

А.П. Продеус^{1,2,3}, М.В. Устинова⁴, А.У. Лекманов⁵, Н.В. Кудряшов^{6,7}, Д.А. Кудлай⁸**ИНГИБИТОР С1-ЭСТЕРАЗЫ: ПОДХОДЫ К РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА**

¹Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского; ²НОЧУ ДПО Высшая медицинская школа, Москва; ³ФГАОУ ВО Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, г. Калининград; ⁴ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ; ⁵ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; ⁶ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет); ⁷ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»; ⁸ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ



ДВС-синдром – один из наиболее опасных и трудно корректируемых нарушений гемостаза, основным триггером которого у новорожденных является неонатальный сепсис. Система комплемента играет одну из ведущих ролей в развитии полиорганной дисфункции, что согласуется с успешными результатами клинических и экспериментальных исследований ингибитора С1-эстеразы (С1-INH). Применение С1-INH при сепсисе и развившемся ДВС-синдроме улучшает микроциркуляцию и стабилизирует артериальное давление. Впервые в 1992 г. С1-INH был применен у новорожденного с сепсисом, оказав положительный эффект на гемодинамику. Однако в период с 1996 по 2000 гг. были опубликованы результаты клинических исследований, которые описывают возможные осложнения от передозировки препаратом у новорожденных – риск развития тромбозов. Проанализировав особенности влияния С1-INH на систему гемостаза и фибринолиза, можно предположить, что развитие тромбозов у детей первого года жизни при передозировке С1-INH может быть результатом нарушения соотношения между уровнями тромбксана А₂ и простациклина. Одним из возможных способов предотвращения развития тромбозов могут быть подбор дозы препарата и совместное применение С1-INH с нефракционированным гепарином.

Ключевые слова: тромбксан А₂, простациклин, ДВС-синдром, неонатальный сепсис, С1-INH, тромбозы.

Цит.: А.П. Продеус, М.В. Устинова, А.У. Лекманов, Н.В. Кудряшов, Д.А. Кудлай. Ингибитор С1-эстеразы: подходы к рациональной фармакотерапии неонатального сепсиса. Педиатрия. 2019; 98 (3): 188–194.

А.П. Продеус^{1,2,3}, М.В. Устинова⁴, А.У. Лекманов⁵, Н.В. Кудряшов^{6,7}, Д.А. Кудлай⁸**C1-ESTERASE INHIBITOR: APPROACHES TO RATIONAL PHARMACOTHERAPY OF NEONATAL SEPSIS**

¹G.N. Speransky City Children's Hospital № 9; ²Higher Medical School, Moscow; ³Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad; ⁴National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev; ⁵Pirogov Russian National Research Medical University; ⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ⁷V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, ⁸Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia

DIC syndrome is one of the most dangerous and difficult for correction hemostasis disorders, mostly triggered by neonatal sepsis in newborns. The complement system plays a leading role in the development of multiple organ dysfunction, which is consistent with successful results of clinical and experimental studies of C1 esterase inhibitor (C1-INH). The use of C1-INH in cases of sepsis and developed DIC syndrome improves microcirculation and stabilizes blood pressure.

Контактная информация:

Продеус Андрей Петрович – д.м.н., проф., зав. каф. клинической иммунологии и аллергологии НОЧУ ДПО Высшая медицинская школа; Главный педиатр ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского; Главный внештатный детский аллерголог-иммунолог МЗ Московской области
Адрес: Россия, 123317, г. Москва, Шмитовский пр-д, 29
Тел.: (499) 259-01-40, **E-mail:** prodeus@mail.ru
Статья поступила 29.04.19, принята к печати 20.05.19.

Контактная информация:

Prodeus Andrei Petrovich – MD., prof., head of Clinical Immunology and Allergology Department, Higher Medical School; chief pediatrician of G.N. Speransky City Children's Hospital № 9, chief supernumerary allergist-immunologist of the Ministry of Health of the Moscow region
Address: Russia, 123317, Moscow, Shmitovskiy Proezd, 29
Tel.: (499) 259-01-40, **E-mail:** prodeus@mail.ru
Received on Apr. 29, 2019, submitted for publication on May 20, 2019.

For the first time in 1992, C1-INH was used in a newborn with sepsis, having a positive effect on hemodynamics. However, in the period from 1996 to 2000 results of clinical studies were published, describing possible complications of preparation overdose in newborns – the risk of thrombosis. After analyzing C1-INH effects on hemostasis system and fibrinolysis, it can be assumed that development of thrombosis in children of the first year of life with an overdose of C1-INH may be the result of thromboxane A₂ and prostacyclin ratio violation. One of the possible ways to prevent thrombosis development can be selection of preparation dose and combined use of C1-INH with unfractionated heparin.

Keywords: thromboxane A₂, prostacyclin, DIC syndrome, neonatal sepsis, C1-INH, thrombosis.

Quote: A.P. Prodeus, M.V. Ustinova, A.U. Lekmanov, N.V. Kudryashov, D.A. Kudlay. C1-esterase inhibitor: approaches to rational pharmacotherapy of neonatal sepsis. *Pediatrics*. 2019; 98 (3): 188–194.

Согласно 3-му международному консенсусу по сепсису и септическому шоку (The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), сепсис – это угрожающая жизни органная дисфункция вследствие дисрегуляции ответа макроорганизма на инфекцию [1]. Следовательно, именно органная дисфункция, а не синдром системной воспалительной реакции (ССВР) выступает в роли ключевого элемента, позволяющего идентифицировать сепсис. При этом синдром сепсис-ассоциированной мультиорганной дисфункции (МОД) является ведущей причиной летальности при сепсисе у детей [1, 2].

Неотъемлемыми атрибутами сепсиса являются в т.ч. и нарушения системы гемокоагуляции [2]. Одним из наиболее опасных и трудно корректируемых нарушений гемостаза, вызванных сепсисом, является ДВС-синдром [2, 3], который проявляется и как следствие, и как причина развития порочного круга МОД [3]. Известно, что патогенез сепсиса и ДВС-синдрома представляет собой очень сложный и многоступенчатый механизм. В его основе лежит повреждение эндотелия сосудов бактериальными токсинами и продуктами анаэробного гликолиза [3, 4]. Нарушения подобного рода приобретают генерализованный характер и активируют систему комплемента, гемостаза и фибринолиза [5]. В результате срыва механизмов адаптации происходит неконтролируемый выброс цитокинов, что вызывает активацию коагуляции, выпадение фибрина с сопутствующим потреблением факторов свертывания и активацией тромбоцитов и фибриногена [5]. В совокупности, нарушается равновесие про- и противкоагуляционного звена, приводя к нарушению трофики микроциркуляторного русла и запуская МОД [5, 6]. Таким образом, обнаруживается тесная связь ССВР и гемореологических нарушений при сепсисе. Уже в первые 3–5 ч бактериемии и эндотоксинемии наблюдаются повышение генерации тромбина и отложение фибрина в микроциркуляторном русле [6].

Международное общество тромбозов и гемостаза определяет ДВС-синдром как приобретенный синдром, характеризующийся внутрисосудистой активацией коагуляции, возникающий по

разным причинам, который приводит к повреждению эндотелия, микроциркуляции и при тяжелом течении – к развитию синдрома МОД [6]. ДВС-синдром, по определению Е.Д. Гольдберга, включает 3 фазы: 1) стадия гиперкоагуляции; 2) переходная стадия; 3) стадия резко выраженной гипокоагуляции с внутренним кровотечением [6]. ДВС-синдром характеризуется системной активацией системы гемостаза, приводящей к избыточному отложению тромбина и в результате к микрососудистым тромбам [6]. Кроме того, повышенное потребление тромбоцитов, истощение плазменных факторов свертывания и дисбаланс между фибринолитической и антифибринолитической системами также могут вызывать сильное кровотечение [6, 7].

Система гемокоагуляции у новорожденных значительно отличается от таковой у более старших детей и взрослых, поэтому они более уязвимы к развитию ДВС-синдрома [8]. Основные причины ДВС-синдрома у новорожденных связаны с развитием сепсиса, асфиксией при родах, респираторным дистресс-синдромом и мекониевым аспирационным синдромом [9].

Особенностью течения неонатального сепсиса (НС) является наличие периода «мнимого благополучия», обусловленного работой компенсаторных механизмов [9]. В результате показатели гемодинамики и коагуляционный статус остаются стабильными в течение длительного времени, что значительно затрудняет диагностику сепсиса и ДВС-синдрома [10]. Вторая фаза ДВС-синдрома у новорожденных характеризуется стремительным течением и может сопровождаться одновременным образованием тромбов и обильным кровотечением, коррелятами этих событий служат высокий показатель D-димера, увеличение протромбинового времени и снижение общего количества тромбоцитов [10].

Основная задача терапии сепсиса – коррекция гемодинамического статуса и обеспечение достаточной перфузии органов и тканей за счет восстановления микроциркуляции. С этой целью в клинической практике может быть использован ингибитор C1-эстеразы (C1-INH) [11].

C1-INH наряду с α₁-антитрипсином и факторами свертывания крови (I, II, V, IX, XII и

др.) является сериновой протеазой и относится к белкам острой фазы, выделяясь одновременно с цитокинами (ИЛ1b, ФНО α , ИЛ6 и др.) в очаге воспаления для достижения баланса между про- и противовоспалительным ответом [12, 13]. По сравнению с другими широко используемыми антикоагулянтами, С1-INH взаимодействует с большим количеством мишеней, что позволяет контролировать одновременно несколько патологических звеньев ДВС-синдрома и сепсиса [13]. В частности, ингибирование ключевых факторов свертывания крови (XI, XII, VIIa, Xa) С1-INH позволяет достичь контроля над внешним и внутренним путями гемостаза, а также предотвратить образование новых тромбов [13]. С другой стороны, С1-INH ингибирует калликреин, что приводит к торможению процесса избыточного лизиса фибрина плазмином и, следовательно, способствует предупреждению кровотечения [14]. Исходя из описанных механизмов, можно представить влияние С1-INH на систему гемостаза в виде схемы, представленной на рис. 1.

Таким образом, С1-INH действует более избирательно и точно в отношении процессов гемостаза и фибринолиза. Исходя из теоретических аспектов, С1-INH может более физиологично компенсировать МОД, восстановив трофику сосудов микроциркуляторного русла по сравнению с препаратами гепарина [14].

Биологический препарат С1-INH представляет собой гликопротеин плазмы человека, принадлежащий к ингибиторам сериновых протеаз, показавший свою эффективность при лечении наследственного ангионевротического отека (НАО) [15]. За последние десятилетия накопилась база данных об успешном применении С1-INH при генерализованных инфекциях на экспериментальных моделях сепсиса и менингококковой инфекции у грызунов и приматов [14, 16]. В зарубежных обзорах было приведено большое коли-

чество данных о применении С1-INH взрослых пациентов с сепсисом [14, 16].

В 1993 г. Е. Неек одним из первых высказал предположение о возможности применения С1-INH у больных сепсисом и септическим шоком [17]. Основные постулаты его теории воспалительного ответа базируются на том, что все генерализованные реакции в живом организме протекают по одинаковому или максимально близкому механизму [18]. Сходство механизмов заключается в наличии повреждающего фактора – поражение бактериальными токсинами или активными формами кислорода в результате перекисного окисления липидов с последующим вовлечением в процесс системы комплемента, как одного из регуляторов воспаления [18, 19]. Известно, что главенствующую роль в вопросе воспаления занимает иммунная система, а именно лейкоциты, нейтрофилы и макрофаги, которые участвуют в фагоцитозе и апоптозе, выделяя большое количество провоспалительных цитокинов, таких как TGF β , IL10, TNF α [19].

Система комплемента относится к части врожденного иммунитета и осуществляет передачу информации от бактериального агента к В-клеткам посредством образования иммунных комплексов и способствует синтезу антител [19, 20]. Известно три пути активации комплемента: классический, альтернативный и лектиновый, в результате активации которых происходят связывание фагоцитов с клетками-мишенями и их дальнейший лизис [19, 20]. Особый интерес представляют отдельные фракции, С3а и С5а (анафилатоксины), циркулирующие по организму в свободном состоянии [20]. Они отвечают за выделение из клеток цитокинов воспалительного ряда, что определяет характер и течение воспаления [20]. Как было упомянуто ранее, при сепсисе нарушается равновесие про- и противовоспалительного ответа, что выражается в неконтролируемом выбросе цитокинов и хемокинов, приводящем к аутоповреждению и гипоксическим нарушениям метаболизма [21]. Образованные иммунные комплексы активируют кинины, отвечающие за регулирование системы гемостаза, его внешнего и внутреннего пути [21, 22]. Таким образом, белки комплемента – это связующий элемент не только воспалительного звена, а также гемостаза и фибринолиза, способные контролировать как иммунный ответ, так и общий гомеостаз [22]. С использованием линии мышей, имеющих дефицит С3 фракции комплемента, было показано, что при дефиците С3 фракции развитие генерализованного воспаления происходит отсроченно и менее интенсивно по сравнению с контролем [22]. Данный факт подтверждает важное участие системы комплемента в реакциях генерализованного воспаления [22]. С1-INH блокирует все пути активации белков комплемента, а также систему кининов и факторы свертывания, что делает его универсальным регулятором сразу нескольких цепей воспаления, коагуляции и фибринолиза [23].

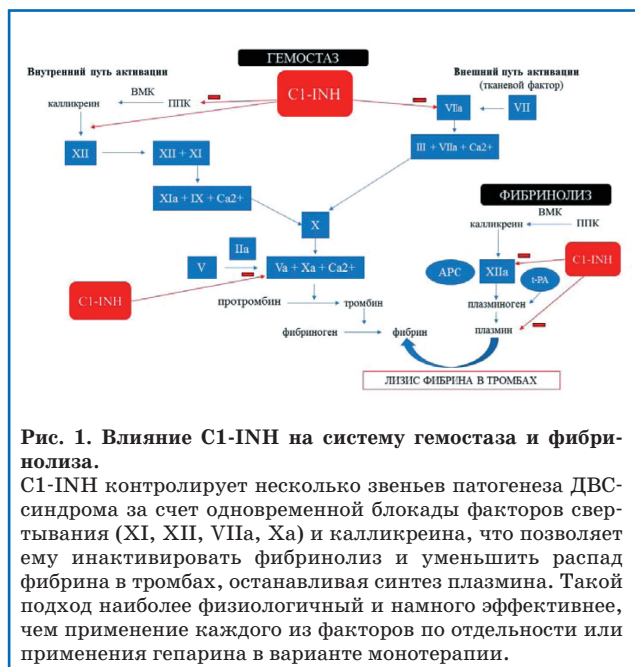


Рис. 1. Влияние С1-INH на систему гемостаза и фибринолиза. С1-INH контролирует несколько звеньев патогенеза ДВС-синдрома за счет одновременной блокады факторов свертывания (XI, XII, VIIa, Xa) и калликреина, что позволяет ему инактивировать фибринолиз и уменьшить распад фибрина в тромбах, останавливая синтез плазмينا. Такой подход наиболее физиологичный и намного эффективнее, чем применение каждого из факторов по отдельности или применения гепарина в варианте монотерапии.

Применение С1-INH при сепсисе и септическом шоке. Прежде всего следует рассмотреть проблемы безопасности применения С1-INH на основании экспериментальных и клинических данных.

В настоящее время имеется информация о результатах экспериментальных исследований С1-INH при моделировании бактериального сепсиса у грызунов и приматов [24, 25]. В большинстве экспериментальных исследований С1-INH был использован в дозах от 50 до 500 Ед/кг [25]. В ходе исследований было установлено, что выживаемость в группах животных, которым вводили С1-INH, была достоверно выше по сравнению с животными контрольных групп [26].

В обзорах зарубежных коллег приведены результаты клинических исследований, как открытых, так и двойных слепых плацебо-контролируемых у взрослых больных сепсисом и септическим шоком, которые показывают положительный эффект от терапии С1-INH [27, 28]. Сообщалось, что курсовая доза С1-INH в упомянутых исследованиях в среднем составила 12 000 ЕД/кг (первая доза составляла 6000 ЕД/кг, вторая – 3000 ЕД/кг, третья – 2000 ЕД/кг и четвертая – 1000 ЕД/кг) [28]. Обнаружено положительное влияние С1-INH на микроциркуляцию (блокада избыточной коагуляции и фибринолиза) и стабилизацию артериального давления в группе С1-INH [29]. Отмечено, что в группе пациентов с сепсисом, получавших С1-INH, выживаемость была достоверно выше (порядком на 30% от исходной концентрации взрослых), чем в контрольной [28–30]. Успешный опыт применения С1-INH у взрослых с сепсисом и общие патофизиологические механизмы генерализованного воспаления послужили обоснованием для проведения исследований у новорожденных в различных ситуациях, сопровождающихся нарушением гемостаза.

Клинические исследования С1-INH у новорожденных. Препарат С1-INH включен в рекомендации российского общества аллергологов и иммунологов для лечения НАО и разрешен для применения у взрослых и детей с 2 лет [15].

В 1992 г. в журнале *The Lancet* Nurberger et al. был опубликован клинический случай, описывающий применение С1-INH у новорожденного 33 недель гестации с диагнозом сепсис [31]. Положительным результатом терапии С1-INH был достигнут в виде стабилизации артериального давления и регресса отеков (снижение веса с 3100 г до исходных показателей – 2600 г) [31]. Каких-либо исследований в группах у новорожденных с НС и терапии С1-INH в доступной литературе не обнаружено. В период с 1996 по 2001 гг. были проведены 3 исследования по применению С1-INH у новорожденных при синдроме капиллярной утечки (СКУ), возникшего после операции с использованием аппарата искусственного кровообращения [32, 33]. В исследовании 1996 г. приводятся данные о тяжелых осложнении-

ях, возникших после инфузии С1-IFH – тромбозы верхней полой вены, повлекшие за собой летальные исходы [32, 33]. По данному факту было проведено расследование, по результатам которого был сделан вывод, что препарат вводился в сверхвысоких дозах (более 500 Ед/кг), более чем в 20 раз превышающих стандартные (20 Ед/кг для терапии НАО), что привело к чрезмерной блокаде фибринолиза [33]. Спустя несколько лет были инициированы два исследования: открытые клинические испытания и двойные плацебо-контролируемые исследования при СКУ у новорожденных. По результатам открытого исследования, у 29 новорожденных авторы отметили положительное влияние на стабилизацию артериального давления и уменьшение показателей воспаления у детей, получивших С1-INH [31, 32]. Сообщалось, что у 2 детей были зафиксированы тромбозы верхней полой вены и почечной вены [32, 33]. Авторы подчеркивают, что у этих младенцев был высокий риск развития тромбозов по соматическому статусу, причем препарат применялся в дозах, которые не превышали 300 Ед/кг за одну инфузию с последующим снижением дозы препарата [32, 33].

В 2001 г. Tassani et al. инициировали двойные слепые плацебоконтролируемые исследования С1-INH у новорожденных с СКУ после операции с использованием экстракорпорального кровообращения [32, 33]. В исследовании приняли участие 24 новорожденных [32, 33]. Дети были разделены на 2 группы: 1-я группа получила однократную инфузию С1-INH в дозе 100 Ед/кг, 2-я группа плацебо – физиологический раствор в аналогичной дозировке [32, 33]. Авторы сообщили, что были выявлены положительные лабораторные (снижение уровня ПЛ6) и клинические изменения (менее выраженные отеки, выражающиеся в меньшей прибавке веса) в группе детей С1-INH по сравнению с группой, получившей плацебо [32, 33]. При этом побочных и нежелательных явлений со стороны С1-INH зафиксировано не было [32, 33].

Потенциальные механизмы развития тромботических осложнений при применении высоких доз С1-INH у новорожденных. С1-INH – препарат, обладающий комплексным механизмом действия, который оказывает не только антикоагулянтное, но и антифибринолитическое, предполагаемое вазопрессорное (на основании полученных клинических данных) и анти-комплементарное действие [34].

Одним из звеньев патогенеза ДВС-синдрома является повреждение сосудистого эндотелия, которое неизбежно приводит к выбросу брадикинина (активации калликреин-кининовой системы). Основной задачей кининов является обеспечение вазодилатации посредством активации простаглицлина (одного из мощных антиагрегантов и антагонистов тромбоксана А₂) и образования эндотелиального релаксирующего фактора – оксида азота (NO). Тромбоксан А₂ (ТхА₂), глав-

ным образом, влияет на агрегацию тромбоцитов и повышает сосудистый тонус [35–37].

Препарат С1-ИНН ингибирует калликреин, вследствие чего снижается синтез брадикинина и опосредованно простаглицлина. Происходит повышение концентрации ТхА₂, что в свою очередь приводит к агрегации тромбоцитов и их адгезии на сосудистом эндотелии [37, 38]. Все описанные механизмы инициируют сосудистый спазм. Общеизвестным фактом является высокая связь между повышением уровня ТхА₂, по сравнению с простаглицлином, и увеличением риска развития тромбозов у больных с хронической сердечной недостаточностью [37, 38]. Влияние С1-ИНН на сосудистое русло и предполагаемый механизм тромбозов в виде схемы представлены на рис. 2.

На основании имеющихся результатов клинических исследований у новорожденных и описанных в литературе патофизиологических механизмов можно предположить, что вазопрессорное действие С1-ИНН носит дозо-зависимый характер [39, 40].

Важным фактом является то, что по результатам как экспериментальных, так и клинических исследований у взрослых не было зафиксировано нежелательных явлений при применении препарата [41]. Открытым остается вопрос, почему применение крайне высоких доз С1-ИНН у взрослых пациентов с сепсисом (12 000 Ед/кг за курс) не вызывало тяжелых побочных эффектов. Следует учитывать, что неонатальная система фибринолиза незрелая и предрасполагает новорожденных к гиперкоагуляции [41, 42]. Несмотря на то, что общее количество тромбоцитов у новорожденных больше, активность их значительно ниже, чем у взрослых [42]. Факт

более низких значений эндогенного неонатального С1-ИНН располагает к более активному влиянию комплемента на воспаление и тем самым обосновывает включение С1-ИНН в базисную терапию НС [42–44]. В связи с описанными как положительными, так и отрицательными эффектами С1-ИНН у новорожденных возникает вопрос его безопасного дозирования у детей с целью стабилизации гемодинамики при септических состояниях.

Однако в последние годы стали чаще появляться сообщения о возникновении тромбозов у лиц с НАО, длительно принимающих С1-ИНН в стандартных дозах (20 Ед/кг) [45]. Полученные результаты дали толчок к инициированию исследований по определению максимальных безопасных доз препарата. Р.М. Jansen et al., используя модели животных, определили, что доза 50–100 ЕД/кг безопасна для применения и не вызывает тромбозов [45, 46]. Аналогично F. Poppelaars et al., изучая биохимические свойства С1-ИНН, обнаружили, что гликозаминогликаны (гепарин и фраксипарин) потенцируют действие С1-ИНН и увеличивают его устойчивость к ацидозу, но дальнейшие исследования показали, что совместное применение высоких доз гепарина (более 1 Ед/кг) ингибирует действие С1-ИНН [46]. F. Poppelaars в исследованиях *in vitro* показал, что совместное использование С1-ИНН и гепарина в дозе 0,5–1 ЕД/мл является оптимальным для потенцирования действия препарата без изменения основных показателей гемостаза (протромбиновое время и количество тромбоцитов) [47]. Обобщая полученные результаты экспериментальных исследований, большинство авторов, изучавших проблему тромбозов, вызванных С1-ИНН, рекомендует применение ингибитора совместно с гепарином [48, 49]. Можно предположить, что главным фактором в возникновении тромбозов у больных с НАО и новорожденных (в описанном примере исходное состояние гемостаза детей было в норме) будет являться доза препарата, которая превышает его безопасные границы применения.

Заключение

В клинической практике С1-ИНН успешно применяется для лечения НАО на протяжении 25 лет. В данном обзоре собраны источники информации о применении С1-ИНН вне его основных показаний. Представленные работы, начиная от экспериментальных и заканчивая клиническими исследованиями у взрослых с сепсисом и у новорожденных (в различных состояниях с нарушениями гемостаза), свидетельствуют о позитивном влиянии на микроциркуляцию (блокада гиперкоагуляции и избыточного фибринолиза) и потенциальном положительном вазопрессорном эффекте. Исходя из полученных сообщений о тромботических осложнениях у младенцев (для терапии СКУ) при применении С1-ИНН в дозе, превышающей 500 Ед/кг, и отсутствия такого



явления в диапазоне доз 100–300 Ед/кг, можно предположить дозозависимый эффект.

Таким образом, представленные патофизиологические механизмы и положительный опыт применения C1-INH у взрослых с сепсисом и новорожденных с СКУ служат обоснованием для

дальнейшего исследования препарата у новорожденных с сепсисом и септическим шоком.

Финансирование и конфликт интересов: отсутствуют.

Kudlay D.A.  0000-0003-1878-4467

Литература

1. Rhodes Andrew, Evans Laura E, Alhazzani Waleed, Levy Mitchell M, Antonelli Massimo, Ferrer Ricard, Kumar Anand, Sevransky Jonathan E, Sprung Charles L, Nunnally Mark E, Rochweg Bram, Rubenfeld Gordon D, Angus Derek C, Annane Djillali, Beale Richard J, Bellingham Geoffrey J, Bernard Gordon R, Chiche Jean-Daniel, Coopersmith Craig, De Backer Daniel P, French Craig J, Fujishima Seitaro, Gerlach Herwig, Hidalgo Jorge Luis, Hollenberg Steven M, Jones Alan E, Karnad Dilip R, Kleinpell Ruth M, Koh Younsuk, Lisboa Thiago Costa, Machado Flavia R, Marini John J, Marshall John C, Mazuski John E, McIntyre Lauralyn A, McLean Anthony S, Mehta Sangeeta, Moreno Rui P, Myburgh John, Navalesi Paolo, Nishida Osamu, Osborn Tiffany M, Perner Anders, Plunkett Colleen M, Ranieri Marco, Schorr Christa A, Secke Maureen A, Seymour Christopher W, Shieh Lisa, Shukri Khalid A, Simpson Steven Q, Singer Mervyn, Thompson B. Taylor, Townsend Sean R, Thomas Van der Poll, Vincent Jean-Louis, Wiersinga W Joost, Zimmerman Janice L, Dellinger R. Phillip. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: Intensive Care Medicine. 2017; 43 (3): 304–377.
2. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. N. Engl. J. Med. 2013; 9: 840–511.
3. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. Br. J. Haematol. 2009; 145: 24–33.
4. Oluwatoyosi Onwuemene, Gowthami MA. Heparin-induced thrombocytopenia: research and clinical updates. American Society of Hematology. 2016; 2016 (1): 262–268.
5. Charchaflieh Jean, Wei Jiandong, Labaze Georges, Yunfang JH, Benjamin Babarsh, Helen Stutz, Haekyung Lee, Samrat Worah, Ming Zhang. The Role of Complement System in Septic Shock. Clin. Develop. Immun. 2012; 22: 8.
6. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. J. Intensive Care. 2014; 2 (15): 1–8.
7. Галстян Г.М., Полеводова О.А., Колосова И.В., Коняшина Н.И., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Кудлай Д.А. Применение тромбозаграфии, теста генерации тромбина и клоттинговых тестов для оценки эффективности гемостатической терапии рекомбинантным активированным фактором VII у больных с ингибиторной формой гемофилии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017; 4: 33–38.
8. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. 2-е изд. Новосибирск: Наука, 2018: 524.
9. Hack CE. Tissue factor pathway of coagulation in sepsis. Crit. Care Med. 2000; 9: 25–30.
10. Weiss SL, Balamuth F, Hensley J, Fitzgerald JC, Bush J, Nadkarni VM, Thomas NJ, Hall M, Muszynski. The epidemiology of hospital death following pediatric severe sepsis: when, why, and how children with sepsis die. Pediatr. Crit. Care Med. 2017; 18: 823–830.
11. O'ren H, Cingo I, Duman M, Yilmaz S, Irken G. Disseminated intravascular coagulation in pediatric patients: clinical and laboratory features and prognostic factors influencing the Survival. Pediatr. Hematol. Oncol. 2005; 22: 679–688.
12. Лазарева Н.Б., Долженкова Л.С., Игонин А.А. Фармако-кинетический профиль C1-эстеразного ингибитора. Фармакология: эксперимент и клиника. 2008; 8: 35Н38.
13. Caliezi C, Wullemmin WA, Zeerleder S, Redondo M, Eisele B, Hack CE. C1-Esterase Inhibitor: An Anti-Inflammatory Agent and Its Potential Use in the Treatment of Diseases Other Than Hereditary Angioedema. The Am. Soc. Pharm. Exper. Therap. 2000; 25 (1): 52–61.
14. Karnaukhova E. C1-Esterase Inhibitor: Biological Activities and Therapeutic Applications. J. Hematol. Thromb. Dis. 2013; 1 (3): 1–7.
15. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с наследственным ангиоотеком (НАО). М., 2014.
16. Singer M, Jones AM. Bench-to bedside review: The role of C1-esterase inhibitor in sepsis and other critical illnesses. J. Crit. Care. 2011; 15 (203): 1–9.
17. Hack CE, Ogilvie AC, Eisele B, Eerenberg AJ, Wagstaff J, Thijs LG. C1-inhibitor substitution therapy in septic shock and in the vascular leak syndrome induced by high doses of interleukin-2. Inten. Care Meal. 1993; 19: 19–28.
18. Seeley EJ, Matthay MA, Wolters PJ. Inflection points in sepsis biology: from local defense to systemic organ injury. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2012; 5: 355–363.
19. Walport MJ. Complement. First of Two Parts. N. Engl. J. Med. 2001; 344 (1): 1058–1066.
20. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, Poll T. Host innate immune responses to sepsis. Virulence. 2014; 1: 36–41.
21. Harrois A, Huet O, Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. Curr. Opin. Anaesthesiol. 2009; 22 (2): 2393–2411.
22. William BG, Elvina Chrysanthoub, Wilhelm JS, Gregory LS. The complement system in ischemia-reperfusion injuries. Immunobiology. 2012; 217: 1026–1033.
23. Dongxu L, Fengxin L, Gangjian Q, Stacey M. C1 Inhibitor-Mediated Protection from Sepsis. The J. of Immun. 2007; 179: 3966–3972.
24. Allen P, Kaplana, Ghebrehwetb B. The plasma bradykinin-forming pathways and its interrelationships with complement. Molecular Immunology. 2010; 47: 2161–2169.
25. Prodeus AP, Xiaoning Z, Maurer M. Impaired mast cell-dependent natural immunity in complement C3-deficient mice. Nature. 1997; 13: 390.
26. Jansen PM, Eisele B, Hack CE. Effect of C1 Inhibitor on Inflammatory and Physiologic Response Patterns in Primates Suffering from Lethal Septic Shock. J. Immunol. 1998; 160: 475–484.
27. Crowther Mark, Kenneth A, Allen P. Kaplan. The thrombogenicity of C1 esterase inhibitor (human): Review of the evidence. Allergy Asthma Proc. 2014; 35: 444–453.
28. Zeerleder Sacha, Caliezi Christoph, Gerard van Mierlo, Eerenberg-Belmer Anke, Sulzer Irmela, Hack C. Erik, Walter A. Wullemmin. Administration of C1 Inhibitor Reduces Neutrophil Activation in Patients with Sepsis. Clin. Diag. Lab. Immun. 2003; 10: 529–535.
29. Igonin AA, Protsenko DN, Galstyan GM, Vlasenko AV, Khachatryan NN, Nekhaev IV, Shlyapnikov SA, Lazareva NB, Herscu Paul. C1-esterase inhibitor infusion increases survival rates for patients with sepsis. Crit. Care Med. 2012; 40: 3.
30. Grumach AS, Ceccon ME, Rutz R, Fertig A, Kirschfink M. Complement Profile in Neonates of Different Gestational Ages. 2013; 10: 276–281.
31. Nürnberger W, Göbel U, Stannigel H, Eisele B, Janssen A, Delvos U. C1-inhibitor concentrate for sepsis-related capillary leak syndrome. Lancet. 1992; 339: 990.
32. Tassani Peter, Kunkel Regula, Josef A. Richter, Hannelore Oechsler, Lorenz Hans P, Siegmund L. Braun, Gregory P. Eising, Felix Haas, Sun U. Paek, Robert Bauernschmitt, Marianne Jochum, Ru diger Lange. Effect of C1-Esterase-Inhibitor on Capillary Leak and Inflammatory Response Syndrome During Arterial Switch Operations in Neonates. J. of Card. Vas. Anest. 2001; 15: 469–473.
33. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Schwerwiegende Thrombenbildung nach Berinert. Deutsches Ärzteblatt. 2000; 97 (14) (15): 97–15.
34. Kulihova K, Prochazkova M, Semberova J. Fatal Primary Capillary Leak Syndrome in a Late Preterm Newborn. 2016; 10: 1197–1199.
35. Veldman Alex, Fischer Doris, Nold Marce F, Wong Flora Y. Disseminated intravascular coagulation in term and preterm neonates. Semin. Thromb. Hemost. 2010; 36: 419–428.
36. Smyth EM, Lipidol E. Thromboxane and the thromboxane receptor in cardiovascular disease. Clin. Lipidol. 2010; 5: 209–219.

37. Stephen J, Dowling KJ, Lei Zhao, Erin Carnish, Emer M. Smyth. Regulation of Thromboxane Receptor Trafficking Through the Prostacyclin Receptor in Vascular Smooth Muscle Cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27: 290–296.

38. O'ren H, Cingo'z I, Duman M, Yilmaz S, Irken G. Disseminated intravascular coagulation in pediatric patients: clinical and laboratory features and prognostic factors influencing the Survival. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005; 22: 679–688.

39. Dairaku M, Sueishi K, Tanaka K. Disseminated intravascular coagulation in newborn infants. Prevalence in autopsies and significance as a cause of death. *Pathol. Res. Pract.* 1982; 174: 106–115.

40. Adrienne G Randolph, Russell J McCulloh. Pediatric sepsis. *Virulence.* 2014; 5 (1): 179–189. DOI: 10.4161/viru.27045.

41. Donzé JD, Ridker PM, Finlayson SRG, Bates DW. Impact of sepsis on risk of postoperative arterial and venous thromboses: large prospective cohort study. *BMJ.* 2014; 349: 5334–5341.

42. Rusicke E, Ayyören-Pürsün E. Pharmacokinetic analysis of human plasma-derived pasteurized C1-inhibitor concentrate in adults and children with hereditary angioedema: a prospective study. *Transfusion.* 2010; 5: 354–360.

43. Eamon P. Mc.Greal, Keziah Hearne O. Brad Spiller. Off to a slow start: Under-development of the complement system in

term newborns is more substantial following premature birth. *Immunobiology.* 2012; 217: 176–186.

44. Ruf W. New players in the sepsis-protective activated protein C pathway. *J. Clin. Invest.* 2010; 120 (9): 3084–3087.

45. Daniel Schürmann, Eva Herzog, Elmar Raquet, Nolte MW, Frauke May, Müller-Cohrs J, Jenny Björkqvist, Gerhard Dickneite, Ingo Pragst. C1-esterase inhibitor treatment: preclinical safety aspects on the potential prothrombotic risk. *Thromb. and Haem.* 2014; 112 (5): 960–971.

46. Ueda Hiroshi, Nakanishi Akira, Ichijo Motohiko. Immunochemical Quantitation of Serum Complement Components in SFD and AFD Infants. *Tohoku J. Exp. Med.* 1980; 132: 111–116.

47. Poppelaars F, Damman J, de Vrij EL, Burgerhof GM, Saye J, Daha MR. New insight into the effect of heparinoids on inhibition by C1- inhibitor. *Clin. Exp. Immun.* 2016; 184: 378–388.

48. Shah PS, Shah VS. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 2.

49. Capra V, Angiolillo J, Cattaneo M, Sakariassen KS. Impact of vascular thromboxane prostanoid receptor activation on hemostasis, thrombosis, oxidative stress, and inflammation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2013; 12: 126–137.

© Макарова С.Г., 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-194-201

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-194-201>

С.Г. Макарова

СУЩЕСТВУЕТ ЛИ «АЛЛЕРГИЯ НА СЛАДКОЕ»? – ОТВЕТ НА ВОПРОС С ПОЗИЦИЙ ГИПОТЕЗЫ «ЛОЖНОЙ ТРЕВОГИ»

ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» МЗ РФ, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ



Представлен анализ результатов недавних эпидемиологических исследований связи питания с аллергическими заболеваниями (АЗ), в т.ч. данных по влиянию употребления свежего коровьего молока. Теория «ложной тревоги» дополняет более ранние гипотезы роста заболеваемости АЗ, увязывает воедино их некоторые аспекты, объясняет ряд полученных ранее данных о роли питания в развитии АЗ и вносит свой вклад в понимание механизмов, приводящих к продолжающемуся росту АЗ в мире. Эта гипотеза отвечает на целый ряд практических вопросов, в т.ч.: почему возникает «аллергия» на сладкое, а также дает педиатрам еще один аргумент в пользу поддержки грудного вскармливания и здорового питания во все периоды жизни, включая беременность и период кормления грудью.

Ключевые слова: дети, аллергия, питание, гликация, реакция Майяра, AGE.

Цит.: С.Г. Макарова. Существует ли «аллергия на сладкое»? – Ответ на вопрос с позиций гипотезы «ложной тревоги». *Педиатрия.* 2019; 98 (3): 194–201.

S.G. Makarova

IS THERE AN «ALLERGY TO SWEETS»? – ANSWER TO THE QUESTION FROM THE STANDPOINT OF «FALSE ALARM» HYPOTHESIS

Scientific Medical Research Center of Children's Health, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Контактная информация:

Макарова Светлана Геннадиевна – д.м.н., зав. отделом профилактической педиатрии НМИЦ здоровья детей МЗ РФ
Адрес: Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-кт, 2/62, стр. 1
Тел.: (926) 233-26-68, E-mail: sm27@yandex.ru
Статья поступила 6.02.19, принята к печати 15.05.19.

Contact Information:

Makarova Svetlana Gennadievna – MD., head of Preventive Pediatrics Department, Scientific Medical Research Center of Children's Health
Address: Russia, 119991, Moscow, Lomonosovsky Prospect, 2/62 b. 1
Tel.: (926) 233-26-68, E-mail: sm27@yandex.ru
Received on Feb. 6, 2019, submitted for publication on May 15, 2019.