечения относятся иммунодефициты с нарушением образования антител (или дефектами гуморального звена иммунитета), приводящим к гипо- или агаммаглобулинемии. Данная группа включает:

- X-сцепленную агаммаглобулинемию (ХСА);
- аутосомно-рецессивные (АРА) и аутосомно-доминантные (АДА) формы агаммаглобулинемии;
- общую вариабельную иммунную недостаточность (ОВИН).

### ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

Первым описал клинический случай врожденного иммунодефицита с гуморальным дефектом Огден Брутон. Впоследствии в его честь назвали ген *Btk*, фермент (тирозинкиназа Брутона) и само заболевание — X-сцепленную агаммаглобулинемию. Ученый наблюдал за восьмилетним мальчиком с частыми инфекционными эпизодами с 4 лет (менингит, повторные отиты, синуситы, 14 эпизодов пневмонии). По данным электрофореза белков плазмы крови у него выявили агаммаглобулинемию. Брутону удалось заместить отсутствующий гамма-глобулин эмпирическим введением человеческого иммуноглобулина, что позволило ребенку дожить до взрослого возраста в середине прошлого столетия, и это была редкая удача!

Развитие X-сцепленной формы агаммаглобулинемии вызывает дефекты в гене В-клеточной тирозинкиназы (*Btk*), открытым 40 лет спустя, в 1993 году, двумя независимыми группами ученых из США и Великобритании. Ген включает в себя 19 экзонов и картирован на длинном плече X-хромосомы в локусе Xq21.3-Xq22. Мутации в гене *Btk* приводят к нарушению работы нерецепторной (цитоплазматической) В-клеточной тирозинкиназы с молекулярным весом 77 кДа, состоящей из 659 аминокислот. Этот фермент подкласса протеинкиназ отвечает в том числе за развитие, пролиферацию и дифференцировку клеток. Потеря его функции приводит к обрыву созревания В-лимфоцита на стадии про- и пре-В-клетки.

### СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

В современной классификации ПИД Международного союза иммунологических обществ (International Union of Immunologic Societies — IUIS) группа с преимущественным дефицитом антител подразделяется на подгруппы по количеству В-лимфоцитов.

1. ПИД с отсутствием В-клеток. 85% всех врожденных агаммаглобулинемий — это X-сцепленная агаммаглобулинемия с мутацией в гене *Btk*. Передается исключительно по материнской линии: болеют одни мужчины.

Аутосомно-рецессивные формы агаммаглобулинемии с дефицитом В-клеток, согласно классификации ПИД IUIS 2017 года, представлены дефектами:

- тяжелой  $\mu$ -цепи (IGHM). Ген, ответственный за интрацитоплазматическую тяжелую  $\mu$ -цепь в пре-В-клетках, открыт спустя 3 года после *Btk*;
- *Iga* (CD 79 A): ген кодирует протеин Ig, который входит в структуру пре-В-клеточного рецептора, образуя трансмембранный модуль передачи сигнала совместно с *Ig $\beta$* ;

Таблица 1. Классификация первичных иммунодефицитов

I	Комбинированные иммунодефициты с дефектом клеточного и гуморального звена
II	Имунодефициты, ассоциированные с синдромальной патологией
III	Имунодефициты преимущественно с гуморальным дефектом
IV	Имунодефициты с дисрегуляцией
V	Количественные и качественные дефекты фагоцитов
VI	Дефекты врожденного иммунитета
VII	Аутовоспалительные заболевания
VIII	Дефекты системы комплемента
IX	Фенокопии ПИД, вызванные соматическими мутациями

- *Ig $\beta$*  (CD 79 B);
- $\lambda 5$  (IGLL1): мутация гена приводит к нарушению одного из двух полипептидов, входящих в структуру суррогатных легких цепей пре-В-клеточного рецептора в предшественниках В-лимфоцитов;
- BLNK (BLNK): ген отвечает за цитоплазматический протеин (B-cell linked protein), участвующий в дифференцировке про-В- в пре-В-клетку путем передачи сигнала с BCR в клетку;
- PIK3R1 (PIK3R1): мутации в гене ведут к снижению числа про-В-клеток.

АД-форма представлена дефектом транскрипционного фактора E 47 (TCF3).

#### 2. ПИД с количеством В-клеток >1 %.

Сюда вошли ПИД с фенотипом ОВИН, а также ХС-, АР- и АД-формами наследования и многообразием уже открытых генетических дефектов: мутации в гене PIK3CD в вариантах GOF/LOF (гиперактивации/потери функции поврежденного белка), дефицит CD 19, CD 20, CD 21, CD 81, NF B 2, IKAROS, TAC1, BAFF-рецептора и др.

### При средней распространенности ПИД в России — 1,35 случая на 100 000 населения на долю иммунодефицитов с гуморальным дефектом приходится 27 %

3. Другие дефекты антител с нормальным или повышенным числом В-клеток. Это ПИД с резким снижением *IgG*, *IgA*, но с нормальным или повышенным содержанием *IgM* (дефицит AID, UNG и проч.), а также ПИД с функциональными недостатками антител и изолированно — их цепей.

### ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ

Прогнозируемая генетиками средняя частота встречаемости ХСА в популяции (1 на 50 тыс. новорожденных мальчиков) колеблется в разных этнических группах и странах:

- США — 1 на 379 тыс. человек;
- Великобритания — 2–3 на 1 млн;
- юг Израиля (среди проживающих там евреев и бедуинов) — 0,62 и 3,28 на 100 тыс. новорожденных соответственно;
- Китай — 4,3 на 1 млн мужчин.

В менее развитых странах и там, где недостаточно представлена система регистров (Центральная и Восточная Европа, Южная Африка, Малайзия), ХСА встречается значительно реже, что объясняется отсроченной диагностикой и полиморфностью фенотипа заболевания, а также ограниченным доступом населения к квалифицированной медицинской помощи.

Распространенность всех АР форм агаммаглобулинемии в популяции — 5:10 млн, при этом на дефект тяжелой  $\mu$ -цепи приходится не менее 20–30% случаев. Другие дефекты встречаются значительно реже. Важно отметить, что частота АР форм агаммаглобулинемии выше в тех популяциях, где практикуются близкородственные браки.

По данным Hans D. Ochs с соавторами (2014 год), распространенность ОВИН составляет от 1:10 тыс. до 1:100 тыс. населения (в среднем 1:25 тыс.) с равномерным распределением между полами. Несмотря на разные генетические причины заболевания этой группы похожи фенотипически, что и позволило выделить их из остальной массы врожденных иммунодефицитов.

#### Критерии диагноза:

- снижение концентрации иммуноглобулинов *IgG*, *IgA* и/или *IgM* в сыворотке крови (не менее 2 стандартных отклонений ниже среднего для соответствующего возраста);
- отсутствие изогемагглютининов и/или плохой ответ на вакцинацию;
- начало заболевания после двух лет.

### ВРЕМЯ МАНИФЕСТАЦИИ

У 50–60% больных первые клинические симптомы ХСА и АРА появляются уже к концу первого года жизни, что связано

с постепенным истощением у ребенка полученных через плаценту материнских *IgG* и невозможностью вырабатывать новые антитела самостоятельно.

В связи с использованием широкого спектра эффективных антибиотиков среднего возраста появления первых клинических симптомов повышается, а постановки диагноза — снижается (особенно при семейных случаях агаммаглобулинемии). По данным Winkelstein с соавторами (2006 г.), средний возраст диагностики у ребенка с семейным анамнезом — 2,6 года, без него — 5,4 года. У больных без отягощенного семейного анамнеза агаммаглобулинемия чаще всего распознавалась в момент госпитализации с тяжелой или «необычной» инфекцией.

В XX веке среди ОВИН выделяли 2 возрастных пика клинической манифестации, что не подтвердилось со временем. Сейчас считается, что возраст появления первых симптомов и постановки диагноза ОВИН имеет нормальное распределение (Гаусса).

### КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

#### 1. Тяжелые, повторные инфекции:

- дыхательной системы — синуситы, бронхиты, пневмонии;
- желудочно-кишечного тракта — диареи, ассоциированные с *Giardia lamblia*, ротавирусом, сальмонеллезом или криптоспориозом;
- органов слуха (отиты). Реже встречаются поражения:
- кожи;
- ЦНС — менингиты и энцефалиты;
- опорно-двигательного аппарата — артриты и остеомиелиты.

В качестве возбудителей при данной форме ПИД чаще всего выступают инкапсулированные бактерии (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella Catarrhalis*), реже обнаруживаются сложные в выделении культуральными методами *Ureaplasma*, *Mycoplasma*, *Campylobacter jejuni*, *Flexispira rapini*. Особую опасность для больных агаммаглобулинемиями представляют энтеровирусы (полиовирус, эховирус, вирус Коксаки). При ОВИН из-за Т-клеточного дефекта разной степени выраженности существует вероятность оппортунистических инфекций.

2. Артриты при агаммаглобулинемии часто имеют реактивный характер. Их развитие зависит от адекватности заместительной терапии иммуноглобулином. Претрансфузионная концентрация *IgG* более 8 г/л улучшает клиническую картину, а 5–8 г/л — сопряжена с эпизодами рецидивов артрита.

3. Аутоиммунитет и иммунная дисрегуляция. Аутоиммунные осложнения более характерны для ОВИН. Ранее предполагалось, что это редкая патология при агаммаглобулинемии и воспалительные поражения суставов и кишечника зачастую обусловлены персистенцией инфекционного патогена. Часть пациентов действительно отвечали на адекватную заместительную и противомикробную терапию после идентификации возбудителя. У другой же части сохранялись низкая прибавка в весе, боль в животе и низкие претрансфузионные концентрации *Ig G*. Описаны случаи классического течения ревматоидного и псориазического артрита у пациентов с ХСА. Детальный анализ больших когорт таких больных показал:

- 12% из них жаловались на артралгии и отеки суставов;
- 18% имели диагноз «артрит»;
- 35% — сопутствующую желудочно-кишечную симптоматику, при этом у 10% был задокументирован диагноз «воспалительное заболевание кишечника (ВЗК)».

Активно изучаются редкие случаи тяжелых форм ВЗК (эрозивно-язвенных и перфоративных) у пациентов с ХСА. Одна из рабочих версий связана с дисфункцией Т-лимфоцитов на фоне гипоморфных — «слабых» — мутаций *Btk* (чаще всего миссенс-мутации или нарушения сайта сплайсинга). При этом может сохраняться частичная экспрессия белка и по сравнению с классическим вариантом возможны несколько более высокие цифры *IgM* и число периферических В-клеток. Гипоморфные мутации *Btk* дают более «мягкий» фенотип основного заболевания, и тогда на первое место для врача ошибочно выходит, например, кишечная симптоматика.

Повышенную склонность к ВЗК (болезни Крона, язвенному колиту) у пациентов с агаммаглобулинемией связывают с нарушением в моноцитах физиологического ингибирования белком ВТК белка NLRP3, входящего в провоспалительную инфламмасому. Это ведет к гиперактивации воспалительной каскада при стимуляции NLRP3 лигандами бактериальной и вирусной природы и в конечном итоге — к избыточной выработке провоспалительного интерлейкина 1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ).

Сложность ведения больных ВЗК на фоне ПИД еще и в том, что адекватная заместительная терапия не позволяет добиться контроля над осложнением и требуется дополнительное назначение иммуносупрессивной терапии, зачастую подбираемой экспериментальным путем.

Описано нетипичное течение ХСА у пациентов с рецидивирующим гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (ГЛГ) с переходом в ремиссию только после

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

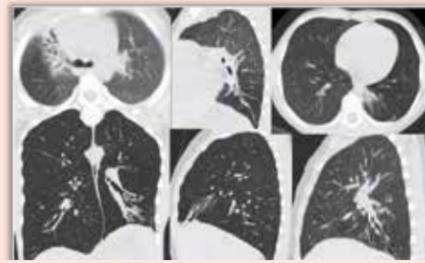


Рис. 1. Бронхоэктатическое поражение легких у детей с X-сцепленной агаммаглобулинемией

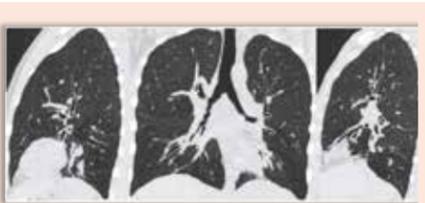


Рис. 2. КТ-картина бронхоэктазов мешотчатого типа (двустороннее поражение легких) у подростка 15 лет с X-сцепленной агаммаглобулинемией.

регулярной заместительной терапии иммуноглобулином.

Аутоиммунные проявления при ОВИН включают ревматоидный артрит, болезнь Шегрена, системную красную волчанку, тиреоидит, дерматомиозит, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную гемолитическую анемию и др.

**4. Бронхоэктазы** — необратимая аномальная дилатация бронхов (рис. 1, рис. 2), возникающая вследствие длительного эндобронхиального воспаления. Это одна из главных причин снижения качества и продолжительности жизни, частой заболеваемости и смертности у детей с врожденным дефектом антителопродукции. Восприимчивость к повторным инфекциям повышается из-за застоя мокроты в кистозно-измененных бронхах, что замыкает патологический круг. ПИД с бронхоэктазами отличаются прогрессирующим течением и плохо поддаются лечению.

Ретроспективные исследования еще в конце прошлого столетия показали, что лучшие предикторы сохранности функции легких — ранняя диагностика и адекватная патогенетическая и профилактическая противомикробная терапия. Частота хронического поражения легких (включая бронхоэктазы) прямо зависит от возраста пациента при первичной диагностике ПИД.

Золотой стандарт диагностики — компьютерная томография органов дыхания. Антибактериальная, заместительная и физиотерапия — основные способы стабилизации состояния и замедления прогресса заболевания. Радикальный метод лечения — оперативное удаление соответствующего участка при локальном поражении, однако высок риск рецидива в других областях. В крайне тяжелых случаях бронхоэктатической болезни легких проводится их трансплантация.

**5. Онкологические осложнения.** Их вероятность при ОВИН высока: описано 23-кратное увеличение риска развития лимфомы и 50-кратное — рака желудка. А вот при ХСА онкологические осложне-

ния редки: в среднем — 1,5–6% случаев. Речь идет главным образом о карциноме ЖКТ у мужчин 20–40 лет (в популяции она встречается после 50 лет), что требует более раннего скрининга ЖКТ. Также описаны единичные случаи аденомы гипофиза, плоскоклеточного рака легких, остеосаркомы и 2 случая Т-клеточной лимфомы.

**6. Причины смерти.** В XX веке больные умирали в младенчестве от острых бактериальных инфекций и сепсиса. С внедрением в практику ВВИГ в 1980–1990-х годах структура летальности изменилась: появились случаи смерти от гепатита С (контаминация иммуноглобулина, вводимого пациентам). Однако и здесь с улучшением методов очистки и контроля доноров проблема была сведена к минимуму. До сих пор причинами летального исхода при агаммаглобулинемиях остаются энтеровирусы. Хронические заболевания легких (бронхоэктатическая болезнь), онкология, осложнения ВЗК (перфоративные) и ТГСК также входят в список причин гибели пациентов с гипогаммаглобулинемией.

#### ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ

«Золотой» лабораторный стандарт диагностики агаммаглобулинемии — это определение содержания иммуноглобулинов крови, иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови и, в заключение, молекулярно-генетический анализ (секвенирование гена *Btk* по Сенгеру при подозрении на ХСА).

У младенцев с гипогаммаглобулинемией и/или с семейным анамнезом актуально скрининговое исследование — ПЦР-диагностика уровня экспрессии KREC (*kapra-deleting recombination excision circles* — кольцевые участки ДНК, вырезанные при созревании В-клеток из локуса, кодирующего каппа-цепь) — продукта реаранжировки В-клеточного рецептора. Недорогой, но информативный анализ позволяет выявлять на доклинической стадии врожденные иммунодефициты с дефицитом В-клеток.

Снижение уровня KREC определяется на всем промежутке жизни человека с врожденной агаммаглобулинемией, поэтому изолированное выявление (при неизмененных цифрах TREC) низких цифр KREC у пациентов мужского пола в старшем возрасте может служить началом последующей диагностики у них стертых, атипических форм ХСА.

В стартовых клиническом и биохимическом анализах крови зачастую нет изменений, однако до начала заместительной терапии можно обнаружить глубокую нейтропению и пограничное снижение содержания общего белка плазмы крови (за счет гамма-фракции). Отсутствие связи нейтропении с экспрессией *Btk* в клетках миелоидной линии подтверждается более частым выявлением агранулоцитоза у пациентов с АРА, чем с ХСА.

Лабораторные критерии ОВИН — дефицит иммуноглобулинов как минимум двух классов (IgA и IgG), а также снижение ответа на митогены и нарушение выработки антиген-специфических антител. Недостаток или отсутствие IgM в сыворотке крови встречается в поло-

вине случаев, в 10–20% обнаруживаются анти-IgA антитела. Методом проточной цитометрии определяются снижение уровня плазматических клеток и изменение CD-маркеров со стороны Т-лимфоцитов, так как генетический дефект при ОВИН приводит к нарушениям иммунной толерантности и дифференцировки, а также активации В-лимфоцитов на фоне дисбаланса эффекторного Т-клеточного ответа.

Клинически при агаммаглобулинемиях обращает на себя внимание гипоплазия лимфоидной ткани: лимфоидного глоточного кольца, аденоидов, лимфатических узлов.

При патоморфологическом исследовании в лимфоузлах отсутствуют фолликулы, в пейеровых бляшках кишечника практически не определяются плазматические клетки.

#### ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ОПЦИИ

**1. Заместительная терапия иммуноглобулином человеческого нормальным** — это основная патогенетическая терапия для пациентов с дефектом гуморального звена иммунитета. Существуют два способа введения иммуноглобулина: внутривенный и подкожный. Внутримышечные инъекции и применение нативной плазмы, практиковавшиеся в XX веке, не позволяли достигать и поддерживать адекватную концентрацию сывороточного IgG, а значит, не обеспечивали надлежащую защиту. Доза ежемесячно вводимого иммуноглобулина индивидуальна для каждого человека и подбирается в зависимости от претрансфузионного содержания IgG и сопутствующего инфекционного статуса пациента.

Средняя стандартная ежемесячная доза 0,4–0,6 г/л ВВИГ обычно позволяет достичь претрансфузионного уровня IgG плазмы крови 6 г/л и выше (при выявлении у пациента значений ниже данной концентрации необходимо дообследование, особенно ЖКТ). Однако наблюдения последних десятилетий показывают, что концентрация IgG 6 г/л не может обеспечить ожидаемую защиту от инфекций и стабилизировать такие текущие осложнения, как артрит, бронхоэктазы, рецидивирующие отиты и синуситы.

Orange JS и соавторы показали, что увеличение минимально допустимого содержания IgG на 1 г/л снижает риск пневмонии на 27% (доказывая тем самым обратную зависимость концентрации IgG в сыворотке крови от частоты инфекций), а также что увеличение базового содержания IgG с 5 до 10 г/л сокращает частоту пневмоний в 5 раз. В двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании двукратное увеличение месячной дозы ВВИГ сократило заболеваемость с 3,5 до 2,5 на пациента и длительность заболевания — с 33 до 21 дня, при этом частота побочных реакций не увеличилась. При бронхоэктазах ежемесячную дозу ВВИГ увеличивают до 0,6–0,8 г/л, что позволяет улучшить функцию легких.

Стоит еще раз подчеркнуть, что при современной степени очистки серьезных осложнений от введения даже высоких

доз иммуноглобулина практически не возникает.

**2. Антибактериальная терапия (АБ)** наряду с ВВИГ занимает основное место в лечении инфекционных осложнений. При госпитализации больного ПИД курс АБ-терапии острого инфекционного процесса более длительный, чем у иммунокомпетентных пациентов: не менее 6 недель при условии начала в кратчайшие сроки. Кроме того, АБ-терапия должна подбираться в зависимости от результатов микробиологического исследования возбудителей из очага инфекции.

Врач часто встает перед выбором: назначать ли каждому пациенту с дефицитом антител профилактическую АБ-терапию? Она, безусловно, нужна при наличии хронических очагов инфекции, нерегулярных введениях ВВИГ, спленэктомии при ОВИН, но назначение данного лечения новорожденному с ХСА и семейным анамнезом вызывает сомнения. Исследования последних лет доказывают эффективность и безопасность назначения пациентам с врожденным дефектом гуморального звена азитромицина в профилактических дозах (10 мг/кг 1 раз в день 3 дня в неделю). Последний сокращает частоту обострения очагов хронической инфекции, снижает потребность в дополнительных курсах антибиотиков и риск госпитализаций.

**3. ТГСК и генная терапия.** Возможно применение ТГСК при врожденном дефиците антител, как и при других формах ПИД. Отдельные развивающиеся страны рассматривают данную опцию как экономически более выгодную альтернативу долгосрочной дорогостоящей заместительной терапии иммуноглобулином. Однако высокий риск таких осложнений, как реакция трансплантата против хозяина, инфекции, особенно вирусные, и смерти от данных осложнений резко снижает частоту применения ТГСК при агаммаглобулинемиях в других странах. Тем более что адекватная консервативная терапия обеспечивает удовлетворительное качество жизни пациента и не несет в себе множества жизнеугрожающих рисков.

Моногенность наследования и довольно высокая частота встречаемости ХСА делают это заболевание подходящим для разработки генной терапии. Проведенные исследования на животных ретровирусным вектором позволили добиться 25–50% экспрессии белка и повышения уровня иммуноглобулинов до нормальных цифр, однако антиген-специфичного антительного ответа получено на модели животных не было.

#### ПРОГНОЗ

С высококачественной патогенетической терапией, многообразием антибактериального лечения, адекватной своевременной диагностикой и медицинским сопровождением прогноз для больных с агаммаглобулинемией удовлетворительный. Опросы взрослых пациентов показывают, что они трудоспособны, активны и качество их жизни значимо не отличается от такового в основной популяции.

Список литературы находится в редакции