МОНИКИ
1775

ШКОЛА ПРАКТИКУЮЩЕГО ПЕДИАТРА 2021

МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ

29 мая

Раменское

содержание

Инфекции мочевыводящих путей у ребёнка. Тактика педиатра. Н.В. Шестериков 2

Вопросы детской эндокринологии в педиатрии. В.В. Шестерикова 9

Редкие (орфанные) заболевания в практике педиатра: вопросы маршрутизации и междисциплинарного взаимодействия. Т.А. Бокова 17

Гипофосфатазия в практике педиатра.
В.В. Шестерикова 22

Спинальная мышечная атрофия: современный взгляд на проблему диагностики и лечения. М.В. Пантелеева 28

Вегето-сосудистая дистония и астения в практике педиатра. М.В. Пантелеева 33

Офтальмопатология в практике врача – педиатра. Е.А. Кещёва 37

Инфекция мочевыводящих путей у ребенка. Тактика педиатра

Шестериков Николай Викторович

Врач нефролог, нефрологическое отделение ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ»

Ассистент кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Главный внештатный детский специалист нефролог МЗ МО

Терминология

- **Пиелонефрит** (N10-N12) – неспецифический инфекционно-воспалительный процесс в тубуло-интерстициальной ткани и собирательной системе почки
- **Цистит** (N30) **–** неспецифический инфекционно-воспалительный процесс в слизистой мочевого пузыря, сопровождающийся нарушением его функций
- **Уретрит** (N34) **–** неспецифическое воспаление слизистой мочеиспускательного канала
- **Инфекция мочевыводящих путей** (N39) **–** инфекционное воспаление мочевыводящих путей без вовлечения в процесс ткани почек

Бактериурия

- **100.000** и более КОЕ/мл при сборе в стерильную емкость при свободном мочеиспускании
- **Для детей до 1 года**: 50000 КОЕ/мл для E. coli, 10000 КОЕ/мл для Pr. vulgaris
- **10.000** и более КОЕ/мл при сборе с помощью катетера
- **Любое число** при надлобковой пункции
- **Рост ассоциации микроорганизмов**: хронический процесс либо погрешность сбора

Эпидемиология ИМС

Возраст	Частота (в % к популяции)	Пол (М:Ж)
Недоношенные новорожденные	4 – **25**	1,5 : 1,0
Доношенные новорожденные	1,0	1,5 : 1,0
Дошкольный	1,5 – 3,0	1 : 10
Школьный	1,2 – 2,5	1 : 30
Детородный	3,0 – 5,0	1 : 50

Распространенность ИМС в детском возрасте: 5,6 – 27,5 на 1000 (среднее значение 18 - 22) (Н.А. Коровина, 2009)

Факторы, предрасполагающие к возникновению ИМС (I)

- **Наличие структурных и/или функциональных аномалий мочевой системы, сопровождающихся нарушением уродинамики:**
  - Гидронефроз (в том числе, диагностированный антенатально)
  - Пузырно-мочеточниковый рефлюкс
  - Выраженный фимоз у мальчиков (ранний возраст)
  - Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря
  - Функциональная обструкция может возникнуть и при нормальном строении мочевых путей
- **Аномалии развития урогенитальной области**
  - Пузырно-влагалищные и пузырно-кишечные свищи
  - Урогенитальный синус

Факторы, предрасполагающие к возникновению ИМС (II)

- **Ранний возраст (дети первого года жизни)** Наличие у матери инфекций урогенитального тракта во время беременности
- **Патология первого триместра беременности**
- **Пол:** до года – мальчики, с возрастом возрастание частоты в сторону девочек
- **Кристаллурия** (оксалурия, уратурия, гиперкальциурия), мочекаменная болезнь. Врожденные тубулопатии (ренальный тубулярный ацидоз и др.)
- **Воспалительные заболевания наружных половых органов** (баланит, вульвит, вагинит)
- **Патология ЖКТ –** хронический запор, мальабсорбция, паразитарные инвазии
- **Первичные и вторичные иммунодефициты** (атопический дерматит, хроническое расстройство питания, сахарный диабет)

Пути проникновения инфекции в мочевую систему (I)

Гематогенный

- - новорожденные и грудные дети, в гораздо меньшей степени – старшие дети
- - бактериальные инфекции (фурункулез, омфалит, бактериальный эндокардит, сепсис и др.)
- **- G + и грибы**

Лимфогенный

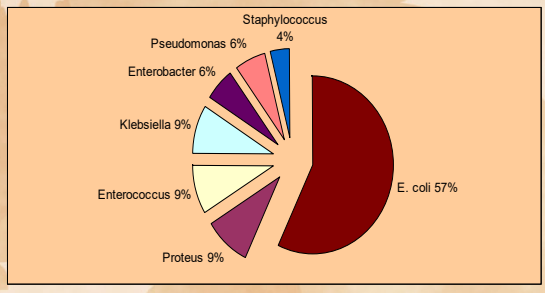
- - взаимосвязь лимфатических систем органов мочевой системы и кишечника
- - в норме лимфоотток направлен от почек к кишечнику, слизистая кишечника выполняет барьерную функцию
- - длительно существующая диспепсия (диарея, запор), колит, инфекции кишечника, нарушение микробиоценоза кишечника
- **- представители кишечной микрофлоры**

Пути проникновения инфекции в мочевую систему (II)

Восходящий

- - Анатомическая близость областей уретры и ануса
- - Короткая и широкая уретра у девочки
- - Нарушение микробиоценоза влагалища
- - Нарушение защитных свойств слизистых мочевого тракта
- **- Представители кишечной микрофлоры**

Структура возбудителей внебольничных ИМС (АРМИД, 2001; ДАРМИС 2011 и 2018)

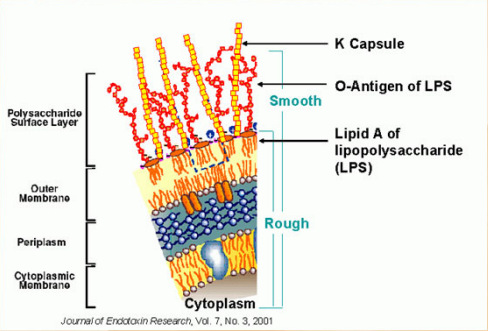


- **Первый год жизни: E. coli до 90-95%**
- **Нарастание этиологической роли E. coli**

Факторы вирулентности бактерий

- **Факторы адгезии** E.coli (I- и P-фимбрии (пили), адгезин. P-фимбрии содержат маннозорезистентные рецепторы-адгезины, затрудняющие фагоцитоз.
- **Жгутики** (обеспечивают подвижность бактерии)
- **К-антигены** (препятствуют фагоцитозу, могут подавлять комплемент-зависимую бактерицидность крови, обладают низкой иммуногенностью)
- **О-антигены** (липополисахариды; обладают высокой иммуногенностью, эндотоксигенным действием.
- **Гемолизин** (способствует росту бактериальной колонии)
- **Мукополисахаридная капсула** Pseudomonas aeruginosa (угнетает фагоцитоз)
- **Уреазная активность** Proteus (препятствует действию ряда антибиотиков)

СТРОЕНИЕ ОБОЛОЧКИ E. COLI



Особенности течения пиелонефрита

Ранний возраст

- **Симптомы интоксикации**
- Нарушение микроциркуляции: бледность кожи, периорбитальный цианоз, возможна пастозность век
- Нейротоксикоз, менингеальные симптомы, общемозговые симптомы (частые срыгивания, рвота)
- Отказ от еды, снижение массы тела
- Другие возможные экстраренальные симптомы: диспептические расстройства, «острый живот», пилороспазм, кишечный синдром, септический процесс и др.
- Затяжная желтуха «неясной» этиологии (уросепсис)

Особенности течения пиелонефрита

Старший возраст

- Лихорадка с ознобом, симптомы интоксикации
- Боль в животе и/или поясничной области
- Возможно течение пиелонефрита под «маской» гриппа или острого аппендицита
- «беспричинные» подъёмы температуры тела на фоне обычного самочувствия

Особенности течения цистита

- **Ранний возраст**
- Симптомы интоксикации, лихорадка
- Расстройства мочеиспускания: странгурия, поллакиурия.

  У детей до года - эквиваленты дизурии – беспокойство и плач перед и во время мочеиспускания, кряхтение, напряжение надлобковой области, мочеиспускание малыми порциями, слабая или прерывистая струя мочи.

  Помутнение и резкий запах мочи (не всегда). У детей до года могут быть гнойные выделения на подгузнике.
- **Старший возраст**

  Чаще всего без интоксикации и лихорадки

Диагностика ИМС
ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

АНАЛИЗ МОЧИ

- Правильность сбора
- Правильность выполнения
- Морфология осадка – по показаниям

Диагностика ИМС
ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Клинический анализ крови (лейкоцитоз, СОЭ, анемия)**
- **Биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, креатинин, мочевина, СРБ)**
- **Количественные анализы мочи (по Нечипоренко, по Аддису-Каковскому)**
- **Посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам**

А.З. Нечипоренко (1916 – 1980)

Диагностика ИМС

Оценка функционального состояния почек и мочевого пузыря

- **Уровень азотемии**
- **Проба Зимницкого**
- **Оценка СКФ (формула Шварца)**
- **Контроль диуреза (выпито/выделено) (ДД = 2/3 – 3/4 суточного)**
- **Ритм и объем спонтанных микций**

Формула Шварца для расчета СКФ

СКФ рассчитывается по Формуле Шварца:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73м}^2) = \frac{\text{Рост (см)} \times \text{коэффициент}}{\text{Креатинин крови (мкмоль/л)}}$$

Коэффициент:

Возраст	k для SCr, мг/100 мл	k для SCr, мкмоль/л
<1 года	0,33	29
>1 года	0,45	40
2-12 лет	0,55	49
13-21 год М	0,7	62
13-21 год Ж	0,55	49

Диагностика ИМС
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Измерение АД**, по показаниям - СМАД
- **Рентгеноконтрастные исследования** (микционная цистография/-скопия, экскреторная урография) — при повторных эпизодах ИМС, подозрении на аномалию органов мочевой системы и только в фазу минимальной активности или ремиссии.
- **Цистоскопия**
- **Радионуклидные исследования** (статическая и динамическая сцинтиграфия)
- **Компьютерная томография**
- **Магнитно-резонансная томография**

Диагностика ИМС
Микционная цистоуретрография
Двусторонний ПМР у девочки 9 лет

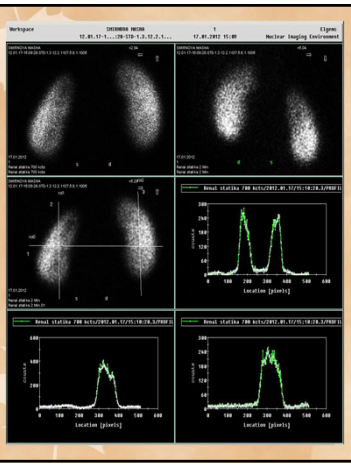
Диагностика ИМС
Экскреторная урография

Неполное удвоение верхних мочевых путей у девочки 11 лет с ПМР

Диагностика ИМС
УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

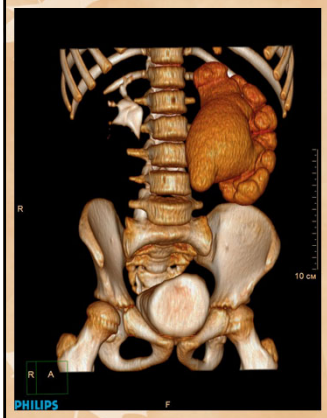
Показано всем детям с ИМС. Позволяет выявить:

- Врожденные аномалии строения, количества, положения почек и мочевых путей
- Оценить размеры почек **(новорожденные 45 мм, к 1 году 62 мм, далее +3 мм в год)**
- Признаки воспаления в мочевой системе: утолщение и слоистость стенки мочевого пузыря при цистите, стенок ЧЛС при пиелонефрите (чаще – асимметрично!)
- Признаки нарушения функции мочевого пузыря (неполное опорожнение)
- Признаки ПМР (использование цветного допплеровского картирования; визуализация дистальных отделов мочеточника)
- Конкременты в мочевых путях



Диагностика ИМС
Статическая НСГ с DMSA

Очаговые дефекты накопления РФП (девочка 6 лет, рефлюкс-нефропатия)

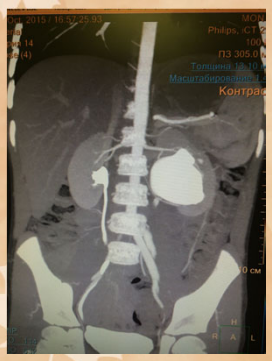


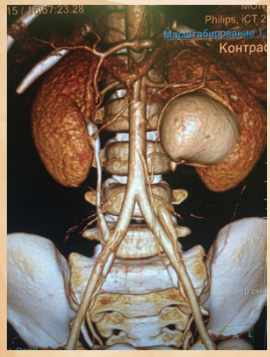
Мульти-спиральная РКТ почек

Гидронефроз слева (девочка 7 лет)

МСКТ почек

Мальчик 6 лет, гидронефроз слева на фоне обструкции ЛМС аберрантной артерией



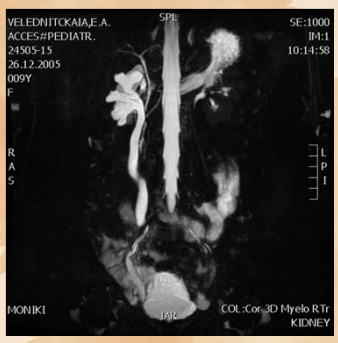


МРТ почек

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек у девочки 7 лет

МРТ почек

Обструктивная уропатия у девочки 10 лет



Диагностика ИМС
Консультации специалистов

- уролог
- гинеколог

- По показаниям: невролог, оториноларинголог, офтальмолог, кардиолог, стоматолог, хирург

Лечение ИМС
Показания к госпитализации

- Тяжесть состояния ребенка (лихорадка, дизурия, болевой синдром)
- Нарушение мочеиспускания
- Риск развития осложнений (возраст, длительность заболевания, отягощенный семейный и индивидуальный анамнез)
- Социальные условия семьи (комплаентность)

Изолированная лейкоцитурия и «следовая» протеинурия не являются показаниями к экстренной госпитализации

Лечение ИМС
Принципы антибактериальной терапии

- Назначается после посева мочи (не дожидаясь результата!)
- **Неосложненная ИМВП**: уросептики 5-7 дней в терапевтической дозе
- **Рецидивирующая ИМВП**: уросептики 7-14 дней + поддерживающая доза (1/3 от терапевтической 1 р/сут) 2 нед-3 мес
- **Острый пиелонефрит**: антибиотики 7-14 дней + уросептики 2нед-1мес + поддерживающая терапия 1-3-6 мес.
- **Вторичный хронический пиелонефрит** на фоне гидронефроза, ПМР, НДМП - длительная (годами!) противорецидивная терапия.

Антибактериальная терапия ИМС

- Нет отличий в длительности фебрильной t и появлении рубцов при ступенчатой терапии (3-4+10) в сравнении с 14 дневным приемом через рот
- Аминогликозиды назначаются 1 раз в сутки
- Назначение антибиотика через рот возможно со второго месяца жизни

Лечение пиелонефрита
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
Активная фаза

- **Полусинтетические пенициллины в сочетании с ингибиторами бета-лактамаз:**
  – Амоксициллин и клавулановая кислота
- **Цефалоспорины 3-го поколения:**
  – Цефотаксим 150 мг/кг/сутки в 2 – 4 приема
  –цефтриаксон — 50–80 мг/кг/сут, в/в, в/м — в 1-2 приема
  - Цефиксим 8 мг/кг/сутки перорально в 1-2 приема

Лечение пиелонефрита
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
Активная фаза
Препараты резервной линии

- **Аминогликозиды**
  – Амикацин — 15 мг/кг/сут, в/м, в/в — 1 раз в сутки
- **Карбапенемы**
- **Фторхинолоны**

Лечение пиелонефрита
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Период стихания и профилактика рецидивов

- **Преимущественно перорально**
- **Возможна «ступенчатая терапия»**

- **Производные нитрофурана:**
  – Нитрофурантоин — 5–7 мг/кг/сутки
  - Фуразидин 5 – 8 мг/кг/сутки
- **Ко-тримоксазол 10 мг/кг/сутки**

Лечение цистита

- **Постельный режим**
- **Тепло на область мочевого пузыря**
- **Диета с исключением экстрактивных веществ**
- **Усиление питьевого режима**
- **Сидячие ванночки с растворами антисептических трав**
- **Медикаментозная терапия (антибиотики, уросептики)**
- **Терапия «одного приема» (фосфомицин)**

Амбулаторная помощь
Диспансеризация (пиелонефрит)

Частота осмотра нефрологом:
- — обострение — 1 раз в 10 дней;
- — ремиссия на фоне лечения — 1 раз в месяц;
- — ремиссия после окончания лечения первые 3 года — 1 раз в 3 месяца
- — ремиссия в последующие годы до возраста 18 лет — 1–2 раза в год, затем наблюдение передается терапевтам.

Клинико-лабораторные исследования:
- — общий анализ мочи — не реже 1 раза в месяц и на фоне ОРВИ
- — УЗИ почек — 1 раз в 6 месяцев.

Амбулаторная помощь Диспансеризация

Консультации специалистов:

- — Стоматолог, ЛОР — 1 раз в год (острый), 2 раза в год - хронический
- — Офтальмолог (при нарушении функций почек, АГ) 2 раза в год
- — Фтизиатр (при хроническом пиелонефрите) 1 раз в год

Снятие с диспансерного учета ребенка, перенесшего острый ПН, возможно при сохранении клинико-лабораторной ремиссии без лечебных мероприятий (антибиотиков и уросептиков) более 5 лет, после проведения клинико-лабораторного обследования. Больные с хроническим ПН наблюдаются до перевода во взрослую сеть.

Амбулаторное наблюдение Особенности режима

- В первые 2 месяца – щадящий режим с отдыхом днем
- Занятия физвоспитанием: первые 2 года – группа ЛФК, исключить занятия в бассейне и купания в открытых водоемах, **освобождение от соревнований и сдачи нормативов**
- Диета – стол 5 по Певзнеру

Амбулаторная помощь Интеркуррентные заболевания

- **Щадящий режим до 5 дней**
- **Обильное питье**
- **Антибактериальный препарат** (антибиотик, уросептик) при наличии показаний

Амбулаторная помощь Вакцинация детей с пиелонефритом

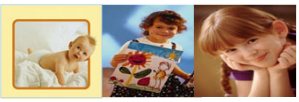
- **По Национальному календарю в период ремиссии**
- **Через 1 месяц после стихания обострения**
- **Возможна вакцинация в период стихания по специальным показаниям**

Профилактика

- **Своевременное опорожнение мочевого пузыря и кишечника**
- **Привитие навыков личной гигиены с раннего возраста**
- **Избегать переохлаждений**
- **Санация очагов инфекции**
- **Санаторное лечение**

Сахарный диабет 1 типа у детей, современные методы диагностики и лечения

ШЕСТЕРИКОВА ВАЛЕНТИНА ВИКТОРОВНА
Заведующая педиатрическим отделением
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
Главный детский эндокринолог МЗ МО

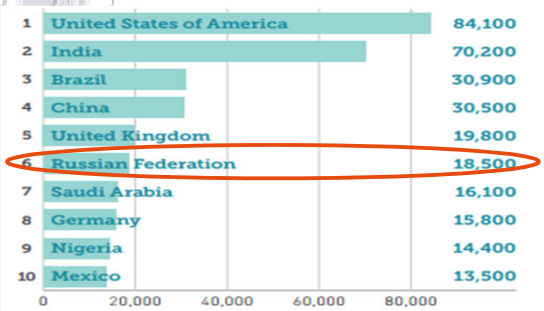


САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА

Заболевание обмена веществ различной этиологии, которое характеризуется хронической стойкой гипергликемией, возникающей в результате нарушения секреции или действия инсулина, либо обоих факторов одновременно (ISPAD, 2018)

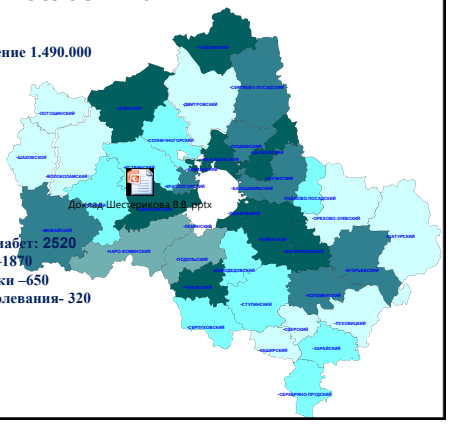
International Diabetes Federation

Топ-10 стран по количеству детей с СД 1 типа (в возрасте 0-14 лет)



Московская область 2021 г.

- Детское население 1.490.000



- Сахарный диабет: 2520
- Дети –1870
- Подростки –650
- Манифест заболевания- 320

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Аутоиммунный генез

- аутоантитела к инсулину (IAA)
- аутоантитела к β-клеткам (ICA)
- аутоантитела к GAD (anti-GAD)
- аутоантитела к тирозинфосфатазе (anti-IA-2)
- аутоантитела к транспортеру цинка 8 (ZnT8Ab)

Вторичный (развивающийся на фоне основного заболевания)

Факторы внешней среды в этиологии аутоиммунного СД 1

- Вирусы (энтеровирусы, ЦМВ, краснуха, ВЭБ, паротит)
- Факторы питания (продолжительность грудного вскармливания, нитраты, высокоуглеводное питание)
- Стиль жизни
- Вакцинация

Клинические появления

- Полиурия
- Полидипсия
- Сухость кожи и слизистых оболочек (сухость во рту)
- Полифагия
- Снижение массы тела
- Запах ацетона в выдыхаемом воздухе

«МАСКИ» сахарного диабета 1 типа:

- «Острый» живот
- Кишечная инфекция
- Рецидивирующий вульвит
- Рецидивирующий стоматит
- Заболевания почек и мочевой системы

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

- СТОЙКАЯ гипергликемия натощак (более 7,0 ммоль/л)
- Постпрандиальная гипергликемия выше 11,1 ммоль/л
- Глюкозурия
- Кетонурия (важно! имеет место при инфекционных заболеваниях)
- Гликированный гемоглобин
- Наличие аутоантител

Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)

- Промежуточные стадии нарушений углеводного обмена между нормальным его состоянием и СД
- Относят к группе преддиабета
- Могут быть связаны с метаболическим синдромом (ожирение, дислипидемия, АГ)
- Уровень гликемии натощак 6,1 – 7,0 ммоль/л
- Уровень гликемии постпрандиальный 7,8 – 11,1 ммоль/л

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Другие формы сахарного диабета (моногенные формы СД – MODY, сахарный диабет 2 типа)
- Хирургические заболевания
- Инфекционные заболевания
- Несахарный и почечный диабет
- Тяжелые нейроинфекции

ЛЕЧЕНИЕ

- ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ
- Диетотерапия
- Самоконтроль
- «Школа Диабета», психосоциальная адаптация

Адекватные физические нагрузки

ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ

- Инсулин короткого действия
- Инсулин ультракороткого действия (аспарт, лизпро)
- Инсулин сверхбыстродействующий (аспарт-никотинамид)
- Инсулин пролонгированного действия (детемир, гларгин)
- Инсулин сверхдлительного действия (деглудек)

Одобренные к применению в детском возрасте аналоги инсулина (до 2 октября 2020 г.)

	Одобрен EMA* с возраста	Одобрен FDA** с возраста	Одобрен к применению в России
инсулин лизпро	≥2 года	≥3 года	«Взрослые и дети»
инсулин аспарт	≥2 год	≥2 года	«у взрослых, подростков и детей старше 1 года»
инсулин глулизин	≥6 лет	≥4 года	«у взрослых, подростков и детей старше 6 лет»
инсулин детемир	≥1 год	≥2 года	«у взрослых, подростков и детей старше 1 года»
инсулин гларгин	≥2 года	≥6 лет	«у взрослых, подростков и детей старше 2 лет»
инсулин деглудек	≥1 года	≥1 года	«у взрослых, подростков и детей старше 1 года»
инсулин деглудек/аспарт	≥2 года	≥1 года	«у взрослых, подростков и детей старше 2 лет»

Swedish C, Bertoldi M, Cato A, Ha Nguyen C, Delhagen K, Hartley G, Tuttle D, Wilkinson L, Lee C. Reviewing Medicine's Journal Rankings. Scholl CR, Tanaka K. Managing pediatric diabetes. Pediatr Diabetes. 2019;21:1–20. https://doi.org/10.1111/pedi.12750

*Перечень лекарственных средств, предназначенных для детей, согласно данным сайта EMA (EMA/CHMP/PDCO/ЕМА/ЕС/Европейский парламент и совет ЕС/Европейская комиссия).

Потребность в инсулине

Возрастной период	Средняя суточная потребность, ЕД/кг Массы тела
Фаза частичной ремиссии	Менее 0,5
Препубертатный	0,7 – 1,0
Пубертатный	1,2 – 2,0

ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ

Одним из самых физиологичных методов базального и болюсного введения инсулина в настоящее время является инсулиновая помпа

Современные средства введения инсулина

Deltec MN, US

Акку-чек® Комбо (Roche)

Minimed CA, US

Преимущества инсулиновой помпы:

способна в непрерывном режиме вводить инсулин, имитируя базальную секрецию гормона β-клетками,
а после еды - вводить инсулин в болюсном режиме, имитируя стимулированную секрецию.

Рекомендации по мониторингу контроля углеводного обмена (ISPAD, 2018)

- Пациентам, находящимся на интенсифицированной инсулинотерапии или на терапии с помощью инсулиновой помпы, рекомендуется проводить исследование гликемии от 6 до 10 раз в сутки
- Количество исследований может повышаться при подборе дозы инсулина у пациентов с декомпенсацией СД, при стрессах, интеркуррентных заболеваниях и физических нагрузках
- Исследование кетоновых тел в крови или моче должно проводится при заболеваниях с повышением температуры и/или рвотой, при плохом самочувствии и уровне гликемии выше 14 ммоль/л, особенно при помповой терапии, полиурии, сонливости, болях в животе, одышке

МИНИСТЕРСТВО ЮСТИЦИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ЗАРЕГИСТРИРОВАНО
Регистрационный № 62.543
от 28 февраля 2021 г.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)

ПРИКАЗ

22 марта 2021 г. № 224

Москва

Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при сахарном диабете 1 типа (диагностика и лечение)

В соответствии с пунктом 4 части 1 статьи 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724; 2018, № 53, ст. 8415) и подпунктом 5.2.18 Положения о Министерстве здравоохранения Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 19 июня 2012 г. № 608 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2012, № 26, ст. 3526), п р и к а з ы в а ю:

1. Утвердить стандарт медицинской помощи детям при сахарном диабете 1 типа (диагностика и лечение) согласно приложению.

2. Признать утратившими силу:

приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 707н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при инсулизависимом сахарном диабете» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 21 января 2013 г., регистрационный № 26631);

приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 750н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при инсулизависимом сахарном диабете» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 13 марта 2013 г., регистрационный № 27660).

Министр М.А. Мурашко

5

2. Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением

2.1 Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста

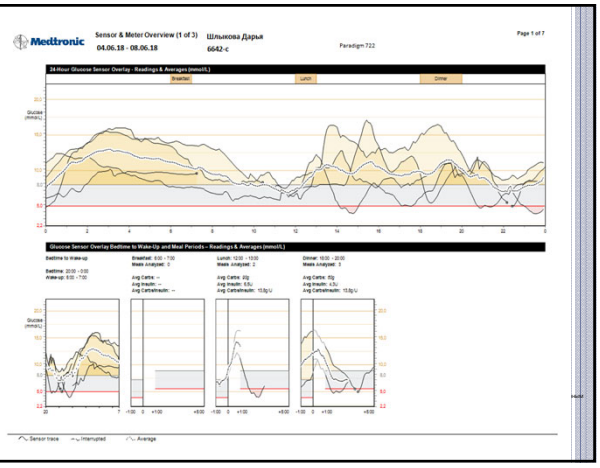
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
B01.029.002	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	0,125	1
B01.031.002	Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра повторный	0,5	11
B01.058.004	Прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога повторный	1	10
B01.058.005	Ежедневный осмотр врачом - детским эндокринологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	0,892	11
B01.070.009	Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный	0,491	1

2.2 Лабораторные методы исследования

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	1	1672
A09.05.023.001	Исследование уровня глюкозы в крови методом непрерывного мониторирования	0,855	365
A09.05.083	Исследование уровня гликированного гемоглобина в крови	1	3

самоконтроль

CGM – Система непрерывного мониторирования глюкозы

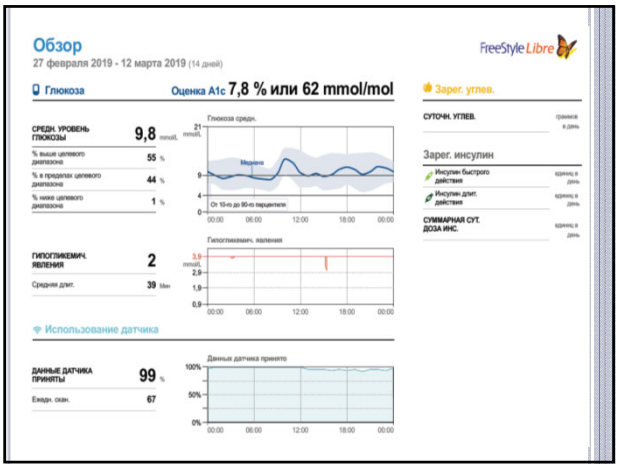


Система Flash мониторинга глюкозы FreeStyle Libre: новый класс устройств в мониторинге уровня глюкозы

Сканер FreeStyle Libre

Датчик FreeStyle Libre

Программное обеспечение для системы FreeStyle Libre



Мониторинг больных с СД 1 типа без осложнений

Показатель	Частота обследования
Гликированный гемоглобин	1 раз в 3 месяца
Непрерывное мониторирование глюкозы	По показаниям
Общий анализ крови	1 раз в год
Общий анализ мочи	1 раз в год
Микроальбуминурия	Не позднее, чем через 5 лет от дебюта СД, далее не реже 1 раза в год
Биохимический анализ крови с обязательным расчетом СКФ	1 раз в год (при отсутствии изменений)
Контроль АД	При каждом посещении врача
ЭКГ	1 раз в год
Осмотр офтальмолога	Не позднее, чем через 5 лет от дебюта СД, далее не реже 1 раза в год
Осмотр невролога	Не позднее, чем через 5 лет от дебюта СД, далее не реже 1 раза в год

СОБЛЮДЕНИЕ ДИЕТЫ И РЕЖИМА ДНЯ

Суточное количество ХЕ индивидуально, зависит от возраста и пола ребенка, с учетом индекса массы тела, образа жизни

- **4-6 лет 12 – 13 ХЕ**
- **7 -10 лет 15 – 16 ХЕ**
- **11 – 14 лет 18 – 20 ХЕ (мальчики)**
  16 – 17 ХЕ (девочки)
- **15 – 18 лет 19 – 21 ХЕ (мальчики)**
  17 – 18 ХЕ (девочки)

У подростков с избыточной массой тела количество ХЕ должно быть ниже рекомендуемых по возрасту

Осложнения сахарного диабета

Острые осложнения:

- гипогликемия
- кетоацидоз
- Кома

Хронические осложнения:

- нефропатия
- ретинопатия
- нейропатия
- задержка физического развития

ГИПОГЛИКЕМИЯ

- **дети – 2,2 – 2,8 ммоль/л**
- **новорожденные – менее 1,7 ммоль/л**
- **недоношенные – менее 1,1 ммоль/л**
- **дети с компенсированным диабетом 2,6 – 3,5 ммоль/л**
- **дети с декомпенсированным диабетом 6 - 7 ммоль/л**

Причины гипогликемии

- **передозировка инсулина (неправильно подобранная доза инсулина)**
- **Недостаток углеводов (пропуск приема пищи, недоедание), нарушение желудочно-кишечного всасывания**
- **незапланированные (тяжелые) физические нагрузки**
- **интеркуррентные заболевания, сопровождаемые рвотой**
- **прием подростками алкогольных напитков**

Лечение гипогликемии

- Перорально: продукты, содержащие простые «быстрые» углеводы (1 гр углеводов повышает глюкозу крови на 0,17 ммоль/л)
- Подкожно: Глюкагон 0,5-1 мг в зависимости от возраста ребенка
- Внутривенно:

20% раствор глюкозы (дети до 3х лет)

30% раствор глюкозы (3-6 лет)

40% раствор глюкозы (дети старше 6 лет)

Диабетический кетоацидоз

Острая декомпенсация сахарного диабета, характеризующаяся абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью, гипергликемией (>11 ммоль/л), ацетонурией (≥++) или гиперкетонемией (>5 ммоль/л), а также метаболическим ацидозом (pH<7,3), с различной степенью нарушения сознания или без нарушения сознания, требующая экстренной госпитализации больного.

Причины кетоацидоза

- Манифестация сахарного диабета 1 типа
- Пропуск или отмена инсулина, ошибки в дозировании инсулина и технике инъекций, неисправность инсулиновых шприц-ручек или помп
- Невыполнение пациентами правил повышения дозы инсулина
- Недостаточный контроль и самоконтроль гликемии
- Интеркуррентные заболевания (инфекционные, воспалительные), острая хирургическая патология, травмы

Клинические проявления кетоацидоза

- Признаки обезвоживания и гиповолемии (сухость кожи и слизистых, мышечная и артериальная гипотония, тахикардия)
- Запах ацетона в выдыхаемом воздухе
- Диабетический псевдоперитонит (ложный «острый живот»)
- Симптомы гипокалиемии
- Нарушение сознания (оглушенность, сопор, кома)

Лабораторная диагностика диабетического кетоацидоза (ДКА)

- Контроль гликемии 1 раз в 1-2 часа
- Контроль кетонурии, глюкозурии
- Контроль КЩС
- Биохимический анализ крови (калий, натрий, креатинин, мочевина, азот, хлориды)
- Клинический анализ крови
- Общий анализ мочи

Инструментальный мониторинг

- Контроль центрального венозного давления
- Пульсоксиметрия
- Почасовой контроль диуреза, АД, ЧСС, температуры тела
- Мониторинг ЭКГ ежедневно
- При нарушении сознания или рвоте – постоянный назогастральный зонд
- Обнаружение провоцирующих факторов ДКА: рентгенография легких, бактериологическое исследование крови, мочи и др.биоматериалов

ВАЖНО!!!

При интерпретации лабораторных показателей следует учитывать:

- Стрессовый лейкоцитоз (>15 000)

(лихорадка + повышение СРБ = течение инфекции)

- Повышение креатинина сыворотки, протеинурия, эритроцитурия, олиго- и анурия признаки гиповолемии и гипоперфузии почек
- Транзиторное повышение трансаминаз и КФК вследствие протеолиза

Нормализация в течение 2-3 дней на фоне лечения!!!

Лечение диабетического кетоацидоза

- Введение жидкости для регидратации
- Введение инсулина для прекращения катаболических процессов и снижения гипергликемии
- Восстановление электролитных нарушений
- Общие мероприятия
- Лечение состояний, вызвавших ДКА

Петеркова В.А., Иванова И.Е. и соавт. Терапия неотложных состояний при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков. Учебное пособие. МОНИКИ. 2012г.

Регидратация

При инфузионной терапии происходит снижение уровня глюкозы в плазме и осмолярности, вследствие чего вода возвращается во внутриклеточное пространство, уменьшая объем циркулирующей крови. Несмотря на выраженную гиперосмолярность, регидратацию следует проводить 0,9% раствором NaCl.

При снижении гликемии ниже 14 ммоль/л в состав вводимых растворов подключают 5-10% раствор глюкозы для поддержания осмолярности крови.

Петеркова В.А., Иванова И.Е. и соавт. Терапия неотложных состояний при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков. Учебное пособие. МОНИКИ.2012 г.

Инсулинотерапия

Только режим **малых** доз, позволяющий лучше управлять гликемией и снизить риск осложнений, по сравнению с режимом больших доз!!!

Инсулинотерапия

- Начальная доза инсулина составляет 0,05 – 0,1 ЕД/кг/час в/венно через инфузомат
- Снижение уровня гликемии в первые часы должно составлять 4-5 ммоль/л в час

Эффекты:

При снижении гликемии до 12-15 ммоль/л – замена инфузионного раствора на глюкозу и поддержание гликемии на уровне 10-12 ммоль/л

При нарастании уровня гликемии выше 15 ммоль/л – дозировку инсулина увеличивают на 25%

При нормализации кислотно-основного состояния – перевод на п/к введение каждые 2 часа

Осложнения терапии диабетического кетоацидоза

- Отек головного мозга, который возникает в результате быстрого снижения гликемии (большие дозы инсулина) на фоне неадекватной инфузионной терапии (позднее начало инфузии глюкозы, большие объемы инфузии 0,9% раствора хлорида натрия)
- Гипокалиемия (начало инсулинотерапии при низконормальном уровне калия, недостаточный мониторинг калия, позднее начало и малая скорость введения калия)
- Отек легких, возникающий при быстром снижении гликемии и осмолярности плазмы на фоне избыточного объема раствора хлорида натрия

Факторы риска развития отека мозга

- Выраженная гиперкапния
- Тяжелый ацидоз
- Терапия бикарбонатом для коррекции ацидоза
- Быстрое снижение эффективной осмолярности плазмы
- Большие объемы жидкости, назначаемые в первые 4 часа
- Большие дозы инсулинотерапии в течение первого часа инфузионной терапии

Признаки и симптомы отека головного мозга

- Головные боли и замедление частоты сердечных сокращений
- Изменение неврологического статуса (беспокойство, раздражительность, повышенная сонливость, недержание мочи)
- Повышение АД
- Снижение насыщения O2

janssen

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 123317, Москва, ул. Крылатская, д. 17 корп. 2.
Контактная телефонная линия: (495) 755-50-17, факс: (495) 755-50-18

Инструкция по медицинскому применению П-00750 от 28.02.2020
Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников
Дата подготовки материала – май 2021 г.

CP-222234

Редкие (орфанные) заболевания в практике педиатра: вопросы маршрутизации и междисциплинарного взаимодействия

Бокова Т.А.

СПИНРАЗА (Нусинерсен)

CP-222234

Раскрытие информации

Лектор: Бокова Татьяна Алексеевна

Должность: д.м.н., руководитель педиатрического отделения МОНИКИ, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Данная презентация поддерживается подразделением фармацевтических товаров «Янссен» ООО «Джонсон & Джонсон». Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения лектора, которая не обязательно отражает точку зрения «Янссен».

Представлена только информация в рамках зарегистрированных в РФ показаний. «Янссен» не рекомендует применять свои лекарственные препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по медицинскому применению.

Перед назначением лекарственных препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкциями по медицинскому применению. Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу.

Данная информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Последующее распространение – исключительно с согласия лектора.

Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: ООО «Джонсон & Джонсон».

2

СПИНРАЗА (Нусинерсен)

CP-222234

Орфанные заболевания

Редкими (орфанными) заболеваниями являются заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев заболевания на 100 000 населения (№ 323 – ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», статья 44)

США - болезни или состояния, затрагивающие менее 200.000 людей в стране (около 1:1500)

Япония - болезни, затрагивающие менее 50.000 пациентов в стране (около 1:2500)

Европейский Союз (ЕС) - реже 5:10 000

Канада - менее 1:2000 населения.

Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 N 323-ФЗ, статья 44

CP-222234

Законодательное закрепление термина «орфанные болезни»

США - 1983 г (в 1983 году принят «Акт об орфанных препаратах» (Orphan Drug Act), в котором прописаны около 1600 заболеваний и синдромов и 300 лекарственных препаратов).

Япония - 1993 г

Россия – 2011 г

(включено 265 болезней по МКБ 10)

•В мире насчитывается более 7500 редких заболеваний

Данные из архива Боковой Т.А., д.м.н., руководитель педиатрического отделения МОНИКИ, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

CP-222234

Три категории редких болезней в РФ

(№ 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в РФ")

1. ***Перечень редких (орфанных) заболеваний формируется на основании статистических данных федеральным органом исполнительной власти и размещается на его официальном сайте в сети "Интернет"***
2. ***Лица, больные гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лица после трансплантации органов и (или) тканей, МПС I,II,VI типов, гемолитико-уремический синдром, юношеский артрит с системным началом апластическая анемия неуточненная, наследственный дефицит факторов II (фибриногена), VII (лабильного) X (Стюарта-Прауэра) (Программа 14 нозологий)***
3. ***Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, из числа заболеваний, указанных в части 2 настоящей статьи, утверждается Правительством Российской Федерации (Перечень-17)***

Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 N 323-ФЗ

CP-222234

1	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (Маркиафавы-Микели)	D59.5
2	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Эванса)	D69.3
3	Дефект в системе комплемента	D84.1
4	Преждевременная половая зрелость центрального происхождения	E22.6
5	Нарушения обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланинемии)	E70.0
6	Тирозинемия	E70.1
7	Болезнь "кленового сиропа"	E71.0
8	Другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия)	E71.1
9	Нарушения обмена жирных кислот	E71.3
10	Гомоцистинурия	E72.1
11	Глютарикацидурия	E72.3
12	Галактоземия	E74.2
13	Острая перемежающая (печеночная) порфирия	E80.2
14	Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона)	E83.0
15	Незавершенный остеогенез	Q78.0
16	Легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая)	I.27.0
17	Другие сфинголипидозы: болезнь Фабри (Фабри-Андерсона), Нимана-Пика	E75.2

Интернет-ресурс https://mkb-10.com/, дата доступа 24.05.2021

CP-222234

Редкие заболевания, не вошедшие в перечень, но имеющие высокоэффективные методы терапии

1	Криопирин-ассоциированные периодические синдромы	M04.2
2	Наследственные иммунодефициты	D84.8
3	Синдром короткой кишки	K90.2
4	Цистиноз	E72.0
5	Нарушения цикла обмена мочевины	E72.2
6	Болезнь Помпе	E74.0
7	Болезнь Вольмана/ болезнь накопления эфиров холестерина, недостаточность кислой липазы	E75.5
8	Мукополисахаридоз IV A	E76.2
9	Чистая гиперхолестеринемия, Семейная гиперхолестеринемия	E78.0
10	Спинальная мышечная атрофия	G12.0
11	Первичный ювенильный гемохроматоз	E83.1
12	Гипофосфатазия	E83.3
13	Недостаточность альфа-1-антитрипсина	E88.0
14	Легочная артериальная гипертензия, ассоциирующаяся с другими заболеваниями	I27.0
15	Болезнь Крона	K.50
16	Врожденный ихтиоз, CHILD синдром,	Q80
17	Наследственный (врожденный) булезный эпидермолиз	Q81
18	Туберозный склероз	Q85.1

Интернет-ресурс https://mkb-10.com/, дата доступа 24.05.2021

CP-222234

Внесение пациента в перечень

Перечень редких (орфанных) заболеваний

Для внесения пациента на официальный сайт в сети «Интернет» необходимо заполнение формы «Информация для внесения заболевания в Перечень редких (орфанных) заболеваний для размещения на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Процедура внесения пациента в данный перечень не регламентирована

Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности

Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 № 403 Правила ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его **регионального сегмента**.

Процедура внесения пациента в данный перечень четко регламентирована

Данные из архива Боковой Т.А., д.м.н., руководитель педиатрического отделения МОНИКИ, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

CP-222234

Численность населения и количество пациентов с редкими заболеваниями (ЦФО на 01.01.2018)

Белгородская область (1 549 876) - 152
Брянская область (1 210 982) - 112
Владимирская область(1 378 337) - 185
Воронежская область (2 333 768) - 161
Ивановская область (1 014 646) - 110
Калужская область (1 012 156) - 86
Костромская область (643 324) - 59
Курская область (1 115 237) - 132
Липецкая область (1 150 201) - 124
Москва (12 506 468) – 1 599
Московская область (7 503 385) - 790
Орловская область (747 247) - 91
Рязанская область (1 121 474) - 145
Смоленская область (949 348) - 70
Тамбовская область (1 033 552) - 137
Тверская область (1 283 873) - 165
Тульская область (1 491 855) - 242
Ярославская область (1 265 684) – 140

Данные из архива Боковой Т.А., д.м.н., руководитель педиатрического отделения МОНИКИ, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

CP-222234

В 2013 г. – 385 «редких» пациентов, из них 235 - дети (61%),
в 2018 г. – 879 «редких» пациентов, из них 419 - дети (48%)

Данные из архива Боковой Т.А., д.м.н., руководитель педиатрического отделения МОНИКИ, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

CP-222234

Уменьшение доли детей обусловлено повышением выживаемости, НО не достаточной ранней выявляемостью редких заболеваний!

Данные из архива Боковой Т.А., д.м.н., руководитель педиатрического отделения МОНИКИ, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

CP-222234

Актуальность

По данным Европейского союза организаций больных редкими заболеваниями (EURORDIS), более 75% редких наследственных болезней манифестируют в раннем возрасте, в 65% случаев они приводят к тяжелым инвалидизирующим расстройствам, часто имеют неблагоприятный прогноз.

В 35% случаев они служат причиной смерти детей на первом году жизни.

Почти половина больных детей с редкими наследственными болезнями страдает задержкой нервно-психического развития, нарушениями психомоторной активности или имеют сенсорную недостаточность.

Данные из архива Боковой Т.А., д.м.н., руководитель педиатрического отделения МОНИКИ, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, на основании интернет-ресурса: https://www.eurordis.org/content/rare-disease-patients-represented-ema-paediatric-committee Дата доступа: 24.05.2021

CP-222234

Актуальность

Орфанные болезни протекают часто под маской других, более распространенных заболеваний, что не позволяет врачу быстро заподозрить у больного редкое заболевание.

Более 80% редких (орфанных) болезней имеют наследственную природу.

Они могут отличаться по типам мутаций, однако вся группа характеризуется достаточно жесткой генетической детерминацией развития болезни, и клиническая гетерогенность заболевания определяется в большей степени типами мутационных повреждений гена, чем факторами окружающей среды.

Данные из архива Боковой Т.А., д.м.н., руководитель педиатрического отделения МОНИКИ, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

CP-222234

Проблемы ведения пациентов с орфанными заболеваниями

Отсутствие системы ранней диагностики редких болезней

- ***низкая осведомленность и настороженность врачей на местах по раннему выявлению больных с редкими болезнями;***
- ***недостаточное количество клинических генетиков, цитогенетиков, биохимиков, специалистов по лечению метаболических нарушений и др.***
- ***поздняя диагностика/ ошибочная диагностика (более 40%);***

Данные из архива Боковой Т.А., д.м.н., руководитель педиатрического отделения МОНИКИ, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

CP-222234

Проблемы ведения пациентов с редкими заболеваниями

Сложности при оказании медицинской помощи

- ***отсутствие многопрофильных лечебных учреждений, способных осуществлять весь спектр диагностических, лечебных и реабилитационным мероприятий***
- ***несоответствие тарифов оплаты реальной себестоимости обследования и лечения***
- ***для многих редких заболеваний еще не разработаны и не утверждены стандарты (протоколы) диагностики и лечения***
- ***нет преемственности лечения***
- ***не отрегулирована взаимосвязь с Федеральными центрами***

Данные из архива Боковой Т.А., д.м.н., руководитель педиатрического отделения МОНИКИ, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

CP-222234

Проблемы ведения пациентов с редкими заболеваниями

Проблемы лекарственного обеспечения

недоступность патогенетической терапии и диетотерапии в связи с несовершенством нормативно-правовой базы (при некоторых заболеваниях)

отсутствие регистрации ряда лекарственных препаратов в РФ

при ряде заболеваний терапия не разработана

Данные из архива Боковой Т.А., д.м.н., руководитель педиатрического отделения МОНИКИ, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

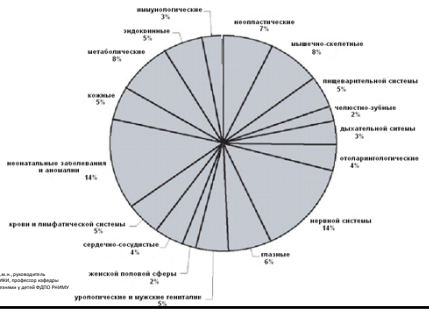
CP-222234

Для организации лечения пациентов с редкими болезнями требуется мультидисциплинарный подход

Wong CH, et al; Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. J Child Neurol. 2007;22:1027-1049

CP-222234

Классификация наследственной патологии по органно-системному принципу



Данные из архива Боковой Т.А., д.м.н., руководитель педиатрического отделения МОНИКИ, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

CP-222234

Классификация по типу наследования

- Аутосомно-доминантные (нейрофиброматоз Реклингхаузена, семейная гиперхолестеринемия, синдром Марфана, дефект в системе комплемента (НАО) и др.)
- Аутосомно-рецессивные (болезнь Тея–Сакса, галактоземия, муковисцидоз, СМА, болезнь Гоше, мукополисахаридоз (кроме 2 типа) и др.).
- Х-сцепленные рецессивные (гемофилия А и В, синдром Леша– Найхана, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6- ФДГ), мукополисахаридоз 2 тип (синдром Хантера) и др.).
- Х-сцепленные доминантные (недостаточность орнитинкарбамоил- трансферазы, Х-сцепленная гипофосфатемия и др).

- [Электронный ресурс] адаптировано из http://neuromuscular.wustl.edu. Дата обращения: 20.05.2021

CP-222234

Клинические проявления и тяжесть (на примере СМА)

ТИП 0
- Возраст начала заболевания – до рождения
- Сниженная двигательная активность или ее отсутствие (еще до рождения)
- Выраженная слабость
- Дыхательная недостаточность основная проблема
- Короткая ожидаемая продолжительность жизни (обычно менее 1 месяца)

ТИП 1
- Возраст начала заболевания – до 6 месяцев
- Симптомы проявляются в течение нескольких недель после рождения
- Плохое удержание головы
- Слабость мышц плеч и бедер
- Нарушение дыхания и трудность кормления - риск аспирации пищи
- Сидит только с поддержкой
- Короткая ожидаемая продолжительность жизни (часто менее 2 лет)

ТИП 2
- Симптомы появляются на 7-18 месяце жизни
- Подергивания мышц плеч и бедер
- Слабость нижней челюсти
- Может самостоятельно сидеть, но не способен ходить
- Сниженная ожидаемая продолжительность жизни (но более 2 лет)

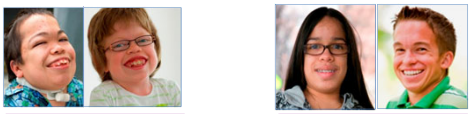
ТИП 3
- Симптомы появляются после 18 месяцев жизни
- Нарастающая слабость мышц бедер
- Ходит самостоятельно, но со временем может утратить эту способность
- Риск развития ожирения и остеопороза
- Нет снижения ожидаемой продолжительности жизни

ТИП 4
- Обычно симптомы появляются после 30-летнего возраста
- Слабость мышц плеч и бедер
- Самостоятельная ходьба, но впоследствии могут появиться трудности с передвижением
- Нет снижения ожидаемой продолжительности жизни

СМА – спинальная мышечная атрофия.
1. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. Neurol Clin. 2015;33:831-46; 2. D'Amico A, et al. Spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:71; 3. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. Lancet. 2008;371:2120-33

CP-222234

Скорость прогрессирования симптомов (на примере МПС)



Быстро прогрессирующая форма | Скорость прогрессирования | **Медленно прогрессирующая форма**

Возникновение симптомов в первые годы жизни
Инвалидизация в течение 1-го десятка лет жизни
Ранняя смертность (до 20 лет)
приблизительно у 60% пациентов

Симптомы, проявляются позднее
Инвалидизация возникают позже – на 2ом десятке лет жизни
Более благоприятный прогноз по ожидаемой продолжительности жизни у
приблизительно у 40% пациентов

Мукополисахаридоз
Gieglieri R, et al. Pediatrics 2007;120:405–418

CP-222234

Фото из открытых интернет-источников и личного архива Боковой ТА (разрешения на демонстрацию имеются)

CP-222234

Принципы лечения орфанных заболеваний

Симптоматическое (лекарственная терапия, диетотерапия, физиотерапия, климатические факторы и пр.)

Патогенетическое:

Диетотерапия

Ферментозаместительная терапия (ФЗТ)

Выведение субстрата патологической реакции

Этиотропное:

Генная терапия (коррекция обмена на уровне продуктов гена, модификация резервного гена, введение нормального гена в клетку, выключение мутантного гена или обратная мутация патологического аллеля)

Хирургическое (трансплантация, удаление органа, реконструктивные операции и пр.)

Данные из архива Боковой Т.А., д.м.н., руководитель педиатрического отделения МОНИКИ, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

CP-222234

Почему важно своевременно поставить диагноз орфанного заболевания?

Ранняя клиническая диагностика заболевания чрезвычайно важна, так как позволит:

- дать рекомендации семье, как предотвратить жизнеугрожающие проявления заболевания;
- информировать о семейном прогнозе (рисках рождения повторно больного ребенка) и о возможности профилактики;
- начать своевременно патогенетическую терапию, которая показывает наибольшую эффективность при раннем начале лечения (если она разработана).

Tsibul E.S., Mercuri E., Mayer O.S. et al. SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy. Part 1. Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care // Neuromuscul Disord. 2020;1 29(1):1:1-13.

CP-222234

Клинические признаки, при наличии которых показано направление детей на генетическое обследование

- *нарушение физического развития - низко- или высокорослость, недостаточная или избыточная прибавка массы тела и пр.*
- *психоневрологические расстройства — задержка психомоторного развития или регресс приобретенных навыков, гиперкинезы, судорожный синдром, атаксия*
- *нарушение мышечного тонуса - мышечная гипо- и гипертония, нарушение походки и пр.;*
- *изменения опорно-двигательного аппарата — деформации костей черепа, туловища и конечностей, ограничения/гипермобильность суставов и пр.;*
- *симптомы поражения органов пищеварения — упорная рвота, диарея, нарушение кишечного всасывания (мальабсорбция), гепато- и спленомегалия, желтуха;*
- *прочие — рецидивы кетоацидоза, катаракта, изменения цвета кожи и волос, необычный запах мочи и тела и т.д.*

Данные из архива Боковой Т.А., д.м.н.,руководитель педиатрического отделения МОНИКИ, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

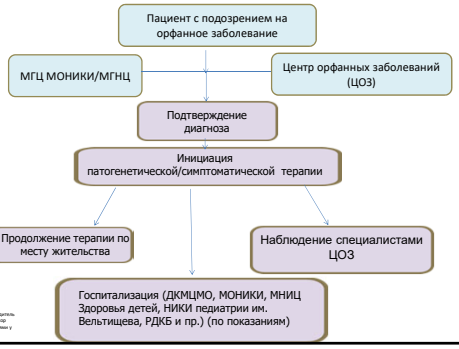
CP-222234

Где можно узнать о программе бесплатной диагностики

Сайт МГНЦ – раздел «Специалистам» - «Научные диагностические программы»

https://med-gen.ru/

CP-222234



Данные из архива Боковой Т.А., д.м.н.,руководитель педиатрического отделения МОНИКИ, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

CP-222234

Заподозрить. Определить. Направить к специалисту

Смотрите на пациента в целом, в том числе на то, что не входит в вашу область специализации

- Необычные сочетания частых признаков и симптомов

Вы можете помочь сократить диагностический разрыв

- Раннее распознавание признаков и симптомов
- Своевременное направление в специализированный центр, к специалисту

Данные из архива Боковой Т.А., д.м.н., руководитель педиатрического отделения МОНИКИ, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

CP-222234

Вопросы диагностики и лечения орфанных (редких) заболеваний являются важной медико-социальной и экономической проблемой, требующей комплексного подхода как со стороны федеральных и региональных органов законодательной и исполнительной власти, так и со стороны научного сообщества, общественных организаций пациентов, благотворительных организаций и социально ответственного бизнеса.

Данные из архива Боковой Т.А., д.м.н., руководитель педиатрического отделения МОНИКИ, профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

CP-222234

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СПИНРАЗА

Регистрационный номер: ЛП-005730
Торговое наименование: Спинраза
МНН: нусинерсен
Лекарственная форма: раствор для интратекального введения
Фармакотерапевтическая группа: Прочие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы
Показания к применению: Препарат Спинраза показан для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА).
Противопоказания: Гиперчувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ.
Меры предосторожности при применении:
Процедура люмбальной пункции сопровождается риском возникновения нежелательных реакций, таких как головная боль, боль в спине, рвота. Могут быть использованы визуализационные техники для облегчения интратекального введения препарата Спинраза пациентам со сколиозом. При наличии клинических показаний, рекомендовано выполнить лабораторные тесты для определения количества тромбоцитов и показателей свертываемости кроме перед введением препарата Спинраза. При наличии клинических показаний, рекомендовано выполнить количественное определение белка в моче (предпочтительно в первой утренней порции мочи) перед введением и перед лечением у совершеннолетних пациентов с неврегулирующимися шунтом в настоящее время нижевенгр.
Способ применения и дозы: Препарат Спинраза предназначен для интратекального введения. Рекомендованная доза составляет 12 мг (5 мл). Следует начинать терапию препаратом Спинраза как можно раньше после постановки диагноза.
Режим введения: в первый день лечения (день 0), в день 14, 28, 63. Далее дозу следует вводить 1 раз в 4 месяца. В случае задержки или пропуска введения дозы препарат Спинраза следует ввести как можно ранее, при этом интервал между дозами должен быть не менее 14 дней; далее следует продолжить введение с назначенной частотой.
Инструкции по приготовлению и введению дозы
Необходимо визуально оценить состояние раствора до использования. Использовать можно только прозрачные и бесцветные растворы, не содержащие никаких частиц. Использовать внешние фильтры не требуется.
Приготовление и введение препарата Спинраза должны осуществляться в асептических условиях.
Перед введением флакон следует достать из холодильника и согреть до комнатной температуры, не прибегая к внешним источникам тепла.
Если флакон не был открыт и раствор не использовался, флакон может быть возвращен в холодильник. После извлечения из холодильника и картонной пачки флакон может храниться при температуре не выше 25 °С в течение не более 30 ч.
Непосредственно перед введением, центр пробки флакона протыкают иглой шприца и извлекают требуемый объем раствора. Раствор не следует разводить. В случае, если раствор не использовался в течение 6 ч после его набора в шприц, раствор следует утилизировать.
Перед введением препарата Спинраза может потребоваться седация, если это показано на основании клинического состояния пациента.
Можно рассмотреть вопрос о применении ультразвукового (или иного визуализационного) контроля при интратекальном введении препарата Спинраза, в особенности в более ранних возрастных группах и у пациентов со сколиозом.
Перед введением препарата Спинраза рекомендуется извлечь объем ЦСЖ, эквивалентный вводимому объему препарата Спинраза.
Препарат Спинраза вводится интратекально болюсно на протяжении 1-3 минут с помощью иглы для спинальной анестезии. Не допускается проводить инъекцию в тех участках кожи, где имеются признаки инфекционного или воспалительного процесса.
Любое неиспользованное содержимое флакона следует утилизировать.
Побочное действие.
Нежелательные реакции, связанные с люмбальной пункцией, зарегистрированные в исследовании CS4 (поздняя манифестация СМА), наблюдавшиеся с частотой как минимум на 5% выше у пациентов, получавших препарат Спинраза, по сравнению с пациентами из контрольной группы, получавшими плацебо: головная боль, рвота, боль в спине. В посттерапевтическом периоде наблюдались серьезные инфекции, например, менингит. Имелось сообщение о случае гидроцефалии, асептического менингита и гепатучувствительности (например, анизокоричной отек, кратковременные и сыпь). Частота возникновения подобных реакций неизвестна.
Условия хранения: При температуре 2-8 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке) для защиты от света. Не замораживать. Допускается хранение в оригинальной упаковке (флакон в пачке) при температуре не выше 25 °С в течение не более 14 дней. В случае неиспользования в течение этих 14 дней повторное хранение при температуре 2-8 °С не допускается. Хранить в недоступном для детей месте.
Срок годности: 3 года.
Условия отпуска: Отпускают по рецепту.
Держатель (владелец) регистрационного удостоверения: Биоген Айдэм Лимитед, Великобритания
Организация, уполномоченная держателем (владельцем) РУ принимать сведения о рекламациях, нежелательных лекарственных реакциях и предоставлять потребителям дополнительные данные о препарате: ООО «Биогэн Ф.Дженсен», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17 корп. 2. тел. +7 (495) 755-83-57 факс: +7 (495) 755-83-58

СПИНРАЗА (Нусинерсен)

Инструкция по медицинскому применению препарата Спинраза, ЛП-005730, 28.02.2020

Гипофосфатазия в практике педиатра

Валентина Викторовна Шестерикова

заведующая педиатрическим отделением, ассистент кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», главный внештатный детский эндокринолог Московской области

Гипофосфатазия

Прогрессирующее наследственное метаболическое заболевание *(МКБ Е83.3 – нарушения метаболизма фосфора и фосфатаз)*

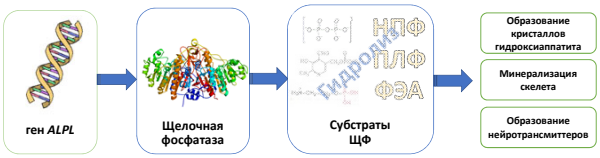
Обусловлена дефицитом щелочной фосфатазы, который возникает из-за мутации в гене *ALPL*, кодирующем неспецифический тканевой изофермент щелочной фосфатазы

В настоящий момент с ГФФ связывают более 400 мутаций в гене *ALPL*

ГФФ может наследоваться как по аутосомно-рецессивному, так и по аутосомно-доминантному варианту

J. Simmons. Best Practices in Recognizing and Diagnosing Hypophosphatasia. Clin End News. 2013. Supplement

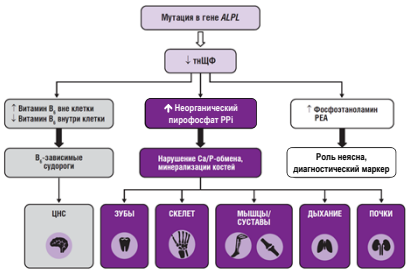
Роль щелочной фосфатазы



- *ALPL* – ген на коротком плече хромосомы 1, кодирующий тканенеспецифическую щелочную фосфатазу (тнЩФ)
- тнЩФ участвует в гидролизе субстратов
  - неорганический пирофосфат (НПФ),
  - пиридоксаль-5-фосфат (ПЛФ),
  - фосфоэтаноламин (ФЭА) и других

J. Simmons. Best Practices in Recognizing and Diagnosing Hypophosphatasia. Clin End News. 2013. Supplement

Патогенез гипофосфатазии



Нароган М. В., Рюмина И. И., Зубков В. В. Перинатальная и инфантильная формы гипофосфатазии (этиопатогенез, диагностика, возможности лечения) //Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – Т. 7. – № 1 (19).

Гипофосфатазия: Классификация

В РФ предполагаемая распространенность 1 : 100 тыс. новорожденных

При изолированном поражении зубов выделяют - «Одонтогипофосфатазию»

J. Simmons. Best Practices in Recognizing and Diagnosing Hypophosphatasia. Clin End News. 2013. Supplement

Перинатальная форма Гипофосфатазии

Проявления перинатальной ГФФ

Опорно-двигательный аппарат

Выраженные нарушения формирования скелета:
- **укорочения, деформации конечностей**
- **деформации грудной клетки**
- **мембранозный череп**

Почки

Нефрокальциноз
Повреждение почек

Головной мозг

Витамин В6-зависимые судороги
Гипотония

Легкие

Гипоплазия легких
Дыхательная недостаточность

При отсутствии лечения перинатальная ГФФ летальна в 100% случаев!

Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Glorieux FH, Juppner H, Pettifor J, eds. Pediatric bone: biology and diseases. 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press, 2012: 771-94.

Диагностика перинатальной формы

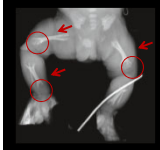
Признаки, которые могут быть выявлены по данным УЗИ

Четкая визуализация структур головного мозга у пациента с ГФФ на УЗИ

- **Нарушение минерализации скелета**
- **Укорочение конечностей**
- **Внутриутробная задержка роста**
- **Снижение эхогенности костей**
- **Отчетливый серп мозга**
- **Многоводие**

S Wiebe et al. Radiographic and prenatal ultrasound features of perinatal lethal hypophosphatasia – differentiation from osteogenesis imperfecta type II. So Journal Of Radiology, 2007

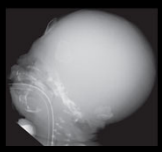
Перинатальная ГФФ: рентгенографические признаки



Значительные рахитические изменения нижних конечностей

Типичный перелом

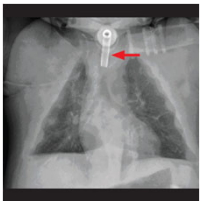
Истончение ребер



Мембранозный череп

M Whyte. Hypophosphatasia. // Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease. Elsevier pp.3.

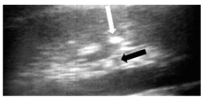
Дыхательные нарушения, требующие ИВЛ



Тяжелая гипоминерализация ребер может приводить к снижению объема грудной клетки и гипоплазии легких[1].

10 Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;10(suppl 2):380-388.

Поражение почек: нефрокальциноз



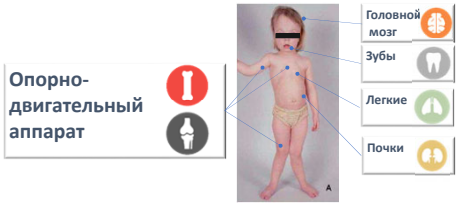
Ультразвуковое исследование почек, иллюстрирующее очаг кальцификации в виде эхогенной области (белая стрелка) с задней акустической тенью (черная стрелка).

Нарушение минерализации костной ткани
↓
Гиперкальциемия и гиперфосфатемия
↓
Нефрокальциноз
↓
Повреждение почек

1. Rockman-Greenberg, *Pediatr Endocrinol Rev*, 2013. **2.** Fallon, *Medicine*, 1984. **3.** Mohn et al, *Acta Paediatr*, 2011. **4.** Eade et al, *Ann Rheum Dis*, 1981. **5.** Cundy et al, Paper presented at: 40th Annual Congress of the European Calcified Tissue Society (ECTS); May 18-21, 2013.

Клинические проявления инфантильной / детской формы ГФФ

Системные проявления



Не выявленная вовремя ГФФ приводит к тяжелой инвалидизации и может быть летальной! Симптомы могут проявиться в любом возрасте и прогрессировать во времени!

Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Glorieux FH, Jueppner H, Pettifor J, eds. Pediatric bone: biology and diseases. 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press, 2012: 771-94.

Клинические проявления: внешние признаки

Утолщение коленей, запястий, лодыжек за счет расширения метафизов

Рахитическая деформация грудной клетки – «четки»

Деформация конечностей

Ранее выпадение молочных зубов

Whyte M.P. Hypophosphatasia. Disorders of bone and joint. Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease. 2013. p. 337-358; КИСЕЛЬНИКОВА, Л., КАЛИНИЧЕНКО, Н., КУЛЬГУСКИЙ, И., & ВИСЛОБОКОВА, Е. (2016). *Стоматологические проблемы у детей с гипофосфатазией. Стоматология детского возраста и профилактика*, *15*(4), 35-38.

Нарушение походки

Рентгенографические признаки

Рентгенография черепа

Пальцевые вдавления черепа, краниосиностоз

Рентгенография коленного сустава

Рентгенография лучезапястного сустава

Метафизы с нерегулярным окостенением, зоны остеосклероза, «языки» пониженной плотности

Проявления ГФФ

Whyte MP. Hypophosphatasia. In Pediatric Bone: Biology & Diseases, 3rd edn. FH Glorieux, H Jueppner, J Pettifor (eds). Elsevier (Academic Press), San Diego, CA p. 775, 2012. 2

Клинические проявления заболевания: зубы

Ранняя потеря зубов (до 5 лет)

заболевания десен

Обычно выпадение интактного зуба с корнем

Whyte MP. Hypophosphatasia. In Pediatric Bone: Biology & Diseases, 3rd edn. FH Glorieux, H Jueppner, J Pettifor (eds). Elsevier (Academic Press), San Diego, CA p. 775, 2012. 2

Нарушение функции дыхания

Деформация грудной клетки, позвоночника

↓

Нарушение функции дыхания

↓

Склонность к пневмониям, частые ОРВИ, хроническая гипоксия

1. Rockman-Greenberg, *Pediatr Endocrinol Rev*, 2013. **2.** Fallon, *Medicine*, 1984. **3.** Mohn et al, *Acta Paediatr*, 2011. **4.** Eade et al, *Ann Rheum Dis*, 1981.

Клинические проявления заболевания: почки

Нарушение минерализации костной ткани

↓

Гиперкальциемия и гиперфосфатемия

↓

Нефрокальциноз

↓

Прогрессирующее повреждение почек

Whyte MP, *J. Pediatr.* **101**, 379–386 (1982)

Дети с ГФФ подвержены высокому риску тяжелых системных проявлений[1-4]

В исследованиях по изучению естественного течения тяжелых форм заболевания:

89% (24/27) У 89% пациентов наблюдалась задержка моторного развития[1]

42% (10/24) У 42% пациентов с задержкой моторного развития отмечалось позднее начало ходьбы[1]

52% (14/26) У 52% пациентов наблюдался нефрокальциноз[1]

31% (10/32) У 31% пациентов с ГФФ наблюдался краниосиностоз[2]

Возраст - 3 года[3]

Последствия тяжелого краниосиностоза - симптом «пальцевых вдавлений»

Краниосиностоз может прогрессировать, приводя к неврологическим осложнениям и необходимости проведения операции на черепе[4]

1. Whyte et al. Poster presented at: 2014 Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting; May 3-6, 2014; Vancouver, British Columbia, Canada. **2.** Whyte et al. *JCI Insight*. 2016;1:e85971. **3.** Millan and Whyte. *Calcif Tissue Int*. 2016;98:398-416. Изображение использовано с разрешения Springer. **4.** Whyte. In: Thakker et al, eds. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease*. 2013:337-360.

ГФФ вызывает боль и мышечную слабость у детей и подростков[1,2]

У большинства детей и подростков с ГФФ была выявлена боль и мышечная слабость

БОЛЬ	**86%** (51/59)*
БОЛЬ, НАСТОЛЬКО ВЫРАЖЕННАЯ, ЧТО ОГРАНИЧИВАЕТ АКТИВНОСТЬ	**43%** (19/44)*
БОЛЬ, ТРЕБУЮЩАЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	**36%** (16/44)*
МЫШЕЧНАЯ СЛАБОСТЬ	**71%** (41/58)*

*Комбинированные данные HIPS/HOST из Интернет-опросника и телефонного опроса по данным демографии, связанного с ГФФ анамнеза, прогрессирования заболевания и связанного со здоровьем качества жизни. Принимало участие пятьдесят девять детей.[1]
*HIPS - Интернет-опросник по данные демографии, связанного с ГФТ анамнеза и связанного со здоровьем качества жизни. Принимало участие сорок четыре ребенка и подростка.[2]
1. Data on file, Alexion Pharmaceuticals Inc. **2.** Simmons. http://www.mdedge.com/sites/default/files/images/Alexion_10_11_Final_Web.pdf. Accessed March 13, 2017.

Гипофосфатазия: основные системные проявления

Скелет
- Рахитоподобные изменения скелета
- Деформации скелета
- Остеомаляция
- Остеопения/остеопороз
- Боли в костях
- «Языки пламени» в метафизах
- Частые переломы

Дыхательная система
- Гипоплазия легких
- Дыхательная недостаточность
- Потребность в дыхательной поддержке, включая ИВЛ

Мышцы и суставы
- Гипотония / мышечная слабость
- Хондрокальциноз / Псевдоподагра
- Боли в мышцах и суставах
- Нарушение походки

Нервная система
- Витамин В6-зависимые судороги
- Краниосиностоз
- Повышение внутричерепного давления

Стоматологические
- Преждевременное выпадение молочных или постоянных зубов
- Нарушение формирования зубов
- Заболевания пародонта

Почки
- Гиперкальциурия
- Нефрокальциноз
- Прогрессирующее повреждение почек

- **Низкий рост и масса тела**
- **Задержка психомоторного развития и формирования ключевых навыков**

1. Rockman-Greenberg, *Pediatr Endocrinol Rev*, 2013. 2. Whyte, *Principles of Bone Biology*, 2008. 3. Silver et al, *Pediatr Pathol*, 1988. 4. Zeitmann et al, *Childs Nerv Syst*, 2009. 5. Hofmann et al, *Bone*, 2013. 6. Takeyari et al, *Clin Endocrinol*, 2010.

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика ГФФ

Стандартные исследования				
ЩФ	Кальций сыворотки	Фосфор сыворотки	Витамин D 25(OH)2D	Паратгормон
↓	↑/норма	↑/норма	Норма	↓/норма

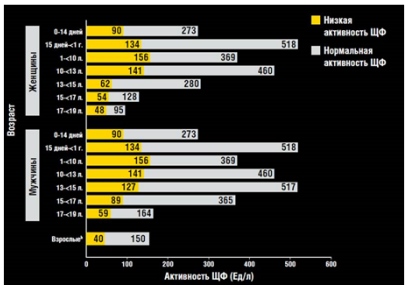
Необходимо обязательно обращать внимание на нижнюю границу нормы ЩФ!

Специфические исследования (определяются в специализированных лабораториях)
- Повышение уровня ПЛФ в плазме
- Повышение уровня НПФ в сыворотке
- Повышение уровня ФЭА в сыворотке и моче

ЩФ – щелочная фосфатаза; НПФ – неорганический пирофосфат; ПЛФ – пиридоксаль-5-фосфат; ФЭА - фосфоэтаноламин.

J. Simmons. Best Practices in Recognizing and Diagnosing Hypophosphatasia. Clin End News. 2013. Supplement
Рейтман А.П. Лабораторная служба, 4-01, 2015.

Особенности определения активности ЩФ



При невозможности проведения валидации нижней границы нормы можно ориентироваться на снижение активности **ЩФ < 100 Ед/л**

Рейтман А.П. Лабораторная служба, 4 (1), 2015

Основные дифференциально-диагностические признаки гипофосфатазии и сходных заболеваний

Показатель	Заболевания			
	Гипофосфатазия	Рахит	Фосфатдиабет	Несовершенный остеогенез
ЩФ в крови	↓	↑	↑	Норма
Кальций/фосфор в крови	↑ или норма	↓	↓ или норма/↓	Норма
Паратгормон в крови	↓ или норма	↑	↑	Норма
Витамин D в крови	норма	↓	↑	Норма

П.В. Новиков. Гипофосфатазия у детей: проблемы диагностики и перспективы лечения. Рос Вестник Перинатологии и Педиатрии. 2015;1:23-26

Диагностическое значение активности ЩФ при дифференциальной диагностике

Гипофосфатазия
Прием бисфосфонатов при несовершенном остеогенезе
Дефицит Zn^{2+} и/или Mg^{2+}
Интоксикация витамином D
Лечение стероидами
Голодание
Гипотиреоз
Дефицит витамина С
Тяжелая анемия

Несовершенный остеогенез

Алиментарный рахит
Х-сцепл. гипофосфатемический рахит
Болезнь Педжета
Заживление переломов

J. Simmons. Best Practices in Recognizing and Diagnosing Hypophosphatasia. Clin End News. 2013. Supplement

Если у пациента детского возраста:

- **Костные аномалии**
- **Задержка роста и развития**
- **Недостаточный набор веса**
- **Раннее выпадение зубов**

Измерьте ЩФ и исключите ГФФ!
ЩФ ниже 100 Ед/л – высокая вероятность ГФФ!

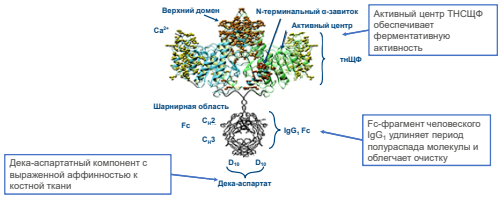
Saraff V et al. A Diagnostic Algorithm for Children with Low Alkaline Phosphatase Activities: Lessons Learned from Laboratory Screening for Hypophosphataesia. J Pediatr. 2016

Молекулярно-генетическое исследование на ГФФ

1. Горячая линия поддержки генетического исследования: **8-800-301-06-51**
2. Заказ курьера и исследование образца **бесплатны для клиники и пациента**
3. Для исследования могут быть использованы:
   - сухие пятна крови
   - цельная кровь в пробирке с ЭДТА
4. Исследование проводят генетические лаборатории МГНЦ, НЦЗД (г. Москва) и ГКБ№40 (г. Санкт-Петербург)
5. Заключение молекулярно-генетического исследования направляется на почту врача, отправившего образец

Асфотаза альфа: структура[1]

Асфотаза альфа представляет собой рекомбинантный белок тнЩФ человека с тропностью к костной ткани, предназначенный для замещения ферментативной активности при ее дефиците

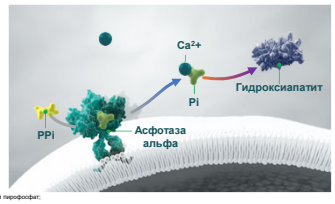


Асфотаза альфа: экспрессируется в модифицированных клетках яичника китайского хомячка

Ссылки: 1. Millán JL et al. J Bone Miner Res 2008; 23: 777-787

Асфотаза альфа (Стрензик) препарат для фермент-заместительной терапии Гипофосфатазии

Асфотаза альфа, влияя на первопричину ГФФ, снижает уровень накопления субстратов и восстанавливает минерализацию костей[1,2,a]

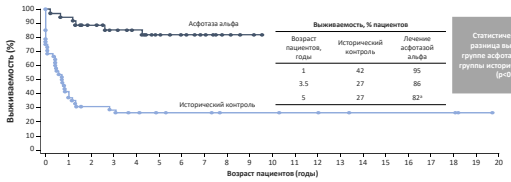


Pi, фосфат; PPi, неорганический пирофосфат;

[a]Снижение уровня субстратов не коррелировало с клиническими проявлениями ГФФ.
Ссылки: 1. STRENSIQ [package insert]. Boston, MA: Alexion Pharmaceuticals Inc. **2.** Scott LJ. *Adis Drug Evaluation*. 2016;76(2):255-262.

Выживаемость пациентов с ГФФ на терапии Асфотазой альфа
(перинатальная и инфантильная формы)

- **Кривые Каплана-Майера - анализ выживаемости для перинатальной и инфантильной формы ГФФ на лечении асфотазой альфа (исследования ENB-002-08/ENB-003-08 и ENB-010-10) против исторического контроля (исследование ENB-011-10)**



Выживаемость, % пациентов		
Возраст пациентов, годы	Исторический контроль	Лечение асфотазой альфа
1	42	95
3.5	27	86
5	27	82[a]

Статистически значимая разница выживаемости в группе асфотаза альфа против группы исторического контроля (p<0.0001)[b]

Количество пациентов в группе риска (асфотаза альфа)
37 36 35 33 30 28 25 24 22 19 17 15 13 12 8 6 4 3 2 1 0

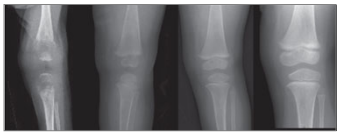
Количество пациентов в группе риска (исторический контроль)
48 27 20 15 14 14 13 12 11 10 9 8 8 8 8 7 8 6 6 6 6 5 5 5 5 4 4 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 1 1 1 0

[a]Observed survival was 84%; 31/37 asfotase alfa-treated patients survived to age 5 years; [b]based on Kaplan–Meier log rank test
Whyte MP et al. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:334-342

Асфотаза альфа – эффективность и переносимость при перинатальной и инфантильной формах ГФФ: минерализация костной ткани[1]

Пациент 2: грудная клетка

Пациент 2: левый коленный сустав



Асфотаза альфа обеспечивает жизненно важную минерализацию костной ткани, оказывая влияние на проявления ГФФ

Ссылки: 1. Whyte MP et al. Poster presented at the 2014 Paediatric Academic Societies and Asian Society for Paediatric Research Joint Meeting, Vancouver, BC, Canada, 4 May 2014; abstract 752386

Заключение

- **Гипофосфатазия – тяжелое прогрессирующее заболевание**, требующее пожизненного наблюдения и лечения
- Важной диагностической особенностью ГФФ является **низкая активность ЩФ**
- При подозрении на **любую форму рахита** необходимо проводить определение **активности ЩФ с учетом референтных значений**
- **Генетическое тестирование** может быть важным дополнительным критерием диагностики гипофосфатазии
- **Гипофосфатазия, выявленная вовремя, поддается коррекции.**

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата СТРЕНЗИК (в сокращении)

Регистрационный номер: ЛП-005666
Торговое наименование: Стренсик
МНН: асфотаза альфа (*asfotase alfa*)
Лекарственная форма: раствор для подкожного введения.
Состав: 40 мг/мл: 1 мл препарата содержит действующее вещество: асфотаза альфа 40 мг; 100 мг/мл: 1 мл препарата содержит действующее вещество: асфотаза альфа 100 мг.
Описание: Бесцветная или желтоватая, прозрачная, слегка опалесцирующая или опалесцирующая жидкость, возможно наличие нескольких небольших полупрозрачных или белых частиц.
Показания к применению: Препарат Стренсик показан для длительной заместительной ферментной терапии пациентов с гипофосфатазией с началом в детском возрасте с целью купирования проявлений заболевания со стороны костей.
Противопоказания: Гиперчувствительность к действующему веществу (асфотазе альфа) или любому из вспомогательных веществ (компонентам препарата).
С осторожностью: В связи с недостаточностью данных препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени и почек, а также у пожилых пациентов. У пациентов с гипофосфатазией в возрасте от 0 до 5 лет с выявленным краниосиностозом, так как, несмотря на применение асфотазы альфа, возможно прогрессирование краниосиностоза с повышением внутричерепного давления.
Применение при беременности и в период грудного вскармливания: Какие-либо данные в отношении применения асфотазы альфа беременными женщинами отсутствуют. В отношении репродуктивной токсичности исследований на животных недостаточно. Применение асфотазы альфа не рекомендуется во время беременности, а также женщинам детородного возраста не использующим средства контрацепции. В отношении выделения асфотазы альфа с грудным молоком у человека данных недостаточно. Не может быть исключен риск для новорожденного/ребенка, находящегося на грудном вскармливании. На время терапии асфотазой альфа следует прекратить грудное вскармливание.
Способ применения и дозы: Рекомендованная схема применения асфотазы альфа – 2 мг/кг массы тела путем подкожной инъекции три раза в неделю, либо 1 мг/кг массы тела путем подкожной инъекции шесть раз в неделю. Стренсик предназначен исключительно для подкожного введения. Не предназначен для внутривенного и внутримышечного введения.
Побочное действие: В качестве наиболее часто наблюдаемых нежелательных явлений выступали местные нежелательные реакции, связанные с введением препарата. Большинство этих реакций были несвязанными и легкими или умеренными по степени тяжести.
Особые указания:
Гиперчувствительность: Сообщалось о реакциях гиперчувствительности, включая признаки и симптомы, согласующиеся с анафилаксией у пациентов, получавших асфотазу альфа. Реакции возникают через несколько минут после подкожного введения препарата и могут возникать у пациентов, получавших лечение более одного года.
Реакция на инъекцию: Применение асфотазы альфа может вызвать развитие локальных реакций со стороны места инъекции, которые определены в качестве связанных с терапией нежелательных явлений, возникающих во время проведения инъекции или до конца дня, в который проведена инъекция.
Краниосиностоз: В клинических исследованиях асфотазы альфа нежелательные явления краниосиностоза (связанного с повышенным внутричерепным давлением), включая утрешение уже имеющихся краниосиностоза, было выявлено у пациентов с гипофосфатазией в возрасте < 5 лет. Связи между терапией асфотазой альфа и прогрессированием краниосиностоза выявлено не было в связи с недостаточностью данных.
Этиологическая кальцификация: У пациентов с гипофосфатазией в клинических исследованиях асфотазы альфа были выявлены отложения солей кальция в области глаз (конъюнктивальные и роговичные), а также нефрокальциноз
Форма выпуска: Раствор для подкожного введения 40 мг/мл, 100 мг/мл. По 12 мг/0,3 мл; 18 мг/0,45 мл; 28 мг/0,7 мл; 40 мг/1,0 мл, 80 мг/0,8 мл в стеклянный флакон. По 1 или 12 флаконов с инструкцией по применению в картонную.
Условия хранения: В защищенном от света месте, при температуре 2-8 °С. Не замораживать! Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света. Хранить в недоступном для детей месте.
Срок годности: 2 года
Условия отпуска: Отпускают по рецепту.
Название и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение (Владелец РУ): Алексион Фарма ГмбХ, Швейцария
Гиссхюбельштрассе 30, CH-8045, Цюрих, Швейцария
Giesshübelstrasse 30, CH-8045 Zürich, Switzerland

Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя: ООО «Сэнис Биофарма» 125047, г. Москва, 1-я Тверская-Ямская ул., д. 23, стр. 1, эт. 5, пом. V ком. 4 Тел.: 8 (495) 229-06-61
medinfo.russia@swissbiopharma.com Для получения дополнительной информации, перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Стренсик.

ООО «Янссен Б.Джонсон, Россия, 123112, Москва, ул. Красногвардейская, д. 17 корп. 2.
Контактная информация: тел.: (495) 755-50-57, факс: (495) 755-50-59
Материалы предназначены для медицинских и фармацевтических работников
Дата подготовки материала – апрель 2020 г.
Инструкция по медицинскому применению РП-ИМПО от 05.05.2020

CP-222236

СМА:

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЯД НА ПРОБЛЕМУ

Пантелеева М.В.
д.м.н.
ст.научный сотрудник отделения неврологии,
врач-невролог отделения педиатрии
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

СПИНРАЗА (Нусинерсен)

Материалы для медицинских и фармацевтических работников

CP-222236

Раскрытие информации

Лектор: Пантелеева Маргарита Владимировна

Должность: д.м.н., ст.научный сотрудник отделения неврологии, врач-невролог отделения педиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Данная презентация поддерживается подразделением фармацевтических товаров «Янссен» ООО «Джонсон & Джонсон». Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения лектора, которая не обязательно отражает точку зрения «Янссен».

Представлена только информация в рамках зарегистрированных в РФ показаний. «Янссен» не рекомендует применять свои лекарственные препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по медицинскому применению.

Перед назначением лекарственных препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкциями по медицинскому применению. Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу.

Данная информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Последующее распространение – исключительно с согласия лектора.

Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: ООО «Джонсон & Джонсон».

СПИНРАЗА (Нусинерсен)

Материалы для медицинских и фармацевтических работников

CP-222236

Спинальная мышечная атрофия (СМА)

это тяжелое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующими симптомами вялого паралича и мышечной атрофии вследствие дегенерации *α*-мотонейронов передних рогов спинного мозга

Наследование СМА

родители — носитель СМА — носитель СМА

Носитель СМА: физическое лицо, имеющее одну нормальную копию *SMN1* и одну поврежденную или удаленную копию *SMN1*[2] Приблизительно от 1/40 до 1/60 человек являются носителями СМА[3]

дети

риск СМА

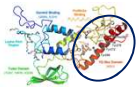
Здоровый ребенок	Носитель СМА	Больной СМА
25 %	50 %	25 %

СМА - спинальная мышечная атрофия, SMN - белок выживаемости мотонейронов
1. Tisdale S & Pellizzoni L. Disease mechanisms and therapeutic approaches. In spinal muscular atrophy.J Neurosci. 2015;35:8691-700; **2.** Cure SMA. Understanding SMA. http://goo.gl/HPUaDE. По состоянию на август 2016 г.; **3.** d'Amico A, et al. Spinal muscular atrophy.Orphanet J Rare Dis. 2011;6:71-81

CP-222236

ПАТОГЕНЕЗ СМА

Мотонейроны контролируют работу мышц, обеспечивающих выполнение таких функций как дыхание, ползание, ходьба, удержание и наклон головы, а также глотание.[1]



Белок SMN имеет множество функций в нейроне и воздействует на различные области внутриклеточного гомеостаза:

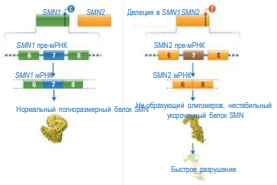
- Участвует в построении и поддержании стабильности комплекса рибонуклеопротеинов
- Участвует в других этапах процессинга РНК, таких как локальная трансляция и транспорт
- Участвует в важных функциях нейронов, таких как динамика цитоскелета и эндоцитоз
- Регулирует жизненный цикл белков, лизосомную аутофагию и убиквитин-протеасомный путь
- Регулирует митохондриальную активность

Chaytow H et al. The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis. Cell Mol Life Sci. 2018; 75(21): 3877–3894. Singh RN. Diverse role of Survival Motor Neuron Protein. Biochim Biophys Acta. 2017 Mar; 1860(3): 299–315.
1. CURE SMA, understanding SMA, http://goo.gl/HPUaDE По состоянию на июнь 2017 г

CP-222236

ПАТОГЕНЕЗ СМА

- *SMN2* отличается от *SMN1* на 5 нуклеотидов, включая молчащую замену C → T в экзоне 7[1]
- Замена C → T влияет на сплайсинг гена, что приводит к вырезанию экзона 7 из приблизительно 90% синтезируемого белка[1]
- Образующийся белок **SMN** нестабилен и быстро разрушается[1]



- ***SMN1***: в норме полностью покрывает потребность в белке SMN
- ***SMN2***: синтезирует в основном (80–90%) не функциональный белок SMN
- Чаще всего, у людей **две** копии *SMN1* и **различное** число копий *SMN2*

1. Lunn MR and Wang CH. Spinal muscular atrophy. Lancet. 2008. 371:2120–33:2120–33. Изображение с изменениями заимствовано из: Swoboda KJ, et al. *NEJM*. 2014. 371(18):1752–4.

CP-222236

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Спинальная мышечная атрофия у детей впервые была описана Гвидо Вернигом в 1891 году в виде патоморфологических изменений различных групп мышц, периферических нервов и спинного мозга с симметричной атрофий клеток передних рогов спинного мозга и передних корешков.

В 1892 г. Иоганн Хофман обосновал нозологическую самостоятельность заболевания

В 1956 г Кугельберг и Веландер выделили новую нозологическую форму спинальной мышечной атрофии, которая характеризуется более поздним началом и относительно доброкачественным течением по сравнению с описанной Верднигом и Хофманом.

Распространенность проксимальной спинальной мышечной атрофии составляет 1 на 6000 - 10 000 новорожденных

S.J. Kolb et al., Natural History of Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy, ANN NEUROL 2017 (v1.0) Клинические рекомендации по лечению заболевания Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/593_2_ 2021 г., дата обращения: май 2021

CP-222236

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ СМА

ТИП СМА		ВОЗРАСТ ДЕБЮТА	ОЖИДАЕМАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ	ДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАВЫКИ
0		внутриутробно	до 6 мес	После рождения движения практически отсутствуют, наличие контрактур, трудности с глотанием и дыханием – без обеспечения дыхательной поддержки ребенок погибает
I	болезнь Верднига-Гоффмана	до 6 мес	до 2 лет	неспособность держать голову, переворачиваться, сидеть без поддержки
II	болезнь Дубовица	6-18 мес	70% выживают до 25 лет	способность сидеть без поддержки. У детей возникают трудности при кашле и глубоком дыхании во время сна для поддержания нормального уровня кислорода. Развиваются и прогрессируют скелетные деформации.
III	Болезнь Кугельберга-Веландер	старше 18 мес	10-40 лет после манифестации	способность стоять и ходить без поддержки. Испытывают трудности при подъеме и спуске по лестнице, беге, наклоне, подъеме из положения сидя. Нижние конечности при данном типе заболевания поражены сильнее, чем верхние.
IV		после 30 лет	Нет снижения ожидаемой продолжительности жизни	Слабость мышц плеч и бедер. Самостоятельная ходьба, но впоследствии могут появиться трудности с передвижением

СМА - спинальная мышечная атрофия.

CP-222236

СМА – неуклонно прогрессирующее генетическое нейродегенеративное заболевание[1]

СМА – наиболее частая причина смерти детей младшего возраста от генетических заболеваний[2]

Для больных СМА I-III типа характерно прогрессирующее ухудшение двигательных навыков[3,4]

Время начала и тяжесть заболевания зависят в том числе и от количества копий гена *SMN2* (и, как следствие, содержания белка SMN)[5]

Связь между количеством копий гена SMN2 и подтипом СМА точно не установлена, поэтому количество копий не играет решающей роли при установлении диагноза[6]

1.Swoboda KJ, et al. Perspectives on Clinical Trials in Spinal Muscular Atrophy. J Child Neurol. 2007;22:957-966, 2.Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. Lancet. 2008;371:2120-33; 3.Kaufmann P, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. Neurology. 2012; 79: 1889-97; 4.Kolb et al., Natural History of Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. Ann Neurol. 2017 Dec; 82(6): 883–890. ; 5.Prior TW and Russman BS. Spinal Muscular Atrophy. *GeneReviews*, eWith B, et al. How genetic modifiers influence the phenotype of spinal muscular atrophy and suggest future therapeutic approaches. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2013. 23:330-336.

CP-222236

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

заболевание	распространенность	лечение
Спинальная мышечная атрофия	1 на 6,000-10,000	патогенетическое
Спинальная мышечная атрофия и респираторный дистресс-синдром 1 (SMARD1) 1[1]	неизвестно	нет
Синдром Прадера-Вилли	6.7-10 на 100,000	симптоматическое + гормоны роста
Врожденная миотоническая дистрофия 1 типа	0.5-18 на 100,000	симтоматическое
Врожденная мышечная дистрофия	1:100,000	симтоматическое
Врожденные миастенические синдромы	неизвестно	ацетилхолинэстераза
Гликогеноз II типа (болезнь Помпе)	1 на 8-28,000	ферментная заместительная терапия
Врожденные миопатии	неизвестно	симптоматическое

[Электронный ресурс]. адаптировано из http://neuromuscular.wustl.edu. Дата обращения: 20.05.2021

CP-222236

ДИАГНОСТИКА

синдром «вялого ребенка»
отсутствие новых и регресс приобретенных двигательных навыков

ПОЧЕМУ СМА?

1. **Одно из наиболее распространенных орфанных заболеваний**
2. **Возможно генетическое подтверждение диагноза**
3. **Имеется патогенетическая терапия**

Данные из личного архива Пантелеевой М.В., д.м.н., ст.научный сотрудник отделения неврологии, врач-невролог отделения педиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, май 2021

CP-222236

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ СМА

исследование проводится методами ПЦР в реальном времени или количественного MLPA-анализа.
диагноз подтверждается при обнаружении делеции экзонов 7 или 7-8 в гомозиготном состоянии (т.е. в обеих копиях гена).

Клинические рекомендации по лечению заболевания Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q, http://cr.rosminzdrav.ru/#/recmend/1018, 2021 г., дата обращения: май 2021

CP-222236

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

направлена на коррекцию дефицита белка SMN

- Декабрь 2016 года: в США зарегистрирован препарат на основе антисмыслового олигонуклеотида для лечения всех типов СМА[1]
- Май 2017 года: одобрен для применения в ЕС[2]
- 2019 год: зарегистрирован в Российской Федерации[3]

1. Интернет-ресурс: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-spinal-muscular-atrophy. Дата обращения 25.05.2021
2. Интернет-ресурс: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza. Дата обращения 25.05.2021
3. Интернет-ресурс: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9b01d4f1-5e4f-4f4d-aed3-bc4fb30f385a. Дата обращения 25.05.2021

CP-222236

НУСИНЕРСЕН : МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Нусинерсен представляет собой антисмысловой олигонуклеотид (АСО), структура которого специально разработана для лечения СМА

увеличивает количество транскриптов гена *SMN2*, содержащих экзон 7

АСО – это короткая синтезированная цепь нуклеиновых кислот. Связывается с РНК по принципу комплементарности. Обладает высокой специфичностью и не влияют на другие гены.

1. Evers MM, et al. Antisense oligonucleotides in therapy for neurodegenerative disorders. Adv Drug Deliv Rev. 2015;87:90-103; **2.** Kole R, et al. RNA therapeutics: beyond RNA interference and antisense oligonucleotides. Nat Rev Drug Discov. 2012;11:125-140; **3.** Aartsma-Rus A & van Ommen GJ. Progress in therapeutic antisense applications for neuromuscular disorders Eur J Hum Genet. 2010;18:146-153; Rigo F, et al. Antisense-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy. J Cell Biol. 2012;199:21-25.

CP-222236

СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ - ИНТРАТЕКАЛЬНО

?: СМА- болезнь мотонейронов → Причина заболевания лежит в ЦНС → ЦНС труднодоступна из-за наличия ГЭБ → АСО – крупная молекула, не проникает через ГЭБ

«-»
- Осложнения, характерные для проведения люмбальной пункции
- Технические трудности при искривлениях позвоночника

«+»
- Быстрое достижение и долгое удержание максимальной терапевтической концентрации в ЦНС
- Регулярные визиты в клинику, позволяющие оценить динамику изменений
- 100% комплаентность –пациент получает лекарственный препарат в положенные сроки
- Отсутствие системного воздействия

Данные из личного архива Панпелеевой М.В., д.м.н., ст.научный сотрудник отделения неврологии, врач-невролог отделения педиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, май 2021

CP-222236

СХЕМА ВВЕДЕНИЯ

Нагрузочные дозы | Поддерживающие дозы

Инструкция по медицинскому применению препарата Спинраза ЛП-005730 от 28.02.2020г

CP-222236

Шкалы для оценки моторных навыков у больных СМА

Не сидячие → Сидячие → Ходячие

- CHOP-INTEND
- HINE
- HFMSE
- RULM
- 6-MWT

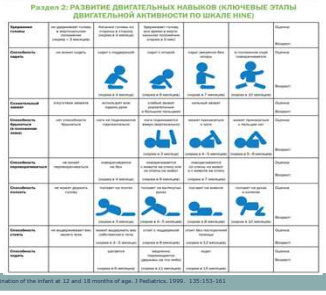
CHOP-INTEND, The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE, Hammersmith Infant Neurological Examination; HFMSE, Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded; RULM, Revised Upper Limb Module; 6-MWT = The 6-Minute Walk Test; СМА, спинальная мышечная атрофия.

1. Glanzman et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. Neuromucul Disord. 2010 Mar;20(3):155-61.
2. Roberto De Sanctis et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. Neuromucul Disord. 2016 Nov; 26(11): 754-759. 3. D. Ramsey et al. Revised Hammersmith Scale for spinal muscular atrophy: A SMA specific clinical outcome assessment tool. PLoS One. 2017; 12(2): e0172346. 4. Mazzone ES. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. Muscle Nerve. 2017 Jun;55(6):869-874.

CP-222236

HINE-2
The Hammersmith Infant Neurological Examination section 2

- Разработана для здоровых детей
- Возраст - от 2 месяцев до 2 лет
- Включает 8 пунктов
- Максимальный балл - 26

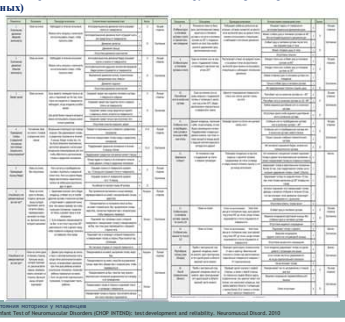


1. HINE (v1.0)
2. Hasakia L, et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. J Pediatrics. 1999; 135:153-161

CP-222236

CHOP INTEND: Children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders
(Тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у новорождённых)

- Разработана Детской больницей Филадельфии для оценки двигательных навыков у пациентов со СМА , не способных к самостоятельному передвижению
- Градация проб по степени тяжести
- Включает 16 пунктов. Каждый пункт оценивается от 0 до 4 баллов
- Максимальный балл - 64

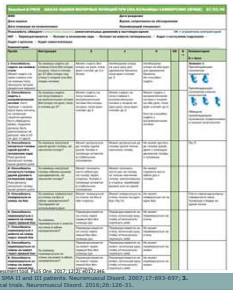


СМА, спинальная мышечная атрофия; TIMP, Тест состояния моторики у младенцев
1. Glanzman et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. Neuromucul Disord. 2010 Mar;20(3):155-61

CP-222236

HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded)
Расширенная шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит

- Расширенная шкала оценки двигательных функций
- Включает 33 пункта, в т.ч. блок для пациентов, способных перемещаться
- Максимальный балл - 66

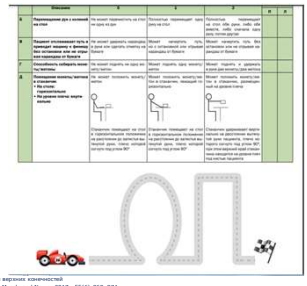


10. Ramsey et al. Revised Hammersmith Scale for spinal muscular atrophy. A SMA specific clinical outcome assessment tool. PLoS One. 2017;12(4):e0174.
2. D'Hagen JM, et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. Neuromuscul Disord. 2007;17:693-697; 3. Mercuri E, et al. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials. Neuromuscul Disord. 2016;26:126-31.

CP-222236

RULM: Revised Upper Limb Module
(Пересмотренный модуль оценки моторной функции верхних конечностей для использования при СМА)

- Оценка двигательной функции верхних конечностей у лиц, страдающих СМА
- Включает 20 пунктов с максимальной оценкой 37
- Требуется дополнительное оборудование



СМА, спинальная мышечная атрофия; RULM, пересмотренный модуль оценки двигательной функции верхних конечностей
Mazzone E, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. Muscle and Nerve. 2017; 55(6):869–874

CP-222236

ТЕСТ С 6-МИНУТНОЙ ХОДЬБОЙ – 6MWT

- Используется для оценки способности ребенка быстро ходить по твердой ровной поверхности в течение 6 минут[1-2]
- 6MWT измеряет расстояние, которое человек может пройти за 6 минут. Пациента просят пройти как можно дальше по 25-метровому маршруту и вернуться обратно. Действие повторяется в течение 6 минут. [1]
- Отражает способность переносить повседневные физические нагрузки[1,2]
- Чувствителен к изменениям, вызванным усталостью, у пациентов с СМА[1]
- Хорошо переносится и прост в проведении, не требует специального оборудования [1,2]

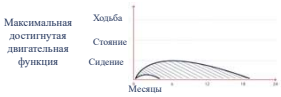
6MWT фиксирует усталость

СМА - спинальная мышечная атрофия.
1. Montes J, et al. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy.Neurol. 2010;74:833-838;
2. Young SD, et al. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy.Muscle Nerve. DOI: 10.1002/mus.25120

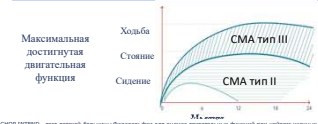
CP-222236

ЕСТЕСТВЕННОЕ РАЗВИТИЕ СМА

СМА I типа является наиболее агрессивной формой заболевания и характеризуется снижением показателей по тесту CHOP INTEND* на 1,27 баллов в год. [1]



У пациентов с СМА II и III типов наблюдается **снижение** количества баллов по шкале HFMSE на 1,71 балла через 36 месяцев. [2]



СМА - спинальная мышечная атрофия. CHOP INTEND - тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у младенцев; СПДМ - суммарный потенциал действия мышц.

1. Finkel et al. Natural History of Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. Ann Neurol. 2012 Dec;72(6):883-893. 2. Kaufmann P, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy type 2 and 3. Neurolog. 2012; 79:1889-97

CP-222236

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ – ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ENDEAR: применение препарата СПИНРАЗА у детей с ранним началом СМА (соответсвует 1 типу)

121 пациент в возрасте ≤ 7 мес	
80 пациентов: **интратекальное введение препарата**	**41 пациент:** **имитация введения препарата**
Период наблюдения 394 дня	

R.S. Finkel et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 2017;377:1723-32.c

CP-222236

РЕЗУЛЬТАТЫ

51% (73 пациента) пациентов, получавших препарат Спинраза (n=73), достигли ответа при анализе навыков двигательного развития по шкале HINE

71% (52 пациента) достигли улучшения ≥4 балла в тесте CHOP INTEND по сравнению с исходным уровнем

на 47% снижение риска смерти или постоянной вентиляции у детей, получавших препарат Спинраза, по сравнению с детьми, не получавшими лечение (HR=0.53; P=0.005)

CHOP-INTEND - тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у младенцев.
R.S. Finkel et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 2017;377:1723-32.c

CP-222236

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ – ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

CHERISH: применение препарата Спинраза при СМА с поздним началом (тип II/III)

126 пациент в возрасте 2-12 лет	
84 пациентов: интратекальное введение препарата	42 пациента: имитация введения препарата
Период наблюдения 394 дня	

HFMSE – Hammersmith Functional Motor Scale Extended\

E. Mercuri et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 2018; 378:625-635.

CP-222236

CHERISH: Резюме и выводы

- При применении Спинразы через 15 месяцев у пациентов наблюдалось статистически и клинически значимое улучшение двигательной функции по шкале HFMSE по сравнению с группой контроля[1]
- Улучшение в основном было более значительным у пациентов более младшего возраста и с меньшей продолжительностью заболевания; у пациентов старшего возраста и с большей продолжительностью заболевания наблюдалась стабилизация результатов оценки по шкале HFMSE[1]
- Количество достигнутых новых этапов двигательного развития по ВОЗ в расчете на 1 ребенка и изменения по сравнению с исходным уровнем через 15 месяцев наблюдалось в большей степени в группе пациентов, получающих терапию Спинразой
- Показатель по шкале RULM также был выше у детей, получавших Спинразу по сравнению с группой контроля[1]
- Спинраза обладает благоприятным профилем переносимости[1]
- Большинство наблюдавшихся НЯ были связаны с СМА и были обычными для исследуемой популяции или были связаны с проведением люмбальной пункции[1]

Пациенты из исследования CHERISH были переведены в открытое расширенное исследование SHINE[2]

1. E. Mercuri et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 2018; 378:625-635

CP-222236

SHINE
открытое продолжение исследования эффективности препарата Спинраза

В исследовании SHINE применение препарата Спинраза продолжило оказывать положительное влияние как на двигательные функции, так и на бессобытийную выживаемость.

При применении препарата Спинраза было достигнуто постоянное улучшение моторных функций даже у пациентов с ранним началом СМА ранее не получавших терапию в исследовании ENDEAR

Применение препарата Спинраза не выявило проявления новых нежелательных явлений, связанных с исследуемой терапией

Младенцы, получавшие препарат СПИНРАЗА® в исследованиях ENDEAR и SHINE, продолжали достигать контрольных точек моторного развития по ВОЗ

После получения препарата СПИНРАЗА® в течение ~ 2 лет в ENDEAR и еще ~ 1,3 лет в SHINE:[2]

ДИ — доверительный интервал; **CHOP-INTEND** — тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у младенцев; шкала **HFMSE** — расширенная шкала больницы Хаммерсмит для оценки моторной функции; **СМА** — спинальная мышечная атрофия.

CP-222236

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СПИНРАЗА

Регистрационный номер: ЛП-005730
Торговое наименование: Спинраза
МНН: нусинерсен
Лекарственная форма: раствор для интратекального введения
Фармакотерапевтическая группа: Прочие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы
Показания к применению: Препарат Спинраза показан для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА).
Противопоказания: Гиперчувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ.
Меры предосторожности при применении:
Перед введением препарата Спинраза необходимо оценить риском возникновения нежелательных реакций, таких как, головная боль, боль в спине, рвота. Могут быть использованы визуализационные техники для облегчения интратекального введения препарата Спинраза пациентам со сколиозом. При наличии клинических показаний, рекомендовано выполнить лабораторные тесты для определения количества тромбоцитов и показателей свертываемости крови перед введением препарата Спинраза. При наличии клинических показаний, рекомендовано выполнить количественное определение белка в мочи (предпочтительно в первой утренней порции мочи). Преимущества и риски лечения нусинерсеном пациентов с внутриутробными/ранними/ранними/поздними формами СМА неизвестны.
Способ применения и дозы: Препарат Спинраза предназначен для интратекального введения. Рекомендованная доза составляет 12 мг (5 мл). Следует начинать терапию препаратом Спинраза как можно раньше после постановки диагноза.
Режим введения: в первый день лечения (день 0), в день 14, 28, 63. Далее дозу следует вводить 1 раз в 4 месяца. В случае задержки или пропуска введения дозы препарат Спинраза следует ввести как можно раньше, при этом интервал между дозами должен быть не менее 14 дней, далее следует продолжить введение с назначенной частотой.
Инструкция по приготовлению и введению дозы
Необходимо визуально оценить состояние раствора до использования. Использовать можно только прозрачные и бесцветные растворы, не содержащие инородных частиц. Использовать внешние фильтры не требуется.
Приготовление и введение препарата Спинраза должны осуществляться в асептических условиях.
Перед введением флакон следует достать из холодильника и согреть до комнатной температуры, не прибегая к внешним источникам тепла.
Если флакон не был открыт и раствор не использовался, флакон может быть возвращен в холодильник. После извлечения из холодильника и картонной пачки флакон может храниться при температуре не выше 25 °С в течение не более 30 ч.
Непосредственно перед введением, центр пробки флакона протыкают иглой шприца и извлекают требуемый объем раствора. Раствор не следует разводить. В случае, если раствор не использовался в течение 6 ч после извлечения из упаковки, раствор следует утилизировать.
Для введения препарата Спинраза не требуется анестезия, если это показано на основании клинического состояния пациента.
Можно рассмотреть вопрос о применении ультразвукового (или иного визуализационного) контроля при интратекальном введении препарата Спинраза, в особенности в более ранних возрастных группах и у пациентов со сколиозом.
Перед введением препарата Спинраза рекомендуется извлечь объем ЦСЖ, эквивалентный вводимому объёму препарата Спинраза.
Препарат Спинраза вводится интратекально болюсно на протяжении 1-3 минут с помощью иглы для спинальной анестезии. Не допускается проводить инъекцию в тех участках кожи, где имеются признаки инфекционного или воспалительного процесса.
Любое неиспользованное содержимое флакона следует утилизировать.
Побочное действие.
Нежелательные реакции, связанные с люмбальной пункцией, зарегистрированные в исследовании CS4 (поздняя манифестация СМА), наблюдавшихся с частотой как минимум на 5% выше у пациентов, получавших препарат Спинраза, по сравнению с пациентами из контрольной группы, получившими плацебо: головная боль, рвота, боль в спине. В пострегистрационном периоде наблюдались серьезные инфекции, например, менингит. Имелись сообщения о случаях гидроцефалии, асептического менингита и гипручувствительности (например, анафилактический отек, крапивница и сыпь). Частота возникновения подобных реакций неизвестна.
Условия хранения: При температуре 2-8 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке) для защиты от света. Не замораживать. Допускается хранение в оригинальной упаковке (флакон в пачке) при температуре не выше 25 °С в течение не более 14 дней. В случае неиспользования в течение этих 14 дней повторное хранение при температуре 2-8 °С не допускается. Хранить в недоступном для детей месте.
Срок годности: 3 года
Условия отпуска: Отпускают по рецепту.
Держатель (владелец) регистрационного удостоверения: Биогэн Айдэк Лимитед, Великобритания
Организация, уполномоченная держателем (владельцем) РУ принимать сведения о рекламациях, нежелательных лекарственных реакциях и предоставлять потребителям дополнительные данные о препарате: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17 корп. 2. тел. +7 (495) 755-53-57 факс: +7 (495) 755-53-58

СПИНРАЗА (Нусинерсен)

Инструкция по медицинскому применению препарата Спинраза, ЛП-005730, 28.02.2020

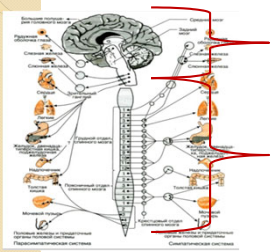
«ВЕГЕТАТИВНО-СОСУДИСТАЯ ДИСТОНИЯ» И «АСТЕНИЯ» ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Пантелеева М.В.
д.м.н.
ст.научный сотрудник отделения неврологии, врач-невролог отделения педиатрии
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,

ФУНКЦИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

- сохранение и поддержание гомеостаза, т.е удержание в пределах физиологической нормы температуры тела, АД, ЧСС, pH крови, биохимических показателей и т. д.
- мобилизация функциональных систем организма для адаптации к меняющимся условиям окружающей среды, т.е. функция вегетативного обеспечения.

СТРОЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ



надсегментарные отделы:
структуры верхних отделов ствола мозга, гипоталамус, лимбическая система и ассоциативные зоны коры головного мозга

сегментарный аппарат:
периферические вегетативные нервы, сплетения, вегетативные ганглии, боковые рога спинного мозга, ядра вегетативных нервов в стволе мозга

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСТОНИИ

Вегетативно-сосудистая дистония не отдельно взятая нозологическая единица, а прежде всего, синдром вегетативной дисфункции (СВД), который можно определить как патологическое состояние, характеризующееся нарушением вегетативной регуляции внутренних органов, сосудов, обменных процессов в результате первично или вторично возникших морфофункциональных изменений в вегетативной нервной системе.

Синдром вегетативной дисфункции (СВД) – это симптомокомплекс, проявляющийся нарушениями вегетативной регуляции внутренних органов, сосудов, обменных процессов вследствие первично или вторично возникающих отклонений в структуре и функции надсегментарного (лимбико – ретикулярный комплекс) и/или сегментарного отделов ВНС, составной частью которого являются психоэмоциональные нарушения.

МКБ 10

- G 90.8 Другие расстройства вегетативной (автономной) нервной системы.
- G 90.9 Расстройства вегетативной (автономной) нервной системы неуточненное.
- F 45.3 Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы.

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСТОНИИ

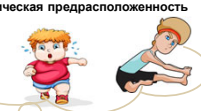
Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. Рук-во для врачей под ред. Голубева В.Л.

РАЗВИТИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСТОНИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

психофизиологические реакции:
нарушение режима дня
смена обстановки
неправильные воспитательные приемы
воздействие гаджетов

гормональные перестройки

Генетическая предрасположенность



наличие у пациента вегетативной дистонии предполагает исключение всех возможных причин, способствующих её появлению.

ПРОЯВЛЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСТОНИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

- головные боли - 73,5% (головные боли напряжения (ГБН), мигрень, сочетание ГБН и мигрени)
- головокружение несистемного характера – 45,3%,
- чувство нехватки воздуха – у 41,5%
- утомляемость, общая слабость, истощаемость, вялость, дневная сонливость - 71,7% .
- повышение среднего уровня тревожности (как реактивной, так и личностной)
- снижения внимания и скорости реакции

Чутко Л.С. и соавт., 2018

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ СИНДРОМА ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСТОНИИ У ДЕТЕЙ

должны иметь многофункциональный подход и быть направлены на все возможные механизмы возникновения вегетативной дистонии или психовегетативного синдрома

стремиться к назначению наименьшего количества препаратов, поэтому преимуществом обладают средства с комплексным действием

избегать назначения детям и подросткам препаратов, снижающих когнитивные функции и дающих эффекты привыкания и отмены

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ СИНДРОМА ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСТОНИИ У ДЕТЕЙ

- соблюдение режима дня (чередовать умственные и физические нагрузки, регламентировать время использования гаджетов)
- Достаточная подолжительность сна (хроническое недосыпание служит причиной нарушений в работе нервной и эндокринной систем или может усугублять симптомы СВД)
- поддержание нормального психологического климата в семье ребенка и школе
- правильное питание
- занятия спортом (частой ошибкой является освобождение детей с СВД от занятий физкультурой, т.к. гиподинамия приводит к ухудшению состояния)
- медикаментозная терапия включает витаминно-минеральные комплексы, нейрометаболические, ноотропные и сосудистые препараты, анксиолитики, а также симптоматические средства в зависимости от функциональных нарушений со стороны нервной системы и внутренних органов.

Активный компонент	Деанола ацеглумат
АТХ	N06BX Другие психостимуляторы и ноотропные препараты
Фармакотерапевтическая группа	Ноотропное средство
Регуляторный статус	Отпускают по рецепту врача
Формы выпуска	Раствор для приема внутрь 200 мг/мл 100 мл
Способ применения и дозы	Дети (10-12 лет) - 0,5 – 1 г. (1/2 – 1 ч. л.) в сутки Дети от 12-и лет и старше - 1 – 2 г. (1 - 2 ч. л.) в сутки последний приём не позднее 4 часов до сна.
Зарегистрированные показания	Пограничные нервно – психические расстройства астенического и невротического характера, включая последствия черепно-мозговой травмы
Возможность применения у детей	Детям с 10 лет
Дата регистрации	2009 г

Содержит два активных компонента: деанол и ацеглумат, проявляющие самостоятельные и суммарные фармакологические эффекты

Деанол
- Способствует повышению интенсивности холинергических процессов в ЦНС
- Улучшает память, внимание
- Повышает умственную работоспособность

Ацеглумат
- Опосредовано ускоряет передачу сигналов между нервным клетками
- Заставляет быстрее думать и действовать
- Улучшает эмоциональное состояние

Обладает церебропротективными свойствами с отчетливым ноотропным, психостимулирующим и психогармонизирующим действием при астенических состояниях, нарушениях памяти и внимания

- действующее вещество препарата **Нооклерин®**– *деанола ацеглумат* впервые синтезировано в 1966 году во Франции, где широко используется близкий аналог – препарат Акти-5.
- в Германии, также существует близкий аналог– Ризатарун.
- оба препарата французский Акти-5 и немецкий Ризатарун, содержат весьма значительное количество сахара (до 40%), что не обеспечивает необходимую стабильность препарата при хранении,и делает его практически невозможным в лечении больных, страдающих диабетом.
- в нашей стране деанола ацеглумат производится под торговым названием - Нооклерин® представляет собой водный раствор, где вместо сахара содержится ксилит или сорбит (что придает ему «кислый» привкус)

ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЕПАРАТА НООКЛЕРИН® В ПЕДИАТРИИ

Исследователь, место проведения, дата	Чутко Л.С., ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН», Санкт-Петербург, Россия, 2018	Заваденко Н.Н., Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва, 2016 г.	Сухотина Н.К., ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития РФ, 2011
Пациенты	53 пациента 10-15 лет с диагнозом соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы	60 пациентов 9–16 лет, распределе с подтвержденным диагнозом головная боль напряжения (ГБН).	52 ребенка 7 -16 лет с различными проявлениями церебральной астении на фоне резидуальной органической недостаточности ЦНС
Длительность	60 дней	60 дней	30 дней
Методы обследования	- визуальная аналоговая шкала (ВАШ): интенсивность утомления - психофизиологический тест TOVA: количественная оценка нарушений внимания	-дневник пациента: частота ,продолжительность , интенсивность ГБН -визуальная аналоговая шкала (ВАШ): интенсивность ГБН	- шкала тревожности Спилбергера – Ханина и Test anxiety scale for children: уровень реактивной и личностной тревожности

ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЕПАРАТА НООКЛЕРИН® В ПЕДИАТРИИ

- Уменьшает утомляемость на 60 %
- Снижает выраженность нарушения внимания на 60%
- Снижает число эпизодов головной боли на 45%
- Снижает продолжительность головной боли на 25%
- Снижает выраженность эмоциональной лабильности в 2 раза

Чутко Л.С. и соавт. Синдром вегетативной дисфункции у детей и подростков. Журнал неврологии и психиатрии, 2018; 1:43-49
Шипилова Е.М., Заваденко Н.Н, Нестеровский Ю.Е. Исследование эффективности деанола ацеглумата в профилактической терапии головной боли напряжения у детей и подростков. Вопросы практической педиатрии. 2017; 12(2): 26–32.
Шипилова Е.М., Заваденко Н.Н, Нестеровский Ю.Е. Исследование эффективности деанола ацеглумата в профилактической терапии головной боли напряжения у детей и подростков. Вопросы практической педиатрии. 2017; 12(2): 26–32.

Нооклерин® схема применения

Дети (10-12 лет) - 0,5 – 1 г. (1/2 – 1 ч. л.) в сутки

Дети от 13-и лет - 1 – 2 г. (1 - 2 ч. л.) в сутки

Последний приём не позднее 4 часов до сна.

1 мерная ложка 5 мл = 1 г активного вещества

Продолжительность курса лечения: 1,5-2 месяца 2-3 раза в год.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Астения (от греческого «а» - отсутствие, «stenos» - сила) в буквальном смысле обозначает «отсутствие сил», «бессилие») — неспецифический синдром, проявляющийся в виде патологической усталости, вялости, ощущения снижения энергии и работоспособности. Астения может сопровождать любые заболевания (соматические, психические) и при определенных обстоятельствах развиваться у здоровых людей

АСТЕНИЯ - следствие неправильного использования энергетических ресурсов

КЛАССИФИКАЦИЯ

I.Физиогенные

1. цереброгенная астения (поражение головного мозга травматического, сосудистого, инфекционного, интоксикационного генеза).
2. соматогенная астения.
3. церебросоматогенная астения.
4. адаптационная астения (астения негативной адаптации)

II. Психогенные

III. Мультифакториальные
(сочетанное воздействие физических и психологических факторов).

Б.И.Ласков и соавт. (1981)

ПАТОГЕНЕЗ ПОСТИНФЕКЦИОННОЙ АСТЕНИИ

ВО ВРЕМЯ БОЛЕЗНИ

при повышении температуры тела на потребность энергии возрастает на 13%
А плохой аппетит и интоксикация не обеспечивают повышенную потребность в белке и энергии

митохондриальная дисфункция:
↑**ЛАКТАТ**
↓**АТФ**

нарушение обмена веществ и энергии

увеличивается потребность в веществах, необходимых для производства энергии, в том числе L-карнитине

в период выздоровления регрессия клинических симптомов заболевания опережает нормализацию метаболических изменений

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

У 30% детей после перенесенной ОРВИ наблюдается постинфекционный астенический синдром

- Мышечная слабость, гипотония
- Снижение аппетита и малые прибавки массы тела, гипотрофия
- Быстрая утомляемость
- Сонливость и раздражительность
- Признаки вегетативной дисфункции
- Нарушение функции сердца вплоть до миокардиопатии
- Увеличение размеров печени и нарушение ее функции

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Метаболические изменения, возникающие в организме ребенка вследствие перенесенного заболевания, и нарушение ферментативной активности желудочного и кишечного соков, из-за сохраняющейся белково-энергетической недостаточности зачастую приводит к энергодефициту. Следовательно, применение витаминно-минеральных комплексов следует проводить вместе с препаратами энерготропного действия или после их приема

Элькар®. Описание препарата и инструкция по применению

Активный компонент	Левокарнитин (L-карнитин)
АТХ	A16AA01
Фармакотерапевтическая группа	Метаболическое средство
Регуляторный статус	Отпускают без рецепту врача
Формы выпуска	Раствор для приема внутрь 300 мг/мл 100 мл во флаконах по 25, 50 и 100 мл
Способ применения и дозы	Внутрь за 30 минут до еды, разбавляя жидкостью. Детям (0-3 х лет) дозу определяет врач. Детям от 3-6 лет в разовой дозе 5 капель 2-3 раза в день, Детям от 6-12 лет – 11-16 капель 2-3 раза в день. Курс лечения не менее 1 месяца
Зарегистрированные показания	В период реабилитации после перенесенных заболеваний и хирургических вмешательств, травм
Возможность применения у детей	Детям с рождения
Дата регистрации	2000 год

Метаболические функции карнитина

- **энергетическая**

достигается посредством транспорта длинноцепочечных жирных кислот в форме ацилкарнитина через митохондриальную мембрану с целью дальнейшего β-окисления и образования АТФ.Окисление жирных кислот при участии L-карнитина дает до 75 % внутриклеточной энергии, и по количеству образующейся АТФ в 2 раза превосходит процесс окисления глюкозы

- **усиливает процесс детоксикации**

удаляет избыток уксусной и ряда органических кислот, а также ксенобиотики из клеток, предупреждая их гибель

- **антиоксидантное действие**

удаляет из клетки радикалы кислорода, способствует их нейтрализации внутри и снаружи клетки

- **регулирует интенсивность биоэнергетического метаболизма**

подавляет накопление в клетках лактата, увеличивая работоспособность при интенсивных физических нагрузках.

Тактика назначения Элькар® детям

Максимальные возрастные дозы
- при больших физических нагрузках
- тяжелых органических поражениях нервной системы
- болезнях энергетического обмена
- в экстремальных ситуациях

Средние возрастные дозы
- в поддерживающих и профилактических целях

Минимальные возрастные дозы
- на начальных этапах лечения

Для оптимизации терапии препаратами L-карнитина и получения направленных эффектов целесообразно использовать известное влияние суточных биоритмов:
- для активации метаболических процессов и проявления энерготропного действия карнитина его назначают в первой половине дня
- для усиления трофотропных процессов – вечером

(И.Л. Брин и др., 2005,Е.В. Неудахин и др., 2007).

ОФТАЛЬМОПАТОЛОГИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА

Клещева Елена Александровна
ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ
ООО Герпетический центр, Москва

Ячмень (гордеолум)

Kara J. Bragg; Patrick H. Le; Jacqueline K. Le, 2020

Халазион

Gary A. Jordan; Kevin Beier, 2020

Причины развития ячменя/халазиона

- ***S.epidermidis***
- ***S.aureus***
- *S.saprophyticus*
- *S.viridans*
- *S.hemoliticus*
- *S.pneumoniae*

Фоновые заболевания и состояния

- Патология (воспалительная) желудочно-кишечного тракта
- Патология гепатобилиарной системы
- Нарушение состава микрофлоры кишечника
- Сахарный диабет

Ячмень – ваша тактика:

- **Азидроп** 1-2 раза в день 6 дней затем переходим на антисептики
- **Витабакт** 2 раза в день 7-10 дней

Выраженный отек век + высокая температура тела (свыше 38,0) – показание для применения антибактериальных препаратов системно

Халязион – ваша тактика:

- **Азидроп** 1-2 раза в день 3 дня затем переходим на антисептики
- **Витабакт** 2 раза в день 14 дней
- **Дексаметазон** 0,1% 1 раз в день 5 дней ***(off-label)***
- Мази, содержащие глюкокортикостероиды наружно ***(off-label)*** 7-10 дней

Отсутствие положительной динамики в течение 3 месяцев – показание для хирургического лечения

Рецидивирующие ячмени и халазионы – ваша тактика

- **Гигиена век!**
- Консультация гастроэнтеролога
- Консультация эндокринолога
- Лабораторная диагностика:

  мазок с конъюнктивы на микрофлору с чувствительностью

Гигиена век (до 3 месяцев)

- Настой ромашки обработка век перед инстилляциями капель

Гигиена век (от 3 месяцев до 3 лет)

- Обработка век очищающими салфетками Блефаклин 2 раза в день 1 месяц
- Витабакт – инстилляции по 1 капле 2-3 раза в день

Гигиена век (от 3 лет и старше)

- Обработка век очищающими салфетками Блефаклин 2 раза в день
- Настой ромашки (примочки на веки на 10 мин)
- Массаж век
- Теагель на края век

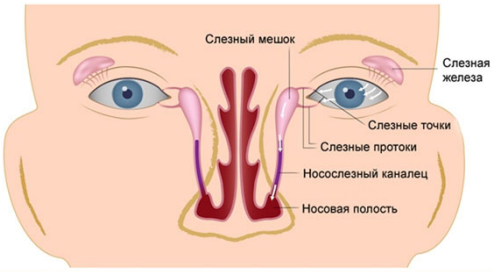
Массаж век

Jose M Benitez-del-Castillo, Clinical Ophthalmology, 2012

Гигиена век (от 3 лет и старше)

- Обработка век очищающими салфетками Блефаклин 2 раза в день
- Настой ромашки (примочки на веки на 10 мин)
- Массаж век
- Теагель на края век

Анатомия слезных путей

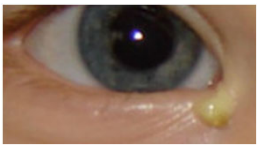


Этиология дакриоцистита новорожденных

- ***S.epidermidis***
- ***S.aureus***
- *S.saprophyticus*
- *S.viridans*
- *S.hemoliticus*
- *S.pneumoniae*
- *Lactobacillus spp.*
- *Enterococcus faecium*
- *Enterococcus faecalis*

1.Мусина Л.Т. С соавт. Нерешенные проблемы дакриоцистита новорожденных. Казанский медицинский журнал. 2009. Т. 90. № 6. С. 871-876
2. Осокина Ю.Ю. Роль микрофлоры в развитии дакриоцистита новорожденных. 2006
3. Hartikainen J. Br.J. Of ophthalmol. 1997
4. Marthnez Orden. Anales pediatria. 2004

Клиническая картина



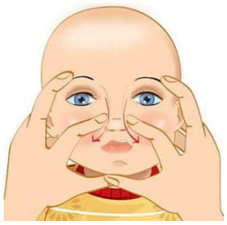
Когда направить к офтальмологу

Lueder GT Trans Am Ophthalmol Soc. 2012 Dec;110:74-93.
Chandravanshi SL, Sutrakar SK, Bajaj N. Indian J Ophthalmol. 2012 Mar-Apr;60(2):155-6
Kim H, Park J, Jang J, Chun J. J Craniofac Surg. 2014 May;25(3):e292-3.
Oliveira GN, Branco M, Ramos L, Pereira DF. BMJ Case Rep. 2016 May 10;2016.

Терапия

- Массаж слезного мешка
- Антибактериальная терапия (до 7-10 дней)
- Терапия антисептиками (до 3 месяцев)

Массаж слезного мешка



vse-o-zrenii.ru

Терапия

- Массаж слезного мешка
- Антибактериальная терапия (до 7-10 дней)
- Терапия антисептиками (до 3 месяцев)

Азитромицин (азидроп)

- Инстилляции в конъюнктивальную полость по 1 капле 1 раз в день 6 дней
- Разрешен к применению у детей (0+)*
- «Мягкий» состав (вспомогательные вещества – среднецепочечные триглицериды)**
- Антибактериальное и противовоспалительное действие***

*Bremond-Gignac D, Messaoud R, Lazreg S, Speeg-Schatz C. Clinical ophthalmology. 2015 Apr 20;9:725-32.
Afghani T, Mansoor H, Nadeem M.Asia-Pacific Journal of Ophthalmology . 2018,6(1)
**www.vidal.ru
***Akpek EK, Vittitow J, Verhoeven RS, Brubaker K, Amar T, Powell KD. Journal of ocular pharmacology and therapeutics. 2009;25(5):433-9.
Amar T, Caillaud T, Elena PP. Current eye research 2008;33(2): 149-158.
Chiambaretta F, Garraffo R, Elena PP, Pouliquen P, Delval L, Rigal D, et al. European journal of ophthalmology. 2008; 18(1):13-20

Терапия

- Массаж слезного мешка
- Антибактериальная терапия (до 7-10 дней)
- Терапия антисептиками (до 3 месяцев)

Пиклоксидин (витабакт)

- Инстилляции в конъюнктивальную полость по 1 капле 3 раза в день до 3 месяцев
- При местном применении системная абсорбция пиклоксидина низкая
- Разрешен к применению у детей (0+)
- В состав входит полисорбат 80 – «смягчитель»

Newcomb GM, McKellar GM, Rawal BD. The Journal of periodontology.1977 May;48(5):282-4.
Malchuk IuF. Vestnik Rossiĭskoi akademii meditsinskikh nauk. 2003;(5):23-8.
www.vidal.ru
Арестова Н.Н., Катаргина Л.А. Алгоритм оперативного и медикаментозного лечения дакриоцистита новорожденных. Российская педиатрическая офтальмология. 2013. № 1. С. 50-52.

главный спонсор

Janssen
Medical Cloud

спонсоры

акрихин
Bionorica®
MEDICE
ПИК·ФАРМА
Swixx BioPharma
Théa
PharmaMed®
Фруто Няня

информационная поддержка

MEDIA MEDICA
РМХ
Врачи РФ
Yellmed

Eventum Medical Consulting EMC
+7 499 130 25 20
info@eventumc.com
eventumc.com