

Г.Б. Мовсисян¹, А.А. Роппельт², Д.В. Юхачева², А.Ю. Щербина², Н.С. Сметанина²,
К.В. Савостьянов¹, Л.А. Пак¹, А.А. Пушков¹, Н.Н. Мазанова¹,
Р.В. Пономарев³, Е.А. Лукина³

РЕДКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ НА ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ФЕРМЕНТНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У РЕБЕНКА С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ 3-го ТИПА

¹ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, ²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ,
³ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, г. Москва, РФ



Болезнь Гоше (БГ) – аутосомно-рецессивное заболевание, приводящее к чрезмерному накоплению глюкоцереброзида в клетках моноцитарно-макрофагальной системы, что приводит к полиорганному поражению с развитием цитопении, гепатоспленомегалии, костной и неврологической патологии. Для лечения БГ разработана эффективная и безопасная ферментная заместительная терапия. Однако в литературе представлены редкие случаи реакции гиперчувствительности, требующей индивидуализации ведения пациентов с поиском альтернативных путей продолжения терапии и предотвращения побочных эффектов. Нами представлен редкое клиническое наблюдение непереносимости имиглюцеразы и велаглюцеразы альфа у ребенка с БГ 3-го типа и возможные методы продолжения лечения с учетом реакции гиперчувствительности.

Ключевые слова: дети, болезнь Гоше, ферментная заместительная терапия, имиглюцераза, велаглюцераза альфа, реакция гиперчувствительности, десенсибилизирующая терапия.

Цит.: Г.Б. Мовсисян, А.А. Роппельт, Д.В. Юхачева, А.Ю. Щербина, Н.С. Сметанина, К.В. Савостьянов, Л.А. Пак, А.А. Пушков, Н.Н. Мазанова, Р.В. Пономарев, Е.А. Лукина. Редкое наблюдение реакции гиперчувствительности на препараты для ферментной заместительной терапии у ребенка с болезнью Гоше 3-го типа. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2022; 101 (2): 113–121.

G.B. Movsisyan¹, A.A. Roppelt², D.V. Yuxhacheva², A.Yu. Shcherbina², N.C. Smetanina²,
K.V. Savostyanov¹, L.A. Pak¹, A.A. Pushkov¹, N.N. Mazanova¹,
R.V. Ponomarev³, E.A. Lukina³

A RARE CASE OF HYPERSENSITIVITY REACTION TO ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN A CHILD WITH TYPE 3 GAUCHER DISEASE

¹National Medical Research Center for Children's Health, ²Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, ³National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Gaucher disease (GD) is an autosomal recessive disease that leads to excessive accumulation of glucocerebroside in the cells of the reticuloendothelial system, which leads to multiple organ damage with the development of cytopenia, hepatosplenomegaly, bone and neurological pathology. An effective and safe enzyme replacement therapy has been developed for the treatment of GD. However, there are rare cases of hypersensitivity reactions presented in the literature, requiring

Контактная информация:

Мовсисян Гоар Борисовна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории редких наследственных болезней у детей, врач-педиатр, гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НМИЦ здоровья детей
Адрес: Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-кт, 2, стр. 1
Тел.: (499) 134-15-82
Movsisyan@nczd.ru
Статья поступила 11.02.22
Принята к печати 28.03.22

Contact Information:

Movsisyan Gohar Borisovna – Cand. Sc. Med., senior researcher, Laboratory of Rare Hereditary Diseases in Children, pediatrician, Gastroenterologist of the Gastroenterology Department with the Hepatological Group, National Medical Research Center for Children's Health
Address: 2, building 1, Lomonosovskiy prosp., Moscow, 119991, Russia
Phone: (499) 134-15-82
Movsisyan@nczd.ru
Received on Feb. 11, 2022
Submitted for publication on Mar. 28, 2022

individualization of patient management with the search for alternative ways to continue therapy and prevent side effects. We present a rare clinical case of intolerance to imiglucerase and velaglucerase alfa in a child with GD type 3 and possible methods for continuing treatment, taking into account the hypersensitivity reaction.

Keywords: children, Gaucher disease, enzyme replacement therapy, imiglucerase, velaglucerase alfa, hypersensitivity reaction, desensitizing therapy.

For citation: G.B. Movsisyan, A.A. Roppelt, D.V. Yukhacheva, A.Yu. Shcherbina, N.C. Smetanina, K.V. Savostyanov, L.A. Pak, A.A. Pushkov, N.N. Mazanova, R.V. Ponomarev, E.A. Lukina. A rare case of hypersensitivity reaction to enzyme replacement therapy in a child with type 3 Gaucher disease. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky. 2022; 101 (2): 113–121.*

Болезнь Гоше (БГ) – наиболее распространенная аутосомно-рецессивно наследуемая (1 случай на 500 000 новорожденных) лизосомная болезнь накопления, возникающая в результате мутации гена *GBA* с последующей дисфункцией фермента глюкоцереброзидазы и накоплением глюкоцереброзида в клетках моноцитарно-макрофагальной системы. Выделяют три ключевых фенотипа БГ: 1-й тип (нейронопатический, 90–95% всех случаев), 2-й тип (острый нейронопатический, до 1–5% всех случаев), 3-й тип (хронический нейронопатический, до 5–10% всех случаев). Общие симптомы дебюта БГ для педиатрической когорты пациентов представлены в виде гепатоспленомегалии, анемии, тромбоцитопении, геморрагического синдрома, задержки физического развития, наличия костных болей или костных кризов [1–3].

БГ 3-го типа – промежуточная по частоте выявления клиническая форма заболевания, которая на фоне общих симптомов отличается наличием медленно прогрессирующей неврологической симптоматики, в большинстве случаев представленной в виде окуломоторной апраксии и/или страбизма в сочетании с возможными ортопедическими нарушениями в виде различной степени выраженности деформации позвоночника и грудной клетки. Отсутствие своевременно начатой терапии и запоздалая постановка диагноза от момента дебюта заболевания приводят к потенциальному риску инвалидизации пациента, сокращению продолжительности и качества жизни [1–3].

«Золотой стандарт» терапии БГ у детей и взрослых – ферментная заместительная терапия (ФЗТ) [4, 5]. В настоящее время в мире и РФ зарегистрировано три препарата для лечения БГ – имиглюцераза, велаглюцераза альфа и талиглюцераза альфа [6–8].

Имиглюцераза представляет собой рекомбинантный аналог человеческой β -D-глюкозидазы, которая катализирует гидролиз глюкоцереброзида до глюкозы и цереброзида. ФЗТ позволяет достичь основных целей терапии в виде купирования цитопении, регресса органомегалии, костных болей и костных кризов и препятствует развитию необратимых осложнений [6, 9].

Более чем 30-летний мировой опыт применения патогенетической ФЗТ у пациентов с БГ показал, что она характеризуется высоким профилем безопасности и эффективности [4–6, 10].

Процент пациентов с лизосомными болезнями накопления и развитием реакции гиперчувствительности к инфузированному белку колеблется от 10 до 66% в зависимости от вводимого фермента, и развитие антител класса G варьирует от 11 до 100% [10, 11].

Кроме того, у менее чем 0,5% пациентов с БГ, получающих ФЗТ, отмечено развитие ингибирующих или нейтрализующих антител, которые могут препятствовать эффективности лечения [12]. Индукция иммунной толерантности у этих пациентов может быть необходима для предотвращения необратимых осложнений и прогрессирования заболевания. Были описаны случаи лечения пациентов большими дозами ферментов в комбинации с иммунодепрессантами (такими, как циклофосфамид), плазмаферезом и препаратами внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) [10].

Большинство пациентов с повышенной чувствительностью к экзогенному ферменту способны продолжить терапию путем снижения скорости инфузии и/или после премедикации антигистаминными препаратами, кортикостероидами или другими противовоспалительными препаратами. Значимые реакции иммунной гиперчувствительности, такие как анафилаксия, которые могут помешать продолжению ФЗТ, крайне редки [10].

У пациентов с БГ прекращение патогенетической терапии может привести к ухудшению состояния в виде развития жизнеугрожаемой органомегалии, геморрагического синдрома, требующего многократных инфузий препаратов крови и спленэктомии с паллиативной целью [13–16].

Альтернативные методы лечения при непереносимости ФЗТ представлены применением субстратредуцирующей терапии (СРТ), снижающей скорость образования глюкоцереброзида (препараты миглустат и элигустат), и использованием фармакологических шаперонов (например, амброксолола) при нейронопатических формах, повышающих остаточную активность фермента [17–19].

Несмотря на большой опыт ФЗТ болезни Гоше у детей, существуют случаи индивидуальной непереносимости имеющихся препаратов.

Цель описания – представить редкое клиническое наблюдение анафилактической реакции на ФЗТ препаратами имиглюцеразы и велаглюцеразы альфа у ребенка с БГ 3-го типа в РФ и оценить возможность помощи таким пациентам.

Клиническое наблюдение

Из анамнеза известно, что мальчик от матери 20 лет, от II беременности, протекавшей без патологии. Роды II, срочные, самостоятельные. При рождении масса тела 2920 г, длина 49 см. Оценка по шкале APGAR 8/8 баллов. Состояние после рождения было расценено как удовлетворительное. Моторное развитие: голову держит с 5 мес., переворачивается с 5 мес.,

Данные лабораторного обследования наблюдаемого пациента с БГ 3-го типа при поступлении

Показатели	Результат	Единицы измерения	Должные значения
Гемоглобин	79	г/л	115–140
Тромбоциты	50	$\times 10^9/\text{л}$	180–320
Лейкоциты	3,71	$\times 10^9/\text{л}$	5,8–13,6
Железо	5,7	мкмоль/л	9–21,5
Ферритин	159	нг/мл	6–67
Хитотриозидаза	2010	нмоль/мл/ч	4,35–205,0
Гликозилсфингозин	1056,40	нг/мл	≤ 10
β -D-глюкозидаза	1,25	мкмоль/л/ч	$> 1,98$

сидит с 6 мес. Ходит с 1 года 2 мес. До года развитие по возрасту, профилактические прививки согласно календарному плану. Наследственный анамнез не отягощен. Аллергоанамнез не отягощен.

Дебют заболевания отмечен на первом году жизни, когда ребенок перестал набирать массу тела и выявлено увеличение размера живота.

В 1 год на основании лабораторных данных (снижение концентрации гемоглобина и количества тромбоцитов до $86 \times 10^9/\text{л}$) был установлен диагноз «железодефицитная анемия легкой степени, тромбоцитопения». Другого обследования не проводилось.

В возрасте 1 года 6 мес. находился на обследовании и лечении в Морозовской ДКБ с направляющим диагнозом «острая двусторонняя внебольничная пневмония». При осмотре выявлена гепатоспленомегалия: печень +2 см, селезенка +5 см из-под края реберной дуги. В анализах крови – повышение ферритина до 321 мкг/л (норма до 60 мкг/л), снижение концентрации гемоглобина до 94 г/л и числа тромбоцитов до $75 \times 10^9/\text{л}$, увеличение СОЭ до 82 мм/ч. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) печень увеличена: правая доля (ПД) 125 мм, левая доля (ЛД) 95 мм, селезенка увеличена – 163×60 мм. Заподозрена болезнь накопления. По данным лаборатории селективного скрининга на наследственные болезни МГНЦ от 5.03.2018 выявлено снижение активности β -D-глюкозидазы до 0,47 мкмоль/л/ч (норма от 1,5 мкмоль/л/ч), повышение активности хитотриозидазы до 3736 мкмоль/л/ч (норма до 100 мкмоль/л/ч), повышение гликозилсфингозина 398 нг/мл (норма 0,2–5,0 нг/мл). По данным молекулярно-генетического исследования выявлена мутация с.1448T>C, р.Leu483Pro в гене *GBA* в гомозиготном состоянии.

Учитывая клиническую симптоматику (выраженный гепатолиенальный синдром в сочетании с панцитопенией, неврологической симптоматикой в виде окуломоторной апраксии, атаксии), снижение активности β -D-глюкозидазы на фоне повышения активности хитотриозидазы и выявления генотипа р.Leu483Pro/ р.Leu483Pro ребенку установлен диагноз «болезнь Гоше 3-го типа». Рекомендовано начать патогенетическую терапию.

В 1 год 8 мес. ребенку инициирована терапия имиглуцеразой («Церезим») в дозе, значимо превышающей максимально допустимую согласно клиническим рекомендациям ведения пациентов с БГ (60 Ед/кг) – 120 Ед/кг.

С 4-го введения у ребенка появились признаки непереносимости препарата в виде бронхообструктивного синдрома, крапивницы и отека Квинке.

В возрасте 2 лет находился на обследовании и лечении в отделении медицинской генетики РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. В соответствии с решением консилиума инициирована терапия миглустатом («Завеска») в связи с непереносимостью имиглуцеразы («Церезима») в дозе 100 мг \times 1 раз в день (утром) – длительно постоянно и смена ферментного заместительного препарата на велаглуцеразу альфа («Вприв») в дозе 60 Ед/кг 1 раз в 2 недели.

Первая инфузия «Вприв» прошла без осложнений. При втором введении через 40 мин от начала введения отмечались единичные пятнистые и мелкие уртикарные высыпания на внутренней поверхности бедер и лице, которые быстро купировались дополнительным введением хлорпирамина и дексаметазона.

В ходе 3-й и 4-й инфузий «Вприв» наблюдались осложнения в виде аллергической реакции по типу уртикарной сыпи, отеков ушных раковин. Удалось ввести около 60–70% препарата за счет удлиненной инфузии в течение 7 ч.

Учитывая аллергическую реакцию на введение препарата, в отделении медицинской генетики РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ было рекомендовано развести препарат в 1000 раз и провести инфузию в течение 48 ч.

Последующие введения препарата в соответствии с рекомендациями проводились на фоне премедикации: хлорпирамин 0,3 мл внутривенно струйно, дексаметазон 5 мг внутривенно капельно, парацетамол пер ос, удавалось ввести до 80% раствора.

С 2 лет 4 мес. инфузии «Вприв» не проводились из-за отсутствия препарата.

Кроме того, ввиду отсутствия препарата ребенок в течение 4 месяцев не получал миглустат («Завеска»).

В 2 года 8 мес., несмотря на разведение в 1000 раз препарата «Вприв», медленное введение со скоростью 20 мл/ч, удалось ввести только 14,5% препарата из-за развития аллергической реакции в виде крапивницы, отека Квинке и начальных проявлений бронхоспазма, после чего инфузия была прекращена, проведена смена терапии на имиглуцеразу.

С апреля 2019 г. мальчик получал «Церезим», а затем «Глуразим» по рекомендованной схеме. В разное время удавалось ввести от 14% до 100% препарата на фоне назначения левоцетиризина длительно.



Рис. 1. Внешний вид пациента с БГ 3-го типа с аллергической реакцией на фоне инфузии имиглюоцеразы.

В возрасте 3 лет родители ребенка самостоятельно обратились за госпитализацией в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ – профильное учреждение, наблюдающее детей с БГ. При госпитализации законным представителем пациента подписано информированное согласие на использование обезличенных персональных данных и фотографий для публикации клинического наблюдения.

Общее состояние ребенка при поступлении расценено как тяжелое. Кожные покровы бледные, чистые, на животе расширенная венозная сеть. Костная система: деформация грудной клетки. Мышцы, суставы: мышечная дистония. Органы дыхания: носовое дыхание свободное, в легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет, ЧД 28 в минуту. Живот при пальпации безболезненный, выражено увеличен за счет гепатоспленомегалии, печень +5 +8 см ниже края реберной дуги, увеличенная селезенка в малом тазу +15 см ниже края реберной дуги. Стул регулярный, без примесей. Нервная система: атаксия, задержка речевого развития. Органы чувств: зрение снижено (сходящееся косоглазие), окуломоторная апраксия.

Было проведено комплексное лабораторное (см. таблицу) и инструментальное обследование пациента.

Как видно из таблицы, у пациента отмечались трехростковая цитопения, повышение биомаркеров БГ, отражающих степень вовлечения макрофагов в патологический процесс в виде повышения активности хитотриозидазы, гликозилсфингозинга.

УЗИ ОБП: печень: размеры увеличены – ЛД 65 мм, первый сегмент 20 мм, ПД 109 мм; контур ровный, край закруглен; паренхима умеренно диффузно неоднородная, повышенной эхогенности, стенки сосудов уплотнены, преимущественно мелких ветвей; воротная вена 6,7 мм, кровоток при цветовом доплеровском картировании (ЦДК) и импульсном

доплере (ИД) до 12–14 см/с, волнообразный мм; печеночные вены не изменены мм; селезенка: измененная, размер резко увеличен 181×82 мм, паренхима умеренно диффузно неоднородная, повышенной эхогенности, стенки сосудов мелких ветвей уплотнены, селезеночная вена не расширена, кровоток при ЦДК и ИД до 25 см/с, ламинарный мм; в нижнем сегменте визуализируется зона более пониженной эхогенности по сравнению с основным объемом паренхимы с нечеткими размытыми краями, кровоток при ЦДК в ней не изменен, примерным размером 45×25 мм. Заключение: УЗ-признаки гепатомегалии, выраженной спленомегалии, диффузных паренхиматозных изменений печени и селезенки, вторичных изменений поджелудочной железы.

МРТ ОБП: печень расположена обычно, в размерах выражено увеличена, вертикальный размер ПД до 145 мм. Контур печени ровные, четкие. Нижний край ПД заострен. Паренхима диффузно неоднородная. Воротная вена калибром до 9 мм. Селезенка значительно увеличена, вертикальным размером до 144 мм, поперечными – 87×77 мм, контуры четкие, ровные, паренхима минимально неоднородная. Селезеночная вена извита, калибром до 7 мм. Селезенка компримирует левую почку. Заключение: МР-картина гепатоспленомегалии, диффузных изменений паренхимы печени.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК): междольковый интерстиций диффузно утолщен. В S₁, 6–10 правого легкого и S_{5–10} левого легкого отмечаются распространенные участки «матового стекла» с сохраненными воздушными просветами бронхов на их фоне. Пневматизация легких неравномерная. Просвет трахеи и главных бронхов не изменен, воздушен. Трахея и бронхи сформированы правильно. Бронхи прослежены до уровня субсегментарных ветвей, просвет бронхов не расширен, не



Рис. 2. Внешний вид пациента с БГ 3-го типа после спленэктомии.

деформирован. Стенки бронхов не утолщены. Органы средостения расположены обычно. Крупные сосуды без особенностей. В проекции аортального окна отмечается частичное обызвествление артериальной связки (вариант нормы). В переднем средостении визуализируется вилочковая железа обычных размеров и плотности. Множественности, уплотнения, обызвествления, гиперплазии внутригрудных лимфатических узлов не отмечено. Аксиллярные лимфатические узлы множественные, однородной структуры, в пределах нормальных величин. Костно-деструктивных изменений в костях грудной клетки не выявлено. Плевральные листки четкие, ровные. Междолевая плевра не утолщена. Жидкость в плевральных полостях и полости перикарда не определяется. Аномалий строения легких не визуализируется. Заключение: КТ-признаки инфильтративных и интерстициальных изменений в обоих легких. КТ-картина может соответствовать течению БГ.

КТ ОБП: печень с ровными контурами, увеличена, вертикальный размер ПД 140 мм. Паренхима печени однородной структуры, денситометрические показатели (55–62 НУ) в пределах нормальных величин. Воротная вена не расширена. Селезенка обычно расположена, увеличена, рентгеновская плотность 42–46 НУ. Заключение: КТ-признаки гепатомегалии, спленомегалии.

По данным рентгенографии костей кистей костный возраст отстает от календарного на 1 год.

С учетом недостаточного эффекта от ФЗТ и лекарственной непереносимости в лаборатории НМИЦ ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ проведено исследование антител класса G к имиглюцеразе, выявленный титр составил 97 600, нейтрализующая активность 100%.

За время пребывания в клинике дважды предпринимались попытки инфузии имиглюцеразы, в ходе которых, несмотря на премедикацию дексаметазоном, тавегилом, отмечалась аллергическая реакция на препарат в виде крапивницы, отека Квинке, бронхоспазма (рис. 1). Реакцию купировали введением дексаметазона 4 мг, тавегила 0,2 мл внутривенно, ингаляцией пульмикорта 500 мкг и беродуала.

При выписке была рекомендована ФЗТ по месту жительства: имиглюцераза в дозе 400 ЕД (36 Ед/кг) в разведении на 400 мл физиологического раствора за 8 ч внутривенно капельно со скоростью 50 мл/ч с предшествующей премедикацией в виде супрастина в дозе 0,4 мл и дексаметазона в дозе 2 мг, повторить введение препарата при необходимости через 4 ч после инфузии и при ее завершении. Проводить инфузию по месту жительства в условиях реанимации с доступом к кислороду, ингаляции беродуала и пульмикорта, контролем витальных функций ежедневно. При возникновении минимальных изменений в виде высыпаний, кашля, беспокойства сразу прекратить инфузию полностью, ввести антигистаминные препараты, обеспечить доступ кислорода, провести ингаляцию беродуала и далее пульмикорта. При наличии анемии тяжелой степени менее 70 г/л провести инфузию эритроцитной взвеси, при тромбоцитопении менее $30 \times 10^9/\text{л}$ и наличии риска кровотечений – перели-

вание тромбоцитарной массы. На основании результатов пилотного исследования от 2015 г. по применению амброксола у 5 детей с нейронопатической формой БГ, показавшей положительное влияние на миоклонии, судороги, окуломоторную апраксию и активность биомаркеров, рекомендовано под контролем педиатра, невролога, офтальмолога, гематолога в качестве альтернативной терапии дополнительно к ФЗТ назначение пробного курса фармакологических шаперонов, проходящих через гематоэнцефалический барьер, с оценкой физикальных параметров и неврологической симптоматики через 6 мес. в НМИЦ здоровья детей.

По месту жительства в связи с присоединением ОРВИ отмечались паузы в терапии, у пациента наблюдалось нарастание гепатоспленомегалии, цитопении, характеризующейся зависимостью от гемотрансфузий.

К 3 годам 6 мес. в гемограмме отмечалось нарастание анемии со снижением концентрации гемоглобина минимально до 63 г/л, тромбоцитопении до $18\text{--}36 \times 10^9/\text{л}$.

Во избежание жизнеугрожающих состояний пациенту в возрасте 3 лет 11 мес. по решению консилиума с коллегами гематологами в НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева была проведена спленэктомия. В раннем постоперационном периоде отмечалось временное восстановление тромбоцитов до $200 \times 10^9/\text{л}$. При этом сохранялась анемия тяжелой степени с последующим вновь присоединением тромбоцитопении до $70 \times 10^9/\text{л}$.

Для решения вопроса о тактике назначения патогенетической терапии, учитывая выраженную аллергическую реакцию на имиглюцеразу, ребенок переведен в отделение иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева» МЗ РФ. На момент поступления обращали на себя внимание гепатомегалия до +8 см из-под края реберной дуги (рис. 2), по данным мультиспиральной КТ (МСКТ) определялись интерстициальные изменения легочной ткани в структуре основного заболевания. Лабораторно сохранялась анемия до 87–73 г/л, тромбоцитопения до $100\text{--}60 \times 10^9/\text{л}$.

По результатам иммунологического обследования у ребенка выявлена гипогаммаглобулинемия – снижение IgG до 2,7 г/л (норма 6,8–15,4 г/л), в связи с чем инициирована регулярная терапия внутривенным иммуноглобулином 0,5 г/кг 1 раз в месяц.

Учитывая прогрессию осложнений БГ у пациента на фоне прекращения ФЗТ в виде выраженной гепатомегалии, цитопении, потребовавших проведения спленэктомии, по жизненным показаниям пациенту была инициирована терапия имиглюцеразой с введением по 16-шаговой схеме быстрой десенсибилизирующей терапии. За время госпитализации выполнено две инфузии, на фоне чего были достигнуты положительная динамика в показателях гемограммы, сокращение гепатомегалии и уменьшение выраженности дыхательной недостаточности.

В последующем ребенок получал ФЗТ имиглюцеразой по месту жительства с применением схемы десенсибилизации и достижением введения препарата в объеме 100%.

Обсуждение

В начале 90-х годов XX века была разработана первая ФЗТ болезни Гоше, которая на фоне практически полного отсутствия побочных эффектов позволяет купировать ключевые проявления заболевания, тем самым нормализуя параметры качества жизни пациентов [6].

С января 2001 г. в Российской Федерации зарегистрирован препарат для патогенетического лечения БГ имиглюцераза (Церезим, Джензайм, США) – аналог эндогенной глюкоцереброзидазы, производимый с применением ДНК-рекомбинантной технологии и приводящий к обратному развитию патологического поражения органов, восстановлению их функций. С 2006 г. пациенты с БГ в РФ получают бесплатно терапию по программе дополнительного лечебного обеспечения и с 2007 г. по Федеральной программе «7 высокочувствительных нозологий».

За 15 лет наблюдения пациентов с БГ на базе НМИЦ здоровья детей МЗ РФ ни у кого из них не было зарегистрировано реакций гиперчувствительности на фоне патогенетической терапии. В течение как минимум 3 лет у большинства пациентов отмечено достижение целей терапии.

По данным клинического педиатрического регистра БГ на базе НМИЦ здоровья детей МЗ РФ на 2021 г. в РФ зарегистрировано 20 детей с БГ 3-го типа, из которых 18 детей получают терапию имиглюцеразой («Глуразим») и по одному ребенку велаглюцеразой альфа («Вприв») и талиглюцеразой альфа («Элисо») соответственно.

До эры ФЗТ основной терапией жизнеугрожающих состояний у пациентов с БГ были инфузии препаратов крови, спленэктомия при выраженной органоmegалии и угрозе разрыва органа и хирургическая коррекция ортопедических осложнений [13, 15, 16]. С появлением эффективной ФЗТ данные методы ушли в прошлое. Однако в описанном нами клиническом наблюдении в связи с выраженной анафилактической реакцией, цитопенией тяжелой степени, требующей инфузии эритроцитарной массы, и выраженной спленомегалией с паллиативной целью была проведена спленэктомия, которая позволила купировать анемию и тромбоцитопению тяжелой степени, снизить риск кровотечений и разрыва селезенки, привести к небольшому уменьшению размеров живота в объеме и повысить физическую активность ребенка. По данным литературы, у пациентов с БГ после спленэктомии повышен риск развития костных осложнений, нарастания гепатомегалии и интерстициальных изменений в легких, что было отмечено у нашего пациента в виде рентгенологической картины разрежения костной ткани в области тазобедренных суставов, увеличения размеров печени и поражения легочной ткани при КТ органов грудной клетки [14].

Известно, что выработка антител может снижать эффективность и переносимость терапии рекомбинантными белками. В связи с этим определение иммунной реактивности к ферментному препарату было важно для дальнейшей тактики ведения нашего пациента [16].

Механизмы десенсибилизации неизвестны, но могут включать индукцию «блокирующих» антител

IgG, истощение медиаторов аллергии и/или индукцию толерантного состояния в периферических Т-клетках путем создания аллерген-специфических клеток T-reg [20, 21].

Неслучайно в качестве первого источника глюкоцереброзидазы была выбрана человеческая плацента – предполагалось, что очищенный человеческий белок не будет вызывать выраженной сероконверсии (в сравнении с ксеногенными препаратами). Действительно, в исследовании 1999 г., включавшем 1122 больных, получавших терапию альглюцеразой (глюкоцереброзидазой, полученной из плаценты путем экстракции), доля пациентов с наличием антител составила менее 13%. Было показано, что выработка антител происходит преимущественно в течение первого года лечения (у 87,5% больных). Не было выявлено зависимости между типом БГ (I, II или III) и дозой ферментной терапии. Большая часть (75%) выявленных антител не влияла на ферментативную активность препарата, 15% антител демонстрировали слабую ингибирующую активность и только 10% значительно (>50%) снижали ферментативную активность препарата. Наличие ингибирующих антител в сыворотке пациентов не было достоверно связано с ухудшением течения БГ. Тем не менее единичные исследователи докладывали о назначении пациентам, имеющим антитела, иммуносупрессивной терапии с целью индукции иммунной толерантности к альглюцеразе [22].

Иммунная реактивность в отношении имиглюцеразы (первого препарата рекомбинантной глюкоцереброзидазы, синтезируемого трансгенной клеточной линией яичников китайского хомячка) была описана в статье 2007 г. Наличие антител класса IgG было проанализировано у 1633 пациентов, получавших лечение во временном интервале с 1997 по 2005 гг., и почти у половины из них наблюдались симптомы реакции гиперчувствительности, которые включали зуд, тошноту, рвоту, сыпь, тахикардию, гиперемию, крапивницу/ангионевротический отек, свистящее дыхание, одышку или гипотензию. Анафилактические реакции были редки у пациентов и зарегистрированы менее чем в 1% случаев. Доля пациентов, имеющих антитела, составила 15%, нейтрализующая способность не оценивалась. Корреляции между наличием антител и снижением эффективности терапии выявлено не было [23].

В сравнительном рандомизированном исследовании эффективности и безопасности применения альглюцеразы и имиглюцеразы был показан меньший процент сероконверсии при терапии имиглюцеразой (40% против 20%), однако выборка исследования была небольшой (n=30) [23]. Предположительно, наличие в сыворотке пациентов антител к ферментным препаратам может приводить к увеличению частоты реакций гиперчувствительности, однако статистического подтверждения это предположение не получило.

Меньшую частоту сероконверсии описывают при применении другого рекомбинантного фермента – велаглюцеразы альфа (синтезируется фибробластами человека и в отличие от имиглюцеразы по своему аминокислотному составу полностью соответствует человеческой глюкоцереброзидазе). В работе 2016 г., объединяющей

данные 10 клинических исследований велаглюцеразы альфа у детей и взрослых, было показано, что частота выработки антител к велаглюцеразе составляет всего 1,4% (4 пациента из 289). Антитела у 2 пациентов обладали нейтрализующей активностью. Явных тенденций, свидетельствующих об ухудшении ответа на лечение у пациентов с наличием антилекарственных антител, описано не было. Не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления, связанного с инфузией препарата. Важно отметить, что длительность терапии в данном анализе была непродолжительной, ее медиана составила всего 36 нед. [24].

С учетом наличия у нашего пациента реакций гиперчувствительности к двум препаратам не исключается при наличии антител к имиглюцеразе развитие перекрестных антител к велаглюцеразе.

В 2019 г. после проведения необходимых доклинических и клинических исследований для подтверждения сопоставимости референтному препарату в РФ был зарегистрирован биоаналогичный препарат имиглюцеразы «Глуразим» [25–27]. В ходе сравнительных доклинических исследований на начальном этапе разработки препарата показана сопоставимость препаратов «Глуразим» и «Церезим» по показателям качества, физико-химическим и биофармацевтическим свойствам, включая нетоксичность и хорошую переносимость препарата «Глуразим» [28]. В рамках клинического исследования I фазы были изучены переносимость, безопасность и фармакокинетические свойства препарата у здоровых добровольцев, подтвердившие фармакокинетическую эквивалентность препарата «Глуразим» с референтным препаратом, а также его хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности [29]. В ходе клинического исследования II–III фазы была установлена не меньшая эффективность биоаналогичного препарата «Глуразим» в сравнении с референтным препаратом «Церезим» по первичной конечной точке эффективности – разности изменения концентрации гемоглобина, а также отсутствие значимых различий по вторичным конечным точкам эффективности. Показаны безопасность и отсутствие иммуногенности препарата «Глуразим» в течение 52 нед. Полученные данные позволили сделать вывод о сопоставимости препарата «Глуразим» и препарата «Церезим» по эффективности и безопасности при проведении долгосрочной ФЗТ у больных БГ 1-го типа [30].

Первый случай анафилактической реакции к имиглюцеразе был описан S. Aviner и соавт. в 1999 г. у пациента с толерантностью к альглюцеразе [31]. В литературе представлено две публикации, представляющие реакции гиперчувствительности к имиглюцеразе у 2 детей с БГ 1-го типа в возрасте 7 и 10 лет и к талиглюцеразе альфа у одного ребенка с БГ 1-го типа в возрасте 2 лет. Клинические проявления аллергической реакции на талиглюцеразу были представлены со 2-й инфузии в виде одышки, свистящего дыхания, цианоза, десатурации, гипотензии и изменения в сознании. Указанные проявления были купированы введением адреналина, метилпреднизолона, фенирамина, бета-агониста короткого действия в ингаляторе. Учитывая анафилактическую реакцию, было решено продолжить лечение с применением протокола десен-

сибилизации. У одного 10-летнего пациента было отмечено отсроченное на 5 лет от начала ФЗТ развитие крапивницы на имиглюцеразу, в связи с чем последующие инфузии проводились с увеличением длительности манипуляции, на фоне чего осложнений не отмечено [32, 33].

У ребенка в представленном клиническом наблюдении было отмечено развитие ранней повышенной чувствительности к имиглюцеразе и велаглюцеразе альфа, что ограничивало дальнейшее использование фермента и приводило к прогрессированию заболевания. Изолированное применение антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов парентерально и ингаляционно не было эффективным, в связи с чем только успешная иммунологическая десенсибилизация пациента к имиглюцеразе позволила возобновить и продолжить терапию без дальнейших иммунных реакций.

В настоящее время для лечения БГ, помимо ФЗТ, дополнительно или как альтернатива применяются субстрат-редуцирующая терапия и использование фармакологических шаперонов.

У взрослых больных с непереносимостью препарата имиглюцеразы описаны случаи успешного перехода на препарат субстрат-редуцирующей терапии – миглустат. Однако данный способ продолжения терапии разрешен только в терапевтической когорте пациентов с БГ 1-го типа с легким или среднетяжелым течением [34, 35].

У нашего пациента в анамнезе предпринимались попытки использования препарата миглустат off-label, которые ожидаемо при тяжелом течении цитопении, органомегалии и неврологической симптоматики не были эффективными и сопровождалась побочным эффектом в виде частого жидкого стула, дефицита массы тела, что привело к отмене препарата.

Учитывая данные литературы об эффективности применения амброксола у пациентов с БГ 3-го типа, для коррекции неврологических проявлений в связи с прохождением препарата через гематоэнцефалический барьер нашему пациенту с учетом предложенных рекомендаций был назначен амброксол в качестве дополнительной терапии к имиглюцеразе.

Препарат элигустат рассматривался нами как дополнение или альтернативное лечение для пациента с учетом непереносимости и предполагаемой частичной эффективности имиглюцеразы с учетом нейтрализующих антител *in vitro*, однако пока препарат находится на стадии клинических исследований и не имеет разработанных схем терапии для данной когорты пациентов.

Представленный нами редкое клиническое наблюдение анафилактической реакции к ФЗТ у пациента с БГ 3-го типа показывает, что при высоком профиле эффективности и безопасности патогенетической терапии не исключается очень малый процент пациентов с потенциальным риском развития реакции гиперчувствительности к препарату, которые требуют мероприятий для предотвращения жизнеугрожающих состояний ввиду прогрессирования заболевания и подбора схем десенсибилизации к препарату, позволяющих продолжать терапию, что требует дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, у пациентов с тяжелым течением БГ и ограниченной эффективностью препаратов ФЗТ в виду риска развития жизнеугрожающих состояний с паллиативной целью возможно применение инфузий препаратов крови и спленэктомии.

При наличии у пациента только кожных проявлений аллергической реакции возможно применение антигистаминной и глюкокортикостероидной терапии с удлинением времени инфузии препарата имиглюцеразы и достижением введения препарата в объеме 100%.

Регистрация анафилактической реакции на несколько препаратов для ФЗТ предполагает подбор оптимальной схемы десенсибилизирующей терапии к препарату для обеспечения возможности продолжения патогенетической терапии и предотвращения усугубления состояния ребенка.

Дополнительно к ФЗТ у пациентов с БГ 3-го типа и анафилактической реакцией для предотвращения неврологических и бронхолегочных осложнений возможно использование фармакологических шаперонов.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors' contributions: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Conflict of Interest: the authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher's Note: *Pediatrics* LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Movsisyan G.B.  0000-0003-2881-4703
Roppelt A.A.  0000-0001-5132-1267
Yukhacheva D.V.  0000-0001-9078-8206
Shcherbina A.A.  0000-0002-3113-4939
Smetanina N.S.  0000-0002-8805-1499
Savostyanov K.V.  0000-0003-4885-4171
Pak L.A.  0000-0003-1346-1351
Pushkov A.A.  0000-0001-6648-2063
Mazanova N.N.  0000-0002-3473-2897
Ponomarev R.V.  0000-0002-1218-0796
Lukina E.A.  0000-0002-8774-850X

Список литературы

1. Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher disease: A comprehensive review. *Crit. Rev. Oncog.* 2013; 18 (3): 163–175. doi: 10.1615/critrevoncog.2013006060.
2. Dandana A, Ben Khelifa S, Chahed H, et al. Gaucher Disease: Clinical, Biological and Therapeutic Aspects. *Pathobiology.* 2016; 83 (1): 13–23. doi: 10.1159/000440865.
3. Kaplan P, Andersson H, Kacena K, Yee J. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2006; 160: 603–608. doi: 10.1001/archpedi.160.6.603.
4. Andersson H, Kaplan P, Kacena K, Yee J. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics.* 2008; 122 (6): 1182–1190. doi: 10.1542/peds.2007-2144.
5. Weinreb N, Goldblatt J, Villalobos J, et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J. Inher. Metab. Dis.* 2013; 36: 543–553. doi: 10.1007/s10545-012-9528-4.
6. Deegan PB, Cox TM. Imiglucerase in the treatment of Gaucher disease: a history and perspective. *Drug Design, Development and Therapy.* 2012; 6: 81–106. doi: 10.2147/DDDT.S14395.
7. Smith L, Rhead W, Charrow J, et al. Long-term velaglucerase alfa treatment in children with Gaucher disease type 1 naive to enzyme replacement therapy or previously treated with imiglucerase. *Mol. Genet. Metab.* 2016 Feb; 117 (2): 164–171. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.05.012.
8. Zimran A, Wajnrajch M, Hernandez B, Pastores GM. Taliglucerase alfa: safety and efficacy across 6 clinical studies in adults and children with Gaucher disease. *Orphanet J. Rare Dis.* 2018 Feb 23; 13 (1): 36. doi: 10.1186/s13023-018-0776-8.
9. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic Goals in the Treatment of Gaucher Disease. *Semin Hematol.* 2004; 41 (5): 4–14. doi: 10.1053/j.seminhematol.2004.07.009.
10. Starzyk K, Richards S, Yee J, et al. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. *Mol. Genet. Metab.* 2007; 90: 157–163. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.09.003.
11. Turgay Y, Unal U, Kucukongar Y, et al. Management of hypersensitivity reactions to enzyme replacement therapy in children with lysosomal storage diseases. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2020 Oct; 125 (4): 460–467. doi: 10.1016/j.anai.2020.07.010.
12. Zhao H, Bailey LA, Grabowski GA. Enzyme therapy of Gaucher disease: clinical and biochemical changes during production of and tolerization for neutralizing antibodies. *Blood Cells Mol. Dis.* 2003; 30: 90–96. doi: 10.1016/s1079-9796(03)00012-3.
13. Linari S, Castaman G. Hematological manifestations and complications of Gaucher disease. *Expert. Rev. Hematol.* 2016 Jan; 9 (1): 51–58. doi: 10.1586/17474086.2016.1112732.
14. Kauli R, Zaizov R, Lazar L, et al. Delayed growth and puberty in patients with Gaucher disease type 1: natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy. *Isr. Med. Assoc. J.* 2000; 2: 158–163. PMID: 10804944.
15. Dweck A, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, et al. Type I Gaucher disease in children with and without enzyme therapy. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002; 19: 389–397. doi: 10.1080/08880010290097143.
16. Drelichman G, Ponce E, Basack N, et al. Clinical consequences of interrupting enzyme replacement therapy in children with type 1 Gaucher disease. *J. Pediatr.* 2007; 151: 197–201. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.02.057.
17. Kuter D, Mehta A, Hollak C. Miglustat therapy in type 1 Gaucher disease: Clinical and safety outcomes in a multicenter retrospective cohort study. *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* 2013; 51 (2): 116–124. doi: 10.1016/j.bcmd.2013.04.005.
18. Scott LJ. Eliglustat: A Review in Gaucher Disease Type 1. *Drugs.* 2015; 75 (14): 1669–1678. doi: 10.1007/s40265-015-0468-9.
19. Narita A, Shirai K, Itamura S, et al. Ambroxol chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease: A pilot study. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2016 Feb 2; 3 (3): 200–215. doi: 10.1002/acn3.292.
20. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (4): 780–789. doi: 10.1016/j.jaci.2007.01.022.
21. Wachholz PA, Durham SR. Induction of 'blocking' IgG antibodies during immunotherapy. *Clin. Exp. Allergy.* 2003; 33: 1171–1174. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01765.x.
22. Rosenberg M, Kingma W, Fitzpatrick M, Richards S. Immunosurveillance of alglucerase enzyme therapy for Gaucher

patients: induction of humoral tolerance in seroconverted patients after repeat administration. *Blood*. 1999 Mar 15; 93 (6): 2081–2088. PMID: 10068682.

23. Grabowski G, Barton N, Pastores G, et al. Enzyme therapy in type I Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Clinical Trial Ann. Intern. Med.* 1995 Jan 1; 122 (1): 33–39. doi: 10.7326/0003-4819-122-1-199501010-00005.

24. Pastores GM, Turkia H, Gonzalez D, et al. Development of anti-velaglycerase alfa antibodies in clinical trial-treated patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol. Dis.* 2016 Jul; 59: 37–43. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.03.004.

25. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 89 от 3.11.2016 г. «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Астана, 2016: 714. URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026116>.

26. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. 2014. WWW document. URL: https://www.nebiolab.com/learning-center/bioequivalence-and-bioavailability/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf.

27. Иванов Р., Секарёва Г., Кравцова О. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). Фармакокинетика и фармакодинамика. 2014; 1: 21–36.

28. Дегтерев М.Б., Смолов М.А., Вишневецкий А.Ю., Шукуров Р.Р. Физико-химическая характеристика имиглюцеразы биоаналогичного и референтного препарата масс-спектрометрическими методами. В кн.: Биотехнология: состояние и перспективы развития. Материалы международного конгресса. М., 2019: 302–303.

29. Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкрёбнева И.И. и др. Результаты открытого рандомизированного сравнительного перекрестного клинического исследования I фазы по оценке безопасности и фармакокинетики препарата Глуразим® (имиглюцераза) в сравнении с референтным препаратом у здоровых добровольцев. *Онкогематология*. 2019; 14 (4): 73–83. doi: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-73-83.

30. Сысоева Е.П., Пономарев Р.В., Лукина К.А. и др. Оценка эффективности и безопасности биоаналогичного препарата Глуразим (имиглюцераза) у больных болезнью Гоше I типа. *Гематология и трансфузиология*. 2020; 65 (1): 8–23. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-8-23>.

31. Aviner S, Levy Y, Yaniv I, Cohen IJ. Anaphylactoid reaction to imiglucerase, but not to alglucerase, in a type I Gaucher patient. *Blood Cells Mol. Dis.* 1999; 25: 92–94. doi: 10.1006/bcmd.1999.0231.

32. Peroni DG, Pescolliderung L, Piacentini GL, et al. Effective desensitization to imiglucerase in a patient with type I Gaucher disease. *J. Pediatr.* 2009; 155: 940–941. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.05.033.

33. Erdoğan D, Gelincik A, Canbaz B, et al. Successful desensitization to imiglucerase of an adult patient diagnosed with type I Gaucher disease. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013; 160 (2): 215–217. doi: 10.1159/000339754.

34. Tsilochristou O, Gkavogiannakis NA, Ioannidou EN, Makris M. Successful rapid desensitization to imiglucerase in an adult patient with Gaucher disease and documented IgE-mediated hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2015 Jul-Aug; 3 (4): 624–626. doi: 10.1016/j.jaip.2014.11.013.

35. Giuffrida G, Lombardo R, Di Francesco E, et al. Successful switch from enzyme replacement therapy to miglustat in an adult patient with type I Gaucher disease: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2016 Nov 8; 10 (1): 315. doi: 10.1186/s13256-016-1060-y.

© Коллектив авторов, 2022

DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-2-121-127
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-2-121-127>

А.А. Роппельт¹, Д.В. Юхачева¹, П.Е. Дьяконов¹, И.Г. Хамин¹, Г.Б. Мовсисян²,
И.С. Тебиева^{3,4}, М.В. Бурнацева³, Р.А. Зинченко^{5,6}, Н.С. Сметанина¹, А.Ю. Щербина¹

БЫСТРАЯ ДЕСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ ИМИГЛЮЦЕРАЗА У ПАЦИЕНТА С АНАФИЛАКТИЧЕСКОЙ РЕАКЦИЕЙ НА НЕГО НА ФОНЕ БОЛЕЗНИ ГОШЕ

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, г. Москва, ²ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей МЗ РФ, г. Москва, ³ГБУЗ Республиканская детская клиническая больница, г. Владикавказ, Республики Северная Осетия – Алания, ⁴ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Владикавказ, Республики Северная Осетия – Алания,

⁵ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Министерства науки и высшего образования, г. Москва, ⁶ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», г. Москва, РФ



Быстрая десенсибилизирующая терапия (БДТ) – это способ введения препарата, при котором за несколько часов удается достичь временной толерантности к нему. Метод основан на введении лекарства с пошаговым увеличением поступающей дозы, начиная с минимальной, до тех пор, пока не будет введена целевая доза. БДТ широко применяют, когда тяжелая аллергиче-

Контактная информация:

Роппельт Анна Артуровна – младший научный сотрудник Отдела оптимизации лечения иммунодефицитов Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева
Адрес: Россия, 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (926) 831-72-19
ropgelt_anna@mail.ru
Статья поступила 1.03.22
Принята к печати 28.03.22

Contact Information:

Roppelt Anna Arturovna – junior researcher, Department of optimization of immunodeficiency treatment, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology
Address: 1 Samory Mashela ul., GSP-7, Moscow, 117997, Russia
Phone: (926) 831-72-19
ropgelt_anna@mail.ru
Received on Mar. 1, 2022
Submitted for publication on Mar. 28, 2022