

**Ю.В. Белоусов**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии,  
**Е.В. Шутова**, Харьковская медицинская академия последипломного образования

## Желчнокаменная болезнь у детей как проявление липидного дистресс-синдрома

**В настоящее время патологические изменения в различных органах и системах, формирующиеся вследствие нарушения липидного метаболизма, рассматриваются с позиций липидного дистресс-синдрома (ЛДС). Под ЛДС подразумевают системную патологическую реакцию организма на основе нарушений липидного обмена в виде патобиохимических и патоморфологических процессов, выходящих за рамки органа-мишени, способствующую возникновению новых или прогрессированию имеющихся заболеваний [9]. Этиопатогенетические закономерности, обусловленные дислипидопотеинемией, при формировании патологии различных органов и систем сходны и не зависят от нозологии [17].**

Термин «липидный дистресс-синдром» впервые был употреблен хирургами, что неудивительно, так как наиболее ранние его проявления в виде наличия зернистых жировых масс в слизистой оболочке желчного пузыря выявлялись прежде всего при проведении хирургического вмешательства [14]. Проводимые в дальнейшем исследования позволили определить сущность этих изменений (нарушение липидного обмена — дислипидопотеинемия), терминологически их классифицировать и выделить группу заболеваний, при которых ЛДС является одним из механизмов формирования.

Кроме холестероза желчного пузыря, который является наиболее ранним клиническим проявлением ЛДС при заболеваниях пищеварительной системы, в эту группу вошли также жировой гепатоз, липогенный панкреатит, ишемическая болезнь органов пищеварения [9, 14]. По нашему мнению, в группу заболеваний, обусловленных нарушением метаболизма липидов, следует отнести также желчнокаменную болезнь (ЖКБ).

Нарушения липидного обмена при этих заболеваниях характеризуются общими закономерностями. При ЛДС происходят изменения, приводящие к снижению активности сосудистых вазодилаторов, дезагрегантов, повышению уровня простагландинов, активации тромбоцитов и перекисного окисления липидов [9]. Вследствие этого активируется воспалительный процесс, развивается или усиливается эндотоксемия, характерная для больных с хроническими очагами инфекции. Иногда воспаление активируется инфекционными агентами, такими как хламидии, хеликобактерная инфекция, эшерихии [18, 20], в результате блокируется апоВ100-рецепторный эндоцитоз липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), вызывая в клетках дефицит полиненасыщенных жирных кислот и избыток в крови ЛПНП, что трансформирует воспаление в липидный дистресс-синдром [19]. Поэтому ЛДС можно рассматривать как эндотоксинзависимый процесс, позволяющий с единой точки зрения трактовать нарушения липидного обмена, активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) и процессы воспаления.

Как уже указывалось выше, ЛДС является неспецифической реакцией организма. Его развитие сопровождается формированием клеток соединительной ткани: фибробластов, моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, тромбоцитов [19]. Ведущее место в патогенезе ЛДС играет перекисный механизм. При активации ПОЛ нарушаются белок-липидные взаимодействия с липидами, изменяется их поверхностный заряд, модифицируются структура липидов и апо-липидопотеинов на поверхности частиц липидов [1], возникает дисбаланс

систем генерации и детоксикации продуктов ПОЛ, причем максимально процессы ПОЛ происходят на фоне гиперлипидемии [1], которая сопровождается повышением уровня стрессовых гормонов в крови. В результате ЛПНП модифицируются за счет свободнорадикального окисления и высокой способности полиненасыщенных жирных кислот, находящихся в составе липидов, к перекисному окислению.

Врачу-педиатру практически не приходится сталкиваться с хронической ишемической болезнью органов пищеварения (облитерирующий атеросклероз артерий органов брюшной полости) и липогенным панкреатитом (накопление в паренхиме, сосудах и протоках поджелудочной железы липидов, что сопровождается нарушениями экзокринной и эндокринной функции органа). С одной стороны, это обусловлено возрастными особенностями ребенка, с другой — ограничением диагностических возможностей в силу этих особенностей. Значительно чаще ЛДС у детей связан с патологией гепатобилиарной системы.

В настоящее время не подлежит сомнению тот факт, что холестероз желчного пузыря связан с накоплением в его стенке липидов, поступающих с желчью. Абсорбция холестерина слизистой оболочкой желчного пузыря зависит от концентрации холестерина в желчи и длительности его контакта со слизистой оболочкой. Поскольку транспорт воды осуществляется с поверхности слизистой оболочки, то концентрация составных частей желчи выше в слоях, прилегающих к слизистой. Вследствие этого градиент концентрации липидов желчи способствует дальнейшему накоплению и преципитации, что объясняет отложение холестерина преимущественно на поверхности слизистой оболочки [3].

Холестероз желчного пузыря — также достаточно редкое заболевание в детском возрасте, но следствие его — снижение сократительной способности желчного пузыря — представляет собой не что иное, как гипокинетическую дискинезию желчного пузыря — холестаз, который способствует нарушениям липидного обмена и лежит в основе формирования ЖКБ. Если взглянуть на проблему с этой стороны, то становится очевидной необходимость рассматривать ЖКБ с точки зрения ЛДС.

Гепатобилиарная система в организме человека принимает основное участие в обмене липидов, поэтому любой патологический процесс, ведущий к нарушению функции печени и желчевыводящих путей, сопровождается изменением показателей липидного обмена. Ключевым органом регуляции процессов метаболизма липидов является печень, осуществляющая синтез основных компонентов желчи, а также формирование

ее транспортной формы. Основой холестеринного гомеостаза является энтерогепатическая циркуляция холестерина. Липидный состав крови всегда изменен на фоне глубоких метаболических нарушений. Возникающий дисбаланс между сниженным количеством конъюгированных желчных кислот и относительно увеличенным холестерином ЛПНП в сыворотке крови приводит к нарушению коллоидного равновесия части мицелл в желчи [5].

Вопросам изучения липидного спектра крови у детей, в том числе у детей с патологией пищеварительной системы, посвящены немногочисленные работы исследователей последних лет. Согласно данным литературы, каждый шестой ребенок в возрасте 5 лет имеет нарушения липидного обмена. Гиперхолестеринемия выявляется у 7-50% обследованных детей в зависимости от нозологии и возраста ребенка. Дислипидемия, являющаяся фактором риска атеросклеротического процесса, у детей и подростков встречается достаточно часто — свыше 20% случаев [4, 5].

Признаками липидных расстройств у больных является повышение уровня общего холестерина плазмы крови и (или) изменения липопротеинового профиля. Гиперхолестеринемия не является единственным фактором, свидетельствующим о нарушении метаболизма холестерина. В то же время нормальный уровень холестерина не исключает нарушений в системе внеклеточного его транспорта.

Обмен липидов определяется и состоянием микроэкологии кишечника. Помимо патогенного влияния самой микрофлоры, к настоящему времени достаточно хорошо изучена роль микробных эндотоксинов в патогенезе поврежденной печени и дислипидопотеинемии [1].

В структуре хронических заболеваний пищеварительной системы у детей все более значительное место занимает ЖКБ, рассматриваемая как проявление липидного дистресс-синдрома. Официальная статистика (0,5-1,0% среди госпитализированных детей) не отражает подлинной частоты ЖКБ, поскольку учитываются лишь случаи каменной стадии заболевания. В Украине ЖКБ встречается с частотой 0,2 на 1000 детей [2, 16]. В отдельных регионах России холелитиаз в детском возрасте, по данным обращаемости, составляет 1,8-3,3% [11, 13].

Мальчики и девочки в возрасте до 3 лет болеют одинаково часто; от 4 до 7 лет мальчики болеют в 2 раза чаще, чем девочки. В возрасте от 8 до 9 лет соотношение мальчиков к девочкам становится 1:1, в 10-12 лет — 1:2, а в подростковом возрасте — 1:3 [15]. Если 15-20 лет назад диагноз холелитиаза устанавливался достаточно редко и лишь в случаях уже образовавшихся камней, то сейчас это рядовой диагноз, причем



Ю.В. Белоусов

основную массу больных составляют дети с начальными проявлениями болезни, когда желчные камни еще отсутствуют, но отмечаются достаточно характерные биохимические и биофизические изменения желчи, предшествующие холелитиазу. Этот период заболевания называют начальной, предкаменной или физико-химической стадией заболевания [3, 16]. К сожалению, до настоящего времени начальные проявления холелитиаза, характеризующиеся биохимическими и биофизическими нарушениями свойств желчи, не диагностируются и поглощаются диагнозами «билиарная дисфункция» (дискинезия) или хронической холестазит. В значительной степени это связано с отсутствием общепризнанной системы критериев предкаменного периода.

Общепринятой классификации ЖКБ у детей нет. Согласно современным представлениям о патогенезе ЖКБ, разработана рабочая классификация, в основу которой положена классификация, принятая III съездом научного общества гастроэнтерологов России в 2002 г.

### Классификация ЖКБ у детей

- I стадия начальная, или предкаменная:**
- густая неоднородная желчь;
  - формирование билиарного сладжа:
    - с наличием микролитов,
    - с наличием замазкообразной желчи,
    - сочетание замазкообразной желчи с микролитами.
- II стадия — формирование желчных камней:**
- по локализации:
    - в желчном пузыре,
    - в общем желчном протоке,
    - в печеночных протоках;
  - по количеству конкрементов:
    - одиночные,
    - множественные;
  - по составу:
    - холестериновые,
    - пигментные,
    - смешанные;
  - по клиническому течению:
    - латентное течение;
    - с наличием клинических симптомов:
      - болевая форма с типичными желчными коликами,
      - диспепсическая форма,
      - под маской других заболеваний.
- III стадия хронического рецидивирующего калькулезного холестазита.**
- IV стадия осложнений.**

Формирование холелитиаза представляет собой многостадийный продолжительный процесс, причем образованию камней предшествуют нарушения физико-химических свойств желчи под воздействием факторов внутренней и внешней среды. Факторами риска развития

Продолжение на стр. 48.

**Ю.В. Белоусов**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии, **Е.В. Шутова**, Харьковская медицинская академия последипломного образования

## Желчнокаменная болезнь у детей как проявление липидного дистресс-синдрома

Продолжение. Начало на стр. 47.

заболевания являются генетические (семейная предрасположенность, дефекты синтеза ферментов, регулирующих синтез основных компонентов желчи, аномалии билиарных путей); демографические (географическое место проживания, возраст, пол), диетические (дефекты вскармливания, нарушение принципов питания в различные возрастные периоды), медицинские (ожирение, сахарный диабет, заболевания кишечника и др.), социальные (несоблюдение принципов формирования здорового образа жизни ребенка).

Согласно данным литературы, риск наследования ЖКБ составляет от 30 до 75%; риск развития ЖКБ увеличивается в 5-6 раз при наличии избыточной массы тела [10].

Основными факторами формирования холелитиаза у детей являются: дисхолия печеночного генеза, холестаза и воспаление. В норме при стабильном коллоидном состоянии желчи холестерин, желчные кислоты и фосфолипиды синтезируются в определенных соотношениях. Вследствие генетического или приобретенного дефекта синтеза этих элементов печень продуцирует литогенную желчь, в которой нарушено соотношение основных компонентов. Застой желчи способствует усилению всасывания воды и водорастворимых эмульгированных веществ, в результате чего концентрация холестерина и белка в желчи повышается, а желчных кислот снижается, вследствие чего развивается дисхолия. Наконец, при воспалении концентрация желчных кислот в желчи снижается вследствие их усиленного всасывания. Кроме того, отмечается гиперпродукция слизистой оболочкой желчного пузыря муцина и кальция, составляющих основу для образования кристаллов [6].

Начальной стадией холелитиаза является физико-химическая или предкаменная, характеризующаяся нарушением биофизических и биохимических параметров желчи со снижением ее коллоидной стабильности, что приводит к приобретению желчью литогенных свойств при отсутствии собственно литиаза. В дальнейшем нарушение гидролиза и утилизации холестерина, фосфолипидов и желчных кислот приводит к дестабилизации желчных мицелл. Создаются условия для кристаллизации холестерина с последующим образованием холестериновых и смешанных желчных камней. Кристаллический моногидрат холестерина — главный компонент более чем 80% желчных конкрементов. Основой формирования холестериновых камней является печеночная секреция

везикул, обогащенных (насыщенных) холестерином. Механизмы формирования самих везикул и факторы, контролирующие этот процесс, изучены недостаточно и являются предметом исследования [6]. Пигментные желчные конкременты, составляющие приблизительно 20% от общего количества желчных камней, содержат кальция билирубинат наряду с другими нерастворимыми солями кальция (карбонаты, фосфаты, пальмитаты). Выделяют два подтипа таких желчных камней: черные и коричневые. Черные желчные конкременты образуются в результате того, что неконъюгированный билирубин взаимодействует с кальцием уже при низкой концентрации, при этом формируются нерастворимые соли. Через некоторое время билирубин в таких осадках окисляется и за счет ковалентного связывания полимеризуется с образованием субстанций черного цвета. Такие полимеры билирубина нерастворимы в большинстве известных растворителях. Факторами, способствующими образованию черных пигментных желчных камней, являются состояния с ускоренным обменом гемосодержащих веществ, прежде всего гемоглобина (гемолитические анемии), и нарушения обмена порфиринов (широзы печени, врожденные и приобретенные порфирии). Выделение неконъюгированного билирубина с желчью увеличено у пациентов с илеоцекальной формой болезни Крона. Предполагается наличие избирательной мальабсорбции холатов при данном заболевании, которое сопровождается усилением реабсорбции неконъюгированного билирубина и таким образом приводит к образованию пигментных желчных камней [7]. Коричневые желчные конкременты образуются в ситуациях, приводящих к застою желчи в сочетании с контаминацией ее бактериями, гидролизующими конъюгированный билирубин и фосфолипиды. В результате происходит повышение концентрации билирубина и жирных кислот, достаточное для образования и преципитации плохо растворимых билирубинатов кальция и кальциевых солей жирных кислот.

Клинические проявления предкаменной стадии ЖКБ неспецифичны и обусловлены типом функциональных расстройств билиарного тракта, наличием воспалительных изменений в желчном пузыре и желчевыводящих путях. Процесс развивается преимущественно на фоне гипокинезии желчного пузыря и дистонии сфинктеров Одди и Люткенса (как гипертонического, так и гипотонического типа).

Анализ наблюдения 110 детей с билиарной патологией (в том числе 77 с изолированными билиарными дисфункциями



Рис. 3. Жидкокристаллические структуры



Рис. 4. Кристаллы суммарных липидов



Рис. 5. Кристаллы билирубината кальция



Рис. 6. Кристаллы моногидрата холестерина

и 33 с хроническим холециститом на фоне билиарной дисфункции) показал, что наиболее распространенным типом билиарных дисфункций был гипокинетический в сочетании с дистонией сфинктерного аппарата ( $80,0 \pm 3,8\%$ ).

У  $76,3 \pm 6,0\%$  обследованных детей комплексное исследование выявило признаки, свидетельствующие о наличии предкаменной (физико-химической) стадии холелитиаза.

Эхографическим признаком физико-химической стадии холелитиаза является наличие билиарного сладжа — взвеси мелких частиц, продуцирующих низкоамплитудное эхо, но без акустической тени; они представляют собой близкие к жидкокристаллическим, а также кристаллы моногидрата холестерина; частички окутаны муцином и связаны с ним структурно [3] (рис. 1, 2).

При изолированных гипокинетических билиарных дисфункциях наиболее характерным эхографическим признаком оказалось нарушение коллоидной стабильности желчи в виде желчного осадка, который характеризуется точечными эхоструктурами повышенной акустической плотности без акустической тени, представляющими собой гранулы билирубината кальция и кристаллы моногидрата холестерина.

При сочетании дисфункции с хроническим холециститом чаще выявлялись хлопья желчи, неоднородные гиперэхогенные включения без четких контуров в полости желчного пузыря, состоящие из жидкокристаллических структур, твердокристаллических структур и муцина. В целом эхографическая диагностика позволяет в  $85,3 \pm 5,6\%$  выявить нарушения коллоидной стабильности желчи.

Биохимическим эквивалентом нарушения коллоидной стабильности желчи являются снижение холато-холестеринового коэффициента в желчи порции В, которое выявляется у  $64,0 \pm 4,6\%$  детей с изолированной гипокинетической билиарной дисфункцией и 100% детей с хроническим холециститом на фоне гипокинезии желчного пузыря.

Микроскопия желчи в поляризованном свете позволяет выявить минимальные изменения в желчи; определить время появления упорядоченных фаз (жидких и твердых кристаллов) и идентифицировать их текстуру. В исследуемых препаратах определяют наличие анизотропной жидкокристаллической фазы и твердых кристаллов, типы кристаллов, время их появления, механизм кристаллизации. В норме желчь представляет собой оптически гомогенный мицеллярный раствор. Обнаружение кристаллов холестерина в желчи является более точным показателем предкаменного состояния, чем индекс насыщения холестерином, что помогает установить диагноз ЖКБ в периоде, когда конкременты еще не сформированы или не определяются инструментальными методами (рис. 3-6).

Проведенные на кафедре педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии исследования [16] позволили выделить четыре типа (механизма) кристаллизации: дендритный (нормальный); дендритный с ускорением сроков кристаллизации; дисклинационный (аномальный) с минимальными изменениями; дисклинационный с выраженными изменениями.

Дендритный механизм с ускорением сроков кристаллизации характерен для гипокинетически-дистонических нарушений билиарной системы, в том числе



Рис. 1. Билиарный сладж (микролиты)

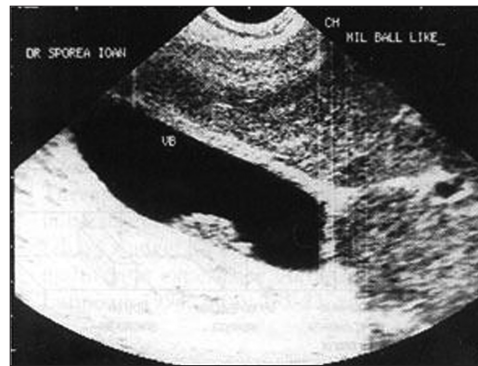


Рис. 2. Билиарный сладж (замаскообразная желчь)

в сочетании с воспалительными изменениями желчного пузыря. Об ускорении сроков кристаллизации свидетельствует появление кристаллических структур в препаратах сразу после забора желчи.

Дисклинационный механизм кристаллизации с минимальными изменениями свидетельствует о физико-химической стадии холелитиаза и характеризуется появлением кристаллов суммарных липидов в виде крупных прямоугольных по краю препарата, ромбовидных кристаллов моногидрата холестерина в отдельных полях зрения, а также появлением в препаратах единичных кристаллов со ступенчатым ростом.

Дисклинационный механизм кристаллизации с выраженными изменениями характеризуется структурной неоднородностью, конгломератным ростом кристаллов суммарных липидов, обилием кристаллов моногидрата холестерина, появлением глыбок билирубината кальция и микросферолитов карбоната кальция. Данные изменения свидетельствуют о стадии микрокалькулеза или латентной стадии ЖКБ (каменная стадия).

По данным наших исследований для физико-химической стадии холелитиаза на фоне изолированной гипокинетической билиарной дисфункции характерен дисклинационный механизм кристаллизации желчи с минимальными (64,9±5,4%) и выраженными (13,0±3,8%) изменениями. При хроническом холецистите преобладает дисклинационный механизм с выраженными изменениями (42,4±8,8%). Реже встречается дисклинационный механизм с минимальными изменениями (30,3±8,0%).

Дифференцированное изучение изменений, характерных для предкаменной (физико-химической) стадии холелитиаза, позволяет сделать вывод о ведущей роли гипокинетической билиарной дисфункции в формировании нарушений коллоидной стабильности желчи и свидетельствует о том, что воспалительные изменения желчного пузыря нельзя рассматривать как необходимое условие формирования холелитиаза, который может развиваться и на фоне изолированной гипокинетической билиарной дисфункции. В то же время при наличии холецистита физико-химические нарушения желчи выражены более значительно.

Не подлежит сомнению тот факт, что своевременная диагностика и коррекция физико-химических изменений желчи имеет первостепенное практическое значение, так как позволяет предупредить развитие каменных стадий ЖКБ со всеми вытекающими последствиями.

Комплекс лечебных мероприятий состоит из соблюдения двигательного режима (снижение двигательной активности — один из неблагоприятных факторов, способствующих холелитиазу); диетотерапии (режим и характер питания). Режим питания включает регулярность приема пищи в фиксированные часы (четыре-пять раз в сутки), что способствует желчеотделению. Исключаются тугоплавкие жиры, специи, маринады, ограничиваются углеводы, особенно при избыточной массе тела, широко используются сливочное и растительное масла, обладающие холекинетическим действием. Предусматривается необходимое по возрасту количество белка, что важно для сохранения оптимальной структуры желчи с биохимической точки зрения (белок стимулирует образование желчных кислот). В пищевой рацион добавляются овощи и фрукты (по 100-150 г 3-4 раза в сутки), пшеничные отруби и другие продукты, содержащие пищевые

волокна по одной чайной или столовой ложке 2-3 раза в день в течение 4-6 недель (связывают желчные кислоты в кишечнике, что способствует их синтезу в печени).

Медикаментозная терапия физико-химической стадии холелитиаза направлена на стимуляцию синтеза желчных кислот и угнетение синтеза или секреции холестерина, нормализацию сократительной функции и (при необходимости) ликвидацию воспалительного процесса желчного пузыря [12]. С этой целью используются желчегонные препараты холеретического и холекинетического действия, малые растворители, препараты урсодезокси-холевой кислоты, при необходимости — антибактериальные или противогрибковые препараты, гепатопротекторы [8]. Назначение последних обусловлено необходимостью нормализации нарушений белкового и минерального обмена, играющих существенную роль в происхождении холелитиаза и во многом связанных с функциональным состоянием печени [1].

#### Литература

1. Беглярова О.В. Нарушение функции печени при липидном дистресс-синдроме // Дис. на соискание уч. степени кандидата мед. наук. М., 2000. — 24 с.
2. Белоусов Ю.В. Педиатрическая гастроэнтерология. Клинические лекции. — Харьков. — Факт. — 2007. — 376 с.
3. Белоусов Ю.В., Шутова Е.В., Волошина Л.Г., Бабджанян Е.Н., Солодовниченко И.Г. Физико-химическая стадия желчнокаменной болезни у детей // Методические рекомендации. — Киев. — 2006. — 20 с.
4. Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Особенности желчнокаменной болезни в детском возрасте // Фрайбург: Д-р Фальк Фарма ГмБХ. — 20002. — 52 с.
5. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Новый взгляд на эссенциальные фосфолипиды // Русский медицинский журнал. — 2004. — № 12. — С. 689-693.
6. Ильченко А.А., Вихрова Т.В. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа // Клини. Мед. — 2003. — № 8. — С. 17-22.
7. Галкин В.А. Современные представления о патогенезе холелитиаза как основе принципов профилактики билиарной патологии // Тер. Архив. — 2003. — № 1. — С. 6-9.
8. Гундерманн К. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2002. — № 2. — С. 28-31.
9. Каушанська О.В., Кендзерська Т.Б., Паліброда Н.М., Трефаненко І.В., Федів О.І. Липідний дистресс-синдром у практиці лікаря-терапевта: аспекти патогенезу, особливості перебігу (огляд літератури) // Мат. Української науково-практичної конф. «Сучасні досягнення в гастроентерології». — Харків. — 2006. — С. 158-161.
10. Моисеенко Р.О. Частота та структура захворюваності дітей в Україні та шляхи її зниження / Р.О. Моисеенко // Современная педиатрия. — 2009. — № 2 (24). — С. 10-14.
11. Мараховский Ю.Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы / Ю.Х. Мараховский // Росс. журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. — 2003. — № 1. — С. 81-92.
12. Наказ МОЗ України № 438 від 26.05. 2010 р. «Протоколи діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей».
13. Обменно-воспалительные заболевания у детей (Алгоритмы диагностики и лечения). — Учебное пособие под ред. Л.А. Харитоновой, А.М. Запруднова. — М.: ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, 2009. — 44 с.
14. Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром (диагностика и принципы лечения): Пособие для врачей / В.А. Петухов / Под ред. В.С. Савельева. — М.: ВЕДИ, 2003. — 88 с.
15. Харитонов Л.А. Желчнокаменная болезнь у детей / Л.А. Харитонов // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2006. — № 1. — С. 61-71.
16. Шутова Е.В. Біохімічні та біофізичні параметри жовчі при дискінетичних ураженнях та запальних захворюваннях бiліарної системи у дітей. — Автореф. дис. канд. мед. наук. — Х. — 2002. — 20 с.
17. Aaron R. Helicobacter pylori Seropositivity and Coronary Heart Diseases Incidence // Circulation. — 1998. — Vol. 98. — P. 845-850.
18. Daisy G.M. Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori and the risk of peripheral arterial disease in young women // Atherosclerosis. — 2002. — Vol. 163. — P. 149-156.
19. Hay J.E. Bone disease in cholestatic liver disease // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 108. — P. 276-283.
20. Haider W. The association of seropositivity to Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae and cytomegalovirus with risk cardiovascular diseases // J. Am. Coll. Cardiol. — October, 16. — 2002. — Vol. 40(8).

## Педиатрия • Новости

### Эффективная генная терапия — это уже реальность

Международная группа ученых и врачей провела исследование по изучению трансплантации генного материала для лечения детей с редким наследственным заболеванием, связанным с нарушением образования декарбоксылазы ароматических L-аминокислот (ДАЛА). Это вещество играет важную роль в последующем образовании дофамина и серотонина, которые в свою очередь являются основой для синтеза адреналина и норадреналина. Таким образом, ДАЛА играет ключевую роль в синтезе нейротрансмиттеров. Симптоматические проявления дефицита ДАЛА заключаются прежде всего в двигательных расстройствах, таких как периодически возникающие окулогирные кризы, дистония мышц конечностей, генерализованный атетоз и разнообразные нарушения произвольных движений. Окулогирный криз характеризуется содружественной девиацией глазных яблок вверх и/или латерально, которая обычно сопровождается отклонением назад и латеральным сгибанием шеи, протрузией языка и спазмом мышц челюстей. Кроме того, для пациентов с дефицитом ДАЛА характерно нарушение функций автономной нервной системы в виде недостаточности симпатической регуляции сердечно-сосудистой системы (низкое артериальное давление и брадикардия), пароксизмального пототделения, эмоциональной нестабильности и нарушения сна. В настоящий момент не существует эффективных методов лечения этой патологии. Применяемые средства лишь смягчают некоторые проявления заболевания, но только при его мягком/умеренном течении. Для большинства пациентов терапия препаратами малоэффективна, и они погибают в раннем детском возрасте. В двух клинических исследованиях первой фазы, в которых для лечения болезни Паркинсона использовалась генная терапия, было показано, что введение вектора с геном ДАЛА на основе аденоассоциированного вируса (AAV2-hAADC) в область скорлупы (putamen) не сопровождается серьезными побочными эффектами и хорошо переносится пациентами. В одном из этих исследований с помощью позитронно-эмиссионной томографии было установлено 56% возрастание активности ДАЛА на протяжении 96 недель. Эти обнадеживающие данные позволили инициировать аналогичное клиническое исследование по лечению наследственного дефицита ДАЛА у детей. Клинические испытания проводились на базе госпиталя Национального тайваньского университета в городе Тайпей под руководством доктора Wu-Hiang Hwu. Вектор AAV2-hAADC, а также методика введения в мозг были разработаны на базе Медицинского колледжа Университета Флориды под руководством В. Вурге и R. Snyder. В исследовании были включены три девочки и один мальчик в возрасте 4-6 лет с наследственным дефицитом ДАЛА. На момент введения векторов они были полностью прикованы к постели, не могли совершать произвольные движения головой и разговаривать. Каждые 2-3 дня у них наблюдались длящиеся несколько часов окулогирные кризы. Реакция в ответ на минимальную стимуляцию выражалась плачем. Пациенты, за исключением одного, были сильно истощены из-за постоянных нарушений глотания. Кроме того,

у них отмечали чрезмерное потоотделение и нестабильную температуру тела. У всех были идентифицированы мутации в гене ДАЛА. Обследование показало, что основные структуры ЦНС имели нормальное строение без каких-либо нарушений в миелинизации. Единственными выявленными патологическими изменениями были слабовыраженные признаки начинающейся атрофии коры головного мозга. Таким образом, отсутствие морфологических аномалий в сочетании с яркими симптоматическими проявлениями заболевания позволяли надеяться на эффективность экспериментального генотерапевтического лечения. Векторы вводились в область скорлупы с помощью стереотаксической методики. Все пациенты хорошо перенесли процедуру. Больные были выписаны из госпиталя через неделю после введения векторов. Основным побочным эффектом генной терапии в настоящем исследовании стала переходящая дискинезия (в основном орофациальная), наблюдаемая у всех пациентов в течение 1-3 месяцев. На момент написания статьи период наблюдения составил 2 года за 3 пациентами и 15 месяцев — за 4. Все они значительно прибавили в массу тела (в течение года один из пациентов увеличил массу в два раза). Все больные имели очень низкое исходное количество баллов по шкалам моторного развития Alberta Infant Motor Scale (AIMS) и Peabody Developmental Motor Scale (PDMS-II). После генной терапии количество баллов по этим двум шкалам постоянно увеличивалось, что говорило об объективном улучшении моторных функций. Субъективно родители больных детей отмечали существенные позитивные изменения. Значительно снизилась тяжесть окулогирных кризов, которые фактически проявляли себя только девиацией глазных яблок и нарушением сна. Появилась эмоциональная стабильность. Значительно снизилось потоотделение, стабилизировались температура тела и частота сердечных сокращений.

Через 3 месяца после введения векторов два пациента могли совершать произвольные движения головой, через 6 месяцев — сидеть с посторонней помощью. Кроме того, один пациент через 13 месяцев мог самостоятельно садиться из лежачего положения, а через 16 месяцев — держать игрушки своими руками и даже стоять с посторонней помощью. Улучшение моторных функций у двух других пациентов носило замедленный характер. Тем не менее они оба в последующем также могли совершать произвольные движения головой и сидеть с посторонней помощью. У всех пациентов отмечались позитивные метаболические сдвиги, свидетельствующие об улучшении нейромедиаторной активности.

Таким образом, в данном клиническом исследовании было показано, что генная терапия с AAV2-hAADC относительно безопасна и может стимулировать моторное развитие у пациентов с наследственным дефицитом ДАЛА. Полученные в настоящем исследовании результаты позволяют надеяться, что дальнейшее совершенствование методов генной терапии позволит продлить длительность и обеспечить приемлемое качество жизни у пациентов с наследственным дефицитом ДАЛА.

Sci. Transl. Med. 2012; 4(134): 134ra61

# Цефутил

Затримати  
та знешкодити!



Інформація для спеціалістів. Більш детальна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування. Р.п.: №UA/8893/01/01, №UA/8893/01/02, №UA/8893/01/03.

**ЦЕФУТИЛ** – напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик II покоління для перорального застосування.

**Форма випуску:** таблетки, які містять 125, 250, та 500 мг цефуроксиму аксетилу; в упаковці 10 таблеток, вкритих оболонкою. Бактерицидний ефект **ЦЕФУТИЛУ** охоплює широкий спектр мікроорганізмів.

Він стійкий до дії більшості β-лактамаз та є високоактивним відносно **грампозитивних** (*St. aureus*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes* та інші β-гемолітичні стрептококи групи A, *Str. agalactiae* та інші стрептококи групи B, *Bordetella pertussis*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*)

**та грамнегативних бактерій** (*Haemophilus influenzae et parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Proteus mirabilis et rettgeri*, *Neisseria gonorrhoeae*).

Спектр дії включає птами, що є стійкими до пеніциліну, ампіциліну та амоксициліну.

**Цефуроксиму аксетил** – неактивна сполука, що швидко гідролізується в слизовій оболонці стінки тонкої кишки з утворенням активного цефуроксиму, який швидко всмоктується в кров.

Застосування **ЦЕФУТИЛУ** після прийому їжі значно підвищує біодоступність препарату.

Після перорального прийому **ЦЕФУТИЛУ** пікова концентрація у плазмі досягається через 2-3 години.

Протягом 24 годин препарат виводиться незмінений з сечею. Застосовується **ЦЕФУТИЛ** лише 2 рази на добу.

#### Показання для призначення ЦЕФУТИЛУ:

- інфекції дихальних шляхів
- інфекції ЛОР-органів
- інфекції нирок, нижніх сечовивідних шляхів та статевих органів
- інфекції шкіри та м'яких тканин
- інфекції кісток і суглобів;

#### Спосіб застосування та дози.

Застосовують внутрішньо дорослим і дітям старше 3 років.

Препарат приймають після їди.

Звичайно дорослим призначають по 250 мг 2 рази на добу.

При інфекції сечовивідних шляхів – по 125 мг 2 рази на добу.

При інфекції дихальних шляхів середнього ступеня тяжкості (бронхіти) – по 250 мг 2 рази на добу; при більш тяжких інфекціях дихальних шляхів або підозрі на пневмонію – по 500 мг 2 рази на добу.

При пієлонефриті – по 250 мг 2 рази на добу.

При неускладненій гонорейі – одноразово 1 г препарату.

При хворобі Лайма у дорослих та дітей віком від 12 років – по 500 мг 2 рази на добу протягом 20 днів.

При більшості інфекцій дітям призначають по 125 мг 2 рази на добу (максимальна добова доза становить 250 мг). При середньому отиті або більш тяжких інфекціях дітям віком від 3 років – по 250 мг 2 рази на добу (максимальна добова доза становить 500 мг).

Протипоказання. **ЦЕФУТИЛ** протипоказаний у разі гіперчутливості до цефалоспоринових антибіотиків.

Перед початком лікування **ЦЕФУТИЛОМ** уважно ознайомтесь з інструкцією по застосуванню препарату.

**Умови відпуску.** За рецептом.