

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

3
2015*педагогика №1*

Актуальное интервью

Профессор Л.С. НАМАЗОВА-БАРАНОВА
о проблемах, связанных с диагностикой
и лечением орфанных заболеваний

Тема номера: орфанные заболевания

Патогенез, классификация и клинические
проявления болезни Ниманна – Пика

Как повысить качество жизни пациентов
с болезнью Фабри

Наследственная тирозинемия 1-го типа:
отечественный опыт применения нитизинона

Современные способы диагностики и лечения
синдрома Кнаппа – Комровера

Медицинский форум

Интерферонотерапия при инфекционной
патологии





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

3-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА

Гостиница «Рэдиссон Славянская» (пл. Европы, д.2, ст. метро «Киевская»)

15-17 Апреля,
> Москва
2015

РОССИЯ

При
поддержке



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

> Сопредседатели:

Michel Komajda (Франция), Евгений Шляхто (Россия)

> Члены научного комитета:

Michael Bohm (Германия), John Camm (Великобритания),
Альберт Галявич (Россия), Александра Конради (Россия),
Юрий Карпов (Россия), Gabriel Steg (Франция)

> Оргкомитет

121087, Москва, Багратионовский проезд, д. 12А, оф. 10
congress@scardio.ru
www.scardio.ru

www.scardio.ru

Содержание

Люди. События. Даты

- Профессор Л.С. НАМАЗОВА-БАРАНОВА:
«Необходимо, чтобы больные дети нашей страны имели равный доступ
к одинаково качественной современной медицинской помощи» 4
- Неделя грудного вскармливания 8

Тема номера: орфанные заболевания

- Л.М. КУЗЕНКОВА, Л.С. НАМАЗОВА-БАРАНОВА, В.М. СТУДЕНИКИН,
А.К. ГЕВОРКЯН, Н.Д. ВАШАКМАДЗЕ, А.М. МАМЕДЪЯРОВ,
Т.В. ПОДКЛЕТНОВА
100 лет болезни Ниманна – Пика: что нового? 10
- Т.В. ПОДКЛЕТНОВА
Болезнь Фабри у детей и подростков 16
- Л.С. НАМАЗОВА-БАРАНОВА, С.И. ПОЛЯКОВА, Т.Э. БОРОВИК,
Т.В. БУШУЕВА, М.А. ВАРИЧКИНА, А.К. ГЕВОРКЯН
Семилетний опыт терапии нитизиноном
наследственной тирозинемии 1-го типа в России 24
- В.М. СТУДЕНИКИН
Гидроксикинуруенинурия: о синдроме Кнаппа – Комровера у детей 32
- Ю.В. ГОРИНОВА, О.И. СИМОНОВА
Современные возможности контроля синегнойной инфекции
при муковисцидозе 38

Медицинский форум

- Актуальные вопросы интерферонотерапии
в случае инфекционной патологии у детей 46

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor for Pediatrics

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

M.R. BOGOMILSKY,

N.A. GEPPE,

Ye.P. KARPOVA,

I.Ya. KON,

A.G. RUMYANTSEV,

O.V. ZAYTSEVA

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

V. LOPATKINA

v.lopatkina@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Date

Professor L.S. NAMAZOVA-BARANOVA: 'It is necessary that sick children in our country had an equal access to the same quality modern medical care'	4
Breastfeeding Week	8

Cover Story: Orphan Diseases

L.M. KUZENKOVA, L.S. NAMAZOVA-BARANOVA, V.M. STUDENIKIN, A.K. GEVORKYAN, N.D. VASHAKMADZE, A.M. MAMEDYAROV, T.V. PODKLETNOVA 100 Years of Niemann-Pick Disease: What's New?	10
T.V. PODKLETNOVA Fabry Disease in Children and Adolescents	16
L.S. NAMAZOVA-BARANOVA, S.I. POLYAKOVA, T.E. BOROVIK, T.V. BUSHUYEVA, M.A. VARICHKINA, A.K. GEVORKYAN A 7-Year Experience of Therapy with Nitisinone of Hereditary Type 1 Tyrosinemia in Russia	24
V.M. STUDENIKIN Hydroxykynureninuria: on Knapp – Komrower's Syndrome in Children	32
Yu.V. GORINOVA, O.I. SIMONOVA Modern Opportunities for Controlling Pseudomonas Infection under Cystic Fibrosis	38

Medical Forum

Topical Issues of Interferon Therapy during Infectious Diseases in Children	46
---	----



V ЮБИЛЕЙНЫЙ БАЛТИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

при поддержке ICNA (International Child Neurology Association)

**8-10 июня 2015 г.
Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Пулковская»**

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
- Ассоциация неврологов Санкт-Петербурга
- ОО «Человек и его здоровье»

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА

- Научно-практическая школа для детских неврологов России при участии ICNA
- Экспертный совет главных внештатных детских специалистов неврологов РФ
- Нейровизуализация головного и спинного мозга в норме и патологии у детей (нейросонография МРТ, КТ)
- Возрастные особенности ЭЭГ у здоровых детей и с заболеваниями головного мозга
- Значение электромиографии в диагностике заболеваний нервной системы у детей
- Научное обоснование и практическое обучение ботулинотерапии при ДЦП
- Клиническая фармакология: практические задачи
- Дискуссионная площадка: «Трудные случаи в практике детского невролога»

**В РАМКАХ КОНГРЕССА СОСТОИТСЯ ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВКА.
ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ**



Оргкомитет:
www.congress-ph.ru
E-mail: welcome@congress-ph.ru

Тел / Факс:
(812) 380 31 55,
380 31 56



Профессор Л.С. НАМАЗОВА-БАРАНОВА: «Необходимо, чтобы больные дети нашей страны имели равный доступ к одинаково качественной современной медицинской помощи»



Орфанные заболевания – это группа редких болезней, прежде всего наследственно обусловленных. Единых подходов к их диагностике и лечению пока не существует. Разработка современных рекомендаций по лечению пациентов с орфанными заболеваниями, внедрение инновационных диагностических методов, а также обеспечение больных лекарственными препаратами – основные направления российского здравоохранения. О проблемах, связанных с диагностикой и лечением орфанных заболеваний, особенностях организации медицинской помощи пациентам рассказывает Лейла Сеймуровна НАМАЗОВА-БАРАНОВА, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора Научного центра здоровья детей – директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Центра, заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.



Актуальное интервью

– **Лейла Сеймуровна, насколько актуальна, на Ваш взгляд, проблема орфанных заболеваний для отечественной педиатрической службы?**

– Замечу, что проблема орфанных заболеваний актуальна для педиатрической службы не только России, но и большинства развитых стран, поскольку количество редких болезней, которые становятся известными человечеству, стремительно растет. Несмотря на низкую распространенность отдельных нозологических форм, общее число больных орфанными заболеваниями достаточно велико. Еще недавно раздел клинической медицины, посвященный изучению орфанных заболеваний, не входил в образовательные программы медицинских вузов. Но с развитием медицинской науки появились новые методы диагностики и терапии редких болезней. Сегодня педиатрическая общественность должна хорошо ориентироваться в этой новой, но очень сложной проблеме, ведь орфанные заболевания могут приводить к инвалидизации и смертности как в раннем детстве, так и в более позднем возрасте. Именно поэтому особое значение придается внедрению современных методов диагностики и разработке новых эффективных методов терапии редких болезней.

– **Какова эпидемиологическая ситуация в нашей стране в отношении орфанных заболеваний?**

– В соответствии с Федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» орфанными считаются заболевания, частота встречаемости которых реже чем один случай на 10 000 новорожденных. В разных странах нормы оценки распространенности редких болезней различны. Однако реальная эпидемиологическая картина в отношении орфанных заболеваний и в нашей стране, и в мире описана фрагментарно. Это связано прежде всего с тем, что в большинстве случаев редкие заболевания не удается

рано диагностировать. Орфанное заболевание может оставаться невыявленным долгое время, а ребенка при этом лечат от других болезней. Поскольку большинство орфанных заболеваний имеет генетическую природу, основным диагностическим методом признан неонатальный скрининг. Однако проводить генетическое тестирование всем новорожденным слишком дорого даже для обеспеченных систем здравоохранения. Хотя, безусловно, расширение программы неонатального скрининга позволило бы улучшить ситуацию по редким заболеваниям в стране. Отмечу, что не для всех редких болезней сегодня имеются адекватные диагностические системы. На текущий момент мы можем оперировать данными только в отношении тех пациентов, которых наблюдаем.

– **Какова природа орфанных заболеваний и какие дети входят в группу риска?**

– Редкие болезни условно подразделяют на две группы: наследственные и ненаследственные. Наиболее распространены наследственные орфанные заболевания, которые могут не только передаваться от родителей, но и возникать вследствие новой мутации генов. Симптомы таких заболеваний не всегда проявляются сразу после рождения ребенка. Они могут развиваться через несколько месяцев или даже лет, особенно в случае болезней накопления (мукополисахаридоз, болезнь Гоше, болезнь Фабри). Родители детей и педиатры не всегда способны понять, что у ребенка редкое заболевание, поскольку проявляются неспецифические признаки болезни, например частые респираторные инфекции с первых недель и месяцев жизни, затянувшаяся желтуха, повторные грыжи. Родители, заметив у ребенка необычные симптомы, должны немедленно обратиться к педиатру. Такие симптомы могут быть стартовыми для многих редких болезней. Специалисты первичного звена, педиатры должны быть

информированы о редких заболеваниях, их диагностических признаках и возможных последствиях, чтобы вовремя выявить патологические нарушения и начать своевременное лечение.

– **Каким должен быть современный алгоритм обследования детей с подозрением на орфанное заболевание?**

– Каждый ребенок с подозрением на редкое заболевание нуждается в комплексном обследовании с привлечением команды специалистов. Сначала выполняют основные биохимические анализы, результаты которых могут подтвердить какие-либо изменения, например дефицит определенного фермента. Далее проводят ряд генетических исследований. Замечу, что оптимальный алгоритм обследования при подозрении на орфанное заболевание учитывает особенности патогенеза болезни, возраст и состояние ребенка. При наличии признаков какого-либо заболевания появляются основания для углубленного обследования. В силу разнообразия видов орфанных заболеваний алгоритм обследования в каждом конкретном случае, безусловно, будет индивидуальным.

– **Какую тактику ведения детей с орфанными заболеваниями Вы считаете оптимальной?**

– Своевременное адекватное лечение во многих случаях позволяет избежать осложнений, способствует улучшению качества и увеличению продолжительности жизни пациентов. Терапевтическая тактика лечения детей с орфанными заболеваниями зависит прежде всего от генотипа болезни. Для каждого ребенка подбирается соответствующая медикаментозная терапия. Патогенетическое лечение, корректирующее генетические нарушения при дефиците какого-либо фермента (ферментозаместительная терапия), необходимо начинать как можно раньше – до развития необратимых изменений со стороны разных органов и систем. При

недидиагностика



Актуальное интервью

поздней постановке диагноза и несвоевременно начатом лечении целью терапии является коррекция патологических изменений в организме ребенка, восстановление нормального функционирования его органов с помощью определенных групп препаратов. Очень помогают нам и немедикаментозные возможности восстановления здоровья: комплексы ЛФК, кинезитерапии, физиолечение. С каждым ребенком и его семьей, конечно же, должна работать команда психологов-педагогов.

– Какова в нашей стране ситуация с появлением новых препаратов для лечения редких болезней? Проводятся ли в Научном центре здоровья детей клинические исследования новых препаратов для лечения орфанных заболеваний?

– В литературе описаны тысячи видов редких болезней, причем большинство из них обусловлены генетическими поломками. Как показывает опыт, патогенетическая терапия позволяет остановить прогрессирование заболевания, способствует обратному развитию симптомов болезни и значительно улучшает качество жизни больных. Но, к сожалению, для лечения орфанных заболеваний у детей препаратов не так много. Это связано с определенными трудностями законодательного порядка. В российском законодательстве в отличие от законодательства США, стран Евросоюза, Японии нет положений, стимулирующих производство и проведение клинических исследований лекарственных препаратов именно для группы больных детского возраста. Во всем мире перед широким внедрением новых препаратов в клиническую практику обязательно проводятся строго контролируемые клинические исследования, в ходе которых подтверждается не только эффективность лекарственных средств, но и их безопасность. Но из-за несовершенства законодательства Россия

не очень активно участвует в международных многоцентровых исследованиях, посвященных проблеме редких заболеваний у детей. Тем не менее на базе нашего научного центра проводятся исследования новых методов терапии, разрабатываются новые методы борьбы с орфанными болезнями. В Научном центре здоровья детей наблюдаются и проходят лечение большое число детей с орфанными заболеваниями.

– Как складывается ситуация с лекарственным обеспечением детей с орфанными заболеваниями?

– Одна из основных проблем – высокая стоимость орфанных препаратов. Поскольку их приобретение ложится тяжелым финансовым бременем на членов семей, в которых имеются дети с орфанными заболеваниями, вопрос об обеспечении пациентов лекарственными препаратами решается на государственном уровне. Согласно действующему законодательству обеспечение лекарствами пациентов с редкими заболеваниями осуществляется за счет средств государственного бюджета. Сегодня часть пациентов с редкими болезнями получает препараты за счет федерального бюджета в рамках программы «7 нозологий». Кроме того, обеспечение лекарственными средствами больных осуществляется с помощью региональных бюджетов в рамках программы по редким болезням. Между тем ситуация с лекарственным обеспечением пациентов с орфанными заболеваниями полностью не решена. В ряде случаев пациентам отказывают в обеспечении необходимыми препаратами из-за недостатка средств регионального бюджета: иногда стоимость лечения одного орфанного больного на год превышает весь бюджет здравоохранения данного региона на всех детей на целый год. Проблему необходимо решать всесторонне, привлекая различные источники финансирования. Нужно использовать систему благотворительности. Значение

благотворительных организаций в финансировании лечения тяжелых больных в мире, в том числе в России, трудно переоценить.

– Лейла Сеймуровна, в заключение нашей беседы позвольте задать последний вопрос. Каковы перспективы отечественной педиатрии в борьбе с орфанными заболеваниями?

– Мне хочется быть оптимистом. Я верю, что хороших и добрых людей больше, чем плохих. Если по каким-либо причинам у федерального или регионального бюджета сегодня нет средств на оплату лекарственных препаратов для детей с орфанными заболеваниями, может, на помощь чаще будут приходить общественность, благотворительные организации? Медицинская наука развивается, появляются новые инновационные эффективные лекарства, позволяющие детям с редкими заболеваниями вести полноценный образ жизни. Разрабатываются и внедряются новые терапевтические подходы к лечению орфанных заболеваний. В нашем научном центре разработана уникальная программа ведения маленьких пациентов с редкими болезнями, предполагающая мультидисциплинарный подход. Для ребенка подбираются соответствующая медикаментозная терапия, комплекс физической активности, физиотерапевтических процедур, с ним и его родителями работают педагоги и психологи. Мы уверены, что мультидисциплинарная тактика ведения пациентов с орфанными заболеваниями, разработанная в Научном центре здоровья детей, должна внедряться в аналогичных центрах в регионах. Необходимо, чтобы больные дети нашей страны имели равный доступ к одинаково качественной современной медицинской помощи, основанной на лучших подходах к ведению пациентов с редкими болезнями!

– Спасибо за содержательное интервью. ✪

недиагностика



**27-28 февраля
2015 года**

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

КОМИТЕТ
ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
ПРАВИТЕЛЬСТВА
САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

КОМИТЕТ
ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
ПРАВИТЕЛЬСТВА
ЛЕНИНГРАДСКОЙ
ОБЛАСТИ

VIII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«Воронцовские чтения. Санкт-Петербург — 2015»

Посвящается памяти профессора Игоря Михайловича Воронцова

Место проведения:

Бизнес-центр отеля
«Парк Инн Пулковская»,
Санкт-Петербург,
пл. Победы, 1.
Ст. метро «Московская»

ВХОД СВОБОДНЫЙ



Время работы конференции:

27 февраля с 9.00 до 18.00

28 февраля с 9.00 до 18.00

Регистрация участников конференции:

27 и 28 февраля с 8.30

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИИ

В рамках конференции планируется обсуждение актуальных вопросов современной педиатрии, а также проведение:

- Школы повышения квалификации врача-педиатра
- Школы по детской пульмонологии (клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний дыхательной системы, редкие и наследственные заболевания органов дыхания у детей)
- Школы по аллергологии и иммунологии
- Школы по детской кардиологии и ревматологии
- Школы по нутрициологии и гастроэнтерологии
- Школы по детской дерматологии
- Школы по неотложной помощи. Новые стандарты оказания неотложной помощи детям
- Школы по детской нефрологии
- Школы по детским инфекционным болезням
- Школы по неврологии
- Мастер-класса по рациональной антибактериальной терапии у детей
- Молодежного интеллект-клуба для студентов и молодых ученых

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России», Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, Комитет по здравоохранению Ленинградской области, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ

ОПЕРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О КОНФЕРЕНЦИИ

На сайте: www.pediatricsp.ru



Неделя грудного вскармливания

Ежегодно Красноярским городским центром грудного вскармливания совместно с Министерством здравоохранения Красноярского края, НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН и Красноярским государственным медицинским университетом им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого проводится акция «Неделя грудного вскармливания в Красноярске». Цель акции заключается в повышении теоретических знаний и практических навыков медицинских работников в поддержке практики грудного вскармливания.

Акция «Неделя грудного вскармливания в Красноярске» прошла с 25 по 31 октября 2014 г. В первый день акции состоялась научно-практическая конференция на базе 3-й поликлиники ДГБ № 8, в ходе которой коллективу Кежемской ЦРБ Красноярского края были вручены благодарственное письмо и статуетка «Кормящая Мадонна» за активную работу по внедрению в подразделениях больницы принципов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и ЮНИСЕФ «Больница, доброжелательная к ребенку». На конференции прозвучали доклады, подготовленные врачами г. Красноярска и сотрудниками института питания РАМН (г. Москва), Новокузнецкого института повышения квалификации врачей, Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярского центра грудного вскармливания. В Красноярском центре грудного вскармливания 27 октября состоялся симпозиум, посвященный актуальным проблемам детей грудного возраста. В ходе пленарного заседания, конференции и симпозиума особое внимание было уделено тактике введения в меню ребенка продуктов прикорма. Учитывая роль прикорма в формировании прежде всего пищеварительной системы ребенка, докладчики акцентировали внимание аудитории на современных подходах к решению проблем педиатрической диетологии – диетологии развития. На примере широкого ассортимента продуктов прикорма «ФрутоНяня» были освещены вопросы своевременного обеспечения детей грудного возраста наиболее полным набором питательных веществ. В ассортименте детского питания «ФрутоНяня» представлены не только идеально подходящие для первого прикорма гипоаллергенные продукты «первой ложки» (их низкая иммуногенность доказана результатами клинических исследований, проведенных в Научном центре здоровья детей РАМН в 2011 и 2013 гг.), но также моно- и поликомпонентные обогащенные продукты прикорма с доказанной эффективностью и безопасностью. Современные технологии производства продуктов детского питания с различной степенью измельчения обеспечивают максимальную биодоступность пищевых веществ у детей грудного возраста.

В последующие дни был проведен мастер-класс «Успешное становление и поддержание практики грудного вскармливания», организованы праздники для семей с детьми грудного возраста и праздник «Готовимся к грудному вскармливанию».

В рамках «Недели грудного вскармливания» состоялся семинар с медицинскими представителями по выполнению «Международного свода правил маркетинга заменителей грудного молока», были организованы лекции по вопросам мотивации, доступности и безальтернативности грудного вскармливания, состоялось обсуждение роли медицинских работников в становлении и поддержании практики грудного вскармливания. Отмечено, что знания и навыки, полученные медицинскими работниками за одиннадцатилетний период существования акции «Неделя грудного вскармливания в Красноярске», позволили в течение последних шести лет инициировать кормление детей грудью более чем у 70% женщин г. Красноярска.

Городской центр грудного вскармливания в ближайшем будущем планирует решить следующие задачи:

- ✓ привлечение приверженцев грудного вскармливания, расширение их влияния не только на учреждения родовспоможения и детства, но и на учреждения, оказывающие медицинские услуги беременным и кормящим женщинам;
- ✓ реализация положений Инночентийской декларации на территории Красноярского края;
- ✓ поддержка выполнения положений глобальной инициативы ВОЗ/ЮНИСЕФ «Больница, доброжелательная к ребенку» в родильных домах и детских поликлиниках города и края;
- ✓ поиск путей повышения рейтинга звания «Больница, доброжелательная к ребенку» на муниципальном, региональном и федеральном уровнях. *

Подготовил В.И. Фурцев, доцент кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней с курсом ПОР Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, главный внештатный специалист по детскому питанию Министерства здравоохранения Красноярского края

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
ВСЕМИРНАЯ ФЕДЕРАЦИЯ СЕРДЦА
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г. МОСКВЫ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ «КАРДИОПРОГРЕСС»

IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

30 марта – 1 апреля 2015 г., г. Москва

- Участие около 3000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья
- Научная программа включает пленарные заседания, круглые столы, лекции, симпозиумы, разбор клинических случаев и мастер-классы
- Выступления ведущих экспертов России, Европы и США
- Культурная программа включает достопримечательности, театры и музеи Москвы
- Выставочные стенды и участие более 60 фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования
- Сотрудничество с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией сердца

Подробная информация
на официальном сайте Форума
www.cardioprogress.ru





¹ Научный центр
здоровья детей РАМН

² Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

³ Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

100 лет болезни Ниманна – Пика: что нового?

Л.М. Кузенкова^{1,2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1,2,3}, В.М. Студеникин^{1,3},
А.К. Геворкян¹, Н.Д. Вашакмадзе^{1,3}, А.М. Мамедъяров¹,
Т.В. Подклетнова¹

Адрес для переписки: Владимир Митрофанович Студеникин, studenikin@nczd.ru

В статье рассматриваются этиология, патогенез, классификация, генетические и клинические особенности болезни Ниманна – Пика типов А, В и С, а также современные подходы к их диагностике и лечению. Особое внимание уделено препарату миглустат (Завеска®) в терапии болезни Ниманна – Пика типа С у детей.

Ключевые слова: болезнь Ниманна – Пика, лизосомальные болезни, болезни накопления липидов, сфингомиелиназа, миглустат, Завеска

Среди лизосомальных (лизосомных) болезней особого внимания заслуживает болезнь Ниманна – Пика (БНП), относящаяся к подгруппе сфинголипидозов. При сфинголипидозах липиды аккумулируются в различных органах: головном и костном мозге, печени, селезенке, легких, вызывая их повреждение [1].

БНП – это группа наследственно детерминированных (генетических) метаболических заболеваний, при которых сфингомиелин и дру-

гие фосфолипиды накапливаются в лизосомах [2].

Экскурс в историю

Впервые состояние, соответствующее БНП типа А, описал А. Ниманн (A. Nimann) в 1914 г., а в 1920–1930-х гг. Л. Пик (L. Pick) опубликовал данные о патологоанатомических изменениях различных органов при БНП [3, 4].

В 1946 г. W.S. Alexander сообщил о случае БНП с кальцификацией надпочечников [5]. В 1954 г. R.D. Terry и соавт. описа-

ли БНП типа Е (взрослый липидоз, напоминающий БНП) [6].

В 1961 г. А.С. Crocker предложил подразделять БНП на четыре типа: А, В, С и D.

В 1966 г. R.O. Brady и соавт. обнаружили в тканях пациентов с БНП типа А глубокую недостаточность сфингомиелиназы. Впоследствии аналогичные данные были получены при БНП типа В, что позволило рассматривать БНП типов С и D как отдельные нозологические формы [7]. С тех пор БНП типа С считается болезнью накопления не сфингомиелина, а холестерина (нарушение транспорта клеточных липидов) [8]. Позднее E.L. Schneider и соавт. (1978) сообщили о БНП типа F (дебют в детском возрасте, отсутствие неврологических нарушений, сниженная активность и термоллабильность сфингомиелиназы) [9]. В настоящее время БНП типов D, E и F не рассматривается.

Распространенность

БНП относится к редким заболеваниям. Распространенность



БНП типов А и В (суммарно) в общей популяции составляет примерно один случай на 250 тыс. населения. Исключение – еврейско-ашкенази (выходцы из Восточной Европы), среди которых БНП типа А встречается чаще: один случай на 40 тыс. (по другим данным – один случай на 100 тыс.) [1, 2, 10, 11].

Распространенность БНП типа С – один случай на 120–150 тыс. населения, то есть встречается чаще, чем БНП типов А и В [1, 2, 10, 11].

Типы БНП и генетические мутации при каждом типе

В настоящее время принято выделять три типа БНП – А, В и С. Типы А и В ассоциированы с мутациями гена кислой лизосомальной сфингомиелиназы (SMPD1), а тип С – с мутациями генов NPC1 и NPC2, кодирующих белок клеточной мембраны или растворимый белок-переносчик лизосом, ответственные за транспорт холестерина и липидов в клетках [1, 11].

Таким образом, при БНП типа С отсутствует первичный дефект катаболизирующих ферментов. Данный тип заболевания в свою очередь подразделяется на подтипы С1 (95% случаев) и С2 (5%) [1, 2, 10, 11].

Ранее (классификация БНП 1961 г.) рассматривался и тип D. Однако в ходе углубленных генетических исследований выяснилось, что БНП типа D вызывается тем же геном, что и БНП типа С (NPC1).

Для всех типов БНП характерен аутосомно-рецессивный тип наследования, то есть для развития заболевания требуется, чтобы обе аллели специфического гена были повреждены. Обычно родители таких пациентов являются носителями болезни (у них обнаруживаются патологические изменения только одной аллели, при этом выработка кислой сфингомиелиназы не нарушается) [10].

При БНП типа А (классический инфантильный тип) недостаточность кислой сфингомиелиназы обусловлена миссенсией мутацией [1].

В 2013 г. Н. Galehdari и соавт. обнаружили новую однонуклеотидную делецию в гене SMPD1, вызвавшую БНП типа А у ребенка из Ирана [12].

В 2012 г. R. Hua и соавт. описали две новые мутации SMPD1 (V36A вследствие с. 107T>C в экзоне 1, N522S вследствие с. 1565 A>G в экзоне 6) у двух пациентов из Китая с БНП типа В [13]. Эта нефатальная миссенсией мутация приводит к 20%-ному снижению лизосомальной кислой сфингомиелиназы (в условиях *in vitro*) и сопровождается гепатоспленомегалией без неврологических проявлений [13].

R. Osaki и соавт. в 2013 г. представили данные о полиморфизме гена, подобного гену, обуславливающему БНП типа С1, в японской популяции [14].

В базе данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man – Менделеевское наследование у человека) БНП типа А соответствует #257200 (генетический локус 11p15.4), типа В – #607616 (локус 11p15.4), типа С1 – #257220 (локус 18q11.2), типа С2 – *601015 (локус 14q24.3).

Этиопатогенез

Кислая сфингомиелиназа – лизосомальный фермент, кодируемый геном, локализованным на хромосоме 11. Дефицит кислой сфингомиелиназы сопровождается накоплением сфингомиелина (церамидный фосфолипид) и других липидов в моноцитарно-макрофагальной системе [1].

Отложение и накопление сфингомиелина в центральной нервной системе вызывает дегенеративный процесс при БНП типа А. Аккумуляция сфингомиелина при БНП типа В приводит к патологии висцеральных органов, включая легкие [1, 2].

Основными биохимическими дефектами при БНП типа С являются нарушение транспорта холестерина и его недостаточная эстерификация, что способствует накоплению сфингомиелина и холестерина в лизосомах, а также вторичное парциальное снижение активности кислой сфингомиелиназы [1, 2, 10, 11]. По мнению ряда

исследователей, важным патогенетическим механизмом при БНП типа С является окислительный стресс [15].

Общие проявления

При БНП страдают те органы, в которых наиболее интенсивно аккумулируется сфингомиелин [1, 2, 10, 11]. При поражении разных систем организма имеют место определенные изменения:

- ✓ нервная система: атаксия, дизартрия, дисфагия, дисфункция базальных ганглиев (аномалии позы, положения конечностей, туловища, лицевой мимики), поражение коры головного мозга (судороги, когнитивные дисфункции, деменция), поражение ствола головного мозга (надъядерный паралич взора), диссомнии (инверсия сна, сонливость, бессонница). Геластическая катаплексия (неожиданная слабость или падение, провоцируемые сильными эмоциями, особенно смехом) встречается редко;
- ✓ пищеварительная система: снижение аппетита, вздутие живота, абдоминальные боли, гепатомегалия;
- ✓ кроветворная система: спленомегалия, тромбоцитопения;
- ✓ костная система: истончение костной пластинки, деформация бедренной кости (по типу соха vara), формирование крупных полостей в костном мозге и т.д.;
- ✓ дыхательная система: частые острые респираторные заболевания [1, 2, 10, 11].

Особенности проявлений БНП различных типов

БНП типа А (инфантильная или классическая форма) протекает наиболее тяжело. Именно для этого типа заболевания характерно прогрессирующее поражение нервной системы. Первые признаки болезни (обычно гепато- и спленомегалия) проявляются на первом году жизни (чаще в шестимесячном возрасте). В периоде новорожденности они неочевидны. Может отмечаться лишь затяжной характер

недиагностируемая



физиологической (конъюгационной) желтухи. Помимо гепатоспленомегалии у детей выявляется умеренное увеличение лимфатических узлов. В психомоторном развитии пациентов сначала отмечается задержка, затем явный регресс. При этом все более очевидными становятся двигательные нарушения, достигающие до спастического паралича, и отставание в психическом развитии, препятствующее адекватной коммуникации с окружающим миром [1, 2, 10, 11].

К.N. Vukuntaraju и соавт. (2012) описали БНП типа А с проявлениями в виде одностороннего тремора [16].

БНП типа А стремительно прогрессирует, и пациенты умирают, иногда не достигнув раннего детского возраста (до 85% больных не доживают до 18 месяцев).

Считается, что признаки поражения легких при БНП типа А более типичны для пациентов, достигших зрелого возраста. Тем не менее рентгенологические признаки заболевания в виде сетчатой перестройки легочного рисунка и/или очаговые тени низкой интенсивности могут обнаруживаться в грудном и раннем детском возрасте [1, 2, 10, 11].

БНП типа В (висцеральная или хроническая форма) характеризуется более умеренными проявлениями и дебютом в более старшем возрасте или по достижении совершеннолетия. Тип В не считается нейронопатической формой заболевания. Основные симптомы – гепатоспленомегалия, задержка физического и психомоторного развития, а также нарушения легочной функции (частые респираторные заболевания). Гепатомегалия может трансформироваться в цирроз печени, не исключена вероятность развития портальной гипертензии и асцита. В ряде случаев вторичный гиперспленизм требует проведения частичной или полной спленэктомии. Необходимо помнить, что спленэктомия способна индуцировать прогрессирующее легочное заболевание, а значит, усугублять тяжесть болезни [1, 2, 10, 11].

Снижение легочной диффузии, обусловленное у ряда пациентов альвеолярной инфильтрацией, становится очевидным в старшем детском возрасте или по достижении совершеннолетия. У некоторых пациентов к 15–20 годам возникают серьезные проблемы с дыханием (низкий уровень PO_2 , диспноэ при нагрузке, бронхопневмония, формирование легочного сердца). При БНП типа В неврологические проявления сравнительно редки, хотя у некоторых пациентов встречаются такие патологические феномены, как макула с видом «красной вишневой косточки», периферическая нейропатия [1, 2, 10, 11].

Н. Pavlů-Pereira и соавт. (2005) предположили, что между невровисцеральной (тип А) и чисто висцеральной (тип В) формами БНП существует фенотипический континуум, а промежуточный тип болезни сочетает в себе клинические проявления БНП типов А и В [17]. БНП типа С может дебютировать в любом возрасте: известны случаи появления симптомов заболевания в грудном возрасте, в различные периоды детства, а также по достижении совершеннолетия (0–55 лет). Тем не менее дебют заболевания обычно наблюдается в среднем (3–8 лет) и позднем (10–15 лет) детском возрасте. Классическими неврологическими проявлениями БНП типа С считаются вертикальный надъядерный паралич взора, дисфагия, дизартрия и атаксия. Кроме того, отмечается прогрессирующая когнитивная дисфункция, приводящая к развитию деменции. Аккумуляция липидов в печени и селезенке приводит к развитию гепатоспленомегалии, более выраженной в раннем детском возрасте. У новорожденных может отмечаться холестаза. Клинические проявления подтипов С1 и С2 практически не различаются [1, 2, 10, 11].

Как правило, на протяжении первых лет жизни дети с БНП типа С развиваются нормально, но в дальнейшем у них появляются признаки прогрессиру-

ющего нейродегенеративного процесса [1].

М. Stampfer и соавт. (2013) считают когнитивный дефицит и координаторные нарушения ранними индикаторами БНП типа С [18].

М.С. Patterson и соавт. (2013), основываясь на данных международных регистров пациентов, дали подробную характеристику БНП типа С [19].

Диагностика

Сегодня существует множество лабораторных тестов, позволяющих выявить БНП в различных клинических ситуациях [1, 2, 10]. Так, разработан метод антенатального определения активности кислой сфингомиелиназы в культуре амниоцитов, а также в ворсинках хориона. Еще один доступный метод диагностики заболевания – молекулярный анализ ДНК в фетальных клетках. При БНП типа С (С1 и С2) определяют мутантные гены в пуповинной крови плода.

К диагностическим признакам БНП типа А, помимо снижения активности сфингомиелиназы в лейкоцитах крови и культуре фибробластов кожи, относятся повышение активности печеночных ферментов и гиперлипидемия, а также наличие клеток Ниманна – Пика (пенистых клеток) в лейкоцитах периферической крови и биоптатах костного мозга. При выполнении электронной микроскопии в цитоплазме клеток Ниманна – Пика обнаруживают полиморфные мембранозные структуры (состоящие из гранулярных телец). По результатам анализа крови отмечается анемия умеренной выраженности и тромбоцитопения, магнитно-резонансной томографии (МРТ) – снижение общей массы мозга, атрофия белого вещества больших полушарий, умеренная вентрикуломегалия, признаки демиелинизации в затылочных долях. В отдельных случаях у пациентов при выполнении электромиографии регистрируют снижение скорости проведения импульса по периферическим нервам [1, 2, 10, 11].



При БНП типа В наблюдаются лабораторно-инструментальные изменения, аналогичные описанным выше, а рентгенологическое исследование органов грудной клетки позволяет выявить в легких множественные очаги инфильтрации. Окончательный диагноз БНП типа В ставят после обнаружения в костном мозге специфических клеток Ниманна – Пика. Последние также характерны для БНП типа С [1, 2, 10, 11].

Традиционные методы диагностики БНП типа С включают гистопатологический анализ аспирата костного мозга, исследование биоптата печени и кожи, флуоресцентную и электронную микроскопию, а также исследование эстерификации холестерина. В последнее время все чаще для скрининга используется тест на определение оксистерола в плазме крови. Данный метаболит является продуктом окисления холестерина и специфичным маркером БНП типа С. Как указывают К. МакКау Bounford и Р. Gissen (2014), новые методы диагностики с использованием масс-спектрологии для определения продуктов метаболизма холестерина в ближайшем будущем станут рутинными тестами при БНП типа С [20].

При БНП типа С диагноз подтверждается в случае выявления характерной мутации или специфического окрашивания культуры фибробластов. В биоптатах различных локусов (печень, селезенка, костный мозг, почки, лимфатические узлы, легкие, гладкая мускулатура, миндалины) обнаруживаются пенистые клетки с липидными ШИК-положительными включениями. Электронная микроскопия позволяет выявить в нейронах концентрические пластинчатые тела, данные визуализации (МРТ головного мозга) – симметричную атрофию коры, мозжечка, гипоплазию мозолистого тела [1, 2, 10, 11].

В качестве диагностических биомаркеров БНП типа С1 С.V. Cluzeau и соавт. (2012) предложили использовать наличие двух белковых субстанций (галектин-3 и катепсин),

которые определяются в сыворотке крови [21].

В.П. Зыков (2007) среди изменений, отмеченных в ходе электроэнцефалограммы и характерных для БНП типов А и С, назвал задержку формирования биоэлектрической активности мозга, доминирование медленноволновой активности дельта- и тета-диапазона частотой 1,5–3 Гц и 4–6 Гц амплитудой 120–200 мкВ, редукцию альфа-ритма, регистрацию острых волн, пиков и локальных или генерализованных эпилептических комплексов, пик-волну частотой 1,5–3 Гц [2].

М.С. Patterson и соавт. (2012) отметили, что показатели рутинных лабораторных тестов, включая стандартный метаболический скрининг, биохимический анализ крови и исследование несвязанного билирубина, у пациентов с БНП типа С обычно не отклоняются от нормы. В то же время у таких больных отмечается снижение в плазме холестерина низкой и высокой плотности и повышение уровня триглицеридов. Авторы предположили, что уровень холестерина высокой плотности обратно коррелирует с тяжестью биохимического фенотипа [22].

Широкое распространение получила диагностическая шкала вероятности БНП типа С (шкала Вибурга). Индекс менее 40 баллов предполагает малую вероятность заболевания, от 40 до 69 баллов – вероятность заболевания, а выше 70 баллов – высокую вероятность [8, 23].

Прогноз при БНП

К сожалению, прогноз при БНП типа А неблагоприятный. Летальный исход наступает в возрасте трех-четырёх лет, нередко – на первом году жизни [24].

БНП типа В характеризуется более благоприятным прогнозом, поздними сроками манифестации и хроническим течением в отсутствие неврологической симптоматики, меньшей степенью гепатоспленомегалии [24].

При БНП типа С без специфической терапии прогноз неблагоприятный: пациенты умирают преждевременно, чаще между 10 и 25 годами [24].

Лечение

Специфическая терапия БНП типа А пока не разработана, проводится только симптоматическая [1, 2, 10, 11]. Трансплантация костного мозга, как и ортотопическая трансплантация печени, при этом типе неэффективна [25].

При БНП типа В у совершеннолетних пациентов врачебная тактика направлена на снижение уровня холестерина до нормальных значений (применяются статины). В ряде случаев пациентам требуется трансплантация костного мозга [1, 2, 10, 11].

Попытки трансплантации амниоцитов с терапевтической целью оказались безуспешными. Имеются единичные сообщения о трансплантации солидных органов [1]. Недавно в США были завершены исследования фазы I по заместительной энзимотерапии БНП типа В. Запланированы дальнейшие исследования ее эффективности [1]. До недавнего времени методов лечения БНП типа С не существовало. Однако с появлением препарата миглустат ситуация изменилась. В январе 2009 г. фармакологическая компания Actelion Pharmaceuticals (Швейцария) сообщила, что миглустат (Завеска®) получил одобрение в странах Европейского союза для лечения прогрессирующих неврологических проявлений у детей и взрослых с БНП типа С. В том же году препарат, производимый Altas Pharma Services (Великобритания), был зарегистрирован в качестве лекарственного средства в России (№ ЛСР-008892/09, 2009-11-05).

Препарат Завеска®, являющийся ингибитором глюкозилцерамидсинтазы, предназначен для лечения лизосомальных болезней накопления (включая болезнь Гоше типа 1, БНП типа С и др.). Детям от четырех до 11 лет доза препарата подбирается исходя из площади поверхности тела (> 1,25 м² – 200 мг три раза в день, > 0,88–1,25 м² – 200 мг два раза в день, > 0,73–0,88 м² – 100 мг три раза в день, > 0,47–0,73 м² – 100 мг два раза в день, ≤ 0,47 м² – 100 мг один раз в день), пациентам старше 12 лет – 200 мг три раза в день.

недидиа



В ходе рандомизированного контролируемого исследования была доказана эффективность миглустата в лечении БНП типа С. У пациентов, принимавших миглустат, отмечались улучшение неврологической симптоматики и замедление/стабилизация заболевания [26].

В. Нерон и соавт. (2012) представили данные о применении препарата миглустат при БНП типа С у французской когорты детей (20 пациентов с ранней инфантильной, поздней инфантильной и ювенильной формами дебюта болезни), указав, что лечение способно улучшить или стабилизировать неврологические проявления

заболевания при всех формах дебюта [27].

В последние годы появился еще один метод терапии БНП типа С – препарат 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина (парентеральная форма) [28]. В настоящее время этот метод проходит фазу клинических испытаний [29].

Н. Ripalia и соавт. (2011) [30], а также Р. Helquist и соавт. (2013) [31] предположили, что ингибиторы гистон-деацетилаз (например, вориностат – препарат для лечения кожной Т-клеточной лимфомы) могут применяться в паллиативном лечении БНП типа С (для замедления прогрессирования заболевания и сниже-

ния аккумуляции холестерина в фибробластах).

Заключение

За 100 лет, прошедших с момента первого описания БНП, появились новые методы диагностики и лечения этой группы заболеваний. В России выработан мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с БНП, о чем свидетельствуют многочисленные публикации [32–42]. И самое главное – появился современный способ фармакологического лечения БНП типа С (препарат миглустат), что коренным образом меняет прогноз и улучшает качество жизни пациентов. *

Литература

1. *McGovern M.M., Desnick R.J.* Lipidoses (Lysosomal Storage Diseases) // R.M. Kliegman, B.F. Stanton, N.F. Schor et al. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011.
2. *Зыков В.П.* Диагностика и лечение наследственных заболеваний нервной системы у детей: руководство для врачей. М.: Триада-Х, 2007.
3. *Niemann A.* Ein unbekanntes krankheitsbild // Jahrbuch für kinderheilkunde. Berlin: Neue Folge, 1914.
4. *Pick L.* Der morbus gaucher und die ihm ähnlichen krankheiten (die lipoidzellige splenohepatomegalie typus Niemann und die diabetische lipoidzellenhupoplasie der milz) // Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde. 1926. Vol. 29. P. 519–627.
5. *Alexander W.S.* Niemann-Pick disease; report of a case showing calcification in the adrenal glands // N. Z. Med. J. 1946. Vol. 45. P. 43–45.
6. *Terry R.D., Sperry W.M., Brodoff B.* Adult lipodosis resembling Niemann-Pick's disease // Adult lipodosis resembling Niemann-Pick's disease // Am. J. Pathol. 1954. Vol. 30. № 2. P. 263–285.
7. *Brady R.O., Kanfer J.N., Mock M.B., Fredrickson D.S.* The metabolism of sphingomyelin. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Niemann-Pick disease // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1966. Vol. 55. № 2. P. 366–369.
8. *Vanier M.T.* Niemann-Pick disease type C // Orphanet J. Rare Dis. 2010. Vol. 5. № 16.
9. *Schneider E.L., Pentchev P.G., Hibbert S.R.* A new form of Niemann-Pick disease characterised by temperature-labile sphingomyelinase // J. Med. Genet. 1978. Vol. 15. № 5. P. 370–374.
10. *Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Новиков П.В.* Болезни накопления и болезни клеточных органелл // П.В. Новиков. Врожденные и наследственные заболевания. М.: Династия. 2007.
11. *Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С.* Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. М.: Литтерра, 2011.
12. *Galehdari H., Tangestani R., Ghasemian S.* New single nucleotide deletion in the SMPD1 gene causes Niemann-Pick disease type A in a child from Southwest Iran: a case report // Iran J. Pediatr. 2013. Vol. 23. № 2. P. 233–236.
13. *Hua R., Wu H., Cui Z. et al.* A novel SMPD1 mutation in two Chinese sibling patients with type B Niemann-Pick disease // Chin. Med. J. (Engl.). 2012. Vol. 125. № 8. P. 1511–1512.
14. *Osaki R., Imaeda H., Takahashi K. et al.* Polymorphisms of the Niemann-Pick C1-like 1 gene in a Japanese population // Biomed. Rep. 2013. Vol. 1. № 1. P. 156–160.
15. *Vázquez M.C., Balboa E., Alvarez A.R., Zanlugo S.* Oxidative stress: a pathogenic mechanism for Niemann-Pick type C disease // Oxid. Med. Cell. Longev. 2012.
16. *Vykuntaraju K.N., Lokanatha H., Shivananda.* Niemann-Pick disease type A presenting as unilateral tremors // Indian Pediatr. 2012. Vol. 49. № 11. P. 919–920.
17. *Pavlů-Pereira H., Asfaw B., Poupctova H. et al.* Acid sphingomyelinase deficiency. Phenotype variability with prevalence of intermediate phenotype in a series of twenty-five Czech and Slovak patients. A multi-approach study // J. Inher. Metab. Dis. 2005. Vol. 28. № 2. P. 203–227.
18. *Stampfer M., Theiss S., Amraoui Y. et al.* Niemann-Pick disease type C clinical database: cognitive and coordination deficits are early disease indicators // Orphanet J. Rare Dis. 2013. Vol. 8. № 35.
19. *Patterson M.C., Mengel E., Wijburg F.A. et al.* Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry // Orphanet J. Rare Dis. 2013. Vol. 8. № 12.
20. *McKay Bounford K., Gissen P.* Genetic and laboratory diagnostic approach in Niemann Pick disease type C // J. Neurol. 2014. Vol. 261. Suppl. 2. P. S569–S575.
21. *Cluzeau C.V., Watkins-Chow D.E., Fu R. et al.* Microarray expression analysis and identification of serum biomarkers for Niemann-Pick disease, type C1 // Hum. Mol. Genet. 2012. Vol. 21. № 16. P. 3632–3646.



22. Patterson M.C., Hendrikcz C.J., Walterfang M. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update // *Mol. Genet. Metab.* 2012. Vol. 106. № 3. P. 330–344.
23. Ключников С.А. Алгоритм диагностики болезни Ниманна-Пика, тип С // *Нервные болезни.* 2012. № 4. С. 8–12.
24. Болезнь Ниманна-Пика (Niemann-Pick disease) // *Атлас редких болезней / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой.* М.: ПедиатрЪ, 2013.
25. Mendes M.S., Portela F.X., Reis R.C. et al. Liver transplantation in a patient with Niemann-Pick disease and pulmonary involvement // *J. Bras. Pneumol.* 2012. Vol. 38. № 2. P. 269–271.
26. Patterson M.C., Vecchio D., Prady H. et al. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study // *Lancet Neurol.* 2007. Vol. 6. № 9. P. 765–772.
27. Héron B., Valayannopoulos V., Baruteau J. et al. Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann-Pick disease type C // *Orphanet J. Rare Dis.* 2012. Vol. 7. P. 36.
28. Peake K.B., Vance J.E. Normalization of cholesterol homeostasis by 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin in neurons and glia from Niemann-Pick C1 (NPC1)-deficient mice // *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287. № 12. P. 9290–9298.
29. Liu B. Therapeutic potential of cyclodextrins in the treatment of Niemann-Pick type C disease // *Clin. Lipidol.* 2012. Vol. 7. № 3. P. 289–301.
30. Pipalia N.H., Cosner C.C., Huang A. et al. Histone deacetylase inhibitor treatment dramatically reduces cholesterol accumulation in Niemann-Pick type C1 mutant human fibroblasts // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108. № 14. P. 5620–5625.
31. Helquist P., Maxfield F.R., Wiech N.L. et al. Treatment of Niemann-Pick type C disease by histone deacetylase inhibitors // *Neurotherapeutics.* 2013. Vol. 10. № 4. P. 688–697.
32. Семячкина А.Н., Букина Т.М., Курбатов М.Б. и др. Болезнь Ниманна-Пика типа А у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2008. № 4. С. 52–57.
33. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Букина Т.М. и др. Болезнь Ниманна-Пика, тип С (ювенильный дистонический липидоз) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2008. № 5. С. 76–79.
34. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Букина Т.М. и др. Болезнь Ниманна-Пика тип С. Клинические примеры // *Педиатрическая фармакология.* 2010. Т. 7. № 5. С. 48–53.
35. Высоцкая Л.М., О-Жи-Хо Е.А., Мазурина Е.М. Болезнь Ниманна-Пика тип С глазами матери, медицинской сестры, врача // *Педиатрическая фармакология.* 2010. Т. 7. № 2. С. 149–150.
36. Намазова-Баранова Л.С., Высоцкая Л.М., Мамедъяров А.М. и др. Болезни Ниманна-Пика тип С – путь к эффективной терапии через своевременную диагностику // *Педиатрическая фармакология.* 2011. Т. 8. № 6. С. 114–118.
37. Руденская Г.Е., Букина Т.М., Захарова Е.Ю. Болезнь Ниманна-Пика, тип С: взрослая форма с преобладанием психических расстройств // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011. № 7. С. 71–75.
38. Захарова Е.Ю., Михайлова С.В., Прошлякова Т.Ю., Руденская Г.Е. Клинико-генетические особенности болезни Ниманна-Пика, тип С // *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2012. № 12. С. 60–65.
39. Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К. и др. Рекомендации по диагностике и тактике ведения болезни Ниманна-Пика тип С // *Педиатрическая фармакология.* 2012. Т. 9. № 6. С. 61–70.
40. Ключников С.А., Смирнов О.Р., Захарова Е.Ю. Случай болезни Ниманна-Пика типа С // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013. № 4. С. 43–48.
41. Намазова-Баранова Л.С. Комментарий к статье «Рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна-Пика типа С» // *Педиатрическая фармакология.* 2010. Т. 7. № 1. С. 16–24.
42. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна – Пика тип С. М., 2013.

100 Years of Niemann-Pick Disease: What's New?

L.M. Kuzenkova^{1,2}, L.S. Namazova-Baranova^{1,2,3}, V.M. Studenikin^{1,3}, A.K. Gevorkyan¹, N.D. Vashakmadze^{1,3}, A.M. Mamedyarov¹, T.V. Podkletnova¹

¹ Scientific Center of Children's Health under the Russian Academy of Medical Sciences

² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

³ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Contact person: Vladimir Mitrofanovich Studenikin, studenikin@nczd.ru

The article focuses on etiology, pathogenesis, classification, genetic and clinical peculiarities of Niemann-Pick disease types A, B and C, as well as contemporary approaches to its diagnostics and treatment. Special attention is attributed to miglustat (Zavesca®) drug in therapy for Niemann-Pick type C disease in pediatric patients.

Key words: Niemann-Pick disease, lysosomal diseases, lipid storage disorders, sphingomyelinase, miglustat, Zavesca

педиатрия



Болезнь Фабри у детей и подростков

Т.В. Подклетнова

Адрес для переписки: Татьяна Владимировна Подклетнова, tvp80@mail.ru

Данная статья представляет собой обзор отечественных и зарубежных публикаций, посвященных болезни Фабри. Целью обзора является стремление повысить информированность врачей всех специальностей об этом заболевании. Ранняя диагностика и своевременное начало эффективного лечения – две составляющие, позволяющие улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность у многих пациентов с болезнью Фабри.

Ключевые слова: болезнь Фабри, ангиокератомы, альфа-галактозидаза А, агалсидаза альфа, Реплагал

Актуальность

В последние десятилетия благодаря появившейся возможности значительно повлиять на течение и прогноз болезни Фабри интерес к ней возрос.

С болезнью Фабри был связан ряд заблуждений. Например, долгое время данное заболевание считалось полиорганной патологией. Сегодня известно, что болезнь Фабри может протекать с поражением как нескольких, так и одной системы (сердечно-сосудистой, мочевыделительной, нервной) [1]. Ранее полагали, что из-за рецессивного X-сцепленного наследования большинство пациентов с болезнью Фабри – представители мужского пола, а клинические проявления у женщин и девочек либо минимальны,

либо отсутствуют. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что клиническая картина у женщин, страдающих этой патологией, может быть такой же яркой, как у мужчин. В прошлом болезнь Фабри описывали как заболевание, дебютирующее на втором-третьем десятилетии жизни. Сейчас установлено, что клинические проявления болезни могут возникать в первые годы жизни, а накопление патологического субстрата в клетках организма, приводящее к развитию симптомов, начинается во внутриутробном периоде развития [2]. Болезнь Фабри по-прежнему относят к редким генетическим заболеваниям, поскольку ее распространенность, по данным международных исследова-

ний, колеблется от 1:117 000 до 1:476 000 живых новорожденных [3, 4]. Между тем, как показали результаты массового скрининга новорожденных, проведенного в Италии, частота заболевания намного выше – 1:3100 детей [5]. Таким образом, редкость данного заболевания вызывает сомнение, а низкая выявляемость скорее всего обусловлена полиморфной клинической картиной, неспецифичностью многих ранних симптомов (микропротеинурия, боль в конечностях, животе, аритмия) и недостаточной осведомленностью медицинской общественности о данной проблеме.

С 2001 г. в мировой медицинской практике при болезни Фабри используют специфическую патогенетическую ферментозаместительную терапию, позволяющую при ранней диагностике и своевременном начале лечения повлиять на течение этого тяжелого, неуклонно прогрессирующего заболевания.

Определение и терминология

Болезнь Фабри – тяжелое, прогрессирующее наследственное заболевание, относящееся к лизосомным болезням накопления, связанное с нарушениями метаболизма сфинголипидов, являющееся одной из форм сфинголипидозов.



Впервые болезнь Фабри была описана в 1898 г. двумя дерматологами независимо друг от друга – Джоном Фабри (J. Fabry) из Германии и Вильямом Андерсоном (W. Anderson) из Англии. Существует и другое, менее распространенное название заболевания – болезнь Андерсона – Фабри.

Этиология и патогенез

В основе патогенеза лежат мутации в гене GLA, который кодирует фермент альфа-галактозидазу А. Ген картирован на длинном плече X-хромосомы (участок Xq22), то есть тип наследования болезни – X-сцепленный. Именно поэтому чаще болеют мальчики и мужчины. Интересно, что женщины – носительницы мутантного гена могут иметь клиническую картину заболевания, иногда не менее тяжелую, чем у гомозиготных мужчин. Не исключено, что эта особенность болезни Фабри связана с феноменом инактивации здоровой X-хромосомы, описанным M.F. Lyon [6].

Ген GLA состоит из семи экзонов, распределенных более чем по 12 парам нуклеотидов. Дефекты гена GLA чрезвычайно разнообразны. Описано свыше 400 мутаций. Большинство из них семейные. Чаще встречаются миссенс- и нонсенс-мутации. Более протяженные делеции и инсерции обнаруживаются реже [7].

Недостаточность лизосомального фермента альфа-галактозидазы А, кодируемого геном GLA, вызывает аккумуляцию нейтральных сфинголипидов с терминальными остатками альфа-галактозила в лизосомах разных тканей человеческого организма и физиологических жидкостях. Основным аккумуляруемым сфинголипидом является глоботриозилцерамид (Gb3) (другое название – церамидтригексотид). В организме здорового человека глоботриозилцерамид, являющийся одним из продуктов распада стареющих эритроцитов, расщепляется альфа-галактозидазой А на лактозу и лактазилцерамид. У пациента с болезнью Фабри Gb3 накапливается в эндотелиальных,

периваскулярных и гладкомышечных клетках кровеносных сосудов, ганглиоцитах вегетативной нервной системы, эпителиальных клетках почечных клубочков и канальцев, кардиомиоцитах, а также в роговице, гистиоцитарных и ретикулярных клетках соединительной ткани, что приводит к нарушениям функций сердечно-сосудистой системы, почек, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, кожи, органов зрения и слуха.

Изучение гено-фенотипических корреляций сопряжено с рядом трудностей – низкой частотой выявления заболевания, семейным характером большинства мутаций. На данный момент существует гипотеза о том, что помимо специфики отдельных мутаций на формирование фенотипа влияют другие гены. Это предположение связано с тем, что полиморфность клинической картины с наличием как тяжелых, так и мягких фенотипов имеет место даже у членов одной семьи [8, 9].

Клинические проявления и симптомы

Первые клинические проявления болезни Фабри обычно возникают в подростковом и юношеском возрасте. Правда, в ряде случаев признаки заболевания могут дебютировать в три-четыре года или не проявиться до третьего десятилетия жизни. Изначально в качестве классического варианта болезни Фабри рассматривалось мультисистемное поражение у пациентов мужского пола. Впоследствии были описаны такие атипичные моносистемные варианты, как кардиологический, ренальный и промежуточный (в зависимости от преимущественного поражения определенной системы) [10–12], а также установлен факт наличия мульти- и моносистемного поражения у девочек и женщин [13–15].

Невропатическая боль, или акропарестезии, наиболее часто является первым симптомом заболевания и отмечается у 60–80% детей с классической болезнью

Изначально в качестве классического варианта болезни Фабри рассматривалось мультисистемное поражение у пациентов мужского пола. Впоследствии были описаны такие атипичные моносистемные варианты, как кардиологический, ренальный и промежуточный, а также установлен факт наличия мульти- и моносистемного поражения у девочек и женщин

Фабри [16, 17]. Акропарестезии – это длительные, интенсивные жгучие, колющие, изнуряющие боли, возникающие в дистальных отделах конечностей. В зависимости от длительности и интенсивности различают хроническую невропатическую боль средней интенсивности, присутствующую практически постоянно, и эпизодическую (кризы Фабри). Кризы продолжаются от нескольких часов до нескольких суток и характеризуются высокой интенсивностью боли. Больные часто описывают ее как невыносимую. Триггерными факторами, которые усиливают хронические боли и способны спровоцировать болевой криз, служат физическая нагрузка, усталость, стресс, гипертермия, пребывание в душном помещении, перемена погоды [18]. Для пациента мучительны не только характер боли, ее интенсивность и длительность, но и минимальная реакция на методы обезболивания. Это существенным образом воздействует на качество жизни пациента, его психоэмоциональную сферу. Частые состояния, сопутствующие хронической невропатической боли, – снижение фона настроения, уныние, депрессия, низкая мотивация к жизни вплоть до попыток суицида.

Точный механизм развития невропатической боли не ясен. Предполагают, что она обусловлена отложением патологического субстрата в аксонах нервов,



Поражение почек – наиболее серьезное проявление болезни Фабри. Одним из первых признаков дисфункции почек, как правило имеющей место у детей и подростков с болезнью Фабри, является микропротеинурия и микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой от 30 до 300 мг/сут)

симпатических ганглиях, задних корешках спинного мозга и *vasa nervorum* [19]. В ряде случаев с возрастом у пациентов с болезнью Фабри нарушается тактильная, температурная и болевая чувствительность, что приводит к уменьшению интенсивности невропатической боли [20]. Однако большинство пациентов испытывают боль в течение всей жизни. Частым симптомом болезни является ангидроз и гипогидроз (отсутствие потоотделения). Реже встречается гипергидроз (избыточное потоотделение). Снижение потоотделения часто сопровождается невропатическую боль и становится еще одной причиной плохой переносимости жаркой погоды, душных помещений и физических нагрузок вплоть до развития липотимических, обморочных состояний. Нарушение потоотделения связано с отложением сфинголипидов в тканях потовых желез, кровоснабжающих их сосудов, а также периферического звена вегетативной нервной системы. Ангидроз/гипогидроз особенно характерен для детей и подростков. Данные электронной микроскопии показывают у них выраженную дегенерацию секреторных и миоэпителиальных клеток потовых желез [1, 21–23].

Другие неврологические проявления болезни Фабри – цереброваскулярные нарушения, сопровождающиеся повышенным риском инсульта. Однако в детской по-

пуляции эти клинические симптомы редки. У ряда пациентов отмечаются проходящие нарушения мозгового кровообращения с 12 лет [24]. В ходе исследования «Инсульт у молодых пациентов с болезнью Фабри», проведенного в 15 европейских странах, были обследованы 5023 пациента с ишемическим и геморрагическим инсультом, а также транзиторными ишемическими атаками. Диагноз болезни Фабри был достоверно установлен у 27 (0,5%) больных [25].

Поражение почек – наиболее серьезное проявление болезни Фабри. Одним из первых признаков дисфункции почек, как правило имеющей место у детей и подростков с болезнью Фабри, является микропротеинурия и микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой от 30 до 300 мг/сут). В силу неспецифичности и непостоянства этому симптому часто не придают особого значения, что чревато поздней постановкой диагноза. По мере прогрессирования заболевания и постепенного накопления Gb3 в клубочках и канальцах снижается фильтрационная и концентрационная способность почек. Впоследствии формируется хроническая почечная недостаточность, требующая использования гемодиализа и являющаяся наиболее частой причиной летального исхода при этой патологии [26, 27].

Симптомы поражения сердечно-сосудистой системы при болезни Фабри могут проявляться в виде нарушений ритма сердца (суправентрикулярная тахикардия, желудочковая экстрасистолия), повышения артериального давления, гипертрофической кардиомиопатии, сердечной недостаточности. Причиной кардиологических проявлений болезни становится накопление сфинголипидов практически во всех структурах сердца: эндокарде, миокарде, проводящей системе, крупных и мелких коронарных сосудах, вегетативной нервной системе, регулирующей сердечный ритм. Поражение сердца проявляется различными симптомами. В под-

ростковом возрасте у больных отмечаются периодические подъемы артериального давления, как правило, бессимптомные варианты аритмий, зарегистрированные на электрокардиограмме. В более старшем возрасте пациенты могут предъявлять жалобы на боли в области сердца, сердцебиение, головокружение, диспноэ, синкопальные состояния. Кардиологические осложнения – еще одна причина сокращения продолжительности жизни и раннего летального исхода пациентов с болезнью Фабри [28, 29].

Типичные кожные проявления болезни Фабри – ангиокератомы могут наблюдаться у пациентов в раннем детском возрасте. Ангиокератомы представляют собой мелкие, выступающие над поверхностью кожи безболезненные ангиомы темно-красного цвета. Первые элементы часто появляются в подростковом возрасте, в большинстве случаев бывают единичными и могут иметь нетипичную локализацию (уши, грудная клетка). У взрослых пациентов они носят диффузный характер, могут сливаться, но обычно преобладают в области бедер, пупка, ягодиц, нижней части живота и промежности. Локализация ангиокератом на слизистых оболочках полости рта, конъюнктив, верхних дыхательных путей встречается редко. Среди других кожных проявлений отмечаются лимфедема нижних конечностей, изменения плотности волос на теле.

Поражение органа зрения у пациентов с болезнью Фабри имеет ряд специфических особенностей, что позволяет при их обнаружении предположить наличие этого заболевания. Наиболее характерно «мутовчатое» помутнение роговицы (так называемая вортексная кератопатия, или *cornea verticillata*) – изменение в роговице, напоминающее пучок листьев или лепестков на конце стебля и, как правило, не приводящее к нарушениям зрения. Другим патогномичным симптомом является помутнение хрусталика в виде радиальной задней субкап-



сулярной катаракты – катаракты Фабри и двусторонней передней капсулярной и подкапсулярной катаракты. Другие проявления нарушений со стороны органа зрения – конъюнктивальные аневризмы, отек зрительной сетчатки и/или диска зрительного нерва, атрофия зрительного нерва, а также расширение ретинальных сосудов. У больных может усиливаться извитость сосудов конъюнктивы (особенно по заднему полюсу) [21–23]. S. Pitz и соавт. (2009) описали при болезни Фабри случаи оптического неврита, проявляющегося нарушениями полей зрения с формированием центральных скотом [30]. Нарушение слуха – одно из типичных проявлений болезни Фабри. У взрослых пациентов в большинстве случаев формируется нейросенсорная тугоухость. К более ранним симптомам, возникающим в детском и подростковом возрасте, относятся шум (звон) в ушах (одно- или двусторонний) и головокружение. Гастроэнтерологические проявления болезни могут быть одним из дебютных симптомов заболевания, но в силу малой специфичности служат косвенными маркерами болезни Фабри в сочетании с другими более типичными симптомами. Часто наблюдаются схваткообразные боли в животе, вздутие живота, неустойчивый стул, тошнота, рвота, снижение аппетита и дефицит веса [31]. К более редким и менее специфичным симптомам заболевания относятся особенности внешности (изменения по типу акромегалии), нарушения дыхания, анемия, скелетные аномалии (деформация дистальных отделов межфаланговых суставов пальцев рук с нарушением их подвижности, утолщение концевых фаланг пальцев по типу барабанных палочек), остеопения, остеопороз, трещины и эритематозные изменения грибовидных сосочков на дорзальной поверхности языка, глоссит, гранулематозный хейлит, гипотиреоз, задержка полового развития, приапизм и др. При болезни Фабри примерно в два раза чаще

обычного встречаются кисты и псевдокисты максиллярных синусов [21–23].

Диагностика

Диагноз болезни Фабри обычно устанавливается на основании типичной симптоматики и/или отягощенного генеалогического анамнеза, а также данных объективных лабораторных методов диагностики. Представителям мужского пола диагноз может быть подтвержден при выявлении пониженной активности альфа-галактозидазы А в крови (лейкоциты), материале биопсии почек, культуре кожных фибробластов или других биологических средах. Следует помнить, что уровень альфа-галактозидазы А в крови у девочек и женщин неинформативен, поскольку из-за процессов инактивации X-хромосомы у представительниц женского пола уровень фермента может быть резко сниженным или нормальным даже при наличии клинических проявлений болезни Фабри [32]. Наиболее точными диагностическими методами для них являются молекулярно-генетический анализ и обнаружение специфических (патогенетических) мутаций в гене GLA.

При наличии семейных анамнестических данных о болезни Фабри используют методы ее пренатальной диагностики – исследование ворсин хориона и/или культуры клеток амниотической жидкости на 9–11-й неделе беременности с последующим изучением активности альфа-галактозидазы А и проведением ДНК-анализа [33].

Дифференциальная диагностика

Болевой синдром при болезни Фабри необходимо дифференцировать от ревматоидного артрита, ревматизма, системной красной волчанки, болезни Рейно, фибромиалгии. В детском и подростковом возрасте его также следует отличать от так называемых болей роста [1].

Диффузную ангиокератому туловища при болезни Фабри дифференцируют от схожих высыпаний при GM1-ганглиозидозе, гликопротеинозах (аспартин-

ггликозаминурия, фукозидоз, бета-маннозидоз, сиалидоз типа II), а также от петехиальной сыпи при инфекционных заболеваниях, геморрагической телеангиоэктазии Рандю – Ослера – Вебера, ангиокератомы Мибелли, множественных дефицитов ферментов (галактозиалидоз, болезнь Канзаки) [1, 21, 22].

Гастроэнтерологические проявления болезни Фабри могут напоминать обострения гастрита, синдром раздраженного кишечника [34]. Вортесная кератопатия может иметь схожую картину поражения роговицы с изменениями вследствие отложения в ней некоторых лекарственных препаратов (амиодарон и др.).

Прогноз

Прогноз болезни Фабри для выздоровления неблагоприятный. Прогноз для жизни во многом зависит от своевременности верификации диагноза и назначения соответствующего лечения [35]. По данным S. Waldek и соавт. (2009), предполагаемая продолжительность жизни при болезни Фабри у мужчин составляет 40–60 лет, у женщин – 40–70 лет [36].

Поскольку ферментозаместительная применяется не так давно, данные о продолжительности жизни пациентов, страдающих болезнью Фабри, на фоне лечения пока отсутствуют. Однако есть основания полагать, что своевременно начатая терапия позволяет улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных этим заболеванием.

Лечение

На данном этапе развития медицины ферментозаместительная терапия – наиболее эффективный метод лечения болезни Фабри, позволяющий нормализовать метаболические нарушения и замедлить прогрессирование болезни. Своевременно начатая патогенетическая терапия позволяет значительно снизить интенсивность невропатической боли вплоть до ее полного исчезновения [37], улучшить слух [38], положитель-

невропатическая



Существуют два ферментозаместительных препарата для лечения болезни Фабри: Реплагал® (агалсидаза альфа), полученный с использованием культивированных фибробластов кожи человека и зарегистрированный для использования в дозе 0,2 мг/кг один раз в две недели, и Фабразим® (агалсидаза бета), произведенный с помощью технологии рекомбинантной ДНК на клетках китайского хомячка и зарегистрированный для использования в дозе 1,0 мг/кг один раз в две недели

но влияет на состояние почек [39, 40], сердечно-сосудистой системы [41, 42], купирует гастроинтестинальные проявления болезни [34]. В настоящее время существуют два ферментозаместительных препарата для лечения болезни Фабри: Реплагал® (агалсидаза альфа) (Shire, Cambridge, MA, USA), полученный с использованием культивированных фибробластов кожи человека и зарегистрированный для использования в дозе 0,2 мг/кг один раз в две недели, и Фабразим® (агалсидаза бета) (Genzyme Corp., Cambridge, MA, USA), произведенный с помощью технологии рекомбинантной ДНК на клетках китайского хомячка и зарегистрированный для использования в дозе 1,0 мг/кг один раз в две недели. Оба препарата зарегистрированы в России, предназначены для регулярного пожизненного внутривенного микроструйного введения. Безопасность и эффективность обоих ферментов подтверждена результатами ряда рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований [43–46].

А. Mehta и соавт. (2008) представили данные о сравнительной клинической эффективности препаратов агалсидазы альфа и бета, не обнаружив существенных различий [47].

Японские исследователи К. Tsuboi и Н. Yamamoto (2012) указали на отсутствие различий в состоянии пациентов с болезнью Фабри при переходе с терапии препаратом агалсидаза бета (Фабразим®) на терапию препаратом агалсидаза альфа (Реплагал®) по ряду базисных показателей (шкала боли, уровень гломерулярной фильтрации, индекс левого желудочка, показатели качества жизни) [48]. Практически аналогичные данные приводят А. Pisani и соавт. (2013) из Италии [49], а также А.С. Vedder и соавт. (2007) из Нидерландов [50]. Внедрение ферментозаместительной терапии стало прорывом в лечении болезни Фабри. Но сегодня имеется ряд нерешенных вопросов о ее применении в разных возрастных группах и женской популяции. В связи с тем что клинические симптомы заболевания иногда проявляются достаточно поздно, в мировом медицинском сообществе не существует единого мнения по поводу критериев инициации ферментозаместительной терапии. Данный вопрос остается дискуссионным. Он особенно актуален для женской и детской популяций. Рекомендации экспертов [51] сводятся к следующему.

Во-первых, взрослые представители мужского пола (старше 16 лет) нуждаются в ферментозаместительной терапии с момента постановки диагноза.

Во-вторых, мальчикам до семи лет терапия проводится при наличии клинических проявлений заболевания. В случае подтвержденного диагноза и в отсутствие симптомов лечение может быть начато в семь – десять лет [51].

В-третьих, представительницы женского пола любого возраста нуждаются в терапии при появлении клинической симптоматики заболевания.

О возможности и безопасности применения препарата Реплагал® в терапии детей в возрасте младше семи лет сообщается в работе U. Ramaswami и соавт. (2011), наблюдавших восемь пациентов (средний возраст $5,0 \pm 1,6$ года) с болезнью Фабри в течение 1,2–6,7 года (в среднем 4,2 года) [52].

Симптоматическая и паллиативная терапия при болезни Фабри

Симптоматическое лечение болевого синдрома при болезни Фабри используется в качестве дополнения к упомянутой выше ферментозаместительной терапии, которая способствует значительному уменьшению выраженности боли у пациентов, однако имеет отсроченный эффект. Как правило, уменьшение болевого синдрома отмечается после четырех – шести месяцев непрерывного патогенетического лечения. Симптоматическое лечение боли у пациентов с болезнью Фабри предполагает применение анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), местных анестетиков (пластырей с лидокаином) и антиконвульсантов [1, 22, 37]. С этой целью используются препараты прегабалин, габапентин, дифенилгидантоин, карбамазепин и др. Наркотических анальгетиков рекомендуется избегать. Для поддержания функций сердечно-сосудистой системы применяются антиаритмические и гипотензивные препараты, имплантация искусственных водителей ритма, коронарное шунтирование и даже пересадка сердца. При развитии у пациентов с болезнью Фабри почечной недостаточности возникает необходимость в проведении процедур гемодиализа и/или трансплантации почек [53].

В качестве профилактики инсультов и транзиторных ишемических атак могут применяться антитромбоцитарная терапия, антикоагулянты [54].

Из фармакологических препаратов в коррекции гастроинтестинальных симптомов при болезни Фабри, как правило, используются метоклопрамид и панкрелипаза (панкреатин) [55, 56].

Для коррекции нарушений слуха находят применение слуховые аппараты и мероприятия по ограничению так называемой шумовой травмы.

В паллиативном лечении ангиокератом применяются жидкий азот, электрокоагуляция, хирургичес-



кое удаление, а также различные варианты лазеротерапии [57].

Клинический случай

Пациент Л. 15 лет с болезнью Фабри наблюдается в Научном центре здоровья детей РАМН в течение полутора лет с момента постановки диагноза. У матери пациента беременность и роды данным ребенком протекали физиологически. Развитие мальчика до дебюта болезни соответствовало возрасту, он отлично учился в школе, занимался спортом.

Заболевание дебютировало, когда пациенту было десять лет (2009 г.). После физической нагрузки (занятия теннисом) у пациента Л. впервые появились боль и жжение в области стоп. После отдыха болевой синдром был купирован. Тем не менее с целью исключения травмы ребенка направили на консультацию к ортопеду. Ортопедическая патология была исключена. После возобновления занятий теннисом и/или другой физической нагрузки у мальчика вновь появлялась боль в нижних конечностях с подъемом температуры тела до фебрильных цифр. Боль носила жгучий характер, ее интенсивность варьировала от средней до выраженной. Иногда боль сопровождалась парестезиями. Боль, изначально локализованная на тыльной поверхности стоп, впоследствии переходила на верхние конечности – тыльную поверхность кистей рук. Указанные симптомы обычно купировались после сна и отдыха.

Ребенка проконсультировали специалисты (ревматолог, педиатр, невролог) различных профильных медицинских учреждений г. Москвы. Ревматологическая патология была исключена. Пациент наблюдался с диагнозами рецидивирующей вирусной инфекции и термоневроза. Терапия седативными и сосудистыми средствами не давала положительного эффекта.

В течение последующих двух лет боль в конечностях нарастала по частоте и интенсивности, купировалась только после приема

НПВП. Кратковременное облегчение приносило погружение ног и рук в холодную воду. С октября 2012 г. ребенок находился на ежедневном трехкратном приеме нимесулида. Это снижало интенсивность боли и облегчало состояние. При отмене препарата боль беспокоила мальчика постоянно, ее выраженность была интенсивной, периодически невыносимой. В связи с хроническим болевым синдромом ребенок прекратил занятия теннисом, перестал посещать школу. У него отмечались снижение фона настроения, повышенная тревожность, депрессивные проявления. Родители пациента повторно обратились к неврологу из Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы. Болевой синдром был интерпретирован как акропарестезии, вследствие чего возникло предположение о болезни Фабри. На основании снижения активности альфа-галактозидазы А в крови диагноз был подтвержден в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра Российской академии медицинских наук.

Таким образом, после появления у мальчика боли в кистях и стопах длительность диагностического поиска превысила три года (диагноз болезни Фабри установлен лишь по достижении ребенком возраста 13 лет 10 месяцев).

Молекулярно-генетическое исследование у пациента и его родственников проведено в лаборатории молекулярно-генетической диагностики Научного центра здоровья детей РАМН. У ребенка и его матери обнаружена мутация с. 1163T>A в экзоне 7 гена GLA.

Мальчику также провели комплексное клинично-инструментальное обследование. В ходе физикального осмотра выявлена единственная ангиокератома (1 × 1 мм) на левом плече. При офтальмоскопии обнаружены дистрофические изменения роговицы. В биохимическом анализе мочи однократно зарегистрирована микропротеинурия.

При проведении других лабораторно-инструментальных исследований (общий анализ крови и мочи, магнитно-резонансная томография головного мозга, эхокардиография, ультразвуковое исследование внутренних органов брюшной полости и почек, стимуляционная электронейромиография верхних и нижних конечностей) патологических изменений со стороны различных органов и систем у пациента не выявлено.

После обследования больному была назначена патогенетическая терапия – ферментозаместительный препарат агалсидаза альфа (Реплагал®). Препарат вводили внутривенно, медленно, в дозе 0,2 мг/кг/сут (один раз в две недели). В качестве средств симптоматической терапии на начальном этапе введения препарата агалсидаза альфа использовались прегабалин и НПВП.

На фоне ферментозаместительной терапии препаратом Реплагал® на протяжении двух лет у мальчика зарегистрировано значительное уменьшение выраженности болевого и гипертермического синдромов, что позволило существенно снизить дозу используемого НПВП (нимесулид), а затем полностью от него отказаться. Кроме того, у пациента значительно повысился фон настроения и снизился уровень тревожности. Мальчик возобновил обучение в массовой школе, что является важным фактором социальной адаптации.

При офтальмоскопии дистрофические изменения роговицы сохраняются, однако отрицательной динамики не наблюдается. Протеинурия больше не регистрируется.

Переносимость препарата была удовлетворительной, а нежелательных явлений, ассоциированных с его использованием, не зарегистрировано. В настоящее время состояние пациента удовлетворительное. Мальчик продолжает получать ферментозаместительную терапию препаратом агалсидаза альфа (Реплагал®). ❁

недуга



Литература

1. *Germain D.P.* Fabry disease // *Orphanet J. Rare Dis.* 2010. Vol. 5. № 30.
2. *Vedder A.C., Strijland A., vd Bergh Weerman M.A. et al.* Manifestations of Fabry disease in placental tissue // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2006. Vol. 29. № 1. P. 106–111.
3. *Poorthuis B.J., Wevers R.A., Kleijer W.J. et al.* The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands // *Hum. Genet.* 1999. Vol. 105. № 1–2. P. 151–156.
4. *Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F.* Prevalence of lysosomal storage disorders // *JAMA.* 1999. Vol. 281. № 3. P. 249–254.
5. *Spada M., Pagliardini S., Yasuda M. et al.* High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening // *Am. J. Hum. Genet.* 2006. Vol. 79. № 1. P. 31–40.
6. *Lyon M.F.* Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus L.*) // *Nature.* 1961. Vol. 22. № 190. P. 372–373.
7. *Eng C.M., Desnick R.J.* Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene // *Hum. Mutat.* 1994. Vol. 3. № 2. P. 103–111.
8. *Ashton-Prolla P., Tong B., Shabbeer J. et al.* Fabry disease: twenty-two novel mutations in the alpha-galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes // *J. Investig. Med.* 2000. Vol. 48. № 4. P. 227–235.
9. *Knol I.E., Ausems M.G., Lindhout D. et al.* Different phenotypic expression in relatives with fabry disease caused by a W226X mutation // *Am. J. Med. Genet.* 1999. Vol. 82. № 5. P. 436–439.
10. *Elleder M., Bradová V., Smid F. et al.* Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy // *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* 1990. Vol. 417. № 5. P. 449–455.
11. *Nakao S., Takenaka T., Maeda M. et al.* An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. № 5. P. 288–293.
12. *Nakao S., Kodama C., Takenaka T. et al.* Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a 'renal variant' phenotype // *Kidney Int.* 2003. Vol. 64. № 3. P. 801–807.
13. *Wilcox W.R., Oliveira J.P., Hopkin R.J. et al.* Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry // *Mol. Genet. Metab.* 2008. Vol. 93. № 2. P. 112–128.
14. *Maier E.M., Osterrieder S., Whybra C. et al.* Disease manifestations and X inactivation in heterozygous females with Fabry disease // *Acta Paediatr. Suppl.* 2006. Vol. 95. № 451. P. 30–38.
15. *Migeon B.R.* X inactivation, female mosaicism, and sex differences in renal diseases // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. № 11. P. 2052–2059.
16. *Hopkin R.J., Bissler J., Banikazemi M. et al.* Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry // *Pediatr. Res.* 2008. Vol. 64. № 5. P. 550–555.
17. *Hoffmann B., Beck M., Sunder-Plassmann G. et al.* Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy – a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey // *Clin. J. Pain.* 2007. Vol. 23. № 6. P. 535–542.
18. *Hilz M.J., Stemper B., Kolodny E.H.* Lower limb cold exposure induces pain and prolonged small fiber dysfunction in Fabry patients // *Pain.* 2000. Vol. 84. № 2–3. P. 361–365.
19. *Brokalaki E.I., Hentschke M., Grabbe S., Jansen T.* Fabry disease in a female patient due to a de novo point mutation at position 691 of exon 5 // *Eur. J. Med. Res.* 2006. Vol. 11. № 7. P. 306–308.
20. *Suzuki K., Miura N., Kitagawa W. et al.* Progressive renal failure despite long-term biweekly enzyme replacement therapy in a patient with Fabry disease secondary to a new α -galactosidase mutation of Leu311Arg (L311R) // *Clin. Exp. Nephrol.* 2011. Vol. 15. № 6. P. 916–920.
21. *Banerjee T.K.* Fabry disease with special reference to neurological manifestations // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2004. Vol. 8. № 6. P. 275–281.
22. *Sestito S., Ceravolo F., Concolino D.* Anderson-Fabry disease in children // *Curr. Pharm. Des.* 2013. Vol. 19. № 33. P. 6037–6045.
23. *Ramaswami U., Whybra C., Parini R. et al.* Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey // *Acta Paediatr.* 2006. Vol. 95. № 1. P. 86–92.
24. *Tuttolomondo A., Duro G., Miceli S. et al.* Novel alpha-galactosidase A mutation in a female with recurrent strokes // *Clin. Biochem.* 2012. Vol. 45. № 16–17. P. 1525–1530.
25. *Rolfs A., Fazekas F., Grittner U. et al.* Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study // *Stroke.* 2013. Vol. 44. № 2. P. 340–349.
26. *Warnock D.G., West M.L.* Diagnosis and management of kidney involvement in Fabry disease // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* 2006. Vol. 13. № 2. P. 138–147.
27. *Basic-Jukic N., Kes P., Coric M., Basic-Kes V.* Renal complications of Fabry disease // *Curr. Pharm. Des.* 2013.
28. *Kampmann C., Wiethoff C.M., Perrot A. et al.* The heart in Anderson Fabry disease // *Z. Kardiol.* 2002. Vol. 91. № 10. P. 786–795.
29. *Linhart A., Kampmann C., Zamorano J.L. et al.* Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey // *Eur. Heart. J.* 2007. Vol. 28. № 10. P. 1228–1235.
30. *Pitz S., Grube-Einwald K., Renieri G., Reinke J.* Subclinical optic neuropathy in Fabry disease // *Ophthalmic Genet.* 2009. Vol. 30. № 4. P. 165–171.
31. *Hoffmann B., Keshav S.* Gastrointestinal symptoms in Fabry disease: everything is possible, including treatment // *Acta Paediatr. Suppl.* 2007. Vol. 96. № 455. P. 84–86.
32. *Linthorst G.E., Vedder A.C., Aerts J.M., Hollak C.E.* Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers // *Clin. Chim. Acta.* 2005. Vol. 353. № 1–2. P. 201–203.
33. *Kleijer W.J., Husaarts-Odijk L.M., Sachs E.S. et al.* Prenatal diagnosis of Fabry's disease by direct analysis of chorionic villi // *Prenat. Diagn.* 1987. Vol. 7. № 4. P. 283–287.
34. *Hoffmann B., Schwarz M., Mehta A. et al.* Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence



- and response to enzyme replacement therapy // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 5. № 12. P. 1447–1453.
35. Deegan P.B., Baehner A.F., Barba Romero M.A. et al. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey // *J. Med. Genet.* 2006. Vol. 43. № 4. P. 347–352.
 36. Waldek S., Patel M.R., Banikazemi M. et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry // *Genet. Med.* 2009. Vol. 11. № 11. P. 790–796.
 37. Ramaswami U., Stull D.E., Parini R. et al. Measuring patient experiences in Fabry disease: validation of the Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire (FPHQP) // *Health Qual. Life Outcomes.* 2012. Vol. 10. № 116.
 38. Palla A., Hegemann S., Widmer U., Straumann D. Vestibular and auditory deficits in Fabry disease and their response to enzyme replacement therapy // *J. Neurol.* 2007. Vol. 254. № 10. P. 1433–1442.
 39. Thofehrn S., Netto C., Cecchin C. et al. Kidney function and 24-hour proteinuria in patients with Fabry disease during 36 months of agalsidase alfa enzyme replacement therapy: a Brazilian experience // *Ren. Fail.* 2009. Vol. 31. № 9. P. 773–778.
 40. Tøndel C., Bostad L., Larsen K.K. et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013. Vol. 24. № 1. P. 137–148.
 41. Caballero L., Climent V., Hernández-Romero D. et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: influence on cardiac manifestations // *Curr. Med. Chem.* 2010. Vol. 17. № 16. P. 1679–1689.
 42. Rozenfeld P.A., Fritz M., Blanco P. et al. Myocardial alterations in the murine model of fabry disease can be reversed by enzyme replacement therapy // *Can. J. Cardiol.* 2011. Vol. 27. № 3. P. 339–345.
 43. Eng C.M., Guffon N., Wilcox W.R. et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A – replacement therapy in Fabry's disease // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. № 1. P. 9–16.
 44. Schiffmann R., Kopp J.B., Austin H.A. et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2001. Vol. 285. № 21. P. 2743–2749.
 45. Banikazemi M., Bultas J., Waldek S. et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 146. № 2. P. 77–86.
 46. Hughes D.A., Elliott P.M., Shah J. et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa // *Heart.* 2008. Vol. 94. № 2. P. 153–158.
 47. Mehta A., Beck M., Kampmann C. et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: comparison of agalsidase alfa and agalsidase beta // *Mol. Genet. Metab.* 2008. Vol. 95. № 1–2. P. 114–115.
 48. Tsuboi K., Yamamoto H. Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal) // *Genet. Med.* 2012. Vol. 14. № 9. P. 779–786.
 49. Pisani A., Spinelli L., Visciano B. et al. Effects of switching from agalsidase Beta to agalsidase alfa in 10 patients with Anderson-Fabry disease // *JIMD Rep.* 2013. Vol. 9. P. 41–48.
 50. Vedder A.C., Linthorst G.E., Houge G. et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg // *PLoS One.* 2007. Vol. 2. № 7. e598.
 51. Eng C.M., Germain D.P., Banikazemi M. et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement // *Genet. Med.* 2006. Vol. 8. № 9. P. 539–548.
 52. Ramaswami U., Parini R., Kampmann C., Beck M. Safety of agalsidase alfa in patients with Fabry disease under 7 years // *Acta Paediatr.* 2011. Vol. 100. № 4. P. 605–611.
 53. Cybulla M., Walter K.N., Schwarting A. et al. Kidney transplantation in patients with Fabry disease // *Transpl. Int.* 2009. Vol. 22. № 4. P. 475–481.
 54. Hughes D.A., Mehta A.B. Vascular complications of Fabry disease: enzyme replacement and other therapies // *Acta Paediatr. Suppl.* 2005. Vol. 94. № 447. P. 28–33.
 55. Argoff C.E., Barton N.W., Brady R.O., Ziessman H.A. Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide // *Nucl. Med. Commun.* 1998. Vol. 19. № 9. P. 887–891.
 56. Ries M., Ramaswami U., Parini R. et al. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents // *Eur. J. Pediatr.* 2003. Vol. 162. № 11. P. 767–772.
 57. Jansen T., Bechara F.G., Altmeier P. Angioceratoma: symptoms, diagnosis and therapy. Danderyd Swede: TKT Europe, 2004.

недуга

Fabry Disease in Children and Adolescents

T.V. Podkletnova

Scientific Center of Children's Health under the Russian Academy of Medical Sciences

Contact person: Tatyana Vladimirovna Podkletnova, tvp80@mail.ru

The current paper represents an overview of domestic and international publications dedicated to Fabry disease. The goal of the review was a desire to improve awareness of physicians from all areas of medicine about this disease. Early diagnostics and timely onset of effective treatment are two constituents letting to improve quality of life and extend lifespan in many patients having Fabry disease.

Key words: Fabry disease, angiokeratoma, alpha-galactosidase A, agalsidase alfa, Replagal



Семилетний опыт терапии нитизиномом наследственной тирозинемии 1-го типа в России

Л.С. Намазова-Баранова, С.И. Полякова, Т.Э. Боровик, Т.В. Бушуева,
М.А. Варичкина, А.К. Геворкян

Адрес для переписки: Светлана Игоревна Полякова, polyakova1963@list.ru

Основная цель данной публикации – привлечь внимание медицинской общественности к проблемам, связанным с наследственной тирозинемией. Речь идет о своевременном и бесперебойном лекарственном обеспечении больных, максимально ранней диагностике, объединении усилий врачей различных специальностей (гепатологов, реаниматологов, гастроэнтерологов, хирургов-ортопедов, нефрологов, неврологов) для выработки правильной тактики лечения в каждом конкретном случае.

Ключевые слова: наследственная тирозинемия, альфа-фетопrotein, суцинилацетон, нитизином, Орфадин

Актуальность

Наследственная тирозинемия 1-го типа (НТ1), или гепаторенальная тирозинемия, относится к редким генетическим заболеваниям с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловлена мутациями в гене фермента фумарилацетоацетазы (фумарилацетогидролазы (FAN)), OMIM 276700, код по Международной классификации болезней 10-го пересмот-

ра – E70.2. Частота НТ1 в разных популяциях колеблется от 1:100–200 тыс. живых новорожденных. Частота носительства мутаций НТ1 в популяциях – 1:150–100 человек. Половых различий по частоте встречаемости и тяжести течения НТ1 не выявлено [1, 2]. Особенностью российских больных НТ1 является поздняя диагностика. На долю хронических больных приходится более поло-

вины всех больных. В некоторых штатах США и стран Европы, где тирозинемия включена в перечень болезней, подлежащих неонатальному скринингу, хронических форм НТ1 не встречается из-за раннего начала лечения [3]. Но ретроспективно отмечалось, что 3/4 пациентов страдали острой формой заболевания (НТ1А) и только 1/4 – хронической (НТ1Б). Большинство (до 90%) пациентов без специфического лечения и трансплантации печени умирали в возрасте до десяти лет. В исследовании F.J. van Spronsen и соавт. (1994), охватившем 125 центров Европы, США, Канады и Японии, участвовали 108 детей с НТ1. Как показали результаты, выживаемость зависела от сроков появления симптомов. При дебюте заболевания до двух месяцев к году умерли практически все дети (96%). При дебюте от двух до шести месяцев выживаемость была чуть выше (до шести лет летальный исход имел место в 74% случаев). При появле-



нии симптомов в возрасте старше шести месяцев в течение десяти лет умерли 38% пациентов [4]. Ген FAN локализован на длинном плече 15-й хромосомы (15q23–q25), состоит из 14 экзонов. Известно 20 различных мутаций, четыре – частые. Четких взаимосвязей между генотипом и фенотипом не установлено. Разные клинические варианты могут присутствовать у членов одной семьи с одинаковыми мутациями [2, 5, 6].

Патогенез

Патогенез НТ1 заключается в интоксикации продуктами аномального распада тирозина – фумарилацетоацетатом и малеилацетоацетатом и их конечными метаболитами – сукцинилацетоном и сукцинилацетоацетатом (рис. 1). Накопление этих метаболитов приводит к развитию печеночной недостаточности, циррозу, тубулопатии с формированием синдрома Фанкони, полинейропатии, кардиомиопатии, а на более поздней стадии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [7]. Кроме того, сукцинилацетон ингибирует дельта-аминолевулинат-дегидратазу, промежуточный медиатор порфиринобиосинтеза, что приводит к нарушению синтеза гема и клинически может проявляться симптомами острой перемежающейся порфирии – болью в животе, артериальной гипертензией, нейропатией.

Клиническая картина

Клиническая картина НТ1 чрезвычайно полиморфна. Как уже отмечалось, различают два клинических варианта – острую и хроническую формы. Острая форма – НТ1А обычно развивается в возрасте до шести месяцев. Наиболее тяжелая форма с дебютом до двух месяцев характеризуется витамин К-зависимой коагулопатией на фоне острой печеночной недостаточности [8]. Как правило, ставится ошибочный диагноз сепсиса, цитомегаловирусного гепатита, фетального гепатита. У детей с НТ1А выражена интоксикация, гипогликемия, лей-



Рис. 1. Пути физиологического (черная линия) и аномального (красная линия) метаболизма тирозина, точка действия нитизинона

коцитоз, возможен асцит, динамическая непроходимость, парез кишечника. При этом отмечается повышенный уровень сукцинилацетона (≥ 10 –100 раз), альфа-фетопротеина (АФП) (≥ 100 –1000 раз). Цитолиз обычно не превышает трех-четырех норм, умеренная гипербилирубинемия в пределах 100–150 мкмоль/л, в равном соотношении прямой и непрямой билирубин.

Хроническая форма – НТ1Б характеризуется слабой интоксикацией, диагностируется обычно в возрасте старше одного года на стадии сформированного цирроза и/или рахитических деформаций скелета. Цитолиз минимальный (в пределах трех норм). Уровень АФП повышен в пределах 1000 нг/дл, сукцинилацетона – не более чем в 20 раз [9].

Исследование системы свертывания крови необходимо в связи с витамин К-зависимой коагулопатией – дефицитом всех печеночных факторов свертывания (II, V, VII, X, IX, XI, XII), коагулопатией с удлинением протромбинового и активированного частичного тромбoplastинного времени, снижением протромбинового индекса, фибриногена, снижением антитромбина III. Коагулопатия чаще встречается при НТ1А

и протекает значительно тяжелее, чем при других болезнях печени. Активность трансаминаз и содержание билирубина, напротив, выражены умеренно как за счет аспартатаминотрансферазы (АСТ), так и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Высокая степень цитолиза встречается редко.

При НТ1А холестаз умеренный, внутрипеченочный, при НТ1Б может быть диссоциированным – с нормальным уровнем билирубина, но с высоким уровнем гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ). Последняя может быть проявлением острого рахита.

У детей старше двух-трех лет показаниями к диагностике НТ1 является наличие синдрома Фанкони – фосфат-диабета, рахитоподобного заболевания, тяжелых деформаций скелета.

Вторичный гиперпаратиреоз сопряжен с гипокальциемией и соответствующими им кальций- и фосфатурией. Признаки синдрома Фанкони включают глюкозурию, генерализованную аминокацидурию, почечный канальцевый ацидоз, фосфатурию. Синдром Фанкони может быть как полным, так и неполным. Гипогликемия – один из частых и тяжелых симптомов острой



Доза нитизинона зависит от эффективности, которая оценивается по уровню сукцинилацетона в моче и крови и уровню тирозина в сыворотке крови. Обычная терапевтическая доза составляет 1 мг/кг/сут, начальная доза – 1–1,5 мг/кг/сут, если уровень тирозина менее 600–800 мкмоль/л, но не выше 2 мг/кг/сут

тирозинемии, плохо поддается диетотерапии, по мнению ряда авторов, обусловлен гиперпродукцией инсулина, что нами не подтверждено ни в одном случае НТ1А.

Классификация

В основе классификации НТ1 лежат клинические варианты ее течения. НТ1А характеризуется острым течением, ранним дебютом от двух до пяти – семи месяцев, встречается в три раза чаще, чем тип Б с подострым или хроническим течением. НТ1А характеризуется задержкой развития, фебрильной лихорадкой, рвотой, диареей, гепатомегалией. Живот увеличен, напряжен как за счет гепатомегалии, в меньшей степени спленомегалии, так и за счет асцита и динамической непроходимости. На стадии острого гепатита не исключена желтуха. При остром желудочно-кишечном кровотечении возможна мелена, рвота кофейной гущей. При снижении белково-синтетической функции печени появляются безбелковые отеки, анasarка, кровотечение.

Причиной летального исхода при естественном течении НТ1А обычно становится острая печеночная недостаточность и катастрофическое кровотечение на ее фоне. Диагноз затрудняется такими сопутствующими состояниями, как внутриутробная инфекция, неонатальный гепатит, сепсис.

НТ1Б протекает легче, особенно когда дети отказываются от белковой пищи, а родители не настаивают на ее приеме. Гепатомегалия выявляется у всех детей. Поражение почек определяет различную степень рахита от минимальной гипофосфатемии и вальгусной или варусной деформации ног до тяжелой деформации скелета, позвоночника, грудной клетки, вплоть до полной потери опорной способности. Кардиомиопатия и артериальная гипертензия проявляются в результате метаболических процессов и вторично на фоне поражения почек.

Еще одно осложнение НТ1 – ГЦК. Частота ее развития в 40 раз превышает популяционную.

Диагностика

1. Патогномоничный признак НТ1 – высокий уровень сукцинилацетона в моче (норма 0–2,0 ммоль/моль креатинина) и плазме крови. Однако сукцинилацетон наблюдается в крови и моче при обратимой ингибиции фермента (например, белковым перекорме, приводящем к функциональной недостаточности ГАН, кормлении неразведенным козьим молоком).

2. Повышенное содержание ароматических аминокислот (тирозина, метионина, пролина, фенилаланина и др.), определяемых методом тандемной масс-спектрометрии, появление «капустного» запаха, который скорее отражает печеночно-клеточную недостаточность.

3. АФП – маркер пролиферации желчных ходов, при НТ1Б повышен в десятки, а при НТ1А в тысячи раз. Повышение АФП – не специфичный, но чувствительный признак. При нормальном уровне АФП диагноз НТ1 сомнителен (АФП у детей от нуля до трех месяцев менее 1000 нг/мл, от трех месяцев до 18 лет – менее 12 нг/мл).

4. Косвенный признак НТ1 – повышение дельта-аминолевулиновой кислоты, поскольку сукцинилацетон ингибирует дегидрогеназу дельта-аминолевулиновой кислоты в печени и эритроцитах.

5. Генетическое исследование – подтверждающий метод. Выяв-

ление двух мутаций (гомозиготы или компаунд-гетерозиготы) верифицирует диагноз.

Лечение

До 1992 г. единственным радикальным методом лечения НТ1 считалась трансплантация печени (охватывала только 10% детей, в 10–20% случаев имела место послеоперационная смертность). Даже при удачной трансплантации поражение почек прогрессировало. Требовалась пожизненная иммуносупрессивная терапия. Редуцирующая безбелковая диета лишь тормозила прогрессирование заболевания и позволяла дожить до трансплантации.

На протяжении 22 лет в мире в качестве единственного патогенетического средства лечения НТ1 используется нитизинон (Орфадин, Swedish Orphan Biovitrum (Швеция)). Аналогов Орфадина в мире не существует. Союз педиатров России рекомендует использовать его в лечении НТ1 до развития ГЦК.

Доза подбирается индивидуально в зависимости от эффективности, которая оценивается по уровню сукцинилацетона в моче и крови и уровню тирозина в сыворотке крови. Обычная терапевтическая доза составляет 1 мг/кг/сут, начальная доза – 1–1,5 мг/кг/сут, если уровень тирозина менее 600–800 мкмоль/л, но не выше 2 мг/кг/сут. Суточная доза применяется внутрь однократно. Увеличение дозы до 2 мг/кг/сут возможно при отсутствии эффекта (не улучшаются показатели коагулограммы, уровень сукцинилацетона не снижается в течение двух недель, уровень тирозина превышает 800 мкмоль/л). Чем выше уровень тирозина в крови, тем жестче должны быть ограничения белка в диете (не более 1 г/кг). Потребность в других незаменимых аминокислотах восполняется назначением лечебного питания (до 2 г/кг) по специальным формулам, не содержащим тирозина и его предшественника фенилаланина. Это позволяет добиться нормального роста и развития. Доза нитизино-



на корректируется в зависимости от биохимических показателей и нарастания массы тела ребенка. Около 10% больных на терапию нитизиномом не отвечают, что обуславливает необходимость биохимического мониторинга (уровень сукцинилацетона в моче, функциональные пробы печени, АФП). Такие пациенты – потенциальные претенденты на трансплантацию печени [10, 11, 12].

Нитизином блокирует аномальный распад тирозина, способствует переводу НТ1 в НТ2. При этом содержание тирозина увеличивается, но интоксикации продуктами его распада не происходит. Снижение концентрации тирозина в сыворотке достигается низкобелковой диетой и применением специализированного диетического продукта.

До начала терапии нитизиномом в период предполагаемого диагноза, когда уже требуется ограничение белка, но еще не верифицирована НТ1 у детей первых двух-трех месяцев жизни,

целесообразно продолжать грудное вскармливание или изыскать возможность донорского вскармливания. У детей трех – пяти месяцев следует ограничить объем вскармливания на 1/3 с заменой частичным парентеральным питанием инфузиями 10%-ной глюкозы (150 мл/кг/сут). Детям старше пяти месяцев вводят прикормы на воде (1,4 г белка/100 мл смеси). Пересматривая питание, исходят из расчета 1,5 г белка на 1 кг веса ребенка. Калорическая недостаточность восполняется жирами.

После назначения нитизинома в дозе 1–2 мг/1 кг веса коррекция белка проводится из расчета 2 г/1 кг веса. После начала терапии нитизиномом соотношение белка пищевого и белка тирозидона составляет 1:1. Средняя потребность в белке колеблется от 1,5 до 2,0 г/1 кг веса. Дефицит незаменимых аминокислот контролируется как минимум один раз в полгода после изучения аминокислотного спектра сыворотки любым способом (тан-

демной масс-спектрометрией, АК-анализатором). Последующая коррекция белкового дефицита проводится при снижении фенилаланина менее 20 мкмоль/л (норма 20–125 мкмоль/л). При концентрации тирозина выше 600 мкмоль/л высока вероятность побочных явлений в виде фоточувствительности глаз вследствие отложения кристаллов тирозина в роговице. Это требует более четкого соблюдения рекомендаций по ограничению белков.

План мониторингования других биохимических параметров направлен главным образом на контроль уровня АФП, поскольку риск развития ГЦК сохраняется, несмотря на его многократное снижение. В тех же целях проводится систематически ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Периодичность исследований отражена в табл. 1.

Важный момент: в доступной литературе нет сведений о скорости

Таблица 1. План мониторингования параметров крови и частота инструментальных исследований при назначении нитизинома

Исследование	Начало терапии	Первые 6 месяцев		После первых шести месяцев и далее		
		1 раз/мес	1 раз/3 мес	1 раз/3 мес	1 раз/6 мес	1 раз/год
Концентрация аминокислот	X	X		X		
Сукцинилацетон в моче	X	X				
Общий анализ крови (Hb, Ht, Plt, WBC)	X	X				X
АФП в сыворотке крови	X	X			X	
Протромбиновое время	X	X				
Частичное тромбопластиновое время	X	X				
Билирубин	X					+
АЛТ/АСТ	X		X			+
ГГТП	X		X			+
ЩФ	X		X			+
КТ или МРТ ¹	X					X
Общий анализ мочи, креатинин	X	X				
Денситометрия (старше четырех лет) или рентгенография	X					+

+ По клиническим данным.

¹ МРТ предпочтительнее с контрастированием при подозрении на аденому, при обнаружении узлов и для оценки размеров почек.



У 90% пациентов на фоне приема нитизинона печеночная недостаточность становится контролируемой, внепеченочные проявления, как правило, купируются. Нитизинон обладает хорошей переносимостью, ожидаемое повышение в плазме крови уровня тирозина клинически не проявляется у большинства детей

рецидива НТ1 при отмене терапии. На сегодняшний день трое из восьми детей прервали терапию из-за того, что органами местного здравоохранения не закупается жизненно необходимое лекарство детям-инвалидам.

Оценка и контроль эффективности терапии

Чем раньше установлен диагноз, тем лучше результат лечения. У 90% пациентов на фоне приема нитизинона печеночная недостаточность становится контролируемой, внепеченочные проявления, как правило, купируются. Нитизинон обладает хорошей переносимостью, ожидаемое повышение в плазме крови уровня тирозина клинически не проявляется у большинства детей. Опыт применения нитизинона у детей, начавших лечение им в возрасте до двух месяцев, показал, что риск ГЦК снижается с 40 до 5%.

Контроль терапии Орфудином включает определение уровня фенилаланина и тирозина. При низком (менее 20 мкмоль/л) уровне фенилаланина необходимо увеличить применение белка. Уровень тирозина желателно удерживать в диапазоне 200–400 мкмоль/л во избежание развития побочных эффектов. Последние связаны с офтальмологическими симптомами в результате раздражения роговицы и склер высокой концентрацией тирозина (фотобоязнь, ощущение песка в глазах).

УЗИ брюшной полости надлежит проводить каждые шесть месяцев, а МРТ печени ежегодно. При выявлении подозрительных узловых образований показаны методы визуализации с контрастированием (КТ, МРТ, радиоизотопное исследование). Это позволит подтвердить ГЦК. Уровень АФП следует контролировать каждые три – шесть месяцев. Повторное повышение АФП служит поводом для углубленного обследования на предмет ГЦК.

Заболевание детей, имеющих печеночную недостаточность, часто протекает крайне тяжело с выраженной коагулопатией и асцитом. Применение нитизинона обычно приводит к ощутимому клиническому улучшению в течение нескольких дней. 90% пациентов отвечают на терапию. Если профиль коагуляции не улучшается в течение одной недели, дозу нитизинона повышают. У большинства детей с клиническими проявлениями цирроза и портальной гипертензии лечение приводит к компенсации и даже регрессу цирротических изменений.

Функция почечных канальцев нормализуется, прекращаются потери кальция и фосфора с мочой. Лечение нитизиноном в течение первых трех месяцев жизни предотвращает развитие кардиомиопатии. При более позднем начале ее течение улучшается независимо от формы заболевания.

Применение нитизинона обеспечивает полное купирование неврологических кризов по типу порфирии.

Задержка развития не является следствием НТ1. Однако терапия нитизиноном вызывает развитие фенотипа НТ2 (рис. 1). Естественный ход развития НТ2 представляет собой генетический дефицит 4-гидроксифенилпируват-диоксигеназы, что встречается чрезвычайно редко. Но задержка интеллектуального развития является компонентом в структуре данного заболевания. В этой связи вполне обоснованно рекомендовать регулярный контроль уровня развития у детей с НТ1, получающих нитизинон.

Показания к трансплантации печени, в том числе при лечении нитизиноном

В состоянии острой печеночной недостаточности трансплантацию печени проводят, если профиль коагуляции не улучшается через одну неделю лечения.

При хронической печеночной недостаточности показаниями для трансплантации печени служат в основном подозрения на ГЦК, а именно рецидив повышения уровня АФП.

У детей старше двух лет, не принимающих нитизинон, риск развития ГЦК остается высоким (40%). В этом случае тактика спорна – проводить трансплантацию или отложить ее до появления признаков ГЦК. Рекомендации сугубо индивидуальны.

Рецидив нарастания АФП в сыворотке крови требует комплексного исследования, при котором особое значение придается различным методам визуализации (МРТ, КТ) подозрительного на ГЦК объемного образования печени и морфологическому исследованию ткани печени, подтверждающему ГЦК.

Характеристики детей, находящихся под нашим наблюдением

Диагноз НТ1 установлен у 18 детей с 2006 по 2014 г. (табл. 2). Трое из них умерли до того, как появилась возможность применения терапии Орфудином. У всех троих отмечалось подострое течение заболевания с дебютом до одного года. В то же время поздняя госпитализация через несколько месяцев от дебюта сочеталась с регрессом навыков, гипогликемией и острым течением рахита. На рис. 2, 3 и 4 представлены наиболее значимые параметры – данные до начала терапии, через месяц терапии и далее через шесть месяцев. Эти параметры наиболее значимы: с одной стороны, они подтверждают диагноз, с другой – отражают эффективность терапии. АФП – наиболее специфичный маркер вероятной ГЦК.

В таблице 3 показаны мутации, обнаруженные у наших пациен-



Таблица 2. Характеристики пациентов

Больной НТ1Б/НТ1А	Дебют	Возраст диагностики	Начало терапии нитизиноном	Цирроз	Синдром Фанкони	Продолжительность терапии
А.С.	Менее 1 года	2 года 3 месяца	2 года 6 месяцев	+	Нет	7 лет
Н.М.	Менее 1 года	2 года 2 месяца	5 лет 1 месяц	+	4+ полный СФ	6 лет
Д.К.	Менее 1 года	4,5 года	4 года 6 месяцев	+	Переломы 2 ^х	7 лет
Л.К.*	4 месяца	7 месяцев	7 месяцев	+	Гиперпаратиреоз	3 года
Д.Б.	2 года	12 лет	12 лет	+	4+ полный СФ	4 года
А.А.*	2 месяца	7 месяцев	7 месяцев	+	Нет	2 года
Н.Б.*	3 месяца	2 месяца	2 месяца	Нет	Нет	2 года
Т.Б.	1 год	11 месяцев	12 месяцев	+	Гиперпаратиреоз	Не получала
А.К.*	6 месяцев	11 месяцев	11 месяцев	+	Гиперпаратиреоз	2 года
А.Ч.	2 года	4 года	5 лет	+	Нет, МКБ на фоне лечения витамином D	2 года
А.П.	2 года	2 года	Нет	+	+	2 года
М.Э.*	6 месяцев	8 месяцев	8 месяцев	+	Нет	Нет данных
Р.И.	2 года	5 лет	Нет	+	4+	1 год
К.Д.**	1 год	2,5 года	2,5 года	+	4+	7 месяцев
Р.В.*	2 месяца	4 месяца	4 месяца	Нет	Нет	4 месяца

* Пациенты с НТ1А.

** Трансплантация печени в октябре 2014 г.

тов. В лаборатории НБО МГНЦ РАМН установлена ранее не описанная мутация в гене FAN у одного больного якутского происхождения. Затем та же мутация была выявлена у детей из Бурятии и Дагестана. У остальных пациентов обнаружены ранее описанные мутации.

Собственные данные о результатах эффективности лечения НТ1 нитизиноном

Первой лечение нитизиноном в нашей стране начала (4 февраля 2008 г.) пациентка А.С. 2005 года рождения. Это произошло до момента регистрации препарата. Было получено разрешение локального этического комитета и информированное согласие матери. Терапия была начата на основании приказа Минздравсоцразвития России от 09.08.2005 № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям». В результате

проведенного лечения отмечались стабилизация состояния, частичный регресс цирроза и портальной гипертензии. Восстановился минеральный обмен. Развитие девочки стало соответствовать возрасту. Продолжительность терапии составляет от четырех месяцев до 6,5 года. У троих детей отмечается перерыв в лечении, что до настоящего времени чревато развитием осложнений, поскольку высокие концентрации тирозина способны привести к тирозинемическому кризу. Наблюдение продолжается. Надеемся, что постановление Правительства РФ от 26.04.2012 № 403 «О порядке ведения федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его региональ-

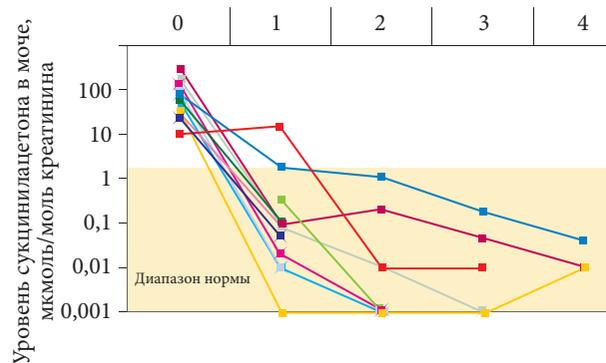


Рис. 2. Динамика сукцинилацетона в моче детей, получавших Орфадин не менее шести месяцев (0 – до лечения, далее каждые шесть месяцев)

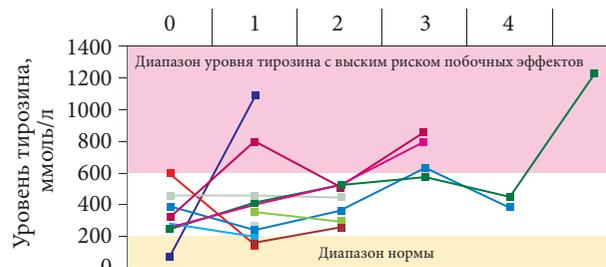


Рис. 3. Динамика содержания тирозина в сыворотке крови детей с НТ1 на фоне терапии Орфедином (1 мг/кг)



■ А.С. ■ Н.М. ■ Д.К. ■ Д.Б. ■ Л.К. ■ Т.А.
 ■ Н.Б. ■ Т.Б. ■ С.К. ■ М.Э. ■ А.П. ■ Р.И. ■ К.Д.

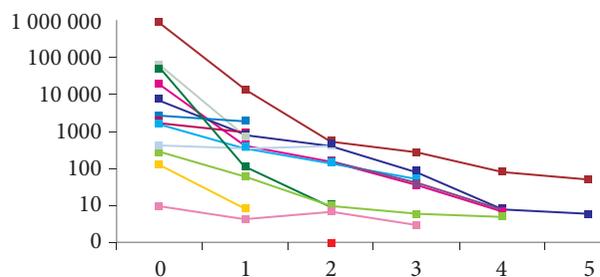


Рис. 4. Уровень АФП в сыворотке крови пациентов на фоне лечения нитизиномом



Рис. 6. Рентгенограммы саблевидной деформации ног у больного Н.М. до (А) и через полгода (Б) после оперативного лечения (клиновидной резекции с фиксацией металлической пластиной мало- и большеберцовой костей)

Таблица 3. Результат молекулярно-генетического анализа

№ п/п	Пациент	Мутации в гене FAN
1	А.С.	IVS12+5G>A/Arg174X
2	Н.М. (рахит)	IVS6-1G-T/R174X
3	Д.К.	IVS 6-1G>T
4	Е.К. (острая)	IVS 12+5G>A/IVS 6-G>T
5	Д.Б. (рахит)	IVS 6-1G>T
6	А.А. (острая)	IVS 1090G->C/Glu364Gln
7	Н.Б. (острая)	IVS 6-1G-T
8	Т.Б. (острая)	IVS 6-1G-T
9	А.К. (острая)	Ala203Asp/IVS12+5G>A
10	А.Ч.	Gln64His/IVS5+1G>5]
11	М.Э. (острая)	Pro342Leu
12	А.П.	Val166Gl/His333Pr]
13	Р.И. (рахит)	c.125C>T (p.Pro342Leu)
14	К.Д. (рахит)	IVS 1090G->C/Glu364Gln
15	Р.В. (острая)	IVS6-1G-T/R174X

ного сегмента» будет реализовано, и детям будет гарантировано бесперебойное лечение.

Эффективность лечения российских детей с поздно установленным диагнозом

Кроме основного метаболита – сукцинилацетона (рис. 2), собственно тирозина (рис. 3), онкомаркера – АФП (рис. 4), изучали уровни ГГТП, активность трансаминаз, ЩФ и других клинических и биохимических параметров крови, отражающих эффективность лечения НТ1. Нами систематически определяются биохимические параметры мочи – кальций- и фосфор-креатиновые коэффициенты, глюкозурия, проводится функцио-

нальная проба по Зимницкому, а также кислотно-основное состояние крови, показатели коагулограммы, в частности витамин К-зависимых факторов, гормоны костного метаболизма и уровень общего и ионизированного кальция и фосфора в крови.

Из 15 детей у четверых (двух мальчиков и двух девочек) отмечались тяжелые деформации скелета с потерей опоры на ноги, саблевидная деформация трубчатых костей, сколиоз позвоночника и грубая варусная деформация стоп, что явилось результатом вторичного синдрома Фанкони, витамин D-резистентного рахита. Кроме того, у одного ребенка имели место сложная деформация коленных



Рис. 5. Вальгусная и варусная деформация ног у больных Р.И. 4 лет и К.Д. 3 лет на фоне ТН1Б (у обоих верифицирован цирроз печени)



Рис. 7. Прогресс на фоне лечения Орфадимом (пациент Д. за три года лечения вырос на 36 см и прибавил в весе 36 кг; пациент Н. за четыре года лечения вырос на 43 см и прибавил в весе 17 кг)



суставов, вывих коленных чашечек и тазобедренных суставов. За год терапии нитизиноном на фоне коррекции кислотно-щелочного состояния, назначения активных метаболитов витамина D (кальцитриола), препаратов кальция и двусосновных фосфатов купирован почечный канальцевый ацидоз, вторичный гиперпаратиреоз, восстановился минеральный обмен, нормализовались минеральная плотность костей (по данным денситометрии) и костный возраст. У одного ребенка отмечалась грубая деформация грудной клетки, приведшая к дыхательной недостаточности IIБ, которая после года терапии и эффективной дыхательной гимнастики

с повышенным сопротивлением на выдохе привела к восстановлению вентиляционных показателей. Через год лечения нитизиноном нам совместно с сотрудниками ортопедического отделения удалось выполнить успешные операции корригирующей остеотомии у двух мальчиков и через полгода у одной девочки (рис. 5, 6 и 7).

У всех детей по данным фиброэластографии печени отмечено снижение плотности печеночной паренхимы, что не свойственно циррозам печени другой этиологии. От контрольной биопсии печени по этическим соображениям, получив положительную динамику по другим параметрам, мы воздерживаемся.

Заключение

При анализе мониторингования биохимических показателей у детей, не прерывавших терапию, можно сделать следующие выводы. Во-первых, ни у одного ребенка не выявлено побочных эффектов. Во-вторых, лечение эффективно как на стадии цирроза (HT1Б), так и на стадии острой печеночной недостаточности (HT1А). Во-вторых, хороший эффект получен даже при позднем старте терапии (HT1Б). Но, конечно, чем раньше начата терапия, тем лучше результат. В-третьих, в течение года регрессирует тубулопатия и восстанавливается минеральная плотность костей вследствие снижения потери кальция и фосфора с мочой. *

Литература

1. Баранов А.А., Полякова С.И., Байдакова Г.В. и др. Наследственная тирозинемия 1 типа. Учебное пособие. М.: ПедиатрЪ, 2012.
2. Mitchell G., Grompe M., Lambert M., Tanguay R. Hypertyrosinemia / G.R. Scriver, A.R. Beaudet, W.S. Sly et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
3. Holme E., Lindstedt S. Neonatal screen for hereditary tyrosinaemia type I // Lancet. 1992. Vol. 340. № 8823. P. 850.
4. Van Spronsen F.J., Thomasse Y., Smit G.P. et al. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment // Hepatology. 1994. Vol. 20. № 5. P. 1187–1191.
5. Arranz J.A., Piñol F., Kozak L. et al. Splicing mutations, mainly IVS6-1(G>T), account for 70% of fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) gene alterations, including 7 novel mutations, in a survey of 29 tyrosinemia type I patients // Hum. Mutat. 2002. Vol. 20. № 3. P. 180–188.
6. Scott C.R. The genetic tyrosinemias // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 2006. Vol. 142C(2). P. 121–126.
7. Kim S.Z., Kupke K.G., Ierardi-Curto L. et al. Hepatocellular carcinoma despite long-term survival in chronic tyrosinaemia I // J. Inherit. Metab. Dis. 2000. Vol. 23. № 8. P. 791–804.
8. Croffie J.M., Gupta S.K., Chong S.K., Fitzgerald J.F. Tyrosinemia type 1 should be suspected in infants with severe coagulopathy even in the absence of other signs of liver failure // Pediatrics. 1999. Vol. 103. № 3. P. 675–678.
9. Roth K.S. Tyrosinemia // <http://www.emedicine.com/ped/topic2339.htm>.
10. Полякова С.И. Эффективность терапии нитизиноном наследственной тирозинемии 1 типа // Российский педиатрический журнал. 2012. № 6. С. 59–65.
11. Holme E., Lindstedt S. Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) // J. Inherit. Metab. Dis. 1998. Vol. 21. № 5. P. 507–517.
12. Van Spronsen F.J., Berger R., Smit G.P. et al. Tyrosinaemia type I: orthotopic liver transplantation as the only definitive answer to a metabolic as well as an oncological problem // J. Inherit. Metab. Dis. 1989. Vol. 12. Suppl. 2. P. 339–342.

A 7-Year Experience of Therapy with Nitisinone of Hereditary Type 1 Tyrosinemia in Russia

L.S. Namazova-Baranova, S.I. Polyakova, T.E. Borovik, T.V. Bushuyeva, M.A. Varichkina, A.K. Gevorkyan

Scientific Center of Children's Health under the Russian Academy of Medical Sciences

Contact person: Svetlana Igorevna Polyakova, polyakova1963@list.ru

The main purpose of the current publication was to attract attention of medical audience to the problems related to hereditary tyrosinemia. We refer to a timely and uninterrupted medical supply of such patients, the earliest possible diagnostics, by integrating efforts from physicians of different medical specialties (hepatologists, resuscitators, gastroenterologists, orthopedic surgeons, nephrologists, and neurologists) for development of appropriate individualized curative tactics.

Key words: hereditary tyrosinemia, alpha-fetoprotein, succinylacetone, nitisinone, Orfadin



Научный центр
здоровья детей РАМН

Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

Гидроксикинуруния: о синдроме Кнаппа – Комровера у детей

В.М. Студеникин

Адрес для переписки: Владимир Митрофанович Студеникин, studenikin@nczd.ru

В статье рассматриваются этиология и патогенез, классификация, генетические и клинические особенности синдрома Кнаппа – Комровера, а также современные подходы к диагностике и лечению этого редкого метаболического заболевания. Особое внимание уделено витамину В₆ (пиридоксину) в терапии гидроксикинурунии у детей.

Ключевые слова: синдром Кнаппа – Комровера, гидроксикинуруния, ксантуруновая ацидурия, ксантуруния, кинуруниназная недостаточность, витамин В₆

Среди редких (орфанных) метаболических болезней встречается патологическое состояние, которое в России известно как синдром Кнаппа – Комровера, а за рубежом – гидроксикинуруния, ксантуруновая ацидурия, наследственная ксантуруния, кинуруниновая недостаточность и т.д. [1]. К сожалению, синдрому Кнаппа – Комровера посвящено весьма скромное число публикаций, что во многом объясняется редкостью этой болезни (предположительно менее одного случая на 1 000 000 населения) [2].

Общие сведения

Считается, что болезнь впервые независимо друг от друга описали немецкий генетик А. Кнарр и аме-

риканский педиатр G.M. Komrower (1958). По другим сведениям, первая публикация А. Кнарр, посвященная ксантуруновой ацидурии, появилась в 1962 г., а работа G.M. Komrower – в 1964-м. А. Кнарр считал, что наследственная ксантуруния встречается значительно чаще, чем фенилкетонурия (у 0,5–1% населения). Впоследствии его мнение не нашло подтверждения [1].

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра синдром Кнаппа – Комровера (гидроксикинуруния) имеет код E72.8 «Другие уточненные нарушения обмена аминокислот» [2]. Предполагается, что существует не только витамин В₆-зависимая, но и пиридоксин-независимая форма гидроксикинурунии

[1]. В частности, К. Tada и соавт. (1978) описали витамин В₆-зависимый вариант болезни у брата и сестры, родители которых имели близкую степень родства (кузен и кузина) [3].

Впоследствии R. Cheminal и соавт. (1996) описали вариант «врожденной непрогрессирующей энцефалопатии и глухоты с интермиттирующими эпизодами комы и гиперкинурунии», обнаруженный ими у шести из девяти детей, родившихся у алжирских родителей с близкой степенью родства (кузен и кузина) [4].

На электронном портале редких болезней orpha.net энцефалопатия вследствие гидроксикинурунии имеет маркировку ORPHA79155 [2]. Различные аспекты синдрома Кнаппа – Комровера находятся в сфере интересов представителей различных медицинских специальностей – неврологов, психиатров, дерматологов, диетологов, генетиков, офтальмологов и т.д.

Определение

Синдром Кнаппа – Комровера – нарушение аминокислотного обмена (триптофана), являющееся наследственной витамин В₆-зависимой ксантурунией (аминокислотная ферментопатия).



Болезнь проявляется нарушениями со стороны центральной нервной системы, кожных покровов, глаз и других органов и систем [1].

Известно и другое определение синдрома Кнаппа – Комровера. Это редкое генетическое заболевание, при котором недостаточность кинурениназы вызывает проблемы соматического (физического) и психического спектра. Подчеркивается, что недостаточность кинурениназы может быть приобретенной (при этом проявления указанного дефицита выражены в меньшей степени).

P. Shauenburg относит синдром Кнаппа – Комровера к группе расстройств триптофанового обмена, обозначая его как нарушение метаболизма триптофана со снижением активности триптофан-пирролазы и отсутствием никотиновой кислоты [5].

Генетические аспекты синдрома Кнаппа – Комровера

В настоящее время установлен аутосомно-доминантный тип наследования болезни (гидроксикинуруенинурии), как и при большинстве ферментопатий [2].

В базе данных OMIM гидроксикинуруенинурии соответствует № 236800, а генам кинурениназы (KYNU) или L-кинуруенингидролазы – № 605197 [6].

В базе данных OMIM под № 260650 представлен так называемый пеллагроподобный синдром (pellagra-like syndrome), описанный E. Freundlich и соавт. (1981), а также M.A. Salih и соавт. (1985 г.) [7, 8]. Предполагается, что пеллагроподобный синдром – генетически детерминированное патологическое состояние, родственное гидроксикинуруенинурии [1].

Этиология и патогенез синдрома Кнаппа – Комровера

Как известно, триптофан – незаменимая (эссенциальная) аминокислота (2-амино-3-индолпропионовая кислота), до 95% которой в норме окисляется по кинурениновому пути. А. Кнарр (1962) обнаружил у группы пациентов

аномально высокую экскрецию метаболитов триптофана после нагрузки этой аминокислотой. Поскольку этот феномен не был сопряжен с дефицитом пиридоксина, автор пришел к выводу о наследственной детерминированности описываемой биохимической аномалии [9].

В свою очередь G.M. Komrower и соавт. (1964) высказали предположение, что гидроксикинуруенинурия ассоциирована с недостаточностью фермента кинурениназы (витамин B₆-зависимый пиридоксаль-5-фосфат фермент, задействованный в метаболической трансформации кинуренина). Субстратами фермента являются кинуренин и 3-оксикинуруенин [10]. Кинурениназа принимает участие в обмене триптофана, обеспечивая превращение продуктов обмена, в частности кинуренина и окскинуруенина, соответственно в антраниловую и оксиантраниловую кислоты. Важно, что пиридоксаль-5-фосфат является кофактором кинурениназы.

В настоящее время доказано, что энзимный дефект при синдроме Кнаппа – Комровера заключается в снижении активности кинурениназы с одновременным повышением активности триптофанпирролазы (адаптивный фермент, катализирующий реакцию L-триптофана и кислорода с последующей выработкой L-N-формилкинуруенина). В результате описываемых изменений в организме пациентов накапливаются кинуренин, ксантуреновая кислота и гидроксикинуруенин. Признаки недостаточности пиридоксина индуцируются нарушениями обмена триптофана [1]. При синдроме Кнаппа – Комровера использование пиридоксальфосфата для синтеза кинурениназы затруднено, в результате чего активность последней снижается в 3–6 раз. Именно этот биохимический феномен способствует аккумуляции в крови и тканях организма кинуренина и окскинуруенина, из которых вследствие дезаминирования боковой цепи синтезируются кинуреновая и ксантуреновая кислоты.

По мнению M. Kobayashi и S. Shimizu (1999), дефицит ниацина также причастен к развитию гидроксикинуруенинурии, триптофанурии, ксантуреновой ацидурии, болезни Хартнупа и др. [11]. Повышенная экскреция с мочой кинуреновой и ксантуреновой кислот способствует торможению трансформации триптофана в никотиновую кислоту (в связи с недостаточной продукцией оксиантраниловой кислоты).

A. Кнарр высказывал мнение, что появление при наследственной ксантуренинурии многочисленных осложнений – следствие действия дополнительных экзогенных и генетических факторов [12]. Связь клинических проявлений ксантуреновой ацидурии с биохимическим дефектом полностью не изучена.

Клинические проявления и диагностика

Хотя симптомы болезни полиморфны и переменны, в классическом варианте синдром Кнаппа – Комровера характеризуется сочетанием психоневрологических расстройств с проявлениями аллергии (кожными и/или дыхательными). Фактически наследственная ксантуренинурия – одно из проявлений так называемой церебральной аллергии [1, 13].

К основным неврологическим проявлениям болезни в детском возрасте относятся задержка психомоторного и речевого развития, общее недоразвитие речи, вегетативная дистония, приступы психомоторного возбуждения, церебеллярная атаксия, сомнамбулизм и др. [1, 14–17]. Нередким неврологическим проявлением синдрома Кнаппа – Комровера становится эпилепсия, в том числе фармакорезистентные формы болезни. В этой связи интерес представляют данные В.И. Гузевой и соавт. (1997) об антиэпилептогенных свойствах ксантуреновой кислоты, продемонстрированных ранее в условиях эксперимента [18].

Психические нарушения при синдроме Кнаппа – Комровера характеризуются нарушениями интеллекта (от умеренной ин-

недиагностируемая



теллектуальной недостаточности до глубокой умственной отсталости или энцефалопатии), истерическими реакциями, состояниями аффекта и немотивированными поступками, фобиями и т.д. [1, 17]. Заслуживают внимания наблюдения А.С. Гориной и соавт. (2010), изучивших динамику изменений содержания триптофана и его метаболитов в крови у детей с ранним детским аутизмом [19].

Кожные изменения при наследственной ксантуренирии включают себорейный дерматит, фотодерматоз, экзему, нейродермит и различные формы экзантемы. Обычно они отмечаются с грудного возраста. Кроме того, болезни свойственны упорный стоматит, хейлит и глоссит. Аллергические проявления, помимо вышеописанных вариантов кожной манифестации, могут характеризоваться у детей развитием бронхиальной астмы [1].

Для синдрома Кнаппа – Комровера характерны анемия и сниженное питание (гипотрофия, мальнутриция).

В литературе нередко при ксантуреновой ацидурии описываются катаракты (врожденные и приобретенные). Прогрессирующее помутнение глазного хрусталика чаще обнаруживается у детей с синдромом Кнаппа – Комровера в возрасте около четырех лет. Набухающая катаракта может приводить также к вялотекущему увеиту [1].

Г.М. Комгower и соавт. (1964), описывая первый случай собственной регистрации болезни (гидроксикинурунии), ретроспективно констатировали у ребенка наличие родовой аноксии, десквамативные изменения кожи, стоматит, гингивит, жидкий стул, пирексию, анемию, задержку физического, психомоторного и речевого развития (до начала терапии пиридоксином и ниацином), а также кондуктивную тугоухость и мигрень. В моче у пациентки отмечалась высокая экскреция кинуренина, 3-гидроксикинурунина и ксантуреновой кислоты [10].

Ксантуренирия, или синдром Кнаппа – Комровера, – наследственная недостаточность кинурениназы. Этот фермент участвует в обмене триптофана, обеспечивая превращение продуктов обмена, в частности кинуренина и окскинурунина, в антраниловую и оксиантраниловую кислоты соответственно. Кофактором кинурениназы является пиридоксаль-5-фосфат

В работе К. Tada и соавт. (1967) упор сделан на умственную отсталость и экскреции пациентами избыточного количества ксантуреновой кислоты, кинуреновой кислоты, 3-гидроксикинурунина и кинуренина после нагрузки триптофаном (витамин В₆-зависимая форма гидроксикинурунинури) [3].

У пациентов с непрогрессирующей энцефалопатией и глухотой в описании, приводимом R. Cheminal и соавт. (1996), отмечаются наличие мышечного гипертонуса, стереотипной жестикуляции и задержка психомоторного развития (помимо собственно непрогрессирующей энцефалопатии и врожденной тугоухости) [4]. У всех этих пациентов периодически ухудшалось состояние (показатели неврологического статуса). Это происходило спонтанно или в период заболевания вирусными инфекциями (до коматозного состояния). Основным и единственным биохимическим нарушением, зарегистрированным у этих детей, была кинуренинурия, возникавшая только в состоянии комы или после парентеральной нагрузки пищевым белком [4]. По мнению R. Cheminal и соавт. (1996), описываемый ими вариант болезни существенно отличался от других форм нарушений метаболизма триптофана с кинуренинемией [4].

Так называемый пеллагроподобный синдром, описанный E. Freundlich и соавт. (1981), характеризуется дизартрией, диплопией, ощущением оглушенности, красной чешуйчатой

сыпью в области лица, верхней части груди, верхних и нижних конечностей [7]. По мнению авторов, пеллагроподобный синдром – следствие генетически детерминированного блока деградации триптофана [7]. Необходимо отметить, что нагрузка триптофаном не приводила у данных пациентов к триптофаниурии или повышению экскреции с мочой ксантуреновой и кинурениновой кислот [7].

Аналогичное состояние в работе М.А. Salih и соавт. (1985), в дополнение к указанным выше нарушениям, сопровождалось признаками церебеллярной атаксии и отставанием в психомоторном развитии, а также формированием катаракт [8]. Ни один из десяти детей, наблюдаемых М.А. Salih и соавт. (1985), не прожил более двух лет (за исключением одного ребенка, умершего в возрасте 31 месяца). В обоих сообщениях дети были рождены в родственном браке [8].

Наличие у ребенка синдрома Кнаппа – Комровера можно выявить на основании клинических данных (сочетание психоневрологических нарушений с аллергическими). В диагностике синдрома Кнаппа – Комровера из лабораторных изменений заслуживают внимания повышенное содержание в моче 3-окскинурунина и ксантуреновой кислоты.

Объективными диагностическими критериями синдрома Кнаппа – Комровера считаются:

- ✓ задержка в умственном и психомоторном развитии;
- ✓ воспаление в полости рта (умеренное);



- ✓ повышение в моче уровня кинуреновой кислоты, 3-гидрокскинуреновой кислоты, кинуренина.

В ряде случаев пиридоксин-зависимая ксантуренурия может выявляться у детей и взрослых в отсутствие какой-либо очевидной клинической симптоматики, то есть протекать бессимптомно [1].

Лечение

Терапия, проводимая при наследственной ксантуреновой ацидурии, является преимущественно симптоматической. Ноотропные препараты, стимуляторы центральной нервной системы и отдельные иммуномодуляторы (левамизол, Димефосфон и др.) назначаются в режиме строго индивидуального подбора. Их применение возможно только после подбора адекватной дозы витамина B₆ (или пиридоксальфосфата), являющегося основным средством лечения ксантуреновой ацидурии, а также ниацина (никотинамида). Поскольку при синдроме Кнаппа – Комровера отмечается повышенная потребность в соответствующих витаминах, пациентам необходим их постоянный прием (пиридоксин, никотинамид) [1]. Терапию синдрома Кнаппа – Комровера всегда следует начинать с использования пиридоксина и/или пиридоксальфосфата, назначаемых в высоких дозах (пиридоксин – от 50–60 до 120–500 мг/сут, пиридоксальфосфат – от 3 до 30 мг/сут). Коррекция дозы пиридоксина осуществляется по клиническим показателям, а также по уровню экскреции метаболитов триптофана. Поскольку пиридоксин назначается в дозах, которые в несколько раз или многократно превышают физиологические потребности в нем организма, следует помнить о возможности реализации токсических свойств витамина B₆ при его длительном использовании в высоких дозах (в частности, прием пиридоксина в дозе ≥ 2 г/сут в течение двух месяцев и более может спровоцировать развитие сенсорной нейропатии). Основными пищевыми источниками витамина B₆ являются зерновые ростки, грецкие

орехи, фундук, шпинат, картофель, морковь, цветная и белокочанная капуста, помидоры, клубника, черешня, цитрусовые, мясные и молочные продукты, бобовые и др. [1].

Физиологическая потребность в ниацине у здоровых детей (различного возраста) составляет от 4 до 20 мг/сут, при синдроме Кнаппа – Комровера этот водорастворимый витамин применяется в дозах от 10 до 100 мг/сут и выше [1]. Ранее указывалось, что такое лечение не сопровождается нормализацией обмена триптофана, но состояние пациентов улучшается [12]. Известны случаи развития гипервитаминоза при использовании высоких доз никотинамида. В частности, при использовании ниацина в дозах ≥ 3 г/сут могут возникать зуд, гиперемия лица, признаки токсического поражения печени, возрастает риск сердечной аритмии. Необходимости в применении таких высоких доз витамина обычно не возникает [1].

Основными алиментарными источниками ниацина являются продукты животного происхождения (мясо, печень и другие субпродукты), арахис, дрожжи, семечки подсолнуха, греча, сыр, хлеб грубого помола, бобовые и др. [1]. У пациентов с семейным пеллагроподобным синдромом на фоне применения никотинамида отмечается исчезновение специфических поражений кожных покровов, что не сопровождается улучшением со стороны психоневрологической сферы [12].

Хотя эпилепсия при наследственной ксантуреновой ацидурии не является прямым эквивалентом пиридоксин-зависимых судорог (витамин B₆-зависимая эпилепсия), в ее лечении также используются высокие дозы пиридоксина и противосудорожные препараты. Применения фенитоина (Дифенин) при синдроме Кнаппа – Комровера следует избегать, поскольку он может усугублять атаксию, миоклонии и атрофические изменения в мозжечке [1].

В.А. Мельник и А.И. Мельник (1988) отмечают роль солей лития

(Li) в терапии синдрома Кнаппа – Комровера [20]. В частности, авторы указывают, что под влиянием солей лития (карбонат Li – для перорального приема, оксибутират Li – для парентерального применения) замедляются процессы метаболизма белковых молекул и нормализуются процессы обмена триптофана. Предполагается, что тем самым устраняется часть патологических проявлений ксантуреновой ацидурии [20]. Рекомендации по применению препаратов лития при ксантуреновой ацидурии пока не выглядят достаточно обоснованными, хотя давно известно, что под влиянием солей лития нормализуется нарушенный метаболизм триптофана. Это обстоятельство позволяет рассчитывать на устранение по меньшей мере части симптомов при синдроме Кнаппа – Комровера. Соли лития обладают психотропным действием и давно используются в лечении и профилактике ряда психических заболеваний [1].

Удаление катаракт (офтальмологическая операция) у пациентов с синдромом Кнаппа – Комровера возможно через три-четыре месяца после исчезновения явлений нейродермита (и других кожных проявлений болезни), а также при стабилизации показателей физического развития [1].

При синдроме Кнаппа – Комровера существует необходимость в поддержании нормального состояния питания. С этой целью используются стандартные принципы восстановления у детей нормальных показателей массы тела. Хотя рекомендаций по ограничению поступления в организм белка и/или триптофана при синдроме Кнаппа – Комровера не существует (в литературе не представлены), целесообразно придерживаться низкобелковых диет и избегать избыточного потребления триптофана. Минимальная потребность в триптофане для детей первого года жизни составляет 17 мг/кг/сут, для детей в возрасте 2–5 лет – 11 мг/кг/сут, в возрасте 10–12 лет – 9 мг/кг/сут, для взрослых – 5 мг/кг/сут [1].

недиагностирована



Заключение

Целесообразность лечения клинически манифестных форм синдрома Кнаппа – Комровера не вызывает сомнений. Значительная ксантуренурия может отмечаться у практически здоровых лиц,

а снижение активности кинурениназы иногда имеет место при алиментарном дефиците пиридоксина, некоторых заболеваниях печени, раннем токсикозе беременных и т.д. Поэтому в настоящее время дискуссионным остается

вопрос о целесообразности регулярного приема витамина B₆ (или пиридоксальфосфата) и ниацина в повышенных дозах при акцидентальном выявлении заболевания у клинически здоровых индивидов разного возраста. *

Литература

1. Студеникин В.М., Горюнова А.В., Грибакин и др. Синдром Кнаппа – Комровера (Knapp – Komrower) // Новые мишени детской нейродиетологии (коллективная монография) / под ред. В.М. Студеникина. М.: Династия, 2012. С. 9–17.
2. www.orpha.net/consor/cgi-bin/oc_Exp.php?Ing=EN&Expert=79155
3. Tada K., Yokoyama Y., Nakagawa H. et al. Vitamin B6 dependent xanthurenic aciduria // Tohoku J. Exp. Med. 1967. Vol. 93. № 2. P. 115–124.
4. Cheminal R., Echenne B., Bellet H., Duran M. Congenital non-progressive encephalopathy and deafness with intermittent episodes of coma and hyperkynureninuria // J. Inherit. Metab. Dis. 1996. Vol. 19. № 1. P. 25–30.
5. <http://en.medrapid.info/disease/43073>
6. Hydroxykynureninuria: MIM ID 236800://<http://www.ncbi.nlm.gov/omim/236800>.
7. Freundlich E., Statter M., Yatziv S. Familial pellagra-like skin rash with neurological manifestations // Arch. Dis. Child. 1981. Vol. 56. № 2. P. 146–148.
8. Salih M.A., Bender D.A., McCreanor G.M. Lethal familial pellagra-like skin lesion associated with neurologic and developmental impairment and the development of cataracts // Pediatrics. 1985. Vol. 76. № 5. P. 787–793.
9. Knapp A. Über eine erbliche störung im tryptophanstoffwechsel in abhängigkeit von der vitamin B₆-zufuhr // Z. Mensch. Vererb. Konstitutionsl. 1962. Vol. 36. P. 258–264.
10. Komrower G.M., Wilson V., Clamp J.R., Westall R.G. Hydroxykynureninuria: a case of abnormal tryptophan metabolism probably due to a deficiency of kynureninase // Arch. Dis. Child. 1964. Vol. 39. P. 250–256.
11. Kobayashi M., Shimizu S. Nicotinic acid and nicotinamide // Nihon. Rinsho. 1999. Vol. 57. № 10. P. 2211–2217.
12. Komrower G.M., Westall R. Hydroxykynureninuria // Am. J. Dis. Child. 1967. Vol. 113. № 1. P. 77–80.
13. Студеникин В.М., Турсунжукаева С.Ш., Боровик Т.Э. и др. Церебральная аллергия: вчера и сегодня // Справочник педиатра. 2010. № 12. С. 45–63.
14. Jothi A., Seetaram U., Reddy M.V. et al. Hydroxykynureninuria, a case report // Indian J. Pediatr. 1982. Vol. 49. № 399. P. 629–630.
15. Reddi O.S., Reddy M.V., Reddy K.R. Familial hydroxykynureninuria // Hum. Hered. 1978. Vol. 28. № 3. P. 238–240.
16. Christensen M., Duno M., Lund A.M. et al. Xanthurenic aciduria due to a mutation in KYNU encoding kynureninase // J. Inherit. Metab. Dis. 2007. Vol. 30. № 2. P. 248–255.
17. Swarna M., Jyothy A., Usha Rani P., Reddy P.P. Amino acid disorders in mental retardation: a two-decade study from Andhra Pradesh // Biochem. Genet. 2004. Vol. 42. № 3–4. P. 85–98.
18. Mikhailov I.B., Guzeva V.I., Melnikova N.V. Xanthurenic acid inhibits the activity of an experimental epileptogenic focus in rat hippocampus // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1997. Т. 60. № 2. С. 7–9.
19. Горина А.С., Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., Минович В.И. Изменения содержания триптофана и его метаболитов у детей с ранним детским аутизмом // Бюллетень СО РАМН. 2010. Т. 30. № 5. С. 19–24.
20. Мельник В.А., Мельник А.И. Достижения в использовании солей лития в клинической педиатрии и дальнейшие перспективы в этой области // Педиатрия. 1988. № 12. С. 76–79.

Hydroxykynureninuria: on Knapp – Komrower’s Syndrome in Children

V.M. Studenikin

Scientific Center of Children’s Health under the Russian Academy of Medical Sciences
Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Contact person: Vladimir Mitrofanovich Studenikin, studenikin@nczd.ru

The article focuses on etiology, pathogenesis, classification, genetic and clinical peculiarities of Knapp – Komrower’s syndrome, as well as contemporary approaches to diagnostics and treatment of this rare metabolic disorder. Special attention is attributed to vitamin B₆ (pyridoxine) in treatment for hydroxykynureninuria in pediatric patients.

Key words: Knapp – Komrower’s syndrome, hydroxykynureninuria, xanthurenic aciduria, xanthurenuria, kynureninase deficiency, vitamin B₆



Москва, 26–28 февраля 2015 г.
МВЦ «Крокус Экспо», 3 павильон, 4 этаж, Конгресс-центр

estetika2015.ru

МЫ ПРИВЛЕКЛИ БЛЕСТЯЩУЮ КОМАНДУ СПИКЕРОВ – ВЕДУЩИХ ЭКСПЕРТОВ



Н.Е. Мангурова, Ю.С. Пачола, В.И. Анисимов, О.Р. Орлова, Е.А. Арамыскас, А.Г. Гаджираева, А.А. Грузица, А.И. Неробеев, С.Ю. Шевцов, А.С. Симбирцев, Винченцо Джерони, Алессандро Реальми, Ренато Вяззер, Роберто Пиччиоминья

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЛАСТИЧЕСКОЙ И РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ:

- Новые имена и открытия
- Актуальные, не звучавшие ранее темы
- Известные мировые бренды
- Перспективные компании
- Сотни историй успеха от профессионалов
- Практические способы решения сложных задач
- Опыт и теория от ведущих мировых специалистов

МЫ ПРИГЛАШАЕМ ВАС СТАТЬ УЧАСТНИКАМИ:

- Международной конференции памяти Н.О. Миланова «Российская школа пластической хирургии: история и инновации»
- Европейской школы пластической хирургии

ON-LINE ТРАНСЛЯЦИЯ ИЗ ОПЕРАЦИОННЫХ:

- Ринопластика
- Липосакция и липотрансфер в область груди
- Маммопластика
- Ринопластика при помощи роботизированной системы «Da Vinci»
- Эндоскопическая хирургия лица

СПОНСОРЫ:



Зарегистрироваться и купить билет можно на сайте www.estetika2015.ru. За более подробной информацией обращайтесь в оргкомитет Конгресса: тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 161, Татьяна Зубкова. E-mail: info@estetika2015.ru

XIV МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ:

- Современная стратегия реабилитационной медицины, доказательные эффекты
- Программы омоложения лица и тела: взаимодействие косметологических и хирургических технологий. Перспективы методов
- Трихология
- Квантовые, плазменные технологии и радиосистемы в решении эстетических проблем
- Нитевые методики: положительные эффекты и возможные осложнения
- Эстетическая дерматология: акне и акнеформные дерматозы
- Возможности малоинвазивных технологий, в эстетической медицине: комплексный подход
- Инъекционная контурная пластики интимных зон
- Профилактика и коррекция нежелательных явлений в эстетической ботулинотерапии
- Инъекционная контурная пластика: новый взгляд на принципы коррекции проблемных зон. Сложные пациенты
- Практические показы, сателлитные мероприятия: «ДЕКА РУС», «А410», «ИПСЕН»

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ:



Реклама

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



- Только **НОВИНКИ**
- Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- Ежедневное обновление
- Без регистрации
- **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!



Современные возможности контроля синегнойной инфекции при муковисцидозе

Ю.В. Горинава, О.И. Симонова

Адрес для переписки: Юлия Викторовна Горинава, ygorinova@yandex.ru

Pseudomonas aeruginosa является наиболее распространенным патогеном, вызывающим хроническую инфекцию при муковисцидозе. Эрадикация *P. aeruginosa* признана стандартом терапии в мире. Между тем вопрос об эффективных режимах остается дискуссионным. Сегодня на российском фармацевтическом рынке представлены различные формы ингаляционного тобрамицина, позволяющие успешно контролировать и лечить инфекцию *P. aeruginosa* при муковисцидозе. Применение тобрамицина улучшает легочную функцию, снижает количество высеваемых штаммов *P. aeruginosa*, количество госпитализаций и необходимость употребления других антибиотиков.

Ключевые слова: муковисцидоз, *Pseudomonas aeruginosa*, тобрамицин

Муковисцидоз относится к редким (орфанным) болезням: в России встречается менее чем у 10 больных на 100 000 населения. Муковисцидоз, или кистозный фиброз поджелудочной железы (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра E84.0–84.9), – это моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся поражением всех экзокринных желез. Его частота варьирует в раз-

ных популяциях среди представителей белой расы от 1:377 новорожденных в ряде графств Англии до 1:90 000 у азиатов на Гавайях. В России частота муковисцидоза в среднем превышает 1:10 000 новорожденных в зависимости от географической принадлежности. Риск рождения больного муковисцидозом в семье гетерозиготных (здоровых) носителей составляет 25%. Гетерозиготным носителем является каждый двадцатый европеец [1].

В пульмонологических педиатрических стационарах больные муковисцидозом составляют обычно 10–15%. Повышение средней продолжительности жизни больных (более 35 лет в нашей стране) при ранней инвалидизации требует оптимизации постоянно проводимого лечения.

Достижения клинической практики за последние 40 лет позволили значительно увеличить продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом [2]. Сегодня в ряде европейских стран медиана выживаемости таких пациентов колеблется между 30 и 40 годами [3].

Решающими факторами, определяющими прогноз заболевания, являются прежде всего контроль над легочной инфекцией и достижения в области питания. Однако 95% пациентов с муковисцидозом умирают вследствие дыхательной недостаточности.

Pseudomonas aeruginosa – наиболее распространенный патоген, вызывающий хроническую инфекцию при муковисцидозе. Хроническая инфекция *P. aeruginosa* развивается у большинства пациентов



с муковисцидозом. К взрослому возрасту насчитывается порядка 80% таких больных, и хроническая инфекция *P. aeruginosa* является основной причиной повышения смертности [4].

Выявление хронической инфекции *Pseudomonas aeruginosa*

В настоящее время общепринятых способов выявления хронической инфекции *P. aeruginosa* не существует. Большинство используемых методов базируется на результатах микробиологического посева культур мокроты. Однако современная помощь пациентам с муковисцидозом, особенно успехи протоколов терапии ранней инфекции, лишают подобные методы актуальности.

Хроническая инфекция может быть определена как инфекция, которая персистирует несмотря на терапию и иммунный противовоспалительный ответ организма. Более того, в противоположность бактериальной хронической колонизации характеризуется персистирующей патологией и ответом

иммунной системы. Данный подход требует, в частности, измерения уровня антител к *P. aeruginosa*. Способы определения хронической инфекции *P. aeruginosa* при муковисцидозе, применяемые ранее как в практических, так и в исследовательских целях, приведены в таблице [5–7].

У пациентов с муковисцидозом хроническая эндобронхиальная инфекция *P. aeruginosa* ассоциирована с большей частотой легочного обострения, снижением функции легких и высоким процентом смертности [8].

Ранние штаммы *P. aeruginosa* высокочувствительны к антибиотикам и присутствуют в низких концентрациях. Таким образом, эрадикация *P. aeruginosa* возможна до того, как инфекция станет хронической [9].

Пионером в области терапии ранней инфекции *P. aeruginosa* является клиника муковисцидоза Дании. Наблюдения показали, что ранняя антибактериальная терапия улучшает долгосрочные исходы [10].

Последние 20 лет в мире с большим успехом применяются ин-

галяционные антибиотики, заменившие традиционные курсы парентеральной антибактериальной терапии при первом высеве *P. aeruginosa* и ставшие основными в базисной терапии хронической инфекции [11].

Ингаляционный путь введения позволяет создать высокие концентрации препарата непосредственно в очаге инфекции и преодолеть резистентность микроорганизмов при низком риске системных побочных эффектов.

На сегодняшний день антибиотики для ингаляционного введения представлены в первую очередь тобрамицином и полимиксином. За рубежом применяют также раствор азтреонама [12].

Эрадикация *P. aeruginosa* признана стандартом терапии в мире. Между тем вопрос об эффективных режимах остается дискуссионным. Например, во многих европейских странах широко распространена комбинация ингаляций раствора колистина и пероральной формы ципрофлоксацина (обычно в течение трех месяцев). В то же время в Северной Америке 28-дневный

медиа

Таблица. Определение хронической инфекции *P. aeruginosa*

№ п/п	Критерии
1	Персистенция <i>P. aeruginosa</i> в течение по крайней мере шести месяцев или менее в комбинации с присутствием двух или более преципитирующих антител к <i>P. aeruginosa</i> . Интермиттирующая <i>P. aeruginosa</i> колонизация, определенная как культура <i>P. aeruginosa</i> по крайней мере один раз, и присутствие нормального уровня преципитирующих антител против <i>P. aeruginosa</i> . Все пациенты проходили регулярный контроль раз в месяц, и каждый пациент в среднем собирал десять анализов мокроты за год [5]
2	М. Ballmann и соавт. дали характеристику следующим определениям: ✓ первый высев <i>P. aeruginosa</i> (PA1); ✓ хроническая колонизация <i>P. aeruginosa</i> (PAC); ✓ первое выявление мукоидного штамма <i>P. aeruginosa</i> (PAm); ✓ хроническая колонизация мукоидным штаммом <i>P. aeruginosa</i> (PACm). Для перехода в хроническую фазу (PAC и PACm) более чем 50% культур за 12 месяцев должны быть позитивными по высеву <i>P. aeruginosa</i> и связанному фенотипу (мукоидные или немуктоидные). Пациенты наблюдались регулярно от одного до четырех раз в год. На каждом визите проводился сбор мокроты или мазок при глубоком откашливании [6]
3	T.W. Lee и соавт. сформулировали критерии Leeds различных стадий инфекции <i>P. aeruginosa</i> и колонизации, в частности: ✓ хроническая инфекция: более 50% месяцев, когда осуществлялся забор образцов, высев <i>P. aeruginosa</i> был положительным; ✓ интермиттирующая инфекция: 50% месяцев или менее, когда образцы собирались, отмечался положительный рост <i>P. aeruginosa</i> ; ✓ отсутствие инфекции: нет роста <i>P. aeruginosa</i> в течение предыдущих 12 месяцев, при высевах инфекции ранее; ✓ не инфицированные ранее: <i>P. aeruginosa</i> никогда не высевалась в образцах мокроты или в мазках при откашливании. Пациентам рекомендуется проводить мониторинг образцов мокроты один раз в три месяца [7]



курс ингаляций раствором тобрамицина считается наиболее применимым антибиотиком в сочетании с ципрофлоксацином в пероральной форме или без такового [13].

Колистиметат натрия – циклический полипептидный антибиотик, производное *Bacillus polymyxa varietas colistinus*, относится к группе полимиксинов. Благодаря катионной природе полимиксиновые антибиотики повреждают клеточные мембраны и оказывают бактерицидное действие в отношении грамотрицательных бактерий. Важный момент: даже при длительном ингаляционном применении препарата к нему практически не развивается резистентность *P. aeruginosa* [11].

Тобрамицин. Аминогликозид тобрамицин – антибактериальный препарат, который ингибирует синтез белка, необратимо связываясь с бактериальной рибосомой 30S. Он эффективен в отношении большинства грамотрицательных бактерий. Применение тобрамицина для ингаляций у больных муковисцидозом оправдано с точки зрения доказательной медицины и рекомендовано международными руководствами по лечению инфекции легких, вызванной *P. aeruginosa* [14]. В настоящее время на российском рынке рас-

твор тобрамицина для ингаляций представлен несколькими лекарственными формами.

Тоби Подхалер – инновационный препарат, обладающий всеми достоинствами классического варианта раствора тобрамицина. Тоби Подхалер представляет собой капсулы с порошком для ингаляций; 28 мг тобрамицина в виде активного вещества (ПульмоСферы) упакованы в капсулы и распыляются из портативного порошкового ингалятора Т-326. Рекомендованная доза для больных муковисцидозом – четыре капсулы два раза в день. То есть общая дневная доза составляет 224 мг тобрамицина.

В течение последних нескольких лет опубликованы результаты ряда важных клинических исследований, касающихся терапии ранней инфекции *P. aeruginosa*.

В ходе четырех исследований был сделан вывод: 28-дневный курс терапии ингаляционной формой тобрамицина в целом эффективен для эрадикации *P. aeruginosa*. Более длительные и повторные курсы терапии ингаляций тобрамицина с добавлением пероральной формы ципрофлоксацина или использование в течение трех месяцев ингаляций колистина в сочетании с пероральным ципрофлоксацином неэффективны.

1. В исследовании ELITE (сравнение 28- и 56-дневного курса ингаляционной формы тобрамицина для терапии ранней инфекции *P. aeruginosa*) применяли два режима терапии ингаляционной формой тобрамицина. Всего рандомизировано 88 пациентов, включено 65 человек. Результаты показали высокую эффективность ингаляционной формы тобрамицина в эрадикации *P. aeruginosa* при ее первом высеве как при 28-дневном, так и при 56-дневном курсе. Доказано преимущество короткого курса перед более длительным [15].

2. В исследовании EPIC сравнивали четыре режима, включая ингаляционную форму тобрамицина, терапии ранней инфекции *P. aeruginosa*. Цель исследования – сравнить лечение, назначаемое четыре раза в год независимо от результатов посева мокроты (culture-based), и терапию, назначаемую только при положительном высеве *P. aeruginosa* четыре раза в год (cycled therapy) в сочетании с системным (ципрофлоксацин) и ингаляционным (раствор тобрамицина для ингаляций) антибиотиком. 304 пациента были поровну рандомизированы на четыре группы:

- ✓ первая: циклический раствор тобрамицина для ингаляций и ципрофлоксацин перорально;
- ✓ вторая: циклический раствор тобрамицина для ингаляций и плацебо перорально;
- ✓ третья: раствор тобрамицина для ингаляций только при положительном высеве и ципрофлоксацин перорально;
- ✓ четвертая: раствор тобрамицина для ингаляций только при положительном высеве и плацебо перорально.

Циклическая терапия предусматривала применение раствора тобрамицина по 300 мг два раза в сутки в течение 28 дней и ципрофлоксацина по 15–20 мг/кг два раза в сутки или плацебо перорально первые 14 дней.

Исследование показало, что оба вида терапии одинаково эффективны в отношении таких клинических точек, как обострение,

NB

Тобрамицин: применение

Для внутримышечного и внутривенного введения: инфекционные заболевания, вызванные чувствительной микрофлорой, – инфекции желчевыводящих путей, костей и суставов, ЦНС, инфекции брюшной полости, органов дыхания, инфекции кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей, сепсис, послеоперационные инфекции.

Для ингаляционного применения: инфекции дыхательных путей, вызванные *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойной палочкой), у пациентов в возрасте от 6 лет и старше с муковисцидозом.

В офтальмологии: бактериальные инфекции глаза и его придатков, вызванные чувствительной микрофлорой, в том числе блефарит, конъюнктивит, кератоконъюнктивит, блефароконъюнктивит, кератит, иридоциклит.



функция легких, а также в отношении результатов микробиологического мониторинга. Все режимы терапии оказались высокоэффективными. Добавление ципрофлоксацина к ингаляционной форме тобрамицина не отразилось на улучшении результата лечения. Монотерапия ингаляционным тобрамицином так же эффективна, как и более агрессивные схемы лечения ранней инфекции *P. aeruginosa* [16].

3. Исследование эффективности раствора тобрамицина для ингаляций совместно с пероральной формой ципрофлоксацина с эффективностью раствора колистина для ингаляций с пероральной формой ципрофлоксацина для терапии ранней инфекции *P. aeruginosa*. Исследование проводилось в 2008–2013 гг. Всего участвовало 223 пациента. Из них 105 составили группу колистина и ципрофлоксацина, 118 – группу тобрамицина и ципрофлоксацина. Около 50% пациентов каждой группы имели предшествующую инфекцию *P. aeruginosa* до начала курса. Эрадикация инфекции (три отрицательных анализа в течение последующих шести месяцев) составила 63% в группе колистина и ципрофлоксацина и 65% – в группе тобрамицина и ципрофлоксацина. Как показали результаты, 28-дневный курс ингаляций колистина и терапия тобрамицином совместно с пероральным ципрофлоксацином одинаково эффективны [17].

4. В исследовании с участием 58 пациентов (29 в каждой группе) сравнивали эффективность тобрамицина для ингаляций в течение 28 суток с таковой ингаляционного колистина и пероральной формы ципрофлоксацина в течение трех месяцев в терапии ранней инфекции *P. aeruginosa*. Эрадикация в конце курса лечения была схожей: 90% в группе ципрофлоксацина и колистина и 79% – в группе тобрамицина. Как показали результаты, трехмесячная терапия ингаляционным колистином вместе с пероральной формой ципрофлоксацина и 28-дневный курс монотерапии тобрамицином

имеют высокую и схожую эффективность с 80–90%-ной эрадикацией *P. aeruginosa* по окончании курса лечения [18].

Исследования порошковой формы тобрамицина

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое мультицентровое исследование эффективности и безопасности порошковой формы тобрамицина (TIP) EVOLVE. TIP сравнивали с плацебо в течение трех 28-дневных курсов лечения с 28-дневным интервалом. Дизайн первого курса: рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование. Дизайн последующих: открытые перекрестные исследования, в которых пациенты группы плацебо начинали получать активную терапию. В исследовании участвовало 140 больных муковисцидозом с хронической инфекцией *P. aeruginosa*. Конечной точкой являлся показатель объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) на 28-й день терапии.

Показано, что ингаляции порошковой формы тобрамицина в дозе 112 мг были эффективны и хорошо переносятся пациентами с инфекцией *P. aeruginosa*. Применение тобрамицина улучшало легочную функцию, снижало количество высеваемых штаммов *P. aeruginosa*, уменьшало количество госпитализаций и использования других антибиотиков (по сравнению с группой плацебо). Достигнутое повышение показателя ОФВ₁ сохранялось при последующих циклах лечения [19].

Рандомизированное многоцентровое открытое исследование EAGER. Пациенты с муковисцидозом в соотношении 3:2 были рандомизированы на группу TIP (tobramycin inhalation solution) 112 мг и группу раствора тобрамицина для ингаляций TOBI 300 мг/5 мл. Длительность терапии составила три цикла по 28 дней каждый с последующим 28-дневным перерывом. Всего в исследовании участвовало 517 пациентов: 308 вошли в группу TOBI, 209 – в группу TIP. Как показали результаты исследо-

вания, TIP хорошо переносился пациентами и был схож с TOBI в терапии хронической инфекции *P. aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом, профиль безопасности также схож с TOBI [20].

Брамитоб. Антибиотик предназначен для базисной терапии больных муковисцидозом с инфицированием дыхательного тракта *P. aeruginosa*. Один пластиковый флакон ингаляционной формы препарата содержит 300 мг тобрамицина в 4 мл (75 мг/мл) 0,45%-ного раствора хлорида натрия (рН = 5,5). Проведено несколько убедительных исследований эффективности и безопасности данной формы раствора тобрамицина. *Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности раствора тобрамицина.* В исследовании участвовали 59 пациентов в возрасте ≥ 6 лет с муковисцидозом и инфекцией *P. aeruginosa*. Препарат назначали на четыре недели с последующим четырехнедельным периодом отмывки washout. Результаты показали статистически значимое улучшение ОФВ₁ и микробиологических показателей, а также хорошую переносимость и безопасность препарата (по сравнению с плацебо) [21].

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности препарата. В исследовании приняло участие 247 пациентов в возрасте ≥ 6 лет с муковисцидозом и хронической инфекцией *P. aeruginosa*. Пациенты получали ингаляции раствором тобрамицина в течение шести месяцев (три on-/off-цикла по 28 дней). Результаты показали улучшение показателей ОФВ₁ и микробиологических параметров, уменьшение частоты госпитализаций, применения парентеральных антибиотиков и количества дней пропуска школы/рабочих дней, увеличение индекса массы тела (ИМТ) (по сравнению с плацебо) [22].

Рандомизированное открытое сравнительное исследование (СТ-03, прямое сравнительное

недиджитализация



исследование vs Тоби). В исследовании включено 324 пациента в возрасте ≥ 6 лет с муковисцидозом и хронической инфекцией *P. aeruginosa*. Пациенты получали четырехнедельную терапию с последующим четырехнедельным периодом отмывки washout. Результаты продемонстрировали улучшение ОФВ₁, сопоставимое с Тоби (без статистически значимых различий). Снижение плотности обсеменности мокроты, сопоставимое с Тоби (без статистически значимых различий). Отмечался схожий профиль безопасности.

Открытое исследование (пациенты, включенные в исследование СТ-03, продолжили терапию препаратом Брамитоб в течение 48 недель). В исследовании участвовали 209 пациентов в возрасте ≥ 6 лет с муковисцидозом и хронической инфекцией *P. aeruginosa*. Длительность – 48 недель (шесть дополнительных on-/off-циклов по 28 дней). Результаты: улучшение параметра ОФВ₁, достигнутое в ходе исследования СТ-03, сохранялось на фоне лечения в течение 48 недель (дополнительно) препаратом Брамитоб. Хороший профиль безопасности подтвержден в течение одногодичного исследования [23].

Имеются публикации, свидетельствующие об эффективном применении указанных форм тобрамицина и в Российской Федерации [24, 25].

Тобрамицин-Гобби. Раствор тобрамицина показан для терапии инфекции дыхательных путей,

вызванной *P. aeruginosa* при муковисцидозе. Назначается пациентам в возрасте ≥ 6 лет в дозе 300 мг/5 мл два раза в сутки, курс – 28 дней. Проведена сравнительная оценка по спектру антибактериального действия лекарственных препаратов тобрамицина (растворы для ингаляций): Тобрамицин-Гобби («Гобби Новаг С.А.», Аргентина), Тоби (раствор для ингаляций 60 мг/мл) («Кардинал Хелс Инк», США). В работе были использованы 75 клинических изолятов микроорганизмов из коллекции Государственного научного центра по антибиотикам и эталонные штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853. Показано, что лекарственные формы Тобрамицина-Гобби (раствор для ингаляций 60 мг/мл) и Тоби (раствор для ингаляций 60 мг/мл) идентичны по спектру антибактериального действия [26].

В отделении пульмонологии и аллергологии Научного центра здоровья детей раствор для ингаляций 60 мг/мл Тобрамицина-Гобби впервые был назначен в 2011–2012 гг. четырем детям (возраст 3–5 лет) с муковисцидозом и хронической инфекцией *P. aeruginosa*. Терапия включала в себя повторные курсы внутривенной антибактериальной терапии двумя препаратами: бета-лактамами и аминогликозидами (длительность 14 дней) в сочетании с ингаляциями раствора тобрамицина.

Родители пациентов подписали информированное согласие на проведение терапии. Терапия раствором тобрамицина назначалась по общепринятой схеме: 28 дней – терапия, 28 дней – перерыв. Проведено шесть курсов терапии, то есть общий срок лечения составил 12 месяцев. Микробиологический мониторинг мокроты проводили после каждого курса терапии (каждые 56 дней). Один пациент прекратил терапию после второго курса из-за выраженного кашля, трое были пролечены в течение года с хорошей переносимостью препарата. Регулярный мониторинг мокроты показал, что эрадикация (отсутствие роста *P. aeruginosa* в образцах мокроты в течение 12 месяцев) достигнута у всех трех пациентов и длилась 27, 28 и 29 месяцев соответственно.

Заключение

Сегодня на российском фармацевтическом рынке представлены различные формы ингаляционного тобрамицина, позволяющие успешно контролировать и лечить инфекцию *P. aeruginosa* при муковисцидозе. Длительная ингаляционная терапия антисинегнойными препаратами входит в Стандартные Европейским сообществом по муковисцидозу (ECFS – European Community Cystic Fibrosis) (пересмотр 2014 г.) [27], а также в Национальный консенсус по муковисцидозу (раздел «Антимикробная терапия») [28]. *

Литература

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз. М., 2014.
2. Frederiksen B., Lanng S., Koch C., Høiby N. Improved survival in the Danish center-treated cystic fibrosis patients: results of aggressive treatment // *Pediatr. Pulmonol.* 1996. Vol. 21. № 3. P. 153–158.
3. Красовский С.А., Черняк А.В., Амелина Е.Л. и др. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. // *Пульмонология.* 2012. № 3. С. 79–87.
4. Döring G., Conway S.P., Heijerman H.G. et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus // *Eur. Respir. J.* 2000. Vol. 16. № 4. P. 749–767.
5. Hoiby N. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. Diagnostic and prognostic significance of pseudomonas aeruginosa precipitins determined by means of crossed immunoelectrophoresis. A survey // *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Suppl.* 1977. Vol. 262. P. 1–96.
6. Ballmann M., Rabsch P., von der Hardt H. Long-term follow up of changes in FEV₁ and treatment intensity during *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis // *Thorax.* 1998. Vol. 53. № 9. P. 732–737.
7. Lee T.W., Brownlee K.G., Conway S.P. et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients // *J. Cyst. Fibros.* 2003. Vol. 2. № 1. P. 29–34.



ТОБРАМИЦИН-ГОББИ

Тобрамицин

Раствор для ингаляций для пациентов
с муковисцидозом

Препарат первого выбора в отношении *Pseudomonas aeruginosa*.
Замедляет прогрессирование нарушений легочной функции у пациентов
с муковисцидозом,
начиная с шестилетнего возраста¹.

Вместе в будущее!

Здоровье



Достижения



Творчество



Путешествия

Мечты

Уреба

Качество, соответствующее
международным стандартам



GENFA MEDICA S.A.
High Quality Essential Medicinal Products

по медицинскому применению препарата

ТОБРАМИЦИН-ГОББИ

(TOBRAMYCIN-GOBBI)*

Торговое название препарата: ТОБРАМИЦИН-ГОББИ

МНН: тобрамицин

Лекарственная форма: раствор для ингаляций

Состав:

на 1 мл:

активное вещество: тобрамицин 60 мг

вспомогательные вещества: натрия хлорид, серная кислота или натрия гидроксид, вода для инъекций.

Фармакологические свойства

Препарат является антибиотиком широкого спектра действия из группы аминогликозидов, продуцируемых актиномицетом *Streptomyces tenebrarius*.

Фармакодинамика

Блокирует 30S субъединицу рибосом и тормозит синтез белка (бактериостатическое действие). В более высоких концентрациях нарушает функцию цитоплазматических мембран, вызывая гибель клетки.

Высокоактивен в отношении грамотрицательных микроорганизмов: *Pseudomonas aeruginosa*, а также в отношении *Acinetobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*; в отношении некоторых грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.* (в т.ч. устойчивых к пенициллинам, цефалоспорином), некоторых штаммов *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*

Показания к применению

Инфекции дыхательных путей, вызванные *Pseudomonas aeruginosa* у больных муковисцидозом.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т.ч. к др. аминогликозидам), детский возраст (до 6 лет), тяжелые нарушения функции почек (содержание креатинина более 2 мкг/мл).

Способ применения и дозы

Ингаляционно около 15 минут, с использованием небулайзера, сидя или стоя в вертикальном положении. Взрослым и детям старше 6 лет по 300 мг 2 раза в сутки в течение 28 дней. Интервал между введениями должен составлять около 12 часов, но не менее 6 часов. После завершения курса делают перерыв на 28 дней и проводят следующий курс по описанной выше схеме. Данная лекарственная форма препарата не предназначена для внутримышечного и внутривенного введения.

Указания по проведению ингаляции

Ампулу с препаратом открывают и ее содержимое помещают в камеру небулайзера. Перед началом ингаляции необходимо проверить правильность функционирования небулайзера и воздушного компрессора. Ингаляцию продолжают до тех пор, пока не израсходуется весь препарат. Для обеспечения дыхания через рот рекомендуется использовать носовую прищепку. Поток препарата должен быть устойчивым и ровным.

Для правильного проведения ингаляции рекомендуется ознакомиться с инструкцией по эксплуатации небулайзера.

Форма выпуска

Раствор для ингаляций 60 мг/мл.

По 5 мл (300 мг действующего вещества) препарата в ампулы из полиэтилена низкой плотности вместимостью 5 мл.

По 4 ампулы помещают в пакет из ламинированной фольги.

По 28 ампул (7 пакетов) или 56 ампул (14 пакетов) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную коробку.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек:

Для правильного проведения ингаляции рекомендуется ознакомиться с инструкцией по эксплуатации небулайзера.

Условия отпуска из аптек:

По рецепту.

Производитель

Генфа Медика С.А., Швейцария, произведено Гобби Новаг С.А., Аргентина

Представительство в России:

Генфа Медика С.А., Швейцария:

119421, Москва, Ленинский пр., д. 99

Тел. (495) 662-50-65, факс (495) 662-50-61

*Необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата ТОБРАМИЦИН-ГОББИ (TOBRAMYCIN-GOBBI)

¹Flume PA, O Sullivan BP, Robinson, KA, et. Al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Cm Care Med. 2007; 176:957-969



8. Emerson J., Rosenfeld M., McNamara S. et al. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol.* 2002. Vol. 34. № 2. P. 277–287.
9. Rosenfeld M., Ramsey B.W., Gibson R.L. Pseudomonas acquisition in young patients with cystic fibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003. Vol. 9. № 6. P. 492–497.
10. Frederiksen B., Koch C., Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with Pseudomonas aeruginosa postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol.* 1997. Vol. 23. № 5. P. 330–335.
11. Flume P.A., Mogayzel P.J. Jr., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. Vol. 180. № 9. P. 802–808.
12. Wainwright C.E., Quittner A.L., Geller D.E. et al. Aztreonam for inhalation solution (AZLI) in patients with cystic fibrosis, mild lung impairment, and P. aeruginosa // *J. Cyst. Fibros.* 2011. Vol. 10. № 4. P. 234–242.
13. Elborn J.S., Hodson M., Bertram C. Implementation of European standards of care for cystic fibrosis – provision of care // *J. Cyst. Fibros.* 2009. Vol. 8. № 5. P. 348–355.
14. Mogayzel P.J. Jr., Naureckas E.T., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 187. № 7. P. 680–689.
15. Ratjen F., Munck A., Kho P., Angyalosi G. Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial // *Thorax.* 2010. Vol. 65. № 4. P. 286–291.
16. Treggiari M.M., Retsch-Bogart G., Mayer-Hamblett N. et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2011. Vol. 165. № 9. P. 847–856.
17. Taccetti G., Bianchini E., Cariani L. et al. Early antibiotic treatment for Pseudomonas aeruginosa eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols // *Thorax.* 2012. Vol. 67. № 10. P. 853–859.
18. Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L. et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis // *J. Cyst. Fibros.* 2013. Vol. 12. № 1. P. 29–34.
19. Konstan M.W., Geller D.E., Minić P. et al. Tobramycin inhalation powder for P. aeruginosa infection in cystic fibrosis: the EVOLVE trial // *Pediatr. Pulmonol.* 2011. Vol. 46. № 3. P. 230–238.
20. Konstan M.W., Flume P.A., Kappler M. et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial // *J. Cyst. Fibros.* 2011. Vol. 10. № 1. P. 54–61.
21. Lenoir G., Antypkin Y.G., Miano A. et al. Efficacy, safety, and local pharmacokinetics of highly concentrated nebulized tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with Pseudomonas aeruginosa // *Paediatr. Drugs.* 2007. Vol. 9. Suppl. 1. P. 11–20.
22. Chuchalin A., Csiszér E., Gyurkovics K. et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and Pseudomonas aeruginosa infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study // *Paediatr. Drugs.* 2007. Vol. 9. Suppl. 1. P. 21–31.
23. Mazurek H., Chiron R., Kucerova T. et al. Long-term efficacy and safety of aerosolized tobramycin 300mg/4ml in cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol.* 2014. Vol. 49. № 11. P. 1076–1089.
24. Красовский С.А. Успешное применение порошковой формы тобрамицина у взрослого больного муковисцидозом // *Пульмонология.* 2013. № 5. С. 107–111.
25. Симонова О.И., Горинова Ю.В., Лазарева А.В. и др. Решение проблемы хронической синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом // *Вопросы современной педиатрии.* 2014. Т. 13. № 1. С. 66–73.
26. Писарев В.В. Сравнение антибактериальной активности ингаляционных форм препаратов тобрамицина // *Антибиотики и химиотерапия.* 2013. Т. 58. № 3–4.
27. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines // *J. Cyst. Fibros.* 2014. Vol. 13. Suppl. 1. P. S23–S42.
28. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Антимикробная терапия» // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2014. Т. 93. № 4. С. 107–123.

Modern Opportunities for Controlling Pseudomonas Infection under Cystic Fibrosis

Yu.V. Gorinova, O.I. Simonova

Scientific Center of Children's Health under the Russian Academy of Medical Sciences

Contact person: Yuliya Viktorovna Gorinova, ygorinova@yandex.ru

Pseudomonas aeruginosa is the most common pathogen that causes chronic infection during cystic fibrosis. Eradication of P. aeruginosa is considered as a standard therapy worldwide. Meanwhile, an issue about effective therapeutic regimens remains debatable. Currently, different aerosol formulations containing tobramycin are available on the Russian pharmaceutical market allowing for successful control and treatment of P. aeruginosa infection during cystic fibrosis. It was confirmed that administration of tobramycin improves pulmonary function, reduces amount of inoculum strains of P. aeruginosa, decreases number of hospital admissions as well as lowers administration of other antibiotics.

Key words: cystic fibrosis, Pseudomonas aeruginosa, tobramycin

недугам



Актуальные вопросы интерферонотерапии в случае инфекционной патологии у детей

Интерфероны характеризуются широким спектром биологической активности, антивирусным и иммуномодулирующим действием. Образование и действие интерферона представляет собой важнейший механизм врожденного иммунитета человека. В настоящее время в клинической практике для лечения инфекционных заболеваний применяют препараты интерферона. Эффективность такой терапии основана на уникальных биологических свойствах интерферона, способного подавлять вирусную репликацию, блокировать синтез вирус-специфических белков.

В рамках XIII Конгресса детских инфекционистов России состоялся симпозиум (Москва, 11 декабря 2014 г.), организованный при поддержке компании «БИОКАД». Специалисты обсудили вопросы лечения инфекционных заболеваний у детей разного возраста с применением иммунокорректирующей терапии.



Профессор
Е.В. Михайлова

Заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, д.м.н., профессор, главный детский инфекционист Минздрава Саратов-

Особенности клинического течения и иммунокорректирующая терапия острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей

ской области Елена Владимировна МИХАЙЛОВА проанализировала особенности острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей (ЧБД) и обосновала необходимость применения у них интерферонотерапии.

В России ежегодно регистрируют от 27,3 до 41,2 млн случаев гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). По данным эпидемиологических исследований, у детей младшего возраста ОРВИ составляют 65% всех регистрируемых заболеваний и являются одной из основных причин госпитализации^{1,2}.

Детей, подверженных частым респираторным инфекциям, в отечественной педиатрии принято называть часто болеющими. Следует отметить, что ЧБД – не нозологическая форма и не диагноз. Это особая группа диспансерного наблюдения, включающая детей, подверженных частым респираторным инфекциям из-за транзиторных корригируемых отклонений в защитных системах организма и не имеющих стойких органических нарушений в них³.

ЧБД составляют 20–65% детской популяции. При этом отмечается

¹ Ключников С.О., Зайцева О.В., Османов И.М. и др. Острые респираторные заболевания у детей: учебно-методическое пособие. М., 2009.

² Зайцев А.А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций // Лечащий врач. 2008. № 8. С. 42–45.

³ Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Леписева И.В. и др. Современные возможности иммунопрофилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // Педиатрическая фармакология. 2008. Т. 5. № 1. С. 21–25.



Сателлитный симпозиум компании «БИОКАД»

резистентность данной категории пациентов к традиционным методам терапии. На долю ЧБД приходится 50–60% всех регистрируемых заболеваний. Около 20% ЧБД страдают респираторными инфекциями практически ежемесячно. В 40% случаев к семи-восьми годам у них формируется хроническая патология.

Частая заболеваемость детей обусловлена незрелостью иммунной системы, сниженной продукцией цитокинов, дефицитом интерферона (ИФН), персистенцией вирусов, наличием хронических очагов инфекции. Кроме того, причинами частой заболеваемости могут быть рахит, авитаминоз, недоношенность, нерациональная антибиотикотерапия и др. Наиболее часто встречаются персистенции патогенных возбудителей, таких как микоплазмы, хламидии, вирусы герпеса, которые нередко протекают под маской ОРВИ. Они сопровождаются выраженным иммунным дисбалансом, транзиторным иммунодефицитом, механизм развития которого связан с повреждением иммунокомпетентных клеток и нарушением их функций. Вследствие этого отмечаются угнетение фагоцитоза, цитокиновый дисбаланс, снижение активности комплемента, уменьшение содержания секреторного иммуноглобулина (Ig) А, снижение общего числа лимфоцитов и Т-лимфоцитов-хелперов. Это приводит к развитию опосредованной недостаточности иммунной системы, развитию осложнений и затяжному лечению.

На базе детской инфекционной больницы № 5, детской поликлиники № 3 г. Саратова было проведено исследование с участием 200 детей в возрасте от одного до десяти лет. Пациентов разделили на две равные группы – часто болеющие и редко болеющие. В исследовании участвовали дети только со среднетяжелыми и тяжелыми формами ОРВИ. В ходе исследования у пациентов изучали анамнез, особеннос-

ти течения ОРВИ (тяжесть, этиология, продолжительность, частота и др.), показатели иммунного статуса с определением уровней иммуноглобулинов и ИФН (ИФН-гамма, ИФН-альфа). Этиологическую расшифровку ОРВИ проводили такими методами, как иммунохроматография носоглоточного смыва к вирусам гриппа, парагриппа, аденовирусам, респираторно-синцициальным (РС) вирусам, иммуноферментный анализ (ИФА) крови на определение антител к вирусам парагриппа, аденовирусам, РС-вирусу, а также полимеразная цепная реакция (ПЦР) мазка из носоглотки и крови. Возбудителей оппортунистических инфекций выявляли методом ПЦР и ИФА крови с определением IgM, IgG – вирусов герпеса типов I, II, VI, Эпштейна – Барр, цитомегаловируса, *Chlamydia pneumoniae*, *Pneumocystis carinii*.

Результаты исследования продемонстрировали, что у ЧБД частота эпизодов заболеваний и инфекционный индекс значительно выше, чем у редко болеющих детей (рис. 1). Частота определения антигенов возбудителей оппортунистических инфекций в группе ЧБД была значительно выше, чем в группе редко болеющих детей, – 94 и 20% соответственно.

Как известно, у ЧБД нередко имеет место сочетание нескольких вирусов. Так, в группе ЧБД респираторная микст-инфекция встречалась в 61% случаев, моноинфекция – в 8% случаев.

В группе редко болеющих детей фоновая патология наблюдалась только в 20% случаев (анемия – 10%, отягощенный аллергологический анамнез – 10%), в то время как в группе ЧБД этот показатель достигал 80%. Наиболее распространенной была постинфекционная анемия (50%), 30% детей имели отягощенный аллергологический анамнез.

Сопутствующие хронические заболевания в группе ЧБД выявлены в 30% случаев (хронический тонзиллит, пиелонефрит, бронхиальная астма, дисметаболическая нефропатия). В группе редко болеющих детей хронических заболеваний не обнаружено.

В группе ЧБД частота поражения нижних дыхательных путей и симптомы дыхательной недостаточности наблюдались в 72 и 31% случаев соответственно, в группе редко болеющих детей – в 30 и 5%. Таким образом, у 80% ЧБД выявлена фоновая патология. У 61% детей респираторные заболевания были вызваны несколькими возбудителями, причем выявлены персистенции внутриклеточных возбудителей – герпесвирусов и микоплазмы. В отличие от редко болеющих детей у ЧБД тяжелая форма респираторных заболеваний встречалась в 3 раза чаще, поражения нижних дыхательных путей – в 2,2 раза чаще. Отмечены иммунологические нарушения в группе ЧБД в острый период заболевания – снижение уровня

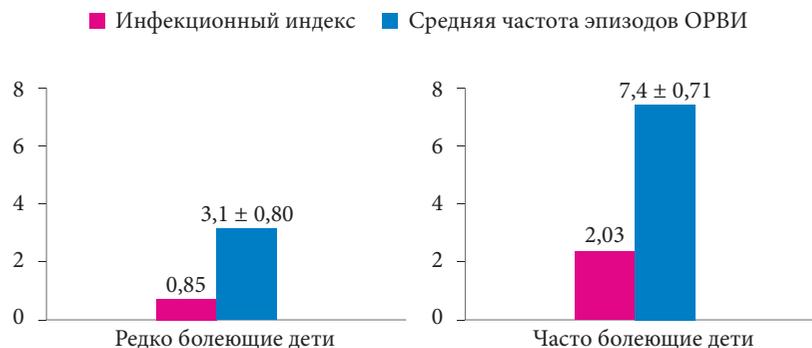


Рис. 1. Показатели заболеваемости у редко болеющих и часто болеющих детей

недуга



Таблица. Эффективность лечения препаратом Генферон® Лайт

Показатель	Редко болеющие дети (n = 20)	Часто болеющие дети (n = 20)	
		до лечения	после лечения
Частота эпизодов ОРВИ за год, М ± m	3,1 ± 0,80	7,4 ± 0,71*	4,4 ± 0,53
Тяжелая форма ОРВИ, абс. (%)	2 (10)	6 (30)	–
Инфекционный индекс	0,85	2,03	1,21

* Различия между показателями достоверны (p < 0,05).

IgA, повышение уровня IgE, недостаточность 2–3-й степени системы ИФН в отношении продукции ИФН-гамма и ИФН-альфа.

В ходе исследования оценивали эффективность иммунокорректирующей терапии у ЧБД. Детям в возрасте от трех до шести лет назначали препарат Генферон® Лайт в дозе один суппозиторий 125 000 МЕ два раза в сутки ректально с десятидневным интервалом, а затем один суппозиторий один раз в сутки на ночь в течение трех недель. Эффективность лечения препаратом Генферон® Лайт в группе ЧБД оценивали по показателям снижения частоты эпизодов острых респираторных заболеваний по сравнению с прошлым годом, инфекционному индексу, частоте развития тяжелых форм и показателям иммунного статуса и ИФН до лечения и на 40-й день терапии препаратом Генферон® Лайт. Длительность клинического наблюдения составила шесть месяцев.

Частота эпизодов острых респираторных заболеваний у больных после терапии препаратом Генферон® Лайт значительно снизилась, тяжелых форм не регистрировалось, показатели инфекционного индекса приблизились к норме (см. таблицу). Наблюдалась положительная динамика уровней ИФН. Отмечалось значительное уменьшение числа детей с повышенным содержанием IgE.

Таким образом, у ЧБД после применения препарата Генферон® Лайт нормализовались уровни IgA, IgG и IgM, а также в 1,9 раза снизился уровень IgE по сравнению с исходным значением. На фоне терапии препаратом Генферон® Лайт уменьшилась степень иммунных нарушений в отношении продукции ИФН-альфа с 11,1 до 5,6% и нормализовались показатели продукции ИФН-гамма у 22,2% пациентов. После курса лечения у ЧБД в течение последую-

щих шести месяцев отмечалась положительная динамика в виде снижения частоты эпизодов ОРВИ в 2 раза, инфекционного индекса, отсутствия тяжелых форм заболевания, побочных нежелательных эффектов. Проведение иммунокорректирующей терапии препаратом Генферон® Лайт, содержащим ИФН-альфа и таурин, позволяет уменьшить степень иммунного дисбаланса у ЧБД. Отсутствие нежелательных явлений на фоне восстановления иммунных показателей подтверждает благоприятный профиль безопасности, хорошую переносимость и эффективность курса иммунокорректирующей терапии в указанной популяции детей⁴.

В заключение профессор Е.В. Михайлова затронула такой важный вопрос, как профилактика ОРВИ у ЧБД. Она подчеркнула, что вакцинация против гриппа – эффективная защита от заболевания и его осложнений. Своевременная вакцинация против гриппа на 70–90% предотвращает заболеваемость гриппом, снижает процент госпитализации детей в случае осложнений. У ЧБД вакцинация проводится только в период ремиссии. Для достижения ремиссии можно использовать иммуномодулирующие препараты, в частности Генферон® Лайт.

медиафорум



Профессор А.В. Горелов

Интерферонотерапия при острых кишечных инфекциях у детей

Доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Александр Васильевич ГОРЕЛОВ отметил, что терапевтический подход к такому распространенному в популяции явлению, как инфекционная диарея, необходимо рассматривать

с позиций доказательной медицины. В клинической практике диарею принято подразделять на домашнюю, госпитальную, антибиотик-ассоциированную и диарею путешественников. Согласно официальной статистике, с 2010 г. наблюдается рост заболеваемости разными типами диареи, особенно в детской популяции⁵. Однако в нашей стране

⁴ Михайлова Е.В., Чудакова Т.К., Малюгина Т.Н. и др. Иммунокорректирующая терапия острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей // Вопросы практической педиатрии. 2014. № 4. С. 52–57.

⁵ Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 19 марта 2010 г. № 21 «О профилактике острых кишечных инфекций» // Российская газета. 2010. 30 апр.



Сателлитный симпозиум компании «БИОКАД»

не все заболевания диареей учитываются при подготовке статистических отчетов, поскольку не в каждом случае проводится этиологическая расшифровка. Это может быть связано как с несовершенством лабораторных методов диагностики, так и с ростом удельного веса вирусных и паразитарных кишечных инфекций, методы диагностики которых многим лабораториям практически недоступны. Основными вирусными агентами острых кишечных инфекций кроме энтеровирусов являются ротавирусы, калицивирусы, астровирусы, аденовирусы. Особое место в этом ряду занимают ротавирусы. Дело в том, что этиологическая значимость серогруппы С возросла, а ротавирусная вакцина направлена только на серогруппу А. Не исключено, что подобная тенденция обусловлена распространением вирусных агентов из Китая.

Согласно последним официальным данным, 36% случаев острых кишечных заболеваний в России связано с ротавирусами, 2% – с норовирусами. Специалисты отмечают связь между заболеваниями, вызванными норовирусами, и качеством водопроводной воды. По-прежнему сохраняется повышенный уровень заболеваний, вызванных сальмонеллой, – 18%.

За последние десятилетия изменилась этиологическая структура острых кишечных инфекций в мире. Преобладают вирусные инфекции, причем пик заболеваемости наблюдается в зимнее время. На долю вирусных инфекций в детском возрасте приходится 97%, бактериальных – 2%, прочих – 0,79%⁶. Докладчик подчеркнул, что в нашей стране преобладают кишечные инфекции неустановленной этиологии.

Лидирующие позиции в развитии острых кишечных инфекций занимает ротавирусная инфекция. У детей и взрослых она протекает

в виде спорадических случаев, локальных групповых заболеваний, вспышек. По данным Роспотребнадзора, в 2013 г. ротавирусная инфекция была зарегистрирована в виде вспышечной заболеваемости среди детей в разных регионах нашей страны (Калининградская, Нижегородская, Челябинская области, Южно-Сахалинск, Дагестан, Северная Осетия).

Ротавирусное заболевание характеризуется симптомами общей интоксикации, поражением желудочно-кишечного тракта, дегидратацией. Заражение происходит фекально-оральным путем. Ротавирус устойчив к условиям внешней среды, высушиванию, мылу и основным дезинфектантам. Передача вируса возможна до и после манифестации клинических симптомов.

Базовыми элементами комплексной терапии ротавирусного заболевания считаются лечебное питание, этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение.

В острую фазу ротавирусной инфекции патогенетически обосновано проведение пероральной регидратации. С первых часов появления симптомов кишечной дисфункции больным показано применение глюкозосолевых растворов для предотвращения тяжелых последствий, обусловленных дегидратацией. Современные комплексные регидратационные растворы для детей (Регидрон Био, Супер-ОРС) со сниженной осмолярностью способствуют уменьшению объема жидкого стула при диарее, ослабляют выраженность рвоты.

Этиотропная терапия острых кишечных инфекций не ограничивается использованием антибиотиков и химиопрепаратов, а включает также специфические бактериофаги, энтеросорбенты (Смекта®), энтеральные иммуноглобулины, лактоглобулины. Однако следует иметь в виду, что некоторые противовирусные пре-

параты имеют возрастные ограничения в использовании.

В качестве альтернативы препаратам прямого противовирусного действия можно рассматривать ИФН – важнейший фактор неспецифического противовирусного иммунитета. ИФН характеризуются противовирусными, иммуномодулирующими, антибактериальными и антипролиферативными эффектами. Как известно, ИФН-альфа, циркулирующий в крови детей раннего возраста, обладает сниженными противовирусными и иммуномодулирующими свойствами, поэтому организм ребенка не способен дать адекватный иммунный ответ на инфекционное заражение. Этим обусловлена целесообразность применения иммуноотропных препаратов, направленных на врожденное звено иммунитета ребенка. Препарат Генферон® Лайт представляет собой комбинацию ИФН-альфа-2b и таурина. Для детей с первых дней жизни до семи лет разрешено применение препарата в дозе 125 000 МЕ/0,005 г, детям старше семи лет – в дозе 250 000 МЕ/0,005 г. При ОРВИ и других острых заболеваниях вирусной природы Генферон® Лайт назначают детям по одному суппозиторию ректально два раза в день с 12-часовым интервалом одновременно с основной терапией в течение пяти дней. Препарат также разрешен к применению при беременности (с 13-й недели гестации).

Таурин, входящий в состав препарата Генферон® Лайт, повышает устойчивость клеток к неблагоприятным воздействиям, характеризуется мембранопротекторным и антиоксидантным эффектом, нормализует метаболические процессы, оказывает регенерирующее и репаративное действие. Таурин способствует сохранению биологической активности ИФН.

Профессор А.В. Горелов привел результаты собственного исследо-

недидиагностика

⁶ Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Бехтерева М.К., Тихомирова О.В. Проблемы детских инфекций на современном этапе // Инфекционные болезни. 2009. № 2. С. 7–12.

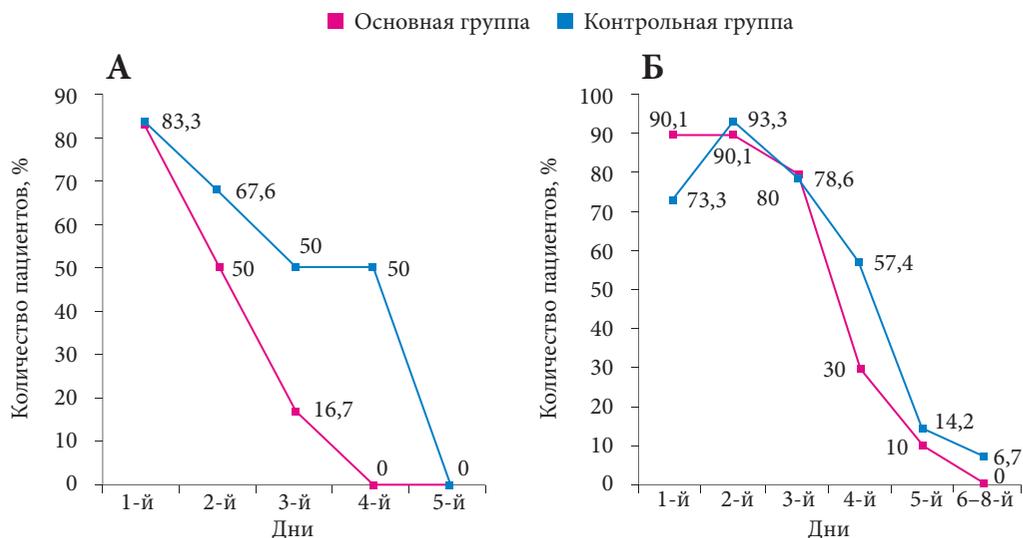


Рис. 2. Сравнительная эффективность препарата Генферон® Лайт в купировании диарейного синдрома (А – частота стула, Б – консистенция стула)

вания⁷. Целью многоцентрового клинического исследования стала оценка эффективности и безопасности препарата Генферон® Лайт в терапии острой кишечной инфекции вирусной этиологии. В исследовании участвовали 98 детей в возрасте от шести месяцев до шести лет с клиническими признаками вирусной диареи продолжительностью не более 48 часов от момента манифестации (лечение проводилось в одном из исследовательских центров). Детей распределили на две равные группы. Пациенты основной группы в дополнение к стандартной терапии (безлактозная диета, энтеросорбция, регидратация) получали препарат Генферон® Лайт ректально в дозе 125 000 МЕ два раза в сутки в течение пяти дней. Пациенты контрольной группы получали лечение по аналогичной схеме, но в качестве иммуномодулирующего агента использовали препарат Кипферон® в дозе 500 000 МЕ ректально два раза в сутки также в течение пяти дней. Результаты исследования показали, что частота стула нормализовалась у большинства детей обеих групп

на 3–5-е сутки терапии. Анализ частоты нарушения консистенции стула выявил тенденцию к более быстрому восстановлению у пациентов основной группы (рис. 2). Кроме того, уже к 3–5-му дню терапии в основной группе отмечалась тенденция к более частому исчезновению возбудителя, что обусловлено противовирусной эффективностью препарата Генферон® Лайт. Анализ частоты развития нежелательных явлений на фоне применения препаратов Генферон® Лайт и Кипферон® продемонстрировал высокий уровень переносимости и безопасности препаратов, в том числе у детей грудного возраста. Сделан вывод об эффективности препарата Генферон® Лайт в лечении острой кишечной инфекции вирусной этиологии, преимуществами которого является уменьшенное (в 4 раза) содержание ИФН-альфа по сравнению с аналогами. В связи с этим Генферон® Лайт можно применять у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом, в том числе страдающих atopическим дерматитом. Таким образом, препарат Генферон® Лайт применяют при ОРВИ,

инфекционно-воспалительных заболеваниях урогенитального тракта у детей и беременных, а также острых кишечных инфекциях. Комбинация рекомбинантного человеческого ИФН-альфа-2b и аминокислоты таурина обеспечивает уникальный спектр действия препарата Генферон® Лайт, включающий направленное этиотропное воздействие и выраженный противовоспалительный эффект.

Профессор А.В. Горелов отметил, что лечебное питание играет особую роль в комплексной терапии острых кишечных инфекций. Кисломолочные продукты обладают бактериостатическим эффектом, благотворно влияют на течение и исходы острых кишечных инфекций у детей раннего возраста, обеспечивая дополнительную антибактериальную защиту желудочно-кишечного тракта.

При наличии у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, лактозной недостаточности терапевтическая тактика состоит в обязательной коррекции диеты матери, исключающей цельное молоко, говядину, яйца, мягкие сыры и др. При искусственном вскармливании показано использование низколактозных кисломолочных или безлактозных смесей. Пробиотики также являются эффективным дополнением к лечению диареи и ее последствий у детей.

Завершая выступление, профессор А.В. Горелов констатировал, что препаратами выбора в лечении вирусной диареи у детей являются энтеросорбенты, которые в сочетании с препаратом Генферон® Лайт и пероральной регидратацией, адекватной диетотерапией благоприятно воздействуют на течение заболевания. Применение данной схемы позволяет повысить эффективность терапии, сократить сроки пребывания в стационаре и уменьшить стоимость лечения.

⁷ Горелов А.В., Плоскирева А.А., Дринецкий В.П. и др. Интерферонотерапия инфекционно-воспалительных заболеваний у детей – обзор современных исследований // Лечащий врач. 2012. № 6. С. 84–86.



Сателлитный симпозиум компании «БИОКАД»

Рациональная противовирусная терапия ОРВИ у новорожденных и детей первого года жизни

Доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Ольга Леонидовна ЧУГУНОВА рассказала о терапевтической тактике лечения ОРВИ у новорожденных и грудных детей.

Сниженные показатели иммунного ответа у детей грудного возраста являются защитными механизмами от слишком бурных цитокиновых реакций. Часть пассивной защиты берет на себя материнский иммунитет через иммуноглобулины грудного молока, но этого бывает недостаточно. Развитие иммунной системы организма продолжается на протяжении всего периода детства.

Процесс развития иммунной системы ребенка сопровождается возникновением критических периодов, то есть периодов максимального риска развития инфекционных заболеваний, связанных с несовершенством иммунной системы.

Первый критический период – период новорожденности (до 29 дней жизни), когда организм ребенка защищен в основном материнскими антителами, полученными через плаценту и грудное молоко. Чувствительность новорожденного к бактериальным и вирусным инфекциям очень высока. В этот период имеют место сниженная продукция ИФН, выработка нестойкого раннего ИФН, склонность к незавершенному фагоцитозу, избыточный уровень супрессорных Т-клеток, циркуляция материнских IgG (до шести месяцев), слабая реакция на бактериальные агенты, низкая цитотоксическая активность CD8+ и NK-клеток, отсроченный синтез антител, сниженное число плазматических клеток при нормальном содержании В-лимфоцитов, недо-

статочность IgA-синтезирующих плазматических клеток.

Второй критический период в развитии иммунной системы у детей – 4–6-й месяцы жизни. Этот период характеризуется утратой полученных от матери антител. Способность к продукции собственных антител ограничивается слабым синтезом IgM. Недостаточность местной защиты слизистых оболочек связана с более поздним накоплением секреторного IgA. Поэтому чувствительность ребенка ко многим воздушно-капельным и кишечным инфекциям повышается. Особенности иммунитета детей грудного возраста являются синтез собственного IgG только к шести месяцам, повышенное соотношение CD4/CD8, относительная незрелость Т-клеток, низкая способность к формированию клеток памяти. Повышенное количество гранулоцитов в крови новорожденных в какой-то степени компенсирует недостаточную активность их защитных функций. Абсолютное число моноцитов крови у новорожденных выше, чем у детей более старшего возраста, но они также отличаются низкой защитной активностью. Низкое содержание основных компонентов системы комплемента в крови новорожденных является причиной недостаточной вспомогательной активности сыворотки крови при фагоцитозе.

Таким образом, у новорожденных резко ослаблены все основные механизмы специфической защиты организма. Этим объясняется высокая чувствительность новорожденных, особенно недоношенных детей и детей с задержкой внутриутробного развития, детей первого года жизни к бактериальным и вирусным инфекциям.

Наиболее распространенными возбудителями инфекций респираторного тракта, протекающих с более или менее однотипными



Профессор
О.Л. Чугунова

клиническими проявлениями, прежде всего воспалением верхних дыхательных путей, считаются вирусы парагриппа, гриппа, РС-вирус, рино-, адено- и коронавирусы. Клиническая картина недавно открытых бокавирусов и метапневмовирусов человека схожа с таковой РС-инфекции. Ранее такие вирусы считались зоонозами, но с начала 2000-х гг. доказана их роль в развитии патологии человека. Основной путь передачи всех перечисленных инфекций – воздушно-капельный. Однако они передаются и контактным путем, например через грязные руки.

Терапия ОРВИ у детей раннего возраста сложна в силу изменчивости и резистентности респираторного вируса, наличия большого количества возбудителей, ограниченного возрастными рамками применения лекарственных средств, невозможности своевременной этиологической диагностики.

При ОРВИ у детей раннего возраста в основном используются препараты с широким противовирусным спектром, обусловленным неспецифическими механизмами действия. В педиатрической практике обычно применяются препараты ИФН. ИФН индуцирует синтез фермента, останавливающего транскрипцию и трансляцию, а следовательно, репликацию вируса. ИФН оказывает универсальное прямое противовирусное действие, усиливает фагоцитоз, повышает киллерный потенциал эффекторных клеток,



Генферон® Лайт оказывает направленное этиотропное действие и выраженный противовоспалительный эффект, что позволяет в ряде случаев повысить эффективность терапии и уменьшить степень лекарственной нагрузки на пациентов. Препарат хорошо переносится и может быть использован у детей разных возрастных групп, в том числе у новорожденных и недоношенных, а также у пациентов с отягощенным анамнезом и беременных

стимулирует продукцию секреторного IgA. Кроме того, он способствует нормализации цитокинового баланса, препятствует заражению здоровых клеток.

Препарат Генферон® Лайт, содержащий комбинацию рекомбинантного человеческого ИФН-альфа-2b и аминокислоты таурина, применяется у детей с первых дней жизни, а также у беременных. Он не содержит масло какао и витамин С.

На базе нескольких отечественных исследовательских центров было проведено многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности препаратов Генферон® Лайт и Виферон® для лечения гриппа и ОРВИ у новорожденных и грудных детей. В исследовании участвовали 102 ребенка в возрасте до шести месяцев. Сопоставимые по возрасту и клиническому диагнозу дети были разделены поровну на две группы. Пациенты первой группы получали препарат Генферон® Лайт (ЗАО «БИОКАД», Россия) в дозе 125 000 МЕ два раза в сутки в течение пяти дней, пациенты второй – Виферон® в дозе 150 000 МЕ в том же режиме. Состояние исследуемых детей оценивали на шестой-седьмой день терапии.

При динамическом наблюдении за частотой купирования лихорадки выявлено, что после первого дня терапии лихорадка имела тенденцию к более быстрому купированию у пациентов, получавших Генферон® Лайт. Длительность периода до купирования/улучшения кашля в первой группе составила в среднем $4,31 \pm 0,93$ дня, во второй – $4,43 \pm 1,02$ дня. К пятому дню терапии число детей с сохранившимся кашлем в первой группе было меньше, чем во второй. Как показали результаты статистического анализа, частота купирования кашля, а также других симптомов гриппа и ОРВИ (интоксикация, гиперемия слизистых оболочек ротоглотки, хрипы в легких, затрудненное носовое дыхание) в группах не имели статистически значимых отличий. После лечения элиминация возбудителей ОРВИ наблюдалась в первой группе чаще (60%), чем во второй (30%).

Заключение

Генферон® Лайт (ЗАО «БИОКАД», Россия) – комбинированный препарат, в состав которого входят рекомбинантный человеческий ИФН-альфа-2b и таурин. ИФН-альфа-2b вырабатывается штаммом бактерии *Escherichia coli*, в которую методами генной инженерии введен ген ИФН-альфа-2b человека. ИФН оказывает противовирусное, иммуномодулирующее, антипролиферативное и антибактериальное действие. Таурин способствует нормализации метаболических процессов и регенерации тканей, обладает мембраностабилизирующим и иммуномодулирующим действием, а также способствует сохранению биологической активности ИФН, усиливая терапевтический эффект препарата. Препарат Генферон® Лайт выпускается в разных лекарственных формах – суппозитории вагинальные или ректальные, спрей назальный. Суппозитории используют в качестве компонента комплексной те-

Таким образом, лечение ОРВИ препаратами Генферон® Лайт и Виферон® было одинаково эффективным, но в первой группе после терапии препаратом Генферон® Лайт отмечалась тенденция к купированию лихорадки в более ранние сроки.

Результаты исследования подтвердили безопасность и хорошую переносимость препаратов Генферон® Лайт и Виферон® у новорожденных и грудных детей с ОРВИ. Использование меньшей дозы ИФН-альфа в препарате Генферон® Лайт по сравнению с другими препаратами этой группы позволяет достичь одинакового терапевтического эффекта при снижении количества вводимого ИФН, что уменьшает лекарственную нагрузку на организм. Генферон® Лайт можно применять у беременных и новорожденных, в том числе у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела.

рапии для лечения ОРВИ и других инфекционных заболеваний бактериальной и вирусной этиологии у детей, а также инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта у детей и женщин, в том числе беременных. Препарат хорошо переносится пациентами и может быть использован у детей разных возрастных групп, в том числе у новорожденных и недоношенных, а также у пациентов с отягощенным анамнезом и беременных (с 13-й недели гестации). Генферон® Лайт оказывает направленное этиотропное действие и выраженный противовоспалительный эффект, что позволяет в ряде случаев повысить эффективность терапии и уменьшить степень лекарственной нагрузки на пациентов и стоимость лечения. Комбинированный препарат Генферон® Лайт доказал свою эффективность и безопасность в комплексной терапии обширной группы инфекционных заболеваний. *



Генферон® лайт

Интерферон альфа-2b
Таурин



**Лечение вирусных инфекций
с первого дня жизни**

суппозитории вагинальные и ректальные
125 000 ME и 250 000 ME



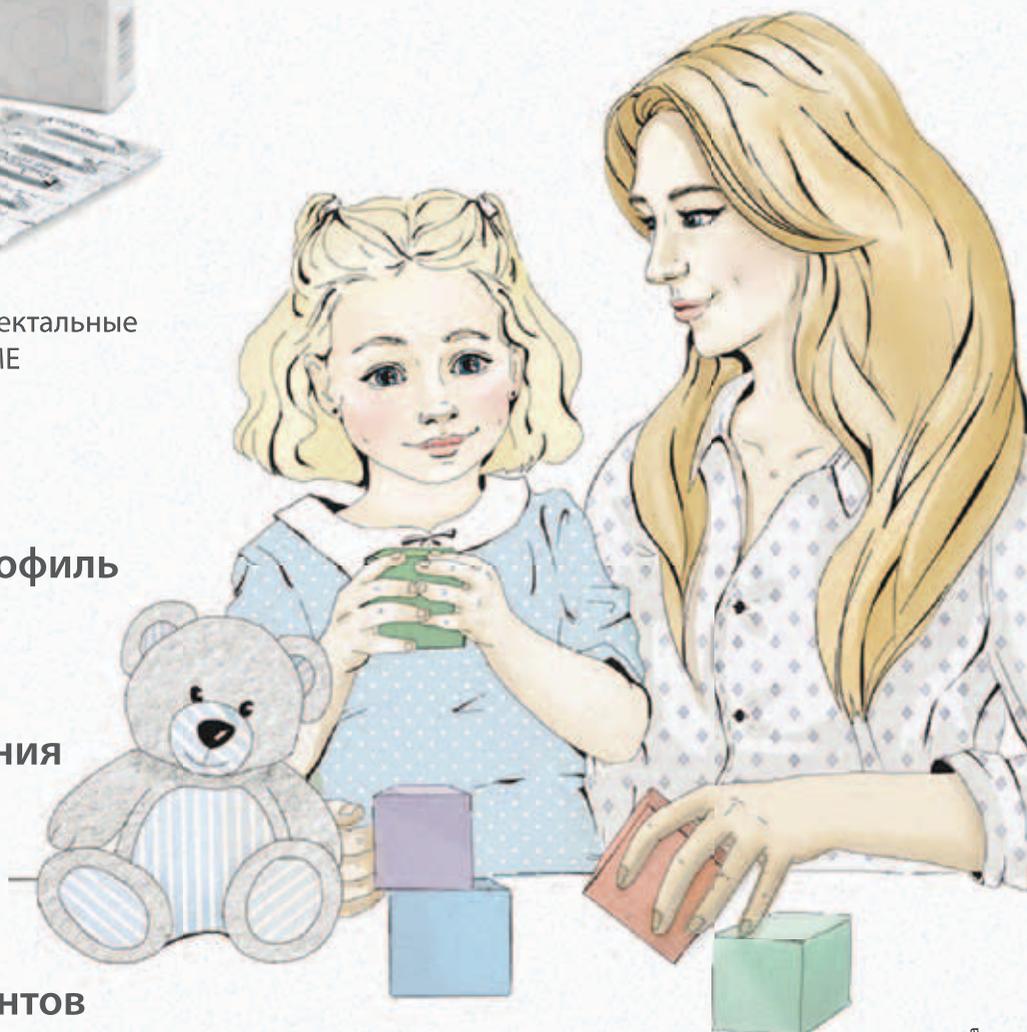
**Благоприятный профиль
безопасности**



**Удобство применения
у детей**



**Уникальная
комбинация
активных компонентов**



Реклама

198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, А
Телефон: +7 (812) 380 49 33



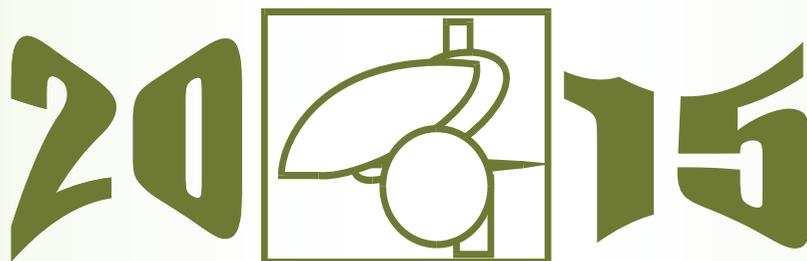
biocad@biocad.ru
www.biocad.ru



BIOCAD
Biopharmaceutical Company

ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ
XXII КОНГРЕСС
ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ И СТРАН СНГ
(«Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей»)

Москва, 17–19 марта 2015 года



Глубокоуважаемые коллеги!

В марте 2015 года в Москве состоится очередной XXII Конгресс, посвященный актуальным проблемам гастроэнтерологии детского возраста. Оргкомитет приглашает всех желающих принять участие в его работе. На конгрессе будут обсуждаться научные и практические вопросы, связанные с изучением этиологии и патогенеза, разработкой методов диагностики, консервативного и оперативного лечения заболеваний пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы и печени у детей. Участие в конгрессе и публикация тезисов бесплатны!

Специальные темы

- Индивидуализированный подход к лечению болезней органов пищеварения у детей
- Реабилитация в детской гастроэнтерологии
- Трудный диагноз в детской гастроэнтерологии

Тезисы и СТАТЬИ для публикации в сборнике и журнале «Вопросы детской диетологии» принимаются по ВСЕМ темам абдоминальной патологии и нутрициологии до 10 ЯНВАРЯ 2015 г. ТОЛЬКО в электронном виде в формате Word for Windows или rtf через 1,5 интервала объемом до 2 страниц машинописного текста каждый (размер шрифта - 12 пунктов) по e-mail: congresspg@gmail.com обязательно (!) вложенным документом (attachment).

Формат заголовка:

Название
И.О.Фамилия
Учреждение, Город

Настоящее информационное сообщение является официальным приглашением.
Текущую информацию о конгрессе вы можете найти на сайтах www.gastroportal.ru, www.odgru.ru

Предлагаем вам также присылать статьи для публикации в журнале «Вопросы детской диетологии» (журнал входит в список ВАК) по всем вопросам детской диетологии и гастроэнтерологии. Ваши статьи будут опубликованы в ближайших номерах журнала.

Все вопросы по поводу участия можно согласовать

по телефону (495) 9369474 и e-mail: congresspg@gmail.com (проф. Бельмер Сергей Викторович)
или по e-mail: gastropedclin@gmail.com и телефону (495) 4874681 (проф. Хавкин Анатолий Ильич).



Мы помогаем пациентам
в сложной ситуации
изменить жизнь к лучшему



Реклама

Компания Шайер, одна из мировых лидеров среди специализированных биофармацевтических компаний, сфокусирована на единственной цели: помочь пациентам в сложной ситуации изменить жизнь к лучшему



РЕПЛАГАЛ® (агалсидаза альфа):

Доказанная эффективность, переносимость и удобство при лечении болезни Фабри ферментом, выделенным из линии клеток человека.



ЭЛАПРАЗА® (идурсульфаз):

Первый и единственный препарат для ферментозаместительной терапии при синдроме Хантера (мукополисахаридозе II типа).



ВПРИВ (велаглюцераза альфа):

Препарат человеческого происхождения для ферментозаместительной терапии при болезни Гоше I типа у детей и взрослых.



ФИРАЗИР (икатибант):

Симптоматическое лечение острых приступов наследственного ангионевротического отека (обусловленного дефицитом ингибитора C1-эстеразы) у взрослых.

Информация предназначена для работников здравоохранения.
Подробная информация о применении содержится в инструкциях.

000 «Шайер Рус», 121099, Москва, Смоленская пл., 3.
Тел. +7 495 981 34 91, факс +7 495 937 82 00. www.shire.com

Новый веб-сайт «Индекс вероятности НП-С» для улучшения диагностики болезни Ниманна-Пика тип С **WWW.NPC-SI.RU**



Индекс вероятности Ниманна-Пика тип С

Болезнь Ниманна-Пика тип С (НП-С) – наследственная болезнь накопления липидов. Заболевание характеризуется различным возрастом манифестации и широким спектром клинических проявлений, включая вертикальный паралич зрения, атаксию, гепатоспленомегалию, психиатрические проявления.

Новый инструмент «Индекс вероятности НП-С» разработан с целью помочь врачам, мало знакомым с проблемой НП-С, выявлять пациентов, нуждающихся в диагностике данного заболевания.

При поддержке компании Актелион

Адрес представительства компании
Актелион Фармасьютикалз Лтд. (Швейцария) в России:
ООО Актелион Фармасьютикалз РУС
127055, Москва, ул. Новослободская, 23, офис 750
Тел: +7 495 258 35 94, факс +7 495 258 35 95

