

3 года. Младший брат П.Т. Родился с аномалиями развития. ХГБ дебютировала с 2 месяцев характерными бактериальными инфекциями, в том числе деструктивными пневмониями, в 6 месяцев обнаружена идентичная П.Т. мутация. В 2 года выявлен

синдром Клайнфельтера. В 2,5 года проведена ТГСК от здорового брата. Через 2 мес развилась полиорганная недостаточность, предполагается посттрансплантационная тромботическая микроангиопатия.

Синдром Фишера–Эванса у детей: анализ данных Центра

Ж.А. Кузьмина, Н.С. Сметанина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Синдром Фишера–Эванса (СФЭ) – это редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся комбинацией аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) и иммунной тромбоцитопении (ИТП), которые могут развиваться одновременно или последовательно, иногда сочетаются с иммунной нейтропенией (Evans et al., 1951). По определению является диагнозом исключения.

СФЭ классифицируют на первичный, истинно идиопатический и вторичный. Чаще всего у детей описывают развитие вторичного СФЭ на фоне первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС), таких как аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС), общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН), а также системные аутоиммунные заболевания. С улучшением возможностей диагностики с каждым годом описывают все больше новых ПИДС, на фоне которых могут развиваться иммунные цитопении, в том числе СФЭ.

Мы проанализировали ретроспективно пациентов до 18 лет, обращавшихся в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за период с 2012 по 2019 г. с направляющим клиническим диагнозом «синдром Фишера–Эванса». Был проведен анализ медицинской документации, а также выполнено генетическое обследование пациентов в целях поиска основного заболевания.

Всего было отобрано для анализа 54 пациента, медиана возраста дебюта заболевания (первичной цитопении) составила 5 лет (от 0 месяцев до 16 лет), соотношение по полу м:ж среди всех пациентов составило 28:26 (1:1,07), умерло 6 (11,1%) пациентов.

По результатам обследования пациенты были разделены на 2 группы – первичный СФЭ ($n = 12$; 22,2%) и вторичный СФЭ ($n = 39$; 72,2%). В группе вторичного СФЭ по результатам были диагностированы различные ПИДС. У 3 (5,6%) пациентов была выявлена тромботическая тромбоцитопеническая

пурпура (ТТП), скрывавшаяся под «маской» СФЭ.

Пациенты с вторичным СФЭ дебютировали в более младшем возрасте (медиана 4,5 года, от 2 месяцев до 12 лет). Медиана возраста дебюта среди пациентов с первичным СФЭ составила 8 лет (от 7 месяцев до 16 лет). Распределение по полу в обеих группах составило 1:1.

В обеих группах пациенты чаще дебютировали с изолированной цитопенией, однако одновременное развитие АИГА и ИТП чаще наблюдалось в группе вторичного СФЭ (33,3% среди вторичного и 8,3% среди первичного СФЭ). Только в группе вторичного СФЭ наблюдался дебют с трехростковой цитопенией (9,8%). Всего нейтропения встречалась при вторичном СФЭ у 30,8% пациентов.

Присоединение второй цитопении в обеих группах происходило в среднем через одинаковый промежуток времени (медиана 2 года 3 мес при первичном СФЭ и 2 года при вторичном СФЭ).

Смертность среди всех пациентов с СФЭ составила 9,8% ($n = 5$). В группе первичного СФЭ смертность оказалась несколько выше (16,7%), чем при вторичном СФЭ (7,7%).

Положительную прямую пробу Кумбса имели 90,7% пациентов. В основном определялись IgG, также у части пациентов обнаруживались IgA, компоненты комплемента C3d. Отрицательный результат был у 5 пациентов: у 3 – с врожденной ТТП, у 1 – с вторичным СФЭ и у 1 – с первичным СФЭ.

Все пациенты с СФЭ в нашем исследовании в качестве терапии первой линии получали глюкокортикостероиды (ГКС) и/или внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) в монотерапии или в комбинации.

В группе вторичного СФЭ терапия ГКС оказалась неэффективной в 13,6% (3/22) случаев, в 31,8% ($n = 7$) развилась стероидзависимость, ответили на терапию 54,6% ($n = 12$). В группе первичного СФЭ ответ наблюдался чаще, в 66,7% (6/9) случаев.

Монолечение ВВИГ была неэффективной в группе вторичного СФЭ в 50% (5/10) случаев. В группе первичного СФЭ 2 пациента имели ответ на ВВИГ (при изолированной ИТП).

Не ответили на комбинацию ГКС и ВВИГ 7% пациентов с вторичным СФЭ (1/14 пациентов); 21,4% (3/14) оказались зависимы от ГКС и ответили 71,4% (10/14). В группе первичного СФЭ ответили 75% (6/8 пациентов).

Эффективность первичной терапии оказалась несколько выше в группе первичного СФЭ, соответственно, меньшее число пациентов потребовали терапии последующих линий (75%), при вторичном СФЭ – 94%.

Последующая терапия чаще всего включала ритуксимаб (эффективность в группе вторичного и первичного СФЭ составила 75%), микофенолата мофетил (ММФ) (эффективность в группе вторичного СФЭ составила 90,9%, в группе первичного СФЭ полный ответ составил 75% и 25% – частичный), сиролимус (эффективность 80%, получали только пациенты с вторичным СФЭ). Также применялись циклоспорин А (пациенты с вторичным СФЭ не ответили, с первичным СФЭ ответили 50%), агонисты рецептора тромбоцитина (ответил 1 пациент с вторичным СФЭ и 1 – с первичным СФЭ), азатиоприн (2 из 3 пациентов с вторичным СФЭ не ответили). На терапию циклофосфамидом, даназолом и процедуру плазмафереза не ответил ни один пациент. Спленэктомия показала эффективность у 1 из 3 пациентов с вторичным СФЭ.

Часть пациентов получали комбинированную терапию. Наилучшие результаты показала комбинация ритуксимаб и ММФ (89% с вторичным СФЭ и 100% ($n = 2$) с первичным СФЭ ответили). В группе вторичного СФЭ также эффективно использовалась комбинация ритуксимаб и сиролимус (4 (80%) из 5 пациентов ответили).

На основании проведенного анализа можно сделать выводы. 1. СФЭ чаще дебютирует с изолированной цитопенией (ИТП или АИГА). 2. Иммунная нейтропения развивается в основном при вторичном СФЭ. 3. Около 70% случаев СФЭ являются вторичными, т. е. имеется предрасполагающий иммунный дефект и ПИДС, как этиология вторичного СФЭ. 4. Пациентам с отрицательной пробой Кумбса стоит включать в дифференциальную диагностику врожденную ТТП. 5. Не отмечено преобладание по полу среди обеих групп пациентов с СФЭ, однако дебют при вторичном СФЭ наблюдается в более раннем возрасте, нежели при первичном СФЭ. 6. Отмечена низкая эффективность первичной терапии ГКС и ВВИГ при СФЭ. 7. Наилучшую эффективность показала комбинация препаратов ритуксимаб и ММФ, что может быть предложено в качестве второй линии терапии для пациентов с СФЭ.

Таким образом, СФЭ представляет собой не просто сочетание иммунных цитопений, а симптом сложного состояния, дефекта иммунной системы с дисрегуляцией. Поиск подлежащего ПИДС при СФЭ важен для выбора тактики ведения пациента.

Ведение наследственного ангиоотека у взрослого пациента: клинический случай

Т.В. Латышева, И.А. Манто

ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА, Москва

Наследственный ангиоотек (НАО) с дефицитом С1-ингибитора (С1-ИНГ) – очень редкое заболевание. Основные клинические симптомы НАО – это рецидивирующие ангиотеки (АО) различной локализации (периферические АО, абдоминальные атаки, АО верхних дыхательных путей), которые могут быть очень болезненными, приводить к временной утрате трудоспособности и даже к летальному исходу. «Золотым стандартом» диагностики НАО является двукратное исследование уровня С1-ИНГ и его функциональной активности с интервалом не менее чем в 1 мес. Характерно снижение уровня С1-ИНГ и/или его функциональной активности менее чем на 50% от нормы. АО при НАО не купируются стандартными препаратами

(системные глюкокортикостероиды (сГКС) и антигистаминными препаратами). В основе их терапии лежат 3 основных направления: долгосрочная профилактика, краткосрочная профилактика, купирование отеков. Долгосрочная профилактика предполагает постоянное применение препаратов. Ее основная задача – уменьшить частоту и интенсивность атак и минимизировать влияние заболевания на жизнь пациента. В настоящее время в России для долгосрочной профилактики доступны даназол, транексамовая кислота, прогестины, ингибитор С1-эстеразы человека.

В своей клинической практике мы сталкиваемся с необходимостью подбора препаратов для долго-