



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 31/522 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 38/21 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/522 (2025.01); A61K 31/573 (2025.01); A61K 38/21 (2025.01); A61K 39/395 (2025.01); A61P 31/12 (2025.01); A61P 37/02 (2025.01); A61P 25/00 (2025.01)

(21)(22) Заявка: 2024115101, 31.05.2024

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
31.05.2024Дата регистрации:
28.03.2025

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 31.05.2024

(45) Опубликовано: 28.03.2025 Бюл. № 10

Адрес для переписки:

197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 9,
ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Доброскок
Н.А.

(72) Автор(ы):

Иванова Галина Петровна (RU),
Скрипченко Елена Юрьевна (RU),
Скрипченко Наталья Викторовна (RU),
Жданов Константин Валерьевич (RU),
Астапова Анна Владимировна (RU),
Голубева Алина Владимировна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
учреждение "Детский научно-клинический
центр инфекционных болезней Федерального
медико-биологического агентства" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2155612 C2, 10.09.2000. RU
2649472 C2, 03.04.2018. WO 2014089480 A1,
12.06.2014. Скрипченко Н.В. Острые вялые
параличи Справочник по инфекционным
болезням у детей. Под ред. Ю.В. Лобзина -
СПб: СпецЛит, 2013.- с. С.337- 341. Gong L,
Wang Y, Zhang W., et al Acute Flaccid Myelitis
in Children in Zhejiang Province. Front. Neurol.
2020; 11:360.

(54) Способ лечения вирусных миелитов у детей

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к инфекционным болезням нервной системы, неврологии, и касается способа лечения вирусных миелитов у детей. При лечении вирусных миелитов у детей, за исключением герпетической инфекции, принимают: метилпреднизолон, рекомбинантный интерферон-альфа2b, рибавирин; ронколейкин, иммуноглобулин G в указанных дозировках по схеме введения препаратов и длительности их приема. При лечении вирусных миелитов у детей с герпетической инфекцией принимают: метилпреднизолон, рекомбинантный интерферон-

альфа2b, ронколейкин, иммуноглобулин G, ацикловир в указанных дозировках по схеме введения препаратов и длительности их приема. Изобретение обеспечивает оптимизацию течения и улучшение исходов вирусных миелитов в результате уменьшения тяжести парезов или полного их восстановления за счет проводимой комплексной терапии. Также изобретение позволяет проводить лечение детей с миелитами вирусной этиологии и может найти широкое клиническое применение среди специалистов, занимающихся диагностикой и терапией нейроинфекций. 2 н.п. ф-лы, 1 табл., 4 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/522 (2006.01)*A61K 31/573* (2006.01)*A61K 38/21* (2006.01)*A61K 39/395* (2006.01)*A61P 31/12* (2006.01)*A61P 37/02* (2006.01)*A61P 25/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/522 (2025.01); A61K 31/573 (2025.01); A61K 38/21 (2025.01); A61K 39/395 (2025.01); A61P 31/12 (2025.01); A61P 37/02 (2025.01); A61P 25/00 (2025.01)

(21)(22) Application: **2024115101, 31.05.2024**

(24) Effective date for property rights:
31.05.2024

Registration date:
28.03.2025

Priority:

(22) Date of filing: **31.05.2024**(45) Date of publication: **28.03.2025** Bull. № 10

Mail address:

**197022, Sankt-Peterburg, ul. prof. Popova, 9, FGBU
DNKTSIB FMBA Rossii, Dobroskok N.A.**

(72) Inventor(s):

**Ivanova Galina Petrovna (RU),
Skripchenko Elena Yurevna (RU),
Skripchenko Natalya Viktorovna (RU),
Zhdanov Konstantin Valerevich (RU),
Astapova Anna Vladimirovna (RU),
Golubeva Alina Vladimirovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
uchrezhdenie "Detskij nauchno-klinicheskij
tsentr infektionnykh boleznej Federalnogo
mediko-biologicheskogo agentstva" (RU)**

(54) **METHOD OF TREATING VIRAL MYELITIS IN CHILDREN**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to infectious diseases of the nervous system, neurology, and concerns a method of treating viral myelitis in children. When treating viral myelitis in children, with the exception of herpetic infection, the following is used: methylprednisolone, recombinant interferon-alpha2b, ribavirin; roncoleukin, immunoglobulin G in the above dosages according to the drug administration schedule and duration of their administration. In treating viral myelitis in children with herpetic infection, methylprednisolone, recombinant interferon-alpha2b,

roncoleukin, immunoglobulin G, acyclovir are taken in the specified dosages according to the dosage regimen and duration of their administration.

EFFECT: invention provides optimizing the clinical course and improving the outcome of viral myelitis as a result of reducing the severity of paresis or their complete recovery due to the complex therapy; invention also enables treating children with viral myelitis and can find wide clinical application among specialists involved in diagnosing and treating neuroinfections.

2 cl, 1 tbl, 4 ex

Данное изобретение относится к медицине, а именно к инфекционным болезням нервной системы, неврологии и педиатрии, позволяет проводить лечение детей с миелитами вирусной этиологии, и может найти широкое клиническое применение среди специалистов, занимающихся диагностикой и терапией нейроинфекций.

5 Миелиты у детей могут быть причиной тяжелых необратимых неврологических последствий, связанных с поражением разных структур спинного мозга и развитием спастических и/или вялых пара-, моно- или тетраплегий, которые нередко утяжеляются расстройством функции тазовых органов, а в ряде случаев приводят к летальным
10 исходам. При этом, более тяжелые двигательные дефициты в исходе миелитов, даже в сравнении с энцефалитами, вызваны «компактным» расположением проводников в спинном мозге, когда даже небольшой очаг может привести к инвалидизации пациента. Известно, что клиническая картина миелитов зависит от уровня поражения спинного мозга, который может быть в области поясничного, шейного утолщений или в грудных сегментах, сопровождаться поражением нейронов и/или проводников, что приводит к
15 развитию двух основных вариантов миелита: вялого и поперечного (спастического). Среди причинных факторов, вызывающих миелит, известны аутоиммунные и системные заболевания, но у детей инфекционная этиология остается наиболее частой, при которой 90-95% всех случаев составляют вирусы, включая энтеровирусы, герпесвирусы, вирус клещевого энцефалита, лихорадки западного Нила, SARS-CoV2, гриппа, Японского
20 энцефалита и др. При этом случаи вирусных миелитов могут приобретать характер вспышек в детских коллективах на определенных территориях, а не только иметь спорадический характер, что делает проблему их диагностики и терапии крайне актуальной. Известно, что исходы вирусных миелитов зависят не только от локализации воспаления, но и от эффективности используемых лечебных мероприятий. Однако в
25 литературных источниках лечение вирусных миелитов представлено фрагментарно, часто имеет низкую эффективность, касается, как правило, лишь отдельных инфекций с отсутствием комплексного решения этой проблемы. На основании вышесказанного можно заключить, что с целью оптимизации ведения детей с вирусными миелитами, для снижения частоты инвалидизации и улучшения исходов необходим комплексный
30 подход к разработке способа лечения вирусных миелитов у детей, что решает данное изобретение.

Так, известен способ лечения миелита, вызванного вирусом простого герпеса 2 типа, включающий назначение ацикловира в разовой дозе 10 мг/кг 3 раза в день в/в в течение
35 4 суток вместе с глюкокортикостероидами, но способ не позволил авторам добиться существенного восстановления неврологического дефицита в исходе. При анализе течения и исходов еще 12 случаев миелита, вызванных вирусом простого герпеса 2 типа, получивших лечение ацикловиром и глюкокортикостероидами в разных дозах и с разной продолжительностью, оказалось, что выздоровление имели 25% (n=3), у 66,7% (n=8) сформировался неврологический дефицит в виде пара- или тетраплегий, а у 1
40 пациента (8,3%) миелит привел к летальному исходу [Nardone R., Versace V., Brigo F., et al. Herpes simplex Virus type 2 Myelitis: Case Report and Review of the Literature. Front. Neurol., 2017, 8:199. doi: 10.3389/fneur.2017.00199]. Недостатками этого способа лечения вирусного миелита является его низкая эффективность и возможность использования только при герпесвирусной этиологии миелита.

45 Известен способ терапии миелита, вызванного вирусом варицелла-зостер, включающий ацикловир в разовой дозе 10 мг/кг 3 раза в сутки в/в в течение 21 дня и метилпреднизолон в течение 3 дней в виде пульс-терапии, с последующим проведением плазмафереза [Abbas S.A., Helou J. El, Chala M.A., et al. Longitudinal Extensive Transverse

Myelitis in an Immunocompetent Older Individual - A Rare Complication of Varicella-Zoster Virus Reactivation. *Medicina* 2019; 55: 201. doi:10.3390/medicina55050201]. Недостатком

данного способа является его низкая эффективность, возможность использования только при миелитах, имеющих герпесвирусную этиологию, в частности, вызванных вирусом варицелла-зостер. Кроме того, способ не включает иммуотропные препараты, хотя реактивация вируса варицелла-зостер всегда ассоциирована с иммуносупрессивным состоянием пациента.

Способ лечения вирусных миелитов энтеровирусной этиологии включает следующие препараты: в/в иммуноглобулин G, высокие дозы глюкокортикостероидов (пульс-терапия), плазмаферез и флуоксетин [Dinov D., Donowit J.R. Acute flaccid myelitis a review of the literature. *Front. Neurol.*, 2022; 13:1034607. doi: 10.3389/fneur.2022.1034607].

Недостатком этого способа лечения также является его низкая эффективность. Кроме того, данная схема лечения имеет ограничения для применения, т.к. противовирусное действие флуоксетина рассматривалось только в отношении энтеровирусов, а в настоящее время подвергается сомнению.

Наиболее близким к разработанному авторами способу лечения вирусных миелитов является способ лечения миелитов энтеровирусной этиологии, включающий назначение метилпреднизолона в дозе 20 мг/кг/сутки в течение 3-6 суток, иммуноглобулина G для внутривенного введения в курсовой дозе 1-2 г/кг, а также противовирусной терапии, состоящей из ацикловира или рибавирина [Gong L, Wang Y, Zhang W., et al Acute Flaccid Myelitis in Children in Zhejiang Province. *Front. Neurol.* 2020; 11:360. doi: 10.3389/fneur.2020.00360]. Недостатком этого способа лечения вирусных миелитов является его низкая эффективность, когда из 18 детей только 7 (38,9%) имели улучшение с частичным восстановлением неврологического дефицита, а у 11 (61,1%) - положительная динамика отсутствовала. Кроме того, не указано в каких случаях применялась та или иная противовирусная терапия (рибавирин и ацикловир), отсутствуют дозы противовирусных препаратов, нет сведений о влиянии назначения рибавирина и ацикловира на исходы. Также необоснованным является применение при острых нейроинфекциях, каким является вирусным миелит, высоких доз глюкокортикостероидов. В данном способе лечения из иммуотропных препаратов использовался только иммуноглобулин G, что является недостаточным для улучшения исходов заболевания.

С целью устранения вышеуказанных недостатков авторы предлагают принципиально новый способ лечения вирусных миелитов у детей. Технический результат, достигаемый в данном способе, заключается в оптимизации течения и улучшении исходов вирусных миелитов в результате уменьшения тяжести парезов или полного их восстановления за счет проводимой комплексной терапии.

Этот результат достигается тем, что в способе лечения вирусных миелитов у детей, включающем метилпреднизолон, рибавирин, ацикловир, внутривенный иммуноглобулин G, авторы предлагают назначать: метилпреднизолон в дозе 10 мг/кг/сутки не более 1 г в сутки в/в в течение 3-5 дней, рекомбинантный интерферон-альфа2b по 500 тыс. МЕ 2 раза в сутки ректально детям от 1 года до 5 лет и по 1 млн. МЕ в/м 1 раз в сутки детям от 5 лет и старше в течение 10-14 дней, рибавирин в дозе 10 мг/кг/сутки внутрь в течение 21-30 дней, ронколейкин - с 4-6 суток терапии по 0,25 мг детям с 1 года до 7 лет в/в 1 раз в сутки и в 0,5 мг детям от 7 лет и старше в/в 1 раз в сутки в течение 3-5 дней, при герпесвирусной этиологии назначают ацикловир в дозе 30-45 мг/кг/сутки в/в в 3 введения в течение 21 суток.

В течение многих лет профессионально занимаясь лечением детей с вирусными миелитами нами было установлено, что их этиология более, чем в половине случаев

связана с энтеровирусами, реже - с вирусами семейства Herpesviridae и другими более редкими вирусами, а в 25% случаев остается не установленной.

Выбор впервые разработанной авторами схемы лечения детей с вирусными миелитами не был очевидным, был разработан экспериментальным путем.

5 Назначение метилпреднизолона авторами было предложено при вирусных миелитах у детей впервые в средних терапевтических дозах 10 мг/кг/сутки не более 1 г в сутки и коротким курсом 3-5 дней, что позволило избежать иммуносупрессивного воздействия препарата и является важным для пациентов с вирусной этиологией поражения ЦНС. Авторы впервые предложили вводить препарат в течение 5 дней при отеке спинного
10 мозга на МР-томограммах и в течение 3 дней, если отек спинного мозга выражен незначительно и на МР-томограммах не визуализируется, что является новым и неочевидным.

Авторы впервые доказали необходимость назначения рекомбинантного интерферона-альфа2b в форме суппозиторий в дозе 500 тыс.МЕ 2 раза в день ректально детям от 1
15 г до 5 лет и по 1 млн. МЕ 1 раз в сутки в/м детям от 5 лет и старше с первых суток госпитализации в течение 10-14 дней, что обеспечивает максимальную эффективность результата.

Авторами было установлено, что применение противовирусного препарата рибавирин в дозе 10 мг/кг/сутки внутрь в 2-3 приема в течение 21-30 дней является
20 высокоэффективным, позволяет улучшить исходы миелитов. Авторы доказали, что необходимость назначения рибавирина разной продолжительности связана с различной длительностью репликации вирусов, что устанавливается по результатам исследования ЦСЖ, крови методом ПЦР. При подтверждении герпесвирусной этиологии миелита авторами впервые предложено назначение препарата ацикловир в дозе 30-45 мг/кг/
25 сутки в 3 введения в/в в течение 21 дня, поскольку именно такая доза и продолжительность введения препарата обеспечивает оптимальную эффективность комплексной терапии.

Авторы впервые установили, что назначение препарата ронколейкин при вирусных миелитах позволяет улучшить исходы вне зависимости от этиологии в результате
30 восстановления клеточного иммунного ответа, что обеспечивает максимально быструю элиминацию вируса и репарацию поврежденных тканей. Авторами предложено назначение препарата на 4-6 сутки от начала терапии, на следующий день после завершения курса метилпреднизолона, который может нивелировать эффекты ронколейкина при одновременном применении, в дозе 0,25 мг детям с 1 года до 7 лет
35 в/в 1 раз в сутки и в 0,5 мг детям от 7 лет и старше в/в 1 раз в сутки в течение 3-5 дней. Авторами впервые доказана необходимость введения препарата в течение 5 дней при наличии относительной лимфопении в клиническом анализе крови на 3 сутки от начала введения ронколейкина. Авторы впервые выявили, что ронколейкин надо назначать в течение 3 дней при нормализации содержания лимфоцитов в клиническом анализе
40 крови к 3 суткам терапии ронколейкином, что является новым и неочевидным фактом при лечении вирусных миелитов.

Применение в данном способе иммуноглобулина G при вирусных миелитах позволяет компенсировать недостаточную продукцию иммуноглобулинов, связанную с
первичными или вторичными иммунодефицитами, которые могут приводить к
45 осложненному течению энтеровирусных и других инфекций в виде развития вирусных миелитов. Назначение иммуноглобулина G авторами предложено проводить после завершения курса терапии препаратом ронколейкин.

В результате анализа течения и исходов вирусных миелитов у 84 детей в возрасте от

1 года до 15 лет, госпитализированных в клинику ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в 2010-2023 гг., у 46 (54,8%) детей была установлена энтеровирусная этиологии, у 20 (23,8%) - герпесвирусная, у 3 (3,6%) - вирус клещевого энцефалита, у 15 (17,9%) - вирусная этиология осталась не расшифрованной. Авторы установили, что исходы миелитов различались в зависимости от терапии, что позволило авторам разработать максимально оптимальную схему лечения вирусных миелитов, обеспечивающую наилучшие исходы. 48 детей основной группы получали, разработанную авторами схему терапии, а 36 детей, составившие группу сравнения, получили другую терапию, не включающую препараты ронколейкин, рибавирин, рекомбинантные интерфероны-альфа2b. Группы пациентов были сопоставимы по этиологии, возрасту, тяжести. Анализ исходов в группах проводили при выписке из стационара (через 1,5-2 месяца от начала лечения) и через 1 год. Исходы оценивали по стандартной шкале нарушений жизнедеятельности Рэнкина (Таблица 1). Пациенты, которым назначалась разработанная авторами схема лечения, при выписке не имели нарушений жизнедеятельности (0 или 1 балл по шкале Рэнкина) в 56,3% случаев, а через год в 72,9%. В группе сравнения отсутствие нарушений жизнедеятельности при выписке и через год наблюдалось в 16,6% и в 24,9% случаев, соответственно ($p < 0,05$). При этом, через 1 год 30,6% пациентов группы сравнения имели выраженные или грубые нарушения жизнедеятельности (4 или 5 баллов по шкале Рэнкина), тогда как среди пациентов основной группы таких неблагоприятных последствий в исходе миелитов не наблюдалось. Результаты подтверждают высокую эффективность разработанной авторами схемы лечения миелитов на исходы и о достоверном преимуществе данного способа лечения в сравнении с другой терапией.

Таблица 1. Исходы вирусных миелитов при выписке (через 1,5-2 мес.) и через 1 год в основной группе детей, получавших, разработанную авторами схему лечения, $n=48$ и в группе сравнения, $n=36$, $n/\%$

Исходы вирусных миелитов	Основная группа, $n=48$		Группа сравнения, $n=36$	
	при выписке, $n/\%$	через 1 год, $n/\%$	при выписке $n/\%$	через 1 г $n/\%$
Клиническое выздоровление без парезов (0 баллов по шкале Рэнкина)	12/25%	16/33,3%	1/2,7%	2/5,5%

5	Снижения мышечной силы до 4 баллов в 1 конечности, нет нарушений жизнедеятельности (1 балл по шкале Рэнкина)	15/31,3%	19/39,6%	5/13,9%	7/19,4%
10	Легкие нарушение жизнедеятельности, не может выполнять отдельные функции, снижение мышечной силы до 4 баллов в 2 и более конечностях (2 балла по шкале Рэнкина)	12/25%	9/18,8%	5/13,9%	8/22,2%
15	Умеренное нарушение жизнедеятельности, потребность в некоторой помощи, снижение мышечной силы до 3 баллов, но ходит самостоятельно (3 балла по шкале Рэнкина)	7/14,6%	4/8,3%	7/19,4%	8/22,2%
20	Выраженное нарушение жизнедеятельности, снижение мышечной силы до 2 баллов (не может ходить, справляться с другими потребностями без помощи) (4 балла по шкале Рэнкина)	2/4,2%	0/0%	10/27,8%	5/13,9%
25	Грубое нарушение жизнедеятельности, прикован к постели, снижение мышечной силы до 0-1 балла, нарушение функции тазовых органов (5 баллов по шкале Рэнкина)	0/0%	0/0%	8/22,2%	6/16,7%
30					
35					
40					
45					

Способ лечения вирусных миелитов осуществлялся следующим образом. Проводится сбор анамнеза заболевания, выявляются перенесенные инфекции в течение последнего месяца, уточняется вакцинация от полиомиелита, клещевого энцефалита и др., факт присасывания клеща, употребление в пищу непастеризованного молока и молочных продуктов. Пациент осматривается врачом-инфекционистом, врачом-неврологом, а по показаниям - врачом-реаниматологом. Проводится забор крови для этиологической диагностики методом ПЦР, ИФА (Ig M,G) на актуальные вирусные агенты: герпесвирусы (1,2,3,4,5,6 типы), вирус клещевого энцефалита, энтеровирусы, а также для проведения стандартного клинико-биохимического исследования. Берется мазок из ротоглотки на ПЦР к SARS-CoV2, вирусу гриппа, парагриппа, энтеровирусам, а также фекалии - на энтеровирусы (полно-, неполно) 2-хкратно. После забора крови в течение 2-х часов от момента госпитализации назначается терапия: метилпреднизолон в дозе 10 мг/кг/сутки не более 1 г, который вводится в/в капельно в течение 30-60 мин, одновременно назначается рекомбинантный интерферон-альфа2b детям от 1 года до 5 лет в дозе по

500 тыс.МЕ 2 раза в сутки в форме суппозиторий ректально, а детям от 5 лет и старше - по 1 млн. МЕ 1 раз в сутки в/м в течение 10-14 дней, одновременно - рибавирин в дозе 10 мг/кг/сутки в 2-3 приема внутрь в течение 21-30 дней. В 1 сутки госпитализации проводится МРТ спинного мозга с указанием вероятной зоны поражения, сразу после МРТ - диагностическая люмбальная пункция с исследованием ЦСЖ на актуальные вирусные агенты. По совокупности результатов подтверждается диагноз «вирусный миелит» на основании наличия очаговой неврологической симптоматики, имеющий постепенное развитие и нарастание симптомов от 12-24 часов до нескольких дней, которая соответствует поражению спинного мозга, при наличии одного или более из следующих критериев: 1) очага на МРТ спинного мозга; 2) нейрофизиологических паттернов, характерных для поражения структур спинного мозга; 3) общепаразитарной симптоматики; 4) плеоцитоза и/или протеинорамии, характерных для вирусных инфекций; 5) положительных результатов этиологической диагностики. При выявлении на МРТ отека в области очага в спинном мозге метилпреднизолон вводится в течение 5 дней, а при отсутствии отека спинного мозга в области очага на МРТ - 3 дня. При получении положительного результата методом ПЦР в ЦСЖ на вирусы семейства *Herpesviridae* проводится отмена рибавирина и назначается ацикловир в дозе 30-45 мг/кг/сутки в 3 введения в течение 21 суток. При установлении другой вирусной или неуточненной этиологии вирусного миелита прием рибавирина продолжается до 21 суток, если при исследовании ЦСЖ, крови на вирусы методом ПЦР на 20-21 день терапии получают отрицательный результат. Прием рибавирина продолжают до 30 суток, если на 20-21 сутки терапии повторно получают положительный результат на вирусы в ЦСЖ, крови. На 4-6 сутки от начала терапии, на следующий день после завершения курса метилпреднизолона, назначается ронколейкин в дозе 0,25 мг детям от 1 до 7 лет в/в капельно после разведения в 200 мл NaCl 0,9% 1 раз в сутки и в дозе 0,5 мг детям от 7 лет и старше после разведения в 200-400 мл NaCl 0,9% 1 раз в сутки. Ронколейкин вводится в течение 3 дней, если на третьи сутки его введения в клиническом анализе крови относительное содержание лимфоцитов в норме. Ронколейкин продолжают вводить до 5 дней, если на третьи сутки его введения относительное содержание лимфоцитов меньше нормы. На следующие сутки после завершения курса ронколейкина вводится иммуноглобулин G в курсовой дозе 1-2 г/кг в/в капельно, разовая доза составляет 0,35-0,4 г/кг 1 раз в сутки в течение 3-5 дней. Продолжительность введения и курсовая доза определяется содержанием общего IgG в сыворотке крови и динамикой неврологического статуса.

Авторами было впервые установлено, что только комплексное назначение данных препаратов определяет максимальную эффективность и наилучшие исходы вирусных миелитов у детей. Представленные клинические примеры иллюстрируют высокую эффективность предлагаемой авторами схемы лечения вирусных миелитов у детей. Клинический пример 1.

Пациентка С.4 лет поступила в клинику ФГБУ ДНК ЦИБ ФМБА России с диагнозом «острый вялый паралич» с жалобами на нарушение движений в руках и ногах.

Анамнез болезни и жизни. За 10 дней до развития двигательных нарушений перенесла афтозный стоматит и фарингит с лихорадкой до 38,5-39°C в течение 4 сут. За 2 дня до госпитализации появились головная боль, рвота, слабость в руках и ногах. Ранний анамнез - без особенностей. Инфекционные заболевания - редко, привита по индивидуальному графику, имеет 5 прививок от полиомиелита.

При поступлении в стационар состояние тяжелое по неврологическому статусу. Сознание ясное, по шкале Глазго 15 баллов, речь не нарушена. ЧД-26 в мин, ЧСС - 90

в мин, Sat-99%. Т-37,1°C. Кожные покровы и видимые слизистые чистые. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Иннервация краниальных нервов не нарушена. Ограничен объем активных движений рук, S>D. Мышечная сила в правой руке - 1 балла, в левой - 0 баллов. Мышечная сила в ногах - 3 балла, S=D. Мышечная гипотония рук и ног. Глубокие рефлексы с рук (m. biceps, m. triceps, карпо-радиальный) не вызываются. Глубокие рефлексы с ног высокие, рефлексогенные зоны расширены, симптом Бабинского положительный. Нарушения поверхностной и глубокой чувствительности отсутствуют. Функции тазовых органов сохранены.

Проведен забор анализа крови, мазка из ротоглотки и фекалий на актуальные вирусные и бактериальные агенты для исследования методами ИФА и/или ПЦР, затем в течение первых 2-х часов назначены: метилпреднизолон в дозе 10 мг/кг 1 раз в сутки в/в, рекомбинантный интерферон-альфа2b по 500 тыс.МЕ 2 раза в день суппозитории ректальные, рибавирин в дозе 10 мг/кг/сутки внутрь. В 1-е сутки проведено МРТ спинного мозга, выявлен гиперинтенсивный очаг на Т2-ВИ вентрально на уровне С4-Т1 сегментов, в области передних рогов и передних канатиков, без МР-признаков отека. После МРТ - люмбальная пункция, в ЦСЖ: плеоцитоз - 134 клетки в 1 мкл (102 - лимфоцита, 32 - нейтрофила), общий белок 0,43 г/л, натрий -130 ммоль/л, глюкоза -2,1 ммоль/л, лактат -1,1 ммоль/л. В клиническом ан. крови -лейкоцитоз -15,2·10⁹/л, нейтрофилез - 86%, лимфопения -10%, прокальцитонин <0,5 нг/мл, СРБ -10 мг/л. На ЭНМГ - признаки поражения передних рогов на уровне шейного утолщения, снижение М-ответа. На основании полученных данных: общеинфекционных симптомов, характерных для энтеровирусной инфекции (лихорадка, афтозный стоматит, фарингит) за 2 недели до миелита, результатов осмотра, МРТ, ЭНМГ, воспалительных изменений в ЦСЖ установлен диагноз: Вирусный миелит на уровне С4-Th1 сегментов спинного мозга. Тетрапарез: вялый верхний парапарез, спастический нижний парапарез. На 2-е сутки получен положительный результат на энтеровирус в ЦСЖ, была подтверждена энтеровирусная этиология миелита.

По результатам диагностики метилпреднизолон назначен длительностью 3 сут. (т.к. признаков отека спинного мозга на МРТ не выявлено), рекомбинантный интерферон-альфа2b по 500 тыс. МЕ 2 раза в день суппозитории ректальные продолжены до 14 дней, рибавирин в дозе 10 мг/кг/сутки внутрь назначен в течение 21 дня. С 4 суток терапии, после завершения курса метилпреднизолон назначен ронколейкин в дозе 0,25 мг в/в капельно в течение 5 дней (т.к. на 3 сутки введения ронколейкина сохранялась относительная лимфопения 13% в клин. анализе крови), с 9 суток начато введение иммуноглобулина G в/в в дозе 1 г/кг на курс, т.к. показатели общего IgG в крови к 3 суткам терапии были в норме. Кроме перечисленных препаратов, пациентка получала стандартную нейрометаболическую, патогенетическую, симптоматическую терапию, витаминные препараты, ЛФК, массаж, физиотерапевтические процедуры.

Динамика неврологического статуса: симптомы нарастали 3 дня, стабилизация симптомов 2 дня, с 6 суток - восстановление двигательной активности, сначала в ногах, а затем - в руках, начала садиться на 16 суток, вставать на 25 суток, к моменту выписки на 45 суток сохранялся парез в левой руке до 3 баллов, в правой - до 4 баллов, в ногах - 5 баллов, по шкале Рэнкина - 2 балла. Люмбальная пункция на 21 сут. от начала лечения: цитоз -8 клеток в 1 мкл (8-лимфоцитов), общий белок-0,24 г/л, ПЦР на энтеровирусы - результат отрицательный. При МРТ через 1,5 мес- очагов не выявлено, по ЭНМГ- положительная динамика. Через 1 год мышечная сила и объем движений восстановились полностью в ногах и правой рук, сохранялось минимальное снижение силы в левой руке до 4 баллов, небольшая атрофия мышц левого плеча, асимметрия с

правым -1,5 см. По шкале Рэнкина - 1 балл.

Данный пример свидетельствует, что даже при поражении передних рогов спинного мозга возможно существенное восстановления функции, что связано с пластичностью структур ЦНС, развитием нейрональных связей между здоровыми и пораженными участками спинного мозга. Пример демонстрирует эффективность разработанного авторами способа лечения вирусных миелитов, который позволяет добиться восстановления функции конечностей без нарушений жизнедеятельности.

Клинический пример 2.

Пациент М. 7 лет поступил в стационар на 4 сутки заболевания с диагнозом «острый вялый паралич, миелит?» с жалобами на слабость, боль и онемение ног, утраты способности самостоятельной ходьбы, задержку мочеиспускания в течение 12 часов.

Анамнез болезни и жизни. За 7 дней до заболевания - лихорадка до 39°C в течение 2 сут., нарушение стула, катаральные симптомы. За 2 дня до госпитализации боль и онемение ног, на следующий день - слабость ног, не мог идти. За 1,5 месяца до настоящего заболевания выезжал с родителями на отдых за пределы РФ. Ранний анамнез без особенностей, привит по возрасту, включая вакцинацию против полиомиелита.

При поступлении в стационар, состояние тяжелое по неврологическому статусу. Т-37,3°C, ЧД-22 в мин. ЧСС-89 в мин. Sat-98%. Кожные покровы, слизистые чистые, со стороны внутренних органов - без патологии. В сознании, оценка по шкале Глазго 15 баллов. Краниальная иннервация не нарушена. Объем движений и мышечная сила рук в норме. Активные движения ног резко снижены, мышечная сила D=1 балл, S=0 баллов. Глубокие рефлексы с рук живые S=D, с ног: коленные - не вызываются, ахилловы - снижены, S=D. Поверхностные рефлексы не вызываются. Глубокая чувствительность сохранена, поверхностная (тактильная, болевая) снижена до Th8-9 дерматомов.

Нарушение мочеиспускания по центральному типу в течение 12 часов.

Проведен забор крови, мазка из ротоглотки и фекалий на актуальные вирусные и бактериальные инфекции методами ИФА, ПЦР, и в течение 1,5 часов от госпитализации назначены: метилпреднизолон из расчета 10 мг/кг/сутки в/в капельно, рекомбинантный интерферон-альфа2b по 1 млн. МЕ в/м 1 раз в сутки, а также - рибавирин из расчета 10 мг/кг/сутки внутрь. В течение 1 суток проведено МРТ спинного мозга, где был выявлен гиперинтенсивный очаг на T2 -ВИ в области Th5-8 сегментов, в центральных отделах, отек спинного мозга в области очага, участок контрастирования в очаге 4 мм. При ЭНМГ - данных за поражение передних рогов и периферических нервов нет. По соматосенсорным вызванным потенциалам - увеличение межпикового интервала N22-N30, что подтвердило нарушение проведения по спинному мозгу. После МРТ - люмбальной пункции: плеоцитоз 82 клетки (35 - нейтрофилов, 47- лимфоцитов), общий белок - 0,35 г/л, натрий -120 ммоль/л, глюкоза -2,5 ммоль/л. В анализе крови - лейкоцитоз $12 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилез - 90%, лимфопения-9%. На основании клинико-анамнестических данных, МРТ спинного мозга, инструментальной диагностики, воспалительных изменений ЦСЖ и крови, установлен диагноз: Вирусный миелит на уровне Th5-8 сегментов, неуточненной (предположительно энтеровирусной) этиологии. Нижняя параплегия, нарушение мочеиспускания по центральному типу. Полученные результаты ПЦР, ИФА не позволили расшифровать этиологию миелита.

Метилпреднизолон из расчета 10 мг/кг/сутки в/в капельно был продолжен в течение 5 дней (т.к. присутствовал отек спинного мозга по данным МРТ в области очага), рекомбинантный интерферон-альфа2b по 1 млн. МЕ в/м 1 раз в сутки продолжен в течение 14 дней, рибавирин из расчета 10 мг/кг/сутки внутрь в течение 21 суток. С 6-х суток от начала терапии, на следующий день после завершения метилпреднизолона,

назначен ронколейкин 0,5 мг 1 раз в сутки в/в №5 (т.к. в клин. анализе крови сохранялась относительная лимфопения на 3 сутки введения ронколейкина). После завершения курса ронколейкина был назначен иммуноглобулин G в/в в курсовой дозе 1 г/кг, т.к. содержание общего IgG в крови на 3 сутки терапии было в норме. С поступления

5 пациенту поставлен уретральный катетер на 5 дней и удален после восстановления мочеиспускания. Кроме основной терапии также назначалась стандартная патогенетическая, нейрометаболическая и симптоматическая терапия, витамины, нестероидные противовоспалительные средства, ЛФК, массаж, физиотерапевтические процедуры.

10 Динамика неврологической симптоматики: нарастание симптомов наблюдалось 4 дня, стабилизация - 2 суток, с 7 сут. - обратный регресс симптомов. Начал вставать у опоры на 20 сутки, выписана на 52 сут. - восстановление мышечной силы в ногах до 4 баллов, по шкале Рэнкина 2 балла. При исследовании ЦСЖ на 21 сут. - нормализация показателей. МРТ через 1 мес.- уменьшение, а через 3 мес.- регресс очага. Через 1 год

15 - мышечная сила в ногах восстановлена полностью до 5 баллов, по шкале Рэнкина 0 баллов.

Данный пример подтверждает высокую эффективность разработанного авторами способа лечения вирусных миелитов, и хотя вероятная энтеровирусная этиология миелита не была подтверждена лабораторными тестами, применение разработанного

20 авторами способа лечения обеспечило полное клиническое выздоровление с восстановлением объема движений и мышечной силы.

Клинический пример 3.

Пациентка Л. 8 лет была госпитализирована с диагнозом «миелит» с жалобами на слабость и онемение ног, боль в спине в течение 2 дней.

25 Анамнез болезни и жизни. За 3 недели до заболевания перенесла респираторную инфекцию с субфебрилитетом и катаральными симптомами. 2 дня назад появилось онемение в ногах, боли в грудном отделе позвоночника, через сутки - слабость ног. Факт травмы исключен, привита по национальному календарю. Ранний анамнез неотягощен. Карантины и контакты с инфекционными больными отсутствуют.

30 При поступлении в стационар. Состояние тяжелое по неврологическому статусу. Сознание ясное, по шкале Глазго 15 баллов. Т -37,5°С, ЧД-25 в мин., ЧСС - 88 в мин, Sat-99%. Кожа и слизистые чистые, внутренние органы - без патологии. Со стороны краниальных нервов отклонений от нормы нет. Объем движений в шеи и верхних конечностях полностью сохранен. Мышечная сила в руках - 5 баллов. Глубокие

35 рефлексы с рук живые, S=D. Снижение объема активных движений ног: до 1 балла справа и до 2 баллов слева. Нарушений глубокой чувствительности нет. Поверхностная чувствительность тактильная, болевая, температурная снижены S=D по проводниковому типу до уровня Th8-9 сегментов. Коленные рефлексy снижены, ахилловы -

40 удовлетворительные, S=D. Брюшные поверхностные - снижены, патологических - нет. Нарушения функции тазовых органов нет. Данные анамнеза и результат осмотра подтвердили диагноз направления.

Проведен забор крови, мазка из ротоглотки, фекалий на актуальные вирусные и бактериальные агенты для исследования методом ИФА IgM,G и/или ПЦР, проведено стандартное исследование клинико-биохимических показателей. С первых суток

45 назначена терапия: ацикловир из расчета 30 мг/кг/сутки в 3 введения в/в капельно, дексаметазон из расчета 0,6 мг/кг/сутки в 3 введения. В 1 сутки проведено МРТ спинного мозга, выявлен гиперинтенсивный очаг на T2-ВИ с отеком на уровне Th7 -Th9 сегментов, локализующийся в центральных отделах, без участков накопления контраста. В ЦСЖ:

плеоцитоз 50 клеток в 1 мкл (25-лимфоцитов, 25-нейтрофилов), общий белок-0,39 г/л, глюкоза -2,0 ммоль/л, натрий -129 ммоль/л. В клин. анализе крови - умеренный лейкоцитоз $15 \cdot 10^9$ /л (нейтрофилез сегментоядерный - 79%, палочкоядерный -5%, лимфопения- 14%). ЭНМГ не выявило нарушений проведения по периферическим

5 нервам верхних и нижних конечностей. По соматосенсорным вызванным потенциалам выявлено увеличение межпикового интервала N22-N30, подтверждающее нарушение проведения по проводникам глубокой чувствительности спинного мозга.

На основании клинико-anamnestических данных, воспалительных изменений в ЦСЖ, результатов МРТ и нейрофизиологической диагностики, был установлен диагноз:

10 Вирусный миелит на уровне грудных сегментов Th7-Th9 спинного мозга. Нижний спастический парапарез. На 2- сутки получен положительный результат на вирус простого герпеса методом ПЦР в ликворе, IgM - в крови, что позволило установить этиологию вирусного миелита. Терапия ацикловиром из расчета 30 мг/кг/сутки в/в 3 введения продолжена до 14 суток, дексаметазон из расчета 0,6 мг/кг/сутки в/в в течение

15 6 дней. На 6 сутки терапии в клин. ан. крови лейкоциты пришли в норму, но сохранялся нейтрофилез 86% и лимфопения -10%. С 7 сут. терапии назначен иммуноглобулин G в/в из расчета 2 г/кг на курс, по 0,4 г/кг/сутки в течение 5 дней ежедневно. Также проводилась стандартная патогенетическая терапия, включающая ноотропные и сосудистые препараты, витамины, нестероидные противовоспалительные средства,

20 миорелаксанты, ЛФК, ФТЛ.

Динамика неврологического статуса: симптомы нарастали 5 дней, затем - стабилизация 5 сут., но последующее восстановление было медленным и незначительным. Кроме того, стал нарастать мышечный тонус в нижних конечностях, появились патологические рефлексy, клонусы стоп. На 50 день госпитализации

25 сохранялись парезы до 2 баллов в обеих конечностях, 4 балла по шкале Рэнкина. При контрольной МРТ через 1 мес. - в области Th6-Th8 сегментов спинного мозга появился гипоинтенсивный очаг на T1-ВИ, который свидетельствовал о формировании полости, что не позволило добиться хорошего восстановления неврологического дефицита в дальнейшем. Через 1 год динамика восстановления практически отсутствовала,

30 пациентка не могла самостоятельно стоять и ходить, сохранялась пирамидная симптоматика, по шкале Рэнкина 4 балла - неврологический дефицит с выраженным нарушением жизнедеятельности.

Данный клинический пример свидетельствует, что применение только противовирусной терапии в сочетании с глюкокортикостероидами, внутривенным

35 иммуноглобулином G, патогенетической и симптоматической терапией без назначения основных иммуноотропных препаратов, может привести к развитию очага некроза, формированию полости, результатом чего является стойкий неврологический дефицит.

Клинический пример 4.

Пациент К. 12 лет, поступил в клинику с диагнозом: «полирадикулоневрит» с

40 жалобами на слабость и невозможность движений в руках и ногах.

Анамнез болезни, жизни.. Заболел 5 дней назад с лихорадки до 38-38,2°C, катаральных симптомов, на 4 сут. - боль в шеи, на 5 сут. - слабость в руках и ногах. Ранний анамнез - без особенностей. Карантины и контакты отрицает. Вакцинация, включая полиомиелит и клещевой энцефалит, проведены в полном объеме.

45 При поступлении в стационар. Состояние тяжелое, сознание ясное, шкала Глазго -15 баллов. Т-36,8°C, ЧД -24 в мин., ЧСС - 80 в мин., Sat-99%. Кожные покровы, слизистые чистые, внутренние органы - без патологии. Черепная иннервация не нарушена. Движения и сила мышц шеи в норме. В руках и ногах снижение объема

движений и мышечной силы: рук проксимально - 0-1 балла, а дистально - 1-2 балла, в ногах - до 2 баллов. Глубокие рефлексы с рук: с *m. biceps*, *m. triceps*, карпорадиальный - снижены, с ног глубокие рефлексы оживлены, зоны расширены, патологические рефлексy Бабинского и Пуссепy. Снижена вибрационная чувствительность в ногах, а болевая, тактильная - до уровня Th2-3 дерматомов. Нарушений функции тазовых органов нет. Проведен забор крови на актуальные вирусные и бактериальные инфекции, мазок из ротоглотки, фекалии. На основании клинико-анамнестических данных диагноз: вирусный миелит? В течение 2-х часов назначены: метилпреднизолон 10 мг/кг/сутки в/в капельно, рекомбинантный интерферон-альфа2b по 1 млн. МЕ в/м 1 раз в сутки, рибавирин в дозе 10 мг/кг/сутки внутрь в 3 приема. В 1 сутки проведено МРТ спинного мозга и выявлен гиперинтенсивный очаг на уровне С3-С8 сегментов с отеком и увеличением поперечных размеров без контрастного усиления. В ЦСЖ: цитоз 44 клетки в 1 мкл, (20 нейтрофилов, 24 лимфоцита), общий белок -0,42 г/л, глюкоза -2,1 ммоль/л, натрий- 128 ммоль/л. В клин. анализе крови - лейкоцитоз - $11 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилез - 81%, лимфопения -11%, прокальцитонин - 0,5 нг/мл, СРБ -12 мг/л. На ЭНМГ - снижение М-ответа с п. *medianus*, п. *ulnaris*, *m. musculocutaneus*, скорость проведения импульса не изменена. При исследовании соматосенсорных вызванных потенциалов выявлено нарушение проведения на уровне шейного утолщения по проводникам глубокой чувствительности.

На 2 сутки госпитализации получен положительный результат ИФА на IgM к вирусу простого герпеса и ПЦР ликвора на вирус простого герпеса, подтвержден диагноз: Вирусный миелит герпесвирусной этиологии, вызванный вирусом простого герпеса, на уровне С3-С8 сегментов спинного мозга. Тетрапарез: вялый паразпарез рук, спастический паразпарез ног. Лабораторная диагностика позволила уточнить этиологию миелита и провести коррекцию терапии: со 2 сут. был назначен ацикловир в дозе 30 мг/кг/сутки в 3 введения в течение 21 суток и отменен рибавирин. Метилпреднизолон продолжен до 5 суток, т.к. на МРТ был выявлен отек спинного мозга на уровня очага. После окончания курса метилпреднизолонa, на 6 сутки назначен ронколейкин в дозе 0,5 мг в/в 1 раз в сутки №3, т.к на 3 сут. введения ронколейкина клин. анализ крови был в норме, отсутствовала лимфопения. Интерферон-альфа2b по 1 млн. МЕ в/м 1 раз в сутки продолжен до 14 суток. С 9 сут. назначен иммуноглобулин G в курсовой дозе 1 г/кг. Также пациенту проводилась стандартная патогенетическая, нейрометаболическая и симптоматическая терапия, ЛФК, физиотерапия, массаж.

Динамика неврологической симптоматики. Длительность нарастания парезов 3 дня, стабилизация -1 сут., затем - восстановление: начал садиться на 16 сут, встал у опоры - на 25 день, выписан на 45 сут. - начал ходить у опоры, мышечная в руках до 3 баллов, в ногах до 4 баллов, что по шкале Рэнкина составило 3 балла. При МРТ через 1 мес.- очаг полностью регрессировал. В ЦСЖ на 22 сутки цитоз и белок в норме, ПЦР на вирус простого герпеса отрицательный. Через 1 год сохранялось снижение мышечной силы левой руки до 4 баллов, в ногах и правой руке мышечная сила восстановилась до 5 баллов. По шкале Рэнкина 1 балл.

Клинический пример свидетельствует, что использование разработанного авторами способа лечения вирусного миелита, вызванного вирусом простого герпеса, позволяет добиться значимого регресса симптомов к выписке из стационара и практически полного восстановления функции конечностей через 1 год.

Представленные клинические примеры подтверждают эффективность разработанного авторами способа лечения вирусных миелитов у детей. Данный способ может найти широкое клиническое применение среди специалистов, занимающихся диагностикой и

терапией нейроинфекций.

Данный способ позволяет проводить лечение детей с миелитами вирусной этиологии, и может найти широкое клиническое применение среди специалистов, занимающихся диагностикой и терапией нейроинфекций.

5

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения вирусных миелитов у детей, включающий введение метилпреднизолона, внутривенного иммуноглобулина G, отличающийся тем, что при вирусных инфекциях за исключением герпетической принимают:

10

метилпреднизолон в дозе 10 мг/кг/сутки не более 1 г в сутки в/в в течение 5 суток, если на МРТ выявлен отек спинного мозга, и в течение 3 суток в отсутствие на МРТ отека спинного мозга;

одновременно с рекомбинантным интерфероном-альфа2b ректально в течение 10-14 дней:

15

по 500 тыс. МЕ 2 раза в сутки детям от 1 года до 5 лет и

по 1 млн МЕ в/м 1 раз в сутки детям от 5 лет и старше; и

одновременно с рибавирином в дозе 10 мг/кг/сутки в 2-3 приема внутрь в течение 21 суток при отрицательном результате ПЦР и в течение 30 суток при положительном результате ПЦР на вирусы, проводимом на 20-21 сутки терапии;

20

ронколейкин в/в 1 раз в сутки в течение 5 дней при наличии лимфопении и в течение 3 дней при нормализации содержания лимфоцитов в клиническом анализе крови на 3 сутки от начала приема ронколейкина:

по 0,25 мг детям с 1 года до 7 лет и

по 0,5 мг детям от 7 лет и старше,

25

при этом прием начинают со следующего дня после завершения курса метилпреднизолона;

иммуноглобулин G в/в в курсовой дозе 1-2 г/кг, где разовая доза составляет 0,35-0,4 г/кг 1 раз в сутки в течение 3-5 дней;

30

при этом прием иммуноглобулина G начинают на следующие сутки после завершения приема ронколейкина.

2. Способ лечения вирусных миелитов у детей, включающий введение метилпреднизолона, внутривенного иммуноглобулина G, отличающийся тем, что при герпетической инфекции принимают:

35

метилпреднизолон в дозе 10 мг/кг/сутки не более 1 г в сутки в/в в течение 5 суток, если на МРТ выявлен отек спинного мозга, и в течение 3 суток в отсутствие на МРТ отека спинного мозга;

одновременно с рекомбинантным интерфероном-альфа2b ректально в течение 10-14 дней:

40

по 500 тыс. МЕ 2 раза в сутки детям от 1 года до 5 лет и

по 1 млн МЕ в/м 1 раз в сутки детям от 5 лет и старше;

ронколейкин в/в 1 раз в сутки в течение 5 дней при наличии лимфопении и в течение 3 дней при нормализации содержания лимфоцитов в клиническом анализе крови на 3 сутки от начала приема ронколейкина:

45

по 0,25 мг детям с 1 года до 7 лет и

по 0,5 мг детям от 7 лет и старше,

при этом прием начинают со следующего дня после завершения курса метилпреднизолона;

иммуноглобулин G в/в в курсовой дозе 1-2 г/кг, где разовая доза составляет 0,35-0,4

г/кг 1 раз в сутки в течение 3-5 дней;

при этом прием иммуноглобулина G начинают на следующие сутки после завершения приема ронколейкина;

5 также принимают ацикловир в дозе 30-45 мг/кг/сутки в/в в 3 введения в течение 21 суток.

10

15

20

25

30

35

40

45