

# Review



## Кровотечение длиной в жизнь

При разработке лекарственных препаратов, особенно для лечения хронических заболеваний, большое внимание уделяется тому, чтобы сделать их применение максимально удобным для пациентов и таким образом повысить качество их жизни. Большинство известных лекарств для лечения гемофилии присутствуют на рынке больше десяти лет. Эти средства нужно вводить внутривенно, порой несколько раз в день. В 2017 году в США зарегистрирован препарат с подкожным способом введения, который признан американским регулятором прорывом в терапии.

— прорыв —

### Царский ген

Гемофилия — наследственное хроническое заболевание системы свертывания крови, которое может приводить к спонтанным или спровоцированным травмами кровотечениям — как наружным, так и внутренним. Нарушение процесса свертывания обусловлено отсутствием или недостаточным количеством специальных белков крови — так называемых факторов свертывания. В России почти 10 тыс. больных гемофилией, 40% из них — дети.

Для тяжелой формы гемофилии характерны частые кровотечения в суставы и мышцы, вызывающие острую боль, хронические отеки, деформации, снижение подвижности и необратимое разрушение суставов. Эти кровотечения не только приводят к инвалидизации и снижают качество жизни, но и могут быть смертельно опасными, если происходят, например, в мозге или желудочно-кишечном тракте.

Гемофилия также известна под названиями царская и викторианская болезнь. Они возникли не случайно: самой знаменитой носительницей дефектного гена была королева Виктория. В частности, гемофилией болел ее сын Леопольд, а дочери были носительницами и передали заболевание потомкам — представителям почти всех королевских семей Европы. В российской царской семье тоже был больной гемофилией — Алексей, единственный сын императора Николая II, правнук королевы Виктории.

В то время болезнь считалась смертельной: в первой трети прошлого века около 80% больных погибли еще в детстве. Больным гемофилией врачи того времени рекомендовали поднимать конечность, в которой возникало кровотечение, накладывали давящую повязку, назначали препараты спорыньи, железа, надпочечников, вливание в вены стерильного физиологического раствора. Уильям Ослер, терапевт и историк медицины, рекомендовал введение свежей сыворотки крови или по 20–30 мл цитратной крови. Современные эксперты отмечают, что врачи цесаревича лечили его правильно: при гемартрозе применяли временную иммобилизацию и согревание сустава.

### Внутривенная повинность

Сегодня основным методом лечения пациентов с гемофилией А (самый распространенный тип заболевания) является восполнение недостающего фактора свертывания крови VIII в крови пациента путем проведения заместительной терапии концентратами факторов. Это предполагает частые (не реже двух раз в неделю) внутривенные инфузии. Особенно тяжело приходится детям, не говоря уже о младенцах. Вены у них могут плохо прощупываться, и родителям трудно проводить эти процедуры в домашних условиях регулярно. Пациенты старшего возраста могут сталкиваться с другими проблемами: стенки сосудов повреждаются постоянными проколами, что нередко заставляет больных отказываться от



Это здесь в штаб-квартире швейцарской фармкомпании Roche, небоскреб которой возвышается над старинным центром Базеля, дали путевку в жизнь прорывному препарату для лечения гемофилии, облегчив жизнь тысячам и тысячам больных в России и по всему миру

профилактической терапии и прибегать к ней лишь при возникновении кровотечений. Кроме того, нередко организм пациента начинает вырабатывать антитела к вводимым препаратам фактора свертывания, так называемые ингибиторы, стандартное лечение перестает работать. И вместо заместительной терапии препаратами фактора VIII используются препараты шунтирующего (обходного) действия, при применении которых могут сохраняться спонтанные и суставные кровотечения.

Терапия гемофилии, как и многих других угрожающих жизни хронических заболеваний, дорогая: расходы могут достигать нескольких сотен тысяч рублей в месяц. В 2007 году в стране была запущена программа «7 высокозатратных нозологий» (с 2018 года — «12 высокозатратных нозологий»), в рамках которой пациенты, в том числе с гемофилией, обеспечиваются необходимыми препаратами за счет федерального бюджета. Ситуация начала стремительно меняться: у пациентов появился доступ к качественному лечению, и они перестали умирать от кровотечений, значительно повысилась средняя продолжительность жизни с гемофилией. Сейчас в клинической практике в России применяется восемь препаратов, семь из которых производятся в России (пять — по полному циклу).

### Профилактический режим

Большинство присутствующих на рынке препаратов для лечения гемофилии разработаны больше десяти лет назад. Однако наука не стоит на месте, и в 2017 году в США был зарегистрирован новый препарат для профилактики кровотечений при гемофилии А, которому американский регулятор присвоил статус прорыва в терапии.

Это моноклональное антитело (препараты этого класса избирательно воздействуют на ключевые компоненты патологического процесса). Препарат связывает IXa фак-

тор с фактором X, восполняя тем самым функции отсутствующего фактора VIII, необходимого для эффективного гемостаза. Основная его особенность — подкожный способ введения с частотой до одного раза в четыре недели, что позволяет пациентам придерживаться профилактического режима и вести полноценную жизнь. По словам заведующей городским центром по лечению гемофилии Санкт-Петербурга, к.м.н. Татьяны Андреевой, принявшей участие в клиническом исследовании этого препарата, «у одного из пациентов с тяжелым клиническим течением заболевания, наблюдающегося в городском центре гемофилии в г. Санкт-Петербурге, раньше количество спонтанных кровотечений доходило до 17 в месяц. С момента начала использования нового препарата кровотечений не отмечено».

В России препарат был зарегистрирован в октябре 2018 года для пациентов с ингибиторной формой гемофилии А. В апреле 2019 года он

появился в продаже, в июле департамент здравоохранения Москвы впервые закупил препарат для пациентов Морозовской детской клинической больницы.

О важности доступа пациентов к новой терапии не раз говорил президент Всероссийского общества гемофилии, сопредседатель Всероссийского союза пациентов Юрий Жулёв. «Если говорить о детях, больных гемофилией, — около 10% из них страдают тяжелой формой заболевания, лечение которой в ряде случаев предполагает внутривенные инфузии каждые два-три часа. Плохой венозный доступ не позволяет проводить надлежащее лечение и купировать кровотечения, что ведет к инвалидизации ребенка в будущем. Инновационная подкожная терапия предполагает щадящий режим введения от одного раза в неделю до одного раза в четыре недели, при этом сводя эпизоды кровотечений до минимума», — заявил он на последнем заседании Экспертного совета по вопросам обращения лекарственных средств, развития фармацевтической и медицинской промышленности комитета Государственной думы РФ по охране здоровья и рабочей группы по онкологии, онкогематологии и трансплантации.

В июле 2019 года было направлено предложение о включении инновационного препарата в федеральную программу лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями из перечня «12 высокозатратных нозологий» (ВЗН). В рамках поддержки обеспечения пациентов инновационными препаратами и реализации стратегии развития фармацевтической промышленности в сентябре 2019 года было подписано соглашение о локализации его производства в России. Ожидается, что решение о включении препарата в программу «12 ВЗН» будет принято комиссией Минздрава по формированию перечней лекарственных средств для медицинского применения на заседании 7 ноября 2019 года. В случае включения в программу препарат станет доступен для закупки за счет федерального бюджета для всех пациентов с ингибиторной гемофилией А.

Мария Григорьева

\* Возможны противопоказания, необходима консультация специалиста.

## Здравоохранение

### Тест тесту рознь

— инновации —

Российская фармкомпания «Генериум» сообщила о заключении соглашения с английской компанией «Оксфорд Иммунотек» о производстве новейшего лабораторного теста T-SPOT, применяемого для диагностики туберкулеза. Среди инфекционных болезней туберкулез занимает первое место в мире по смертности, опережая ВИЧ-инфекцию, и входит в десятку заболеваний, чаще всего становящихся причиной смерти. При этом туберкулез считается излечимой болезнью.

### Фактор смерти

С конца 1990-х годов Россия входит в число стран мира с высоким бременем туберкулеза. После распада СССР развалилась лучшая в мире советская противотуберкулезная служба. «Пик проблем пришелся на начало 2000-х годов», — говорит Ирина Васильева, доктор медицинских наук, директор Национального медицинского исследовательского центра фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных заболеваний Минздрава России, главный внештатный специалист-фтизиатр Минздрава России.

Ситуацию осложнили два фактора: отсутствие в России современных антитуберкулезных препаратов и рост числа ВИЧ-инфицированных пациентов, которые наиболее подвержены заболеванию туберкулезом. Наибольшее число туберкулезных пациентов выявлено на Дальнем Востоке, в Республике Тыва, Сибирском и Уральском округах.

С конца 2000-х годов государство стало принимать правительственные программы по борьбе с туберкулезом. Сейчас смертность от туберкулеза в стране снижается более чем на 10% в год. Сейчас фиксируется 44,4 туберкулезного больного на 100 тыс. населения, тогда как в начале 2000-х их было 97. На 100 тыс. детей сейчас приходится 8,3 больного туберкуле-



С конца 90-х годов Россия входит в число стран мира с высоким бременем туберкулеза. Прививкой БЦЖ (проба Манту) охвачено всего 81,2% детей. Это следствие развала лучшей в мире советской противотуберкулезной службы и десятилетия разгула стихийного антипрививочного движения

зом. В 2010-м было 19,4. Ежегодно в мире туберкулез уносит 250 тыс. детских жизней. В России в минувшем году умерли лишь девять детей. Валентина Аксенова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией туберкулеза у детей и подростков Национального медицинского исследовательского центра фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных заболеваний Минздрава, главный внештатный детский специалист-фтизиатр Минздрава, отмечает: «Смертность низкая потому, что

даже во время перестройки, когда были свернуты многие программы профилактики, диагностики и лечения, вакцинация проходила в полном объеме. Вакцину БЦЖ получали до 90–95% всех новорожденных».

### БЦЖ

БЦЖ (сокр. от бацилла Кальмета—Герена, фр. Bacillus Calmette—Guerin, BCG) — самая старая вакцина против туберкулеза, проверенная не на одном поколении. БЦЖ — вакцина, приготовленная из штамма ослабленной живой туберкулезной палочки (*Mycobacterium bovis*), которая, будучи выращенной в искусственной среде, практически утратила вирулентность для человека. БЦЖ — единственная доступная на 2018 год противотуберкулезная вакцина. Она относительно безопасна, недорогая и

требует лишь одной инъекции. Вакцина БЦЖ также обладает доказанной эффективностью в борьбе с проказой и, по неполным данным, защищает от язвы Бурули и других нетуберкулезных микобактериозов. Кроме того, она используется при лечении рака мочевого пузыря. Цель ее не та, что у вакцины против оспы, — сделать прививку младенцу и стопроцентно гарантировать, что теперь он не заболит оспой. Задача БЦЖ — ограничить туберкулезный процесс на уровне лимфатической системы, не дать развиваться тяжелым генерализованным формам, которые приводят к смерти. Вот почему в стране нет туберкулеза менингита, костного туберкулеза — от них защищает БЦЖ. К прививке много претензий, главная из которых — это живая вакцина. Сегодня ученые работают над более эф-

фективной прививкой, но все равно пока это будет живая вакцина. Хотя в идеале нужна инактивированная.

Сейчас в стране вновь налажено раннее выявление туберкулеза и проводится скрининговое обследование детского населения. Но все же прививку БЦЖ получили всего 81,2% детей. Одна из причин неполного охвата вакцинацией — антипрививочное движение. Половина больных детей — в возрасте до 6–7 лет. Как правило, они сидят дома с родителями и не посещают детские учреждения. Показатели заболеваемости среди школьников снижаются быстрее.

### На ранней стадии

Российская фармкомпания «Генериум» производит и диаскинтест. Что лучше для диагностики — проба Манту (БЦЖ) или диаскинтест? Задачи у них разные. Проба Манту нужна для отбора на прививку, а диаскинтест необходим для раннего выявления туберкулеза. В России принят такой порядок: пробу Манту делают дошкольникам, а детям постарше — диаскинтест. Его следует проводить ежегодно. Диаскинтест — оптимальный вариант скрининга, поскольку, в отличие от пробы Манту, он не вызывает аллергической реакции. Детям до 8 лет врачи вынуждены оставить пробу Манту. Она, в отличие от других методов, позволяет увидеть реакцию не только на туберкулез, но и на вакцину БЦЖ, а значит, провести отбор на прививку: найти тех детей, которым нужна ревакцинация. В случае сомнительной пробы все равно должен проводиться диаскинтест.

Или же надо применять альтернативные методы диагностики: T-SPOT, квантифероновый тест. Если тесты положительные, то следующий шаг — это направление ребенка на мультиспиральную компьютерную томографию для того, чтобы подтвердить или опровергнуть диагноз «туберкулез». Кстати, флюорография не сможет выявить туберкулез на ранней стадии: изменения в легких разме-

ром менее 1 см на ней не видны. Согласно статистике, по флюорограмме выявляется лишь 0,6% заболевших, тогда как с помощью диаскинтеста и последующей мультиспиральной компьютерной томографии — 10%. Если обнаружить болезнь на уровне латентной инфекции и провести профилактическое превентивное лечение — курсы химиопрофилактики, то ребенок не заболевает туберкулезом. И даже — что очень успокаивает и радует родителей — может посещать детский сад и школу.

### Заплати и живи

T-SPOT — это тест для экспресс-анализа крови на наличие туберкулезной инфекции, также известного как анализ секреции гамма-интерферона (IGRA), говорит генеральный директор компании «Генериум» Дмитрий Кудлай. Его точность выше 95%. При его выполнении не наблюдается положительной реакции, какую вызывает вакцина БЦЖ, не влияет на него и большинство клинических состояний, связанных с иммунодефицитом. T-SPOT включен в клинические рекомендации Всемирной организации здравоохранения и Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) по диагностике латентной туберкулезной инфекции.

За T-SPOT, в отличие от диаскинтеста и пробы Манту, родителям маленького пациента придется платить самим. Сейчас тест стоит около 6,5 тыс. руб. После того как выпуск наборов для теста начнется на российской линии во Владимирской области, цена предположительно снизится на 30–40%, говорит Дмитрий Кудлай.

Этот тест назначается, если предыдущие пробы не дали несомненного результата, привлекателен он и для родителей, которые по разным причинам не хотят делать ребенку внутривенную пробу. Для экспресс-анализа нужна всего капля венозной крови.

Светлана Чечилова