

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

2
2012

педиатрия

Тема номера: детская неврология

Интервью с главным научным сотрудником
НИИ педиатрии «НЦЗД» РАМН,
д.м.н., профессором В.М. СТУДЕНИКИНЫМ

Обзор противосудорожных препаратов

Альтернативные и дополнительные методы
фармакотерапии эпилепсии

Человеческие иммуноглобулины
для внутривенного введения в лечении
синдрома Гийена – Барре

Мультидисциплинарный подход к терапии
мукополисахаридоза II типа

Пептидная нейропротекция
в нейрофармакологии детского возраста

Метаболические формулы в детской неврологии

Медицинский форум

Диагностика и лечение воспалительных
заболеваний верхних дыхательных путей у детей

Циклесонид – новый ИГКС в лечении
бронхиальной астмы

Молочные смеси нового поколения

НЕОКЕЙТ

Быстрое и эффективное разрешение
симптомов пищевой аллергии
и гастроинтестинальной
патологии



**Смесь на основе аминокислот для лечения
и диагностики пищевой аллергии
и гастроинтестинальной патологии
у детей грудного возраста:**

- ◆ 100% замещение белкового компонента неаллергенными аминокислотами¹
- ◆ Быстрый эффект и высокая безопасность^{2,3}
- ◆ Отсутствие влияния на иммунную систему⁴
- ◆ Приятный вкус и запах⁵

Информация о компании ООО «Нутриция Эдванс»:
Российская Федерация, 143421, Московская область,
Красногорский район, 26-й км автодороги «Балтия»,
бизнес-центр «Рига Ленд», строение В.
Тел./факс: + 7 495 228 33 88.
www.nutricia-medical.ru



Информация для специалистов здравоохранения:
Помните о преимуществах грудного вскармливания (ВОЗ, 2003 г.).
Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов смеси.

1. Экспертное заключение НИИ Питания РАМН № 72/Э-2058/и08 от 28.08.2008 г.
2. De Busse et al., 1997.
3. Niggeman B., 2001.
4. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, Hypoallergenic Infant Formulas, 2000.
5. Data on file. – Independent research by Queen Margaret's College, 1989.

NUTRICIA
Advanced Medical Nutrition

Генеральный директор
издательского дома
Группы компаний «Медфорум»
А. СЕНИЧКИН
(sinmed@mail.ru)

Руководитель проекта
В. ЛОПАТКИНА
(medbiz@webmed.ru)

Научный редактор номера
В.М. СТУДЕНИКИН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ,
Н.А. ГЕППЕ,
О.В. ЗАЙЦЕВА,
И.Н. ЗАХАРОВА,
Е.П. КАРПОВА,
И.Я. КОНЬ,
А.Г. РУМЯНЦЕВ

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Шеф-редактор
О. ПАРПАРА

Медицинский редактор
И. КАШИРИНА

Журналисты

С. ЕВСТАФЬЕВА, И. СМИРНОВ

Дизайнер

Т. АФОНЬКИН

Корректор

Е. САМОЙЛОВА

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

Издательский дом

Группы компаний «Медфорум»:
127422, Москва,
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Тираж: 17 500 тыс. экз.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
Любое воспроизведение
материалов и их фрагментов
возможно только с письменного
разрешения редакции журнала.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор В.М. СТУДЕНИКИН: «В основе лечения
неврологической патологии у детей должна быть ранняя диагностика» 2

Тема номера: детская неврология

О.В. ГЛОБА, Л.М. КУЗЕНКОВА, В.М. СТУДЕНИКИН
Эволюция лечения эпилепсии: от карбамазепина к окскарбазепину 6

В.М. СТУДЕНИКИН, С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА, Н.Г. ЗВОНКОВА,
В.И. ШЕЛКОВСКИЙ, Л.М. КУЗЕНКОВА, Л.А. ПАК
Альтернативные и дополнительные методы фармакотерапии эпилепсии 10

В.М. СТУДЕНИКИН, Л.А. ПАК, С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА,
В.И. ШЕЛКОВСКИЙ, Н.Л. НЕЧАЕВА
Пептидная нейропротекция в нейрофармакологии детского возраста:
от коррекции задержек развития до острых нарушений мозгового
кровообращения 16

В.М. СТУДЕНИКИН, В.И. ШЕЛКОВСКИЙ, Л.А. ПАК,
С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА, С.Р. ГУТНОВ
Человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения
в лечении синдрома Гийена – Барре у детей 22

Л.М. КУЗЕНКОВА, Л.С. НАМАЗОВА-БАРАНОВА, А.К. ГЕВОРКЯН,
Н.Д. ВАШАКМАДЗЕ, Т.В. ПОДКЛЕТНОВА, В.М. СТУДЕНИКИН,
С.Б. ЛАЗУРЕНКО
Современный взгляд на мукополисахаридоз II типа у детей:
мультидисциплинарный подход к проблеме 28

В.М. СТУДЕНИКИН, Т.Э. БОРОВИК, Т.В. БУШУЕВА,
С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА, В.И. ШЕЛКОВСКИЙ, Л.А. ПАК, Н.Г. ЗВОНКОВА
Метаболические формулы в детской неврологии: нейродиетология в действии 36

Клинические исследования

О.А. КАТХАНОВА
Эффективность применения и переносимость лечебной косметики «Айсид»
у детей с аллергическими дерматозами 44

Медицинский форум

XVI Конгресс педиатров России
Симпозиум компании HiPP «Вскармливание детей первого года жизни. Новые
возможности»
Вскармливание детей первого года жизни. Новые возможности 50

Симпозиум компании MSD Pharmaceuticals «Дыши носиком! Диагностика
и лечение воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей»
Воспалительные заболевания верхних дыхательных путей
у детей: диагностика, лечение, профилактика осложнений 58

Симпозиум компании MSD Pharmaceuticals «Педиатр и астма. Кто кого боится?»
Слагаемые успешного лечения бронхиальной астмы 66

XIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»
Симпозиум компании Никомед: в составе компании Такеда
«Циклесонид – новая молекула в классе ингаляционных глюкокортикостероидов
для лечения бронхиальной астмы»
Альвеско® – новые возможности контроля персистирующей бронхиальной
астмы разной степени тяжести 74

Литература 84



Профессор В.М. СТУДЕНИКИН: «В основе лечения неврологической патологии у детей должна быть ранняя диагностика»

Детская психоневрологическая патология включает множество самых разнообразных заболеваний. Это чисто неврологические болезни, такие как детский церебральный паралич (ДЦП), мигрень или эпилепсия, пограничные состояния, например, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), невротические расстройства, а также менее частые в детском возрасте заболевания – рассеянный склероз, паркинсонизм, болезнь Вильсона – Коновалова и другие. Об основных причинах развития детской психоневрологической патологии, о наиболее актуальных терапевтических методах ее лечения и многом другом – в беседе нашего корреспондента с главным научным сотрудником отделения психоневрологии и психосоматической патологии НИИ педиатрии ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, доктором медицинских наук, профессором Владимиром Митрофановичем СТУДЕНИКИНЫМ.



– По некоторым данным, в Российской Федерации более 80% детей имеют перинатальное поражение нервной системы. Действительно ли детская психоневрологическая патология так распространена?

– Не исключаю, что в этой цифре содержится элемент гипердиагностики, тем не менее таких детей в нашей стране очень много. Я бы не

стал апеллировать к данным официальной статистики (к слову, по многим заболеваниям они отсутствуют), но отметил бы аксиому, о которой нередко забывают педиатры, гастроэнтерологи, кардиологи и врачи других специальностей: все болезни в организме связаны с нервной системой, нет заболеваний, которые бы не были с ней ассоциированы.

Современная психоневрология состоит из множества отраслей и направлений. Существует, например, когнитивная неврология и неврология развития. В разделе неврологии выделены эпилептология, цефалгология, нейроревматология, нейроонкология, нейротравматология, нейрогенетика, нейроофтальмология, нейроиммунология, нейроурология, нейроэндокринология, нейрореабилитология, нейрореаниматология, соматоневрология и многие другие дисциплины. Таким образом, современную детскую неврологию следует называть нейропедиатри-

ей, поскольку ее главная цель – лечение различных заболеваний, связанных с нарушениями в работе нервной системы у детей.

– Чем обусловлены психоневрологические нарушения у детей?

– Одним из основных этиологических факторов болезней нервной системы является генетический. Так, сугубо генетическими причинами обусловлено такое тяжелое заболевание, как синдром Дауна. Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) также относится к генетически детерминированным состояниям, однако у разных этносов этот синдром вызывают гены, относящиеся к разным локусам. В настоящее время молекулярная генетика развивается очень быстро, и я не удивлюсь, если уже через 20 лет даже самые обычные формы патологии нервной системы будут признаны генетически детерминированными. Причиной тех или иных психоневрологических болезней могут



Актуальное интервью

быть различные нарушения обмена веществ, или так называемые врожденные ошибки метаболизма, вызванные сбоем в работе эндокринной, иммунной или других систем. Примером такой «врожденной ошибки» может служить фенилкетонурия, которая порождает эпилепсию, умственную отсталость. Детский рахит – тоже следствие нарушения обмена веществ, возникающее из-за нехватки витамина D и кальция, вот почему это заболевание в России называется витамин-D-дефицитным, а за рубежом – нутритивным рахитом.

Среди других причин нервных болезней следует назвать митохондриальную патологию – энцефалопатию и энцефаломиопатию – частично или полностью генетически обусловленную. У таких больных наблюдаются нарушения в дыхательной цепи, развиваются синдромы MELAS (митохондриальная энцефалопатия с лактацидозом и инсультоподобными эпизодами), MERRF (миоклонус-эпилепсия с «рваными красными волокнами»), возникают другие состояния с поражением нервной системы. Последствия бывают очень тяжелыми – этой патологией обусловлена значительная часть детских инсультов. У страдающих митохондриальной патологией нередко наблюдается и эпилепсия. В последнее время число детей с митохондриальной патологией возрастает, хотя во многом это объясняется улучшением диагностики.

Неврологическими причинами отчасти обусловлены состояния пищевой непереносимости. К наиболее значимым и опасным из них относятся целиакия, или непереносимость глютена (белка некоторых злаковых), и лактазная недостаточность, или непереносимость лактозы (основного углевода молока). Если в странах Северной Европы и Скандинавии лактазная недостаточность практически отсутствует, то в Средней Европе и России ее частота достигает 15–30%. Детей с таким диагнозом приходится

переводить на соевое питание и другие безлактозные заменители грудного молока. Список пищевой непереносимости, ассоциированной с поражением нервной системы, можно продолжать.

Наконец, значимое влияние на детей оказывают средовые воздействия, вызывая невротические реакции, стрессы, пограничные состояния, травмы ЦНС и др. Травмы – и спортивные, и бытовые – довольно часто ведут к тем или иным неврологическим нарушениям. Отрадно, что в последнее время уменьшилось число детей, поступающих в наш Центр с боевыми травмами из так называемых горячих точек. К средовым воздействиям следует также отнести влияние алкоголя, наркотиков, ингаляций клея и различных красителей, отравления свинцом и другими тяжелыми металлами. К сожалению, в России, в отличие от целого ряда других государств, не запрещено использовать краски, содержащие примеси свинца, а ведь последствия отравления свинцом у детей бывают весьма печальными.

– Какие существуют способы «борьбы» с психоневрологическими заболеваниями?

– Прежде всего – это широкое внедрение ранней диагностики неврологической патологии. В этой области нашей стране есть чем гордиться: у нас предусмотрен декретированный осмотр у невролога всех детей первого года жизни – в период между 1-м и 3-м месяцами, в 6 месяцев и в 1 год. К сожалению, фактически далеко не все дети проходят этот осмотр: в первую очередь это относится к тем жителям сельской местности, которые не всегда могут своевременно привезти ребенка на осмотр к неврологу в центральную районную поликлинику. В городских же условиях осмотр нередко превращается в формальность, поскольку неврологу порой приходится принимать до 40–50 детей в день. Для сравнения: я, например, за время консульта-

тивного приема могу осмотреть самое большее 8–10 детей. Подчеркну: при адекватно проведенном осмотре невролог может диагностировать заболевание у ребенка на самых ранних стадиях. В случае возникновения подозрения на наличие той или иной патологии используются объективные методы диагностики – нейросонография, электроэнцефалография (ЭЭГ) и др. Бесспорно, чем раньше удастся выявить болезнь и начать ее лечение, тем лучше будут результаты.

– Эта закономерность действует и в отношении тех детей, чьи болезни обусловлены генетическими причинами?

– Безусловно. Например, дети с синдромом Дауна начинают ходить очень поздно, в лучшем случае – в 3–4 года. У меня был пациент с синдромом Дауна, отягощенным пороком сердца. Благодаря своевременно поставленному диагнозу и адекватному лечению нам совместно с его родителями удалось добиться того, что ребенок начал самостоятельно ходить в год с небольшим. Следует признать: в России трисомия по 21-й хромосоме, или синдром Дауна, – это почти приговор. В действительности, если заниматься этими больными с грудного возраста, их вполне можно адаптировать к нормальной жизни.

Врожденная гидроцефалия – еще одна болезнь, тяжелые последствия которой современная медицина способна уменьшить в случае раннего выявления. В нашей стране это заболевание часто называют «синдромом повышенного внутричерепного давления», хотя это неверно. Если при врожденной гидроцефалии не начать своевременного лечения, избыточно вырабатываемая спинномозговая жидкость (СМЖ) слой за слоем будет «съедать» вещество головного мозга. А при своевременном лечении мозг вполне можно сохранить. В зависимости от тяжести заболевания при врожденной гидроцефалии показаны либо ле-

недидиагностика



Тема номера: детская неврология

Именно нашей стране принадлежит пальма первенства по производству ноотропных лекарственных средств. Да и сама идея – «накормить» мозг нейрометаболитами и ноотропными веществами – безусловно, перспективна.

карственные препараты, подавляющие выработку СМЖ (ацетазоламид), либо нейрохирургическая операция, например, шунтирование – дренаж СМЖ из желудочковой системы мозга в различные локусы организма, вентрикулоцистерностомия (эндоскопическая перфорация) нижней части третьего желудочка и др.

Еще одно генетически обусловленное заболевание – синдром дефицита внимания и гиперактивности – является преимущественно болезнью школьников и подростков, ей страдают до 20% мальчиков в возрасте 10–12 лет, у девочек СДВГ встречается несколько реже. Данное заболевание часто недооценивают, поскольку оно не приводит к инвалидности, однако если не оказать помощь детям с СДВГ на раннем этапе его развития, в дальнейшем заболевание может привести к настолько выраженным изменениям в поведении, что потребуются вмешательство психиатра. С 2006 г. в нашей стране для лечения СДВГ стал применяться атомоксетин, в большинстве случаев этот препарат демонстрирует высокую эффективность.

– Какие тенденции можно выделить в фармакотерапии психоневрологических заболеваний у детей?

– В одних областях нейрофармакологии наблюдается настоящий прорыв, в других – своего рода «топтанье на месте». К достижениям можно отнести инновационные препараты, способные изменять течение рассеянного

склероза. Напомню: до середины 1990-х гг. таким больным, за исключением лечения обострений рассеянного склероза кортикостероидами, ничем не могли помочь. Сегодня при помощи препаратов интерферона-бета, человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения можно существенно замедлить прогрессирование болезни и у детей, и у взрослых. Теперь от дебюта рассеянного склероза до смерти пациента при правильном лечении может пройти примерно 40 лет. Пока в детской неврологии не применяются такие эффективные препараты для лечения рассеянного склероза, как глатирамера ацетат, кладрибин, финголимод, однако в будущем их использование у детей станет возможным. Добавлю: при рассеянном склерозе больным помогает отказ от мясоедения, а также применение препаратов витамина D. Пример «топтанья на месте» – ситуация с ноотропными препаратами в России и за рубежом. Именно нашей стране принадлежит пальма первенства по производству ноотропных лекарственных средств, но на зарубежных рынках отечественные препараты пока не вышли. Между тем нам есть чем гордиться. Например, отечественный Кортексин (нейропептидный биорегулятор ноотропного действия) успешно применяется в лечении заикания (логоневроз), энуреза, СДВГ, мигрени, инсульта, задержек психомоторного развития, эпилепсии, ДЦП и во многих других клинических ситуациях. Да и сама идея – «накормить» мозг нейрометаболитами и ноотропными веществами – безусловно, перспективна.

– В НИЦЗД РАМН проводятся исследования в области нейродиетологии – нового направления в нейронауке, нацеленного на профилактику и коррекцию нарушений нервной системы у детей...

– Нейродиетология находится на стыке нейронауки и диетологии, лекарственных и немедикаментозных методов терапии болезней

нервной системы и ассоциированных с ними состояний. В настоящее время насчитывается до 100 видов неврологической и соматоневрологической патологии, являющихся прямыми или условными «мишенями» нейродиетологии. Она особенно перспективна при лечении таких заболеваний, как фенилкетонурия, галактоземия (классическая и варианты формы), лейциноз (болезнь мочи с запахом кленового сиропа), гомоцистинурия и др. Лечение болезней психоневрологической сферы диетологическими методами достигается путем обеспечения адекватного режима и лечебного рациона питания, применением витаминных препаратов, минеральных веществ, лекарственных растений и препаратов на их основе. Например, препарат Персен, изготовленный на основе натуральных экстрактов валерианы, Melissa и мяты перечной, применяется при повышенной нервной возбудимости, бессоннице, раздражительности, невротических расстройствах. Винпоцетин, полученный из алкалоида растения барвинка малого, используется для лечения психических и неврологических расстройств, при инсультах и постинсультных состояниях, черепно-мозговых травмах и др. Существуют и другие подобные препараты, созданные на основе натуральных или синтетических аналогов компонентов съедобных лекарственных растений.

ФГБУ «НИЦЗД» РАМН (директор – академик РАН и РАМН, профессор А.А. Баранов) – ведущее научное педиатрическое учреждение России. Здесь большое внимание уделяется психоневрологической патологии. В составе НИЦЗД есть отделение психоневрологии и психосоматической патологии, реабилитационный центр, консультативно-диагностический центр и другие клинические подразделения. В нашем многопрофильном научном и клиническом центре ежегодно проходят лечение десятки тысяч детей. *

Беседовал Иван Смирнов



Социальные проекты

«Уникальный детский киноклуб» собирает друзей

В Детской психоневрологической больнице № 18 г. Москвы состоялся кинопоказ, организованный в рамках проекта «Уникальный детский киноклуб». Этот творческий проект, реализуемый при поддержке компании UCSB Pharma, помогает детям с эпилепсией, проходящим лечение в стационаре, прикоснуться к миру искусства.

Эпилепсия – одно из основных заболеваний педиатрической психоневрологии. Положительное воздействие на течение болезни оказывает активная умственная деятельность ребенка, способная предотвращать возникновение приступов, которые обычно развиваются в период пассивности и расслабленности. Именно поэтому время, которое дети проводят в больнице, по мнению организаторов «Уникального детского киноклуба», должно быть максимально насыщенным и интересным. В конце мая прямо в стенах больницы был проведен увлекательный киносеанс. Маленькие пациенты с родителями и друзьями посмотрели мультфильм «Рататуй» и вместе с его героями убедились в том, что главное в жизни – не падать духом

и настойчиво стремиться к своей цели. По окончании киносеанса прошла фотосессия, во время которой дети смогли примерить на себя образ одного из персонажей мультфильма. А чтобы у ребят всегда была возможность посмотреть хороший фильм, кинотека больницы была пополнена обширной коллекцией DVD-дисков. В нее вошли лучшие картины, созданные для детей режиссерами разных стран. Описания фильмов, сгруппированных по возрастной категории, выпущены в виде красочной брошюры, разработанной совместно со специалистами Московской международной киношколы. «Арт-терапия – одно из самых современных и актуальных направлений восстановительного лечения детей с ограниченными возможно-



стями. Наша страна сейчас делает первые шаги в области интеграции детей с хроническими болезнями нервной системы в искусство, – отметила директор научно-практического центра детской психоневрологии, д.м.н., профессор Т.Т. БАТЫШЕВА. – Кинематограф, особенно мультипликация, – самый близкий, интересный и желанный вид творчества для детей. Возможность поучаствовать в процессе создания сказки – это мечта любого ребенка, тем более больного. Данный проект сделал эту мечту реальностью. Современное общество стремится создать безбарьерную среду для людей с ограниченными возможностями, и такие проекты – лучший инструмент для уничтожения барьеров между людьми».

Источник: «ПР-Премьер»

Evrika.ru⁺

профессиональная
социальная сеть
для врачей

Мы говорим с врачами на одном языке



Зарегистрировавшись на Evrika.ru, Вы получаете:

- доступ к уникальной информации на ежедневной основе;
- бесплатную подписку на обзоры отечественной и зарубежной медицинской прессы и профессиональной литературы;
- бесплатную подписку на обзоры ярких материалов западной прессы;
- возможность коммуникации с лидерами мнений (просмотреть материалы, задать вопросы);
- on-line справочник лекарственных препаратов — более 75000 наименований;
- обзор ведущих конференций, а также просмотр on-line трансляций;
- возможность оставить заявку на подбор материалов на любую интересующую вас тему.

медиафорум



ФГБУ «Научный
центр здоровья
детей» РАМН

Эволюция лечения эпилепсии: от карбамазепина к окскарбазепину

К.м.н. О.В. ГЛОБА, д.м.н., проф. Л.М. КУЗЕНКОВА,
д.м.н., проф. В.М. СТУДЕНИКИН

В статье представлена современная концепция антиэпилептической терапии в педиатрической практике. На примере окскарбазепина показаны преимущества так называемых новых антиэпилептических препаратов (АЭП) в лечении эпилепсии у детей по сравнению со стандартной терапией противосудорожными препаратами. Оригинальный препарат окскарбазепин (Трилептал®, «Новартис», Швейцария) характеризуется высокой эффективностью и безопасностью и может быть рекомендован как в лечении парциальных эпилепсий с недавним началом (дебютом), так и при рефрактерных формах парциальной эпилепсии у детей начиная с возраста 1 месяц, а также при генерализованных тонико-клонических приступах с 2 лет.

Введение

Около 50 млн людей во всем мире страдают эпилепсией. Чаще всего (у 60% пациентов) встречаются фокальные (парциальные) формы заболевания. Эпилепсия – самое распространенное заболевание

среди хронических пароксизмальных нарушений церебральных функций в педиатрической практике [1].

Эпилепсия – гетерогенная группа хронических заболеваний, характеризующихся повторными эпизо-

дами неконтролируемой нейронной активности, что проявляется периодическими, внезапно возникающими эпилептическими приступами разного характера. Целью лечения эпилепсии является полное купирование эпилептических приступов и предотвращение их развития, при невозможности полного купирования – снижение частоты количества приступов и улучшение качества жизни пациентов.

Медикаментозная терапия эпилепсии у пациентов всех возрастов регламентирована международными стандартами и клиническими рекомендациями, разработанными в соответствии с принципами доказательной медицины (англ. evidence-based medicine, EBM). Тем не менее в реальной клинической практике терапевтический ответ на применение того или иного антиэпилептического препарата (АЭП), а также уровень его концентрации в сыворотке



крови могут сильно варьировать у разных пациентов. В этой связи именно понимание механизмов действия АЭП и других препаратов позволяет врачу добиваться максимального эффекта в терапии неврологических заболеваний, особенно у детей. Однако, несмотря на оптимизацию применения современных АЭП, более чем у 30% пациентов с эпилепсией не удается достичь ремиссии на фоне терапии АЭП [2, 3].

Классификация АЭП

Все противоэпилептические средства можно разделить на следующие условные группы:

- старые противоэпилептические препараты (фенобарбитал, фенитоин);
- базовые АЭП (карбамазепин, вальпроевая кислота и ее производные);
- промежуточные препараты (сукцинимиды, бензодиазепины);
- новые АЭП.

Среди новых АЭП представлены как абсолютно новые химические структуры (ламотриджин, топирамат, зонисамид и др.), так и производные уже применяющихся в клинической практике препаратов: окскарбазепин (второе поколение карбамазепина), леветирацетам (второе поколение пирацетама) и др. Создание второго поколения АЭП было нацелено на расширение спектра действия лекарственного средства (ЛС), повышение его эффективности, безопасности, переносимости и улучшение фармакокинетического профиля [4]. В этой связи актуальным представляется рассмотреть вопрос терапии эпилепсии новыми АЭП на примере препарата второго поколения окскарбазепина (Трилептал®).

Принципы фармакотерапии эпилепсии у детей

Выбор тактики терапии эпилепсии в педиатрической практике представляет довольно сложную задачу по причине большого числа синдромов детского возраста, а также высокой вариабельности фармакокинетики и фармакодинамики АЭП, что обус-

ловлено возрастными особенностями детского организма. Тем не менее неврологи и эпилептологи придерживаются определенных принципов лечения заболевания.

Одним из основных принципов терапии эпилепсии является инициация лечения в виде монотерапии препаратом первого ряда. Только в тех случаях, когда на фоне применения максимально допустимой дозы препарата первой линии в режиме монотерапии не отмечается положительного эффекта, осуществляется переход на препарат второго ряда.

Если монотерапия альтернативным препаратом оказывается неэффективной, подбирается комбинация из двух, в крайнем случае трех, лекарственных средств. При этом обычно комбинируют АЭП с различными механизмами действия и фармакодинамикой.

Рекомендации по применению АЭП, представленные различными экспертными группами, существенно различаются. В рекомендациях Управления по контролю качества продуктов и лекарственных средств США (FDA) содержатся указания на инициализацию терапии эпилепсии фенобарбиталом, фенитоином, карбамазепином, топираматом [5]. В детской неврологии рекомендуется начинать терапию фокальных приступов с вторичной генерализацией с карбамазепина или окскарбазепина. Так, в соответствии с рекомендациями Международной лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE) у детей наиболее целесообразным считается назначение окскарбазепина в качестве начальной терапии впервые выявленных или ранее не леченных фокальных судорог с или без вторичной генерализации (уровень доказательности А). Показана эффективность окскарбазепина у детей и подростков в монотерапии фокальной эпилепсии, а также снижение частоты эпилептических приступов у детей с неконтролируемой эпилепсией по сравнению с исходным уровнем на 42–45% при фокальных простых и сложных и на 78% при вторично-генерализованных приступах [6, 7].

Преимущество окскарбазепина перед карбамазепином (препаратом первого поколения) заключается в отсутствии токсичных метаболитов (эпоксида). Этим обстоятельством объясняется и лучшая переносимость окскарбазепина по сравнению с его предшественником.

По данным М.М. Guerreiro и соавт. (1997), в монотерапии окскарбазепином полный контроль эпилептических приступов при фокальных эпилепсиях был достигнут у 60% пациентов [8].

В соответствии с рекомендациями Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE, 2012) окскарбазепин является препаратом первого ряда при генерализованных тонико-клонических судорогах (наряду с карбамазепином, ламотриджином и вальпроевой кислотой), при фокальных судорогах (наряду с карбамазепином, ламотриджином, леветирацетамом и вальпроевой кислотой), а также при эпилепсиях с генерализованными тонико-клоническими судорогами [9].

При подборе оптимальной дозы АЭП необходимо учитывать возрастные особенности пациентов: у больных педиатрического возраста (0–18 лет) наблюдается прямая корреляция фактического возраста ребенка с фармакокинетикой препарата. В частности, у новорожденных и детей первых лет жизни отмечается увеличение объема распределения АЭП. У детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет период полувыведения большинства АЭП снижен. Имея в виду содержание уровня белка в сыворотке крови, у новорожденных и младенцев для достижения в плазме концентрации препарата, аналогичной таковой у совершеннолетних пациентов, может потребоваться увеличение дозы



АЭП, характеризующихся высокой связываемостью с белками (фенобарбитал, вальпроевая кислота) [10].

Кроме того, необходимо учитывать пути элиминации АЭП из организма (почечный или с задерживанием печеночных ферментов). Это важно в том числе и потому, что уровень почечной фильтрации в различных возрастных периодах характеризуется различной активностью. Так, в периоде новорожденности ренальный кровоток, клубочковая фильтрация и тубулярная экскреция составляют порядка 25–30% от соответствующих показателей у совершеннолетних индивидов, а после 6-месячного возраста они достигают уровня 50–70% от таковых у взрослых, что требует изменения дозы используемых АЭП [11–14].

Определенное значение в детской неврологии имеет фактор половой принадлежности пациента, страдающего эпилепсией. Так, для девочки-подростка желательнее по возможности выбрать препарат, обладающий минимальной тератогенностью.

Важным фактором, влияющим на выбор антиэпилептической терапии, является наличие у пациента коморбидных состояний. В ряде случаев в зависимости от путей метаболизма и элиминации

АЭП приходится снижать дозы препаратов у детей, страдающих почечной и/или печеночной недостаточностью, а также при наличии гипоальбуминемии (редукция дозы производится, в первую очередь, в отношении препаратов, имеющих высокую связываемость с белками).

Необходимым условием безопасного лечения эпилепсии является учет путей метаболизма и взаимодействия АЭП. Биотрансформация лекарственных препаратов происходит в кишечнике и в печени при участии группы ферментов цитохрома P450 [15]. Продукты метаболизма АЭП могут как активизировать ферментативную систему цитохрома P450, так и, наоборот, ее угнетать. В результате ускорения биотрансформации другого ЛС терапевтический эффект препарата может оказаться недостаточным. Замедление биотрансформации ЛС способствует накоплению активных метаболитов в организме пациента и может вызвать нежелательное токсическое воздействие.

Как известно, к числу индукторов ферментов относятся карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал. Эти препараты индуцируют микросомальные ферменты печени и интенсифицируют биотрансформацию, в том числе собственную.

Некоторые АЭП (фенитоин, вальпроевая кислота, карбамазепин) практически полностью связываются с белками крови. По этой причине другие лекарственные средства, включая противосудорожные, могут их вытеснять из этой связи и повышать свободную концентрацию в плазме крови.

Большинство АЭП обладают множественными путями метаболизма. Так, для вальпроевой кислоты характерны цитохром-P450-опосредованный и уридин-глюкуронилтрансферазный (UGT) пути метаболизма. Именно поэтому новорожденные, дети грудного, раннего и дошкольного возраста, а также младшие школьники, получающие лечение вальпроатами, нуждаются в дозах препарата, на 25–50% превышающих таковые у взрослых [16, 17].

Терапия эпилепсии у детей окскарбазепином

Окскарбазепин – кетодериват карбамазепина, который быстро и почти полностью метаболизируется в 10,11-дигидро-10-гидроксикарбазепин [18, 19]. Фармакологические свойства окскарбазепина определяются именно этим 10-моногидрокси-производным (МГП) [20, 21].

В отличие от карбамазепина, окскарбазепин не проходит через индуцируемый CYP3A4-опосредованный каскад оксидантного метаболизма. Наличие у окскарбазепина низкого уровня CYP-опосредованного метаболизма определяет его незначительное участие в реакциях лекарственного взаимодействия, следовательно, препарат не стимулирует аутоиндукцию. У окскарбазепина имеется низкий процент связывания с белками плазмы.

Таким образом, преимущество окскарбазепина перед карбамазепином (препаратом первого поколения) заключается в отсутствии токсичных метаболитов (эпоксида). Этим обстоятельством объясняется и лучшая переносимость окскарбазепина по сравнению с его предшественником.

NB

Трилептал® (окскарбазепин)

Оригинальный препарат окскарбазепин представлен в Российской Федерации под торговым названием Трилептал («Новартис», Швейцария). Трилептал выпускается в форме таблеток, покрытых оболочкой, – по 150 и 600 мг, а также суспензии для приема внутрь – 60 мг/мл.

Окскарбазепин может использоваться в виде монотерапии и в составе дополнительной терапии эпилепсии. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 8–10 мг/кг/сут (в 2 приема), а средняя – 30 мг/кг/сут. Спектр показаний к применению окскарбазепина (в соответствии с инструкцией по применению препарата) включает лечение фокальных приступов с вторичной генерализацией или без нее, а также первично-генерализованных тонико-клонических приступов.



Оскарбазепин обладает линейной фармакокинетикой, что обуславливает прогнозируемый уровень препарата в плазме и позволяет отказаться от регулярного определения концентрации (фармакомониторинга). Оскарбазепин не является аутоиндуктором, а значит, не требуется коррекция дозы этого АЭП с течением времени (в отличие от карбамазепина). Оскарбазепин характеризуется длительным периодом полувыведения, что предполагает возможность двукратного приема препарата в течение суток.

Учитывая терапевтический спектр применения препаратов карбамазепинового ряда (карбамазепина и окскарбазепина), относящихся к числу одних из наиболее широко применяемых АЭП в лечении фокальных форм эпилепсии, необходимо рассмотреть преимущества и недостатки этих препаратов в сравнительной характеристике, основываясь на данных доказательной медицины.

По мнению A.W. Wamil и соавт. (1994), различия в механизмах действия могут объяснить разницу в контроле эпилептических приступов на фоне применения окскарбазепина [22].

Основной вклад в противосудорожное действие карбамазепина вносит блокада потенциалзависимых натриевых каналов [23]. Карбамазепин также взаимодействует с другими каналами и рецепторами, включая ГАМК-рецепторы, K^+ -каналы, L-типы «высокопороговых» Ca^{2+} -каналов и аденозинсвязывающие сайты в головном мозге [24–26]. Оскарбазепин модулирует N- и P-типы Ca^{2+} -каналов, чем можно объяснить его ингибирующее действие на высвобождение нейротрансмиттеров [27]. A.F. Ambrosio и соавт. (1999) указывали, что карбамазепин не влияет на данные каналы [28].

Ранее не было отмечено значительных взаимодействий окскарбазепина с нейромедиаторами мозга или связывания с их рецепторами. В работе С.Р. Болдыревой и А.Ю. Ермакова (2010) показано,

что эффективность карбамазепина при фокальных приступах у детей в возрасте до 1 года может быть недостаточно высокой [29]. Это обстоятельство подтверждает описанные ранее экспериментально-патогенетические данные, связанные с механизмом действия препарата и особенностями развития нейрональных рецепторов у детей. В этой связи отметим: окскарбазепин, механизм действия которого отличается от такового карбамазепина, рекомендован к применению у детей с возраста 1 месяца и является эффективным препаратом в этой возрастной категории.

В исследованиях, выполненных F. Donati и соавт. (2007), при сравнительном анализе действия, оказываемого окскарбазепином, карбамазепином или вальпроевой кислотой на когнитивные функции, было установлено: у детей и подростков с вновь диагностированной эпилепсией на фоне лечения окскарбазепином в течение 6 месяцев по сравнению со стандартной терапией противосудорожными препаратами не зафиксировано различий в исследуемых параметрах интеллекта и когнитивных функций [30].

Как указывают различные исследователи, препарат окскарбазепин хорошо переносится. Наиболее частыми побочными эффектами при терапии окскарбазепином были слабость и головная боль [30]. Применение окскарбазепина не приводило к развитию каких-либо серьезных нежелательных явлений и патологических изменениям параметров, отражающих функцию печени и почек [31].

Немаловажно, что окскарбазепин характеризуется положительным влиянием на когнитивную сферу больных, оказывая умеренное психостимулирующее действие. Этот аспект приобретает особое значение в свете концепции, поддерживаемой A.P. Aldenkamp и соавт. (2001, 2004, 2005), S.G. Uijl и соавт. (2009), J. Taylor и соавт. (2010) и другими эпилептологами, согласно которой лечение эпилепсии

не может считаться адекватным, если оно нацелено исключительно на элиминацию или уменьшение числа эпилептических приступов и при этом игнорирует когнитивные аспекты болезни [32–38].

Заключение

Таким образом, окскарбазепин (Трилептал®) прочно занял свое место в лечении эпилепсии у детей и совершеннолетних пациентов, став ценным дополнением широкого спектра антиэпилептических лекарственных средств. Об этом свидетельствуют публикации зарубежных и российских специалистов [39–44]. В частности, в систематических обзорах H. Sconato и соавт. (2009) отмечают роль окскарбазепина в лечении фармако-резистентных форм эпилепсии [1]. В публикациях J.A. French и соавт. (2004), представляющих доклады подкомитета по стандартам качества, а также подкомитета по лекарственным средствам и технологии их оценки Американской академии неврологии (AAN) и Американского общества эпилепсии (AES), подчеркивается роль окскарбазепина как в лечении эпилепсии с недавним началом (дебютом), так и при рефрактерных (резистентных) формах эпилепсии [45, 46].

Применение этого нового АЭП позволяет не только добиться эффективного контроля над эпилептическими приступами, но и существенно улучшить качество жизни пациентов (в связи с хорошей переносимостью и малым числом побочных эффектов) [47–50].

Знание принципов терапии эпилепсии, а также свойств препаратов, рекомендуемых при той или иной форме эпилепсии и различных типах приступов, механизмов действия и путей метаболизма препаратов, учет возможных нежелательных явлений и индивидуальных особенностей пациента – все это в совокупности позволяет оптимизировать лечение эпилепсии в детском возрасте и добиться максимального терапевтического эффекта. ✪

недидакция



Альтернативные и дополнительные методы фармакотерапии эпилепсии

Д.м.н., проф. В.М. СТУДЕНИКИН, С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА,
к.м.н. Н.Г. ЗВОНКОВА, к.м.н. В.И. ШЕЛКОВСКИЙ,
д.м.н., проф. Л.М. КУЗЕНКОВА, к.м.н. Л.А. ПАК

*Статья посвящена альтернативным методам лечения
фармакорезистентных форм эпилепсии у детей.*

*Подробно рассмотрены принципы использования в терапии этой
церебральной патологии гормонов, нейропептидного биорегулятора,
человеческих иммуноглобулинов, противовирусных препаратов,
витаминов, минералов и метаболических средств.*

Фармакорезистентность к традиционным и новым антиэпилептическим препаратам (АЭП), которая встречается примерно у 30% детей, страдающих эпилепсией, а также значительное число побочных эффектов, сопряженных с применением АЭП, обуславливают необходимость разработки и использования тех или иных дополнительных методов терапии этого заболевания [1–7].

Помимо диетотерапии (кетогенные, олигоантигенные диеты, диета Аткинса), вагальной стимуляции, нейрохирургической

коррекции (фокальная резекция/лобэктомия, субпиальная трансекция/топэктомия, гемисферэктомия, каллозотомия), метода биологической обратной связи (БОС), а также акупунктуры, в терапии эпилепсии применяются лекарственные средства, не относящиеся к числу АЭП [7]. Для альтернативного фармакологического лечения некоторых видов эпилепсии применяются синтетический аналог адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортикостероиды и другие гормоны, нейропептидный биорегулятор Кортексин, человеческие имму-

ноглобулины для внутривенного введения, противовирусные средства (ацикловир, ганцикловир), левокарнитин (L-карнитин), таурин, диметилглицин, витаминные и минеральные препараты.

Гормональная терапия эпилепсии

Несмотря на отсутствие четкого подтверждения аутоиммунного происхождения болезни, АКТГ и стероидные гормоны получили широкое распространение в терапии отдельных рефрактерных видов эпилепсии (синдром Веста, синдром Леннокса – Гасто, синдром Ландау – Клеффнера, тяжелая миоклонус-эпилепсия младенческого возраста и др.) [7, 8].

Тетракозактид (синтетический аналог АКТГ)

Этот синтетический полипептид со свойствами эндогенного АКТГ является одним из препаратов выбора при лечении инфантильных спазмов (синдром Веста), а также применяется в терапии синдрома



Отахары, синдрома Леннокса – Гасто, синдрома Ландау – Клеффнера и ESES (эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом во время медленного сна) [9].

R. Klein и S. Livingston (1950) впервые продемонстрировали антиконвульсантное действие АКТГ у пациентов с эпилепсией. Тетракозактид обладает противовоспалительным, противоаллергическим и иммуносупрессивным действием; оказывает влияние на метаболизм жиров, углеводов и белков, на минеральный обмен и т.д.

В 1958 г. АКТГ начали применять в лечении инфантильных спазмов. Впоследствии препарат использовался в терапии криптогенных и симптоматических приступов [10], причем эффективность тетракозактида при криптогенных формах синдрома Веста выше, чем при симптоматических. В неврологии используется исключительно парентеральное введение тетракозактида.

В целом синтетический гормон АКТГ в лечении инфантильных спазмов считается более эффективным, чем оральные стероидные гормоны, но обладает большим числом и выраженностью побочных реакций. Однако, по мнению ряда авторов, при синдроме Веста применение высоких доз преднизолона (оральный прием 40–60 мг/сут) является «эффективной и менее дорогостоящей альтернативой АКТГ» [7].

Преднизолон

Основной представитель стероидных гормонов, используемый в терапии предположительно «аутоиммунных» эпилепсий, – преднизолон. Показания к пероральному применению преднизолона соответствуют таковым для тетракозактида: синдром Отахары, синдром Веста, синдром Леннокса – Гасто, синдром Ландау – Клеффнера, ESES [8].

Стероидные гормоны составляют одну из основных групп иммуносупрессоров с хорошо изученным механизмом действия. Иммунный статус организма в значительной мере определяется

уровнем стероидных гормонов, регулирующих функциональную активность всех звеньев иммунитета.

Клиническая эффективность преднизолона определяется его противовоспалительным и иммуносупрессивными свойствами, среди которых следует особо выделить следующие:

- снижение выраженности локального отека тканей в очаге воспаления;
- угнетение продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6) и активности экспрессии молекул представления антигена HLA класса II и молекул адгезии на эндотелиальных клетках и лимфоцитах;
- индукция апоптоза активированных лимфоцитов, приводящая к элиминации патогенного клона эффекторных клеток, уменьшению хелперной активности и выраженности клеточных эффекторных реакций;
- стабилизация проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Преднизолон ингибирует лимфоцитарно-лейкоцитарную пролиферацию, миграцию и цитотаксис. Препарат назначают в дозе до 3 мг/кг/сут. Следует помнить, что стероидные гормоны способны подавлять инфантильные спазмы у 50–60% пациентов, но при других видах эпилепсии их эффективность менее убедительна [8].

Другие гормоны

Известен опыт применения в лечении эпилепсии натурального и синтетического прогестерона. R. Mattson и соавт. (1984) описали эффективность синтетической формы прогестерона – медроксипрогестерона (Depo-Provera) – у женщин с катамениальной эпилепсией [11].

Существуют данные о применении в качестве антиэпилептического средства 3-альфа-5-альфа-Р-метаболитов прогестерона. В наблюдениях С. Munari и соавт. (1979) показана эффективность одного из этих метаболитов (анестетик Альтезин), который ку-

пировал эпилептический статус, рефрактерный к барбитуратам и бензодиазепинам [12].

В настоящее время разработана группа нейроактивных стероидов с антиэпилептической направленностью. Одним из них является 3-альфа-5-альфа-Р-подобная субстанция ганаксолон, его антиконвульсантные свойства подробно описали R.B. Carter и соавт. (1997) [13]. Ганаксолон может найти применение в альтернативной терапии парциальных (фокальных) приступов и инфантильных спазмов, поскольку не вызывает выраженных побочных реакций, свойственных АКТГ или преднизолону.

J.F. Kerrigan и соавт. (2000) предположили, что ганаксолон может применяться в терапии фармакорезистентных инфантильных спазмов; V.A. Pieribone и соавт. (2007), V. Nohria и E. Giller (2007) высоко оценили потенциальную роль этого нейростероида в лечении рефрактерных форм эпилепсии у детей и подростков [14–16]. Несмотря на оптимизм в отношении перспектив применения нейроактивных стероидов в лечении некоторых фармакорезистентных форм эпилепсии, высказываются опасения, что долговременная терапия прогестероном/3-альфа-5-альфа-Р-субстанциями может сопровождаться выраженными побочными эффектами, свойственными агонистам ГАМК-А-рецепторов (в частности, развитием толерантности, симптомами отмены и т.д.).

Нейропептидный биорегулятор Кортексин

В неврологической практике Кортексин используется в качестве средства дополнительной терапии эпилепсии в составе комплексного лечения. Поскольку Кортексин не вызывает индукцию или агрегацию эпилептических приступов, он может применяться практически при всех известных формах заболевания.

Предполагается, что нейропептидный биорегулятор Кортексин обладает противосудорожным и антиэпилептическим действием.

медиа



Возможности использования при эпилепсии этого высокоочищенного деривата ядерных белков низкомолекулярных соединений мозга животных неоднократно описывались в отечественных литературных источниках в 2000-х гг. [17–30]. В России применение Кортексина приобрело массовый характер, препарат вошел в схемы лечения всех форм эпилепсии. Различные аспекты применения Кортексина в эпилептологии суммированы в нашем недавнем обзоре литературы [31]. В настоящее время рассматриваются следующие возможности использования Кортексина при эпилепсии:

- комплексная терапия эпилепсии (в сочетании с АЭП);
- коррекция когнитивных нарушений при эпилепсии;
- лечение синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) в сочетании с эпилепсией;
- профилактическое лечение эпилепсии (на доклиническом этапе эпилептогенеза);
- нейропротекторная терапия при инсультах (профилактика и лечение постинсультной эпилепсии);
- нейромодулирующее лечение при аутоиммунных формах эпилепсии;
- другие клинические ситуации [31].

Человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения

Препараты человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения применяются при некоторых видах эпилепсии (синдром Веста, синдром Леннокса – Гасто, синдром Ландау – Клеффнера, тяжелая миоклонус-эпилепсия и др.), однако механизм противоэпилептического действия этих лекарственных средств пока не изучен [32, 33]. Руководство Европейской федерации неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies, EFNS) по использованию внутривенных иммуноглобулинов в лечении неврологических заболеваний предусматривает возможность применения этих препаратов в

терапии вышеперечисленных форм эпилепсии, а также фармакорезистентных разновидностей этой группы болезней, дебютирующих в детском возрасте и характеризующихся прогрессирующей неврологической дисфункцией [34]. Так, A.D. Billiau и соавт. (2007) применяли человеческий иммуноглобулин у детей со следующими рефрактерными формами эпилепсии: синдромом Веста, синдромом Леннокса – Гасто, эпилепсией с приступами grand mal при пробуждении, атипичной доброкачественной парциальной (фокальной) эпилепсией, синдромом множественных независимых пик-очагов, миоклонически-астатической эпилепсией, миоклонической абсансной эпилепсией и ювенильной миоклонус-эпилепсией, синдромом Расмуссена (в последнем случае без успеха) [35].

Экспериментальные данные свидетельствуют: эпилептические приступы могут индуцироваться нейрональными антителами, поэтому принцип лечения эпилепсии человеческими иммуноглобулинами для внутривенного введения основан на их влиянии на иммунный статус пациентов. Донорские иммуноглобулины содержат антитела, направленные против различных аутоантител, что теоретически может «отключить» предполагаемую продукцию нейрональных аутоантител. Как и стероидные гормоны, иммуноглобулины способны оказывать неспецифическое иммунное действие, приводя к снижению частоты приступов [36].

По мнению П.А. Темина и соавт. (1997), проблема причинно-следственной связи между эпилепсией и иммунологическими нарушениями исключительно важна, а эффективность терапии резистентных форм эпилепсии у детей высокими дозами человеческих иммуноглобулинов не подлежит сомнению [37]. Тем не менее быстрый ответ, отмечаемый у некоторых пациентов с эпилепсией при внутривенном введении высоких доз человеческих иммуноглобулинов, позволяет предположить, что

этот метод терапии оказывает прямое антиэпилептическое действие, частично не зависящее от какого-либо влияния на иммунный статус. Указывается на необходимость проведения контролируемых исследований по применению человеческого иммуноглобулина для внутривенного введения, при этом подчеркивается целесообразность систематического мониторинга иммунологических маркеров у пациентов с эпилепсией для более точного определения показаний к применению и оптимальных режимов назначения этих лекарственных средств.

Z. Serati Shirazi и S. Inaloo (2008) успешно применяли внутривенный иммуноглобулин в лечении токсического эпидермолиза, индуцированного приемом ламотриджина; ранее о подобном опыте сообщали испанские исследователи С. Mayorga и соавт. (2003) [38, 39].

Антивирусные препараты

Противовирусные средства предназначены для лечения отдельных случаев энцефалита Расмуссена [40–42]. Предусмотрено применение (выборочно) двух лекарственных препаратов, обладающих антивирусным действием, – ацикловира и ганцикловира.

Ацикловир

Этот противовирусный препарат особенно эффективен в отношении вируса простого герпеса (ВПГ). Ацикловир является аналогом пуринового нуклеозида дезоксигуанидина, нормального компонента ДНК. В детской неврологии применяется перорально и внутривенно.

В литературе описан положительный опыт применения противовирусных препаратов при герпес-ассоциированных нейроинфекциях. В.И. Шелковский и соавт. (2002, 2003, 2004) сообщают об эффективности применения ацикловира при синдроме Расмуссена [43–45]. Данные о положительной роли ацикловира в терапии судорожных проявлений энцефалита, вызванного ВПГ, представлены N. McGrath и соавт.



(1997), а также в более поздней публикации W.B. Hsieh и соавт. (2007) [46, 47].

Описаны случаи эффективно-го применения ацикловира при бессудорожном эпилептическом статусе в результате герпетического энцефалита. J.L. Bonkowsky и соавт. (2006) считают обязательным назначение ацикловира детям с инфантильными спазмами, получающим терапию кортикостероидом (АКТГ) и имеющим анамnestические указания на текущее или предшествующее инфантильное ВПГ [48].

Ганцикловир

По архитектонике ганцикловир близок к ацикловиру. Применяется не только при лечении герпетической инфекции, но и при цитомегалии (ЦМВ) и инфекциях, вызванных вирусом Эпштейна – Барр. Основным показанием к использованию препарата является синдром Расмуссена, в ряде случаев достаточно лишь подозрения на его наличие.

В литературных источниках содержатся немногочисленные данные об использовании антивирусных лекарственных средств при синдроме Расмуссена. Так, исходя из положения о роли ЦМВ в патогенезе этого заболевания, R.S. MacLachlan и соавт. (1996) успешно применяли ацикловир в лечении синдрома Расмуссена [49]. F. Paladin и соавт. (1998), а также H. Wiendl и соавт. (1999) рекомендуют использование ацикловира при энцефалите Расмуссена в качестве альтернативы человеческим иммуноглобулинам для внутривенного введения [50, 51]. D. Dunin-Wasowicz и соавт. (2007) сообщают об эффективности применения ганцикловира в составе комплексного лечения детей в возрасте 2–12 месяцев с инфантильными спазмами на фоне цитомегаловирусной инфекции; аналогичные данные приводят K. Voudris и соавт. (2004) [52, 53].

Витаминотерапия

Ранее неоднократно сообщалось о том, что различные витамины могут являться эффективным

средством контроля определенных типов судорог и профилактики некоторых побочных реакций, вызванных приемом АЭП.

Известно, что некоторые витамины (С, А, Е, В₆, фолиевая кислота) оказывают нейропротекторное действие, осуществляют регуляцию антиоксидантного баланса в центральной нервной системе (ЦНС) и характеризуются другими положительными свойствами, которые обуславливают их назначение при лечении пациентов с эпилепсией.

Пиридоксин

Одним из примеров очевидного терапевтического действия витаминов является применение витамина В₆ при «пиридоксинзависимости» (пиридоксинзависимые судороги). Первые упоминания об этом относятся к 1940-м гг. (работы J.T. Fox и G.M. Tullidge (1946) и др.) [54].

Витамин-В₆-зависимая эпилепсия – не единственное показание к назначению пиридоксина. Спектр пиридоксинзависимых припадков оказался несколько шире, чем предполагалось ранее. В этой связи необходимо пробное назначение витамина В₆ всем младенцам и детям раннего возраста с приступами, рефрактерными к традиционной терапии. Отмечается положительное влияние пиридоксина на когнитивные функции пациентов [55].

Витамин Е

В эритроцитах и плазме крови у детей, страдающих эпилепсией, концентрация токоферола обычно ниже, чем у здоровых индивидов (контроль) [56, 57]. На фоне политерапии отмечается более выраженное по сравнению с монотерапией снижение уровня витамина Е в крови.

В современной литературе зафиксирован опыт применения

NB

Основные свойства витаминов, используемых в комплексной терапии эпилепсии в различных клинических ситуациях*

- ✓ *Витамин А* – нейропротекторное действие, регуляция антиоксидантного баланса, антиэпилептогенный эффект.
- ✓ *Бета-каротин (провитамин А)* – антиэпилептогенное действие.
- ✓ *Витамин D* – профилактика/коррекция остеопенических побочных реакций АЭП, нейроиммуномодуляторные свойства.
- ✓ *Фолиевая кислота* – нейропротекторное действие, регуляция антиоксидантного баланса, модуляция когнитивных функций, коррекция приступов у младенцев с церебральной недостаточностью фолата.
- ✓ *Витамин С* – нейропротекторное действие, регуляция антиоксидантного баланса.
- ✓ *Витамин В₁* – коррекция когнитивных функций при эпилепсии.
- ✓ *Витамин В₆* – препарат выбора при пиридоксинзависимой эпилепсии, пробное средство при рефрактерных эпилепсиях у детей грудного и раннего возраста.
- ✓ *Витамин Е* – нейропротекторное действие, регуляция антиоксидантного баланса, средство дополнительной терапии эпилепсии, регулятор частоты эпилептических приступов.
- ✓ *Витамин В₁₂* – модуляция когнитивных функций.
- ✓ *Биотин* – средство для лечения биотинреспонсивных приступов при ряде «врожденных ошибок метаболизма», регулятор частоты эпилептических приступов.

* Источник [7, 70–72].



витамина Е (d-альфа-токоферола ацетат) при эпилепсии в дозах 250 и 400 МЕ/сут. Применение альфа-токоферола при эпилепсии в количестве 100 МЕ/сут не оказывало влияния на частоту приступов [58–60].

Хотя данные об эффективности витамина Е в лечении эпилепсии спорны, назначение токоферола сравнительно безопасно, поэтому в педиатрической практике рассматривается целесообразность эмпирического применения витамина Е в качестве средства дополнительной терапии, причем в большом количестве клинических ситуаций.

Тиамин (витамин В₁)

Дефицит витамина В₁ среди пациентов с эпилепсией составляет, по разным данным, от 25 до 31% [61]. Дотация тиамина в количестве 50 мг/сут в течение 6 месяцев приводит к улучшению показателей IQ при эпилепсии (вербальные и невербальные параметры) [62, 63]. Таким образом, тиамин следует рассматривать в качестве средства для коррекции/улучшения когнитивных функций при эпилепсии.

Биотин

По данным ряда авторов, у 74% больных эпилепсией уровень содержания биотина в сыворотке крови снижен. По-видимому, этот феномен объясняется ускорением катаболизма биотина под действием таких АЭП, как фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал. В дополнение к этому карбамазепин и примидон могут ингибировать всасывание биотина в кишечнике [7].

Коррекция недостаточности биотина может снижать частоту эпилептических приступов, поскольку биотинзависимые судороги отмечаются у некоторых пациентов с врожденными дефектами метаболизма этого витамина.

Витамин D

Рахитогенное действие таких антиконвульсантов, как фенобарбитал, диазепам и других, известно на протяжении многих лет. Дан-

ные исследований зарубежных авторов свидетельствуют о нарушениях метаболизма витамина D у пациентов с эпилепсией, получающих лечение препаратами карбамазепина и окскарбазепина. Ранее указывалось, что аналогичный побочный эффект свойственен вальпроатам. Предполагается, что дополнительное назначение витамина D в составе моно- и/или поливитаминовых препаратов позволит избежать или компенсировать проявления этого нежелательного феномена [64]. М.К. Drezner (2004) рекомендует профилактическое назначение витамина D в дозах до 2000 МЕ/сут всем пациентам при инициации антиэпилептической терапии в целях предотвращения остеопенических нарушений, указывая, что в дальнейшем для лечения АЭП-индуцированной остеопении и остеопороза могут потребоваться дозы витамина D 2000–4000 МЕ/сут, а при остеомалации – до 5000–15000 МЕ/сут [65].

Витамин А

В исследованиях М. Saayah и соавт. (2005) продемонстрировано и подтверждено в условиях эксперимента противосудорожное действие витамина А и его предшественника – бета-каротина, обусловленное геномными и негеномными механизмами [66].

Фолиевая кислота

У некоторых младенцев с церебральной недостаточностью фолата развиваются судорожные приступы [67]. Лечение этого синдрома предусматривает назначение активной формы фолиевой кислоты, проникающей в ЦНС через блок в гематоэнцефалическом барьере. Существуют данные, согласно которым лечение препаратами фолиевой кислоты в дозе 2,5–20 мг в 2 приема или 0,5–1,0 мг/кг/сут приводило к улучшению и даже к достижению полного контроля приступов в младенческом возрасте.

Таким образом, коррекция недостаточности фолиевой кислоты желательна. Однако большие

дозы этого витамина способны привести к снижению в крови уровня АЭП (фенитоина, фенобарбитала, карбамазепина), что приводит к ухудшению контроля приступов. В ряде случаев фолиевая кислота в высоких дозах оказывается эпилептогенным веществом [68].

L.N. Ranganathan и S. Ramaratnam (2005) опубликовали данные единственного систематического обзора исследований, в которых изучалось влияние витаминов на контроль эпилептических приступов, снижение побочных реакций АЭП, а также на улучшение качества жизни. В 9 (n = 331) из 15 цитируемых исследований изучалось влияние фолиевой кислоты на течение эпилепсии, но продемонстрировать ее положительное действие на основании улучшения таких параметров, как состояние десен, уровень интеллекта, поведение больных, содержание гемоглобина в крови и других показателей гемограммы, не удалось. Еще в одном исследовании (n = 72) было выявлено, что тиамин улучшает нейропсихологические функции у больных эпилепсией, а именно показатели скорости психомоторных реакций, визуальнo-пространственные способности, селективное внимание, а также вербальную способность к абстракции. В исследовании с участием 24 больных продемонстрировано значительное снижение частоты эпилептических приступов при использовании в комплексном лечении пациентов препаратов витамина Е (токоферола) по сравнению с группой плацебо (p = 0,00005) [69]. L.N. Ranganathan и S. Ramaratnam пришли к заключению, что надежных доказательств, указывающих на возможность рутинного применения витаминов при лечении пациентов с эпилепсией, «вследствие методологического дефицита и ограниченного числа индивидуальных исследований» не обнаружено. Однако была определена потенциальная роль дотации витамина D (кальциферола) в профилактике остеомалации



ции, витамина Е (токоферола) – в ингибиции эпилептических припадков, витамина В₁ (тиамина) – в улучшении когнитивных функций у больных, страдающих этим видом церебральной патологии [69].

Назначение поливитаминных препаратов детям с эпилепсией позволяет добиться ликвидации фоновой витаминной недостаточности (сезонной или индуцированной), что улучшает соматический и неврологический статусы этих больных. Не менее важным аспектом при лечении эпилепсии является коррекция дефицита когнитивных функций, что способствует улучшению прогноза заболевания и качества жизни пациентов.

L-карнитин

L-карнитин – аминокислота, необходимая для формирования белка и доставки эссенциальных жирных кислот в клетки. При использовании вальпроатов карнитин «вымывается» из организма. В частности, терапия с применением препаратов вальпроевой кислоты, особенно в режиме поллитерапии, способствует снижению концентраций общего и свободного карнитина, а также повышению в плазме крови содержания аммиака (проявление карнитиновой недостаточности). При использовании других антиэпилептических препаратов концентрации карнитина в крови обычно остаются в пределах нормы [73–75].

В конце 1990-х гг. детскими неврологами был достигнут консенсус, в соответствии с которым дотация L-карнитина показана пациентам с симптоматической вальпроат-ассоциированной гипераммониемией, множественными факторами риска реализации гепатотоксичности вальпроевой кислоты или поражения почек, при следовании кетогенным диетам на фоне низкого содержания карнитина в крови, а также в некоторых других клинических ситуациях [76]. Детям с эпилепсией рекомендуется ежедневный прием карнитина перорально в

дозе 100 мг/кг/сут, максимальная доза составляет 2 г/сут [77].

Таурин

Одним из важнейших антиоксидантов и иммунорегуляторов, необходимых для активации белых клеток крови и восстановления нарушенных неврологических функций, является таурин. Он действует в ЦНС в качестве модулятора мембранной возбудимости, ингибируя высвобождение других нейротрансмисмитеров и сдерживая выход кальция из митохондрий. Уровни таурина у пациентов с эпилепсией нередко бывают снижены. У некоторых больных эпилепсией концентрация таурина повышена в сыворотке крови, но снижена в мозговой ткани. Назначение таурина в таких ситуациях приводит к частичной коррекции приступов, а в ряде случаев – к значительному снижению числа эпилептических эпизодов [78, 79]. При эпилепсии известны случаи применения таурина в суточной дозе от 200 мг до 21 г. Предположительно, оптимальная доза таурина при лечении эпилепсии составляет порядка 100–500 мг/сут [7, 80].

Диметилглицин

Метаболит бетаина диметилглицин – мощный антиоксидант, обладающий способностью увеличивать оксигенацию тканей. В экспериментальных условиях была продемонстрирована его противосудорожная активность [81]. E.S. Roach и L. Carlin (1982) опубликовали данные, свидетельствующие о высокой эффективности диметилглицина при парциальных и генерализованных эпилептических приступах, что впоследствии не было достоверно подтверждено другими исследованиями [82, 83]. В связи с этим вопрос о применении диметилглицина при эпилепсии представляется спорным [84].

Использование отдельных минеральных веществ (магний, марганец)

Применительно к эпилептологии среди минеральных веществ осо-

бого внимания заслуживают магний (Mg) и марганец (Mn) [85, 86].

Магний

Выраженный дефицит Mg способен приводить к судорогам и/или повышать влияние факторов, индуцирующих судорожную активность. При обследовании 40 пациентов с эпилепсией grand mal концентрация Mg в крови и спинномозговой жидкости была достоверно ниже, чем в группе контроля. Более того, содержание Mg в крови и ликворе больных снижается по мере нарастания продолжительности и частоты приступов [87].

L. Steidl и соавт. (1987) указывают, что назначение Mg перорально в ряде случаев приводило к улучшению показателей ЭЭГ и снижению частоты приступов [88].

Дотация детям с эпилепсией Mg на уровне 200–600 мг/сут может считаться целесообразной, так как у большинства таких больных наблюдается дефицит магния.

Марганец

При эпилепсии содержание Mn в цельной крови оказывается на 20–41% ниже, чем у здоровых лиц [89, 90]. По данным некоторых авторов, дотация Mn помогает контролировать эпилептические приступы [91]. Так, в одном из клинических случаев, представленных P. Sampson (1977), дотация 20 мг Mn в сутки привела к значительному уменьшению числа припадков у 12-летнего пациента с эпилепсией, у которого до лечения отмечалось снижение уровня Mn в крови [92].

Заключение

Некоторые из описанных выше методов альтернативной фармакотерапии эпилепсии в настоящее время считаются признанными официальной медициной (в том числе доказательной), к другим отношение неоднозначное. Однако следует помнить, что полное игнорирование альтернативных методов лечения рефрактерных эпилепсий у детей фактически равнозначно отказу от проведения терапевтических мероприятий. ◉

неднмдм

Литература
→ С. 85–88



Пептидная нейропротекция в нейрофармакологии детского возраста: от коррекции задержек развития до острых нарушений мозгового кровообращения

Д.м.н., проф. В.М. СТУДЕНИКИН, к.м.н. Л.А. ПАК,
С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА, к.м.н. В.И. ШЕЛКОВСКИЙ, Н.Л. НЕЧАЕВА

Отечественный препарат Кортексин оказывает нейропротекторное, нейротрофическое, нейрометаболическое, ноотропное, антиоксидантное, иммунорегуляторное, антистрессорное, анксиолитическое действия, обладает способностью к коррекции когнитивных функций. Отсутствие возрастных ограничений и противопоказаний к применению позволяет широко использовать Кортексин в педиатрической практике, в том числе при перинатальных поражениях нервной системы, сопровождающихся задержкой двигательного, психического, эмоционального, речевого развития, а также при острых нарушениях мозгового кровообращения.

Отечественный ноотропный препарат Кортексин характеризуется доказанной способностью к цитопротекции на молекулярном уровне, что расширяет перспективы его применения в педиатрии и детской неврологии [1–8]. Немаловажно, что Кортексин – препарат, не имеющий возрастных ограничений к применению. Он может использоваться в лечении детей с первых дней жизни (ранний неонатальный период).

Нейропротекторные и другие свойства Кортексина

Помимо нейропротекторного действия, присущего Кортексину, среди основных фармакологиче-

ских свойств препарата следует выделить другие, не менее важные: нейротрофическое, нейрометаболическое, ноотропное, антиоксидантное, иммунорегуляторное, антистрессорное, анксиолитическое действия, а также способность к коррекции когнитивных функций. Все перечисленные свойства являются ценным и далеко не лишним дополнением к нейропротекции. Они обеспечиваются многокомпонентным составом препарата, в котором, кроме полипептидной составляющей, присутствуют аминокислоты (глицин, аспарагиновая кислота, треонин, серин, глутаминовая кислота, пролин, аланин, валин, изолейцин, ти-

розин, фенилаланин, гистидин, лизин, аргинин и др.), витамины (тиамин, рибофлавин, ниацин, ретинол, альфа-токоферол) и минеральные вещества (Cu, Fe, Ca, Mg, K, Na, S, P, Zn, Mb, Co, Mn, Se, Al, Li) [4, 7].

С тех пор как была сформулирована концепция нейропротекции, в современной нейрофармакологии не прекращается поиск эффективных средств указанного действия [9, 10]. На протяжении ряда лет мы неоднократно отмечали расширение числа показаний к применению Кортексина в неврологии и нейропедиатрии [3–8]. В связи с этим следует подчеркнуть, что Кортексин находит все более широкое применение в неврологии при различных нозологических формах патологии, в частности в лечении эпилепсии. Имеющийся опыт и основные представления о месте Кортексина в эпилептологии мы суммировали и представили в одной из недавних публикаций [11]. Ниже рассмотрим такие, на первый взгляд, различные нейропедиатрические области применения Кортексина, как нарушения развития и острые нарушения мозгового кровообращения у детей.



Применение Кортиксина для коррекции нарушений развития при ППНС

В основе нарушений психического, моторного, эмоционального и речевого развития у детей лежит преимущественно перинатально приобретенная патология нервной системы [12, 13].

Перинатальное поражение нервной системы (ППНС) – частое показание к назначению Кортиксина [2–8]. Примечательно, что этот пептидный биорегулятор оказывает положительное действие практически при всех синдромах ППНС в остром и восстановительном периодах [12, 13]. Т.М. Клименко и А.Н. Закревский (2009) подчеркивают роль Кортиксина в комплексной терапии детей с церебральной ишемией [14]. Г.В. Яцык и соавт. (2008) представили опыт применения этого нейропептидного биорегулятора в лечении детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС [15]. В доступной литературе есть данные, свидетельствующие об успешном использовании Кортиксина в ноотропной и нейропротекторной терапии новорожденных с натальной цервикальной травмой (шейно-спондилогенные поражения).

Среди исходов ППНС, сопровождающихся задержкой развития, целесообразно выделять ранние (к 12-месячному возрасту) и отдаленные (после 24–36-месячного возраста). Исходы ППНС могут варьировать в широких пределах: от полного выздоровления до летального (последний встречается редко). Такие исходы ППНС, как детский церебральный паралич (ДЦП), эпилепсия и гидроцефалия, нередко и являются нозологическими формами, заслуживающими отдельного внимания в плане протокольного лечения в соответствии с постулатами современной доказательной медицины. Однако в повседневной практике детских неврологов и педиатров чаще встречается пациенты, у которых вследствие ППНС отмечается задержка двигательного, психического (или психомоторного), а также эмоционального

и/или речевого развития [16]. При этих нарушениях роль Кортиксина в коррекции неврологического дефицита является общепризнанной.

Даже при отсутствии стойкой инвалидизации у этих детей могут отмечаться «специфические расстройства развития двигательных функций» (F82), «общие расстройства развития (интеллектуально-го)» (F84), «специфические расстройства развития речи» (F80), «специфические расстройства навыков чтения» (F81.0), «специфические расстройства навыков счета» (F81.2), «другие расстройства развития школьных навыков» (F81.8), «нарушения активности и внимания» (F90.0) и ряд других патологических состояний психоневрологической сферы (вся терминология представлена в соответствии с действующей в настоящее время Международной классификацией болезней 10-го пересмотра).

Именно отклонения в двигательном и психическом (а также эмоциональном) развитии, отмеченные в первые месяцы жизни, должны ориентировать детских врачей на скорейшее оказание таким пациентам медицинской помощи в полном объеме и достижение максимально возможного результата. Раннее начало лечения и реабилитации позволяет добиться прогностически более благоприятных исходов ППНС и приобретенных позднее поражений центральной нервной системы. Именно это обстоятельство нередко позволяет избежать инвалидизации и добиться более высокого качества жизни у детей с ППНС.

Задержка психомоторного и речевого развития у детей является прямым показанием к назначению Кортиксина. При коррекции подобных нарушений одного или двух курсов лечения Кортиксином (или другими препаратами) обычно оказывается недостаточно. В связи с этим необходимо предусмотреть динамическое наблюдение пациентов, а также привлечение логопедов (дефектологов) для поэтапного формирования устной

речи. При этом широко используются имитационные и игровые приемы дефектопедагогики; последние характеризуются сочетанием дыхательной гимнастики, движения и проговаривания отдельных слогов, звуков, слов, фраз и т.д., а также формированием звукопроизношения и др.

В зависимости от степени выраженности нарушения речевого развития (от задержки до общего недоразвития) может страдать формирование различных компонентов вербальной системы (от полного отсутствия речевых средств общения до развернутой речи с отдельными элементами лексико-грамматического и фонетического недоразвития). Сочетание медикаментозного лечения с логопедическими приемами и педагогической коррекцией является примером комплексного подхода, который может применяться в структуре реабилитационных мероприятий.

Применение препарата Кортиксин позволяет эффективно элиминировать неврологический дефицит, препятствующий физиологическому и гармоничному развитию высших психических функций у детей. Задержка психомоторного и/или речевого развития при отсутствии проведения профессионально адекватных терапевтических и реабилитационных мероприятий в перспективе может привести к снижению интеллектуального потенциала нации [16–18]. Кортиксин – один из наиболее часто назначаемых препаратов ноотропного действия, используемых в лечебной деятельности сотрудников отделения патологии детей раннего возраста (зав. отделением – д.м.н., проф. Ю.С. Акоев, ФГБУ «НЦЗД» РАМН).

Хотя принято считать, что при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) у пациентов не отмечается задержки интеллектуального развития, у них в подавляющем большинстве случаев присутствуют признаки нарушения способности к обучению и многочисленные расстройства развития школьных навыков [19]. В этой связи следует

недуга



упомянуть публикации Л.С. Чутко и других исследователей из Санкт-Петербурга, посвященные применению Кортексина в коррекции поведения и нарушений развития при СДВГ [20].

Особое внимание следует уделить задержке психомоторного развития у детей с различными видами пищевой непереносимости, рассматриваемой с позиций соматоневрологии [21, 22]. В исследовании С.Ш. Турсунхужаевой (2010–2012), наблюдавшей 126 детей раннего возраста, страдающих целиакией, лактазной недостаточностью, галактоземией I типа или непереносимостью белка коровьего молока в сочетании с патологией ЦНС, препарат Кортексин в стандартной дозировке (0,5 мг/кг) курсами по 5–10

сутками инсульта и транзиторные нарушения мозгового кровообращения. Косвенное отношение к ОНМК имеет также мигрень.

Среди новорожденных инсульты встречаются с частотой 1 случай на 4000 своевременных деторождений (что сопоставимо с показателями возрастной категории 50–55 лет), а в возрасте от 1 месяца до 18 лет средняя заболеваемость инсультами составляет порядка 7,8 случая на 100 тысяч населения [26].

Следует отметить, что до введения обновленной классификации ППНС (1998) в предшествующей классификации Ю.А. Якунина и соавт. (1976) гипоксические и/или гипоксически-травматические поражения нервной системы (аналоги современного термина «церебральная ишемия») именовались «нарушениями мозгового кровообращения» [13]. ОНМК и мигрень также свойственны некоторым видам пищевой непереносимости, в частности целиакии [22]. Так, М. Doğan и соавт. (2010) описали инсульты (включая тромбоз венозного синуса) у детей с непереносимостью глютена [23, 24]. Мигрень является одним из типичных экстраинтестинальных проявлений целиакии у пациентов различного возраста [25].

Инсульты

Существует ряд отличий детских (педиатрических) инсультов от аналогичной патологии у больных старше 18 лет. В частности, у детей встречаются фетальные, перинатальные и неонатальные инсульты.

В отличие от совершеннолетних индивидов, у которых основной причиной инсульта является преимущественно атеросклероз, факторы риска развития инсульта в детском возрасте многочисленны и разнообразны: родовая травма, патология сердечно-сосудистой системы (врожденные пороки сердца, инфекционный эндокардит и т.д.), инфекции (ветряная оспа, грипп и др.), врожденные и приобретенные протромботические/коагуляционные нарушения (недостаточность белка С,

белка S, антитромбина III, плазминогена; наличие в крови антител к кардиолипину, волчаночного антикоагулянта, гомоцистеина, антифосфолипидных антител; мутации гена протромбина 20210A, фактора V, метилентетрагидрофолатредуктазы и др.), аномалии развития церебральных сосудов и артериовенозные мальформации, болезнь моя-моя, некоторые виды митохондриальной патологии (синдром MELAS – митохондриальная миопатия/энцефалопатия/лактатацидоз/инсультоподобные эпизоды и др.), гематологические заболевания (гемофилия, болезнь Верльгофа, серповидно-клеточная анемия, тяжелая железодефицитная анемия), антифосфолипидный синдром, гомоцистинурия, болезнь Фабри (дефицит альфа-G₄-галактозидазы, наследственный дистонический липидоз), сахарный диабет I типа и др. [26, 27].

Хотя подходы к нейропротекции при педиатрических инсультах весьма разнообразны (краниальная гипотермия, антиэпилептические препараты и т.д.), в ее основе лежит применение фармакологических препаратов, обладающих доказанным нейропротекторным эффектом. В России основным препаратом нейропротекторного действия в настоящее время является Кортексин.

И.М. Шетова (2012) указывает на высокую органоспецифичность препарата Кортексин на основании регистрации лучших показателей восстановления церебральных функций у пациентов с корковой и подкорковой локализацией очага в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе [28]. По данным двойного слепого проспективного плацебоконтролируемого исследования, раннее начало применения Кортексина (в течение первых 6 часов от развития инсульта), назначаемого этим больным в дозе 20 мг/сут (по 10 мг внутримышечно утром и днем), сопровождалось достоверно лучшим восстановлением неврологических функций (купирование очаговых и общемозговых симптомов) [28].

Перинатальное поражение нервной системы — частое показание к назначению Кортексина.

Примечательно, что этот пептидный биорегулятор оказывает положительное действие практически при всех синдромах ППНС в остром и восстановительном периодах.

введений получили 78 (62%) детей. При этом положительный результат лечения достигнут во всех случаях, что подтверждает целесообразность применения пептидного биорегулятора при указанных видах метаболической патологии.

Таким образом, пептидный цитопротектор Кортексин прочно занял заслуженное место среди фармакологических средств, используемых в лечении и нейро-реабилитации детей с задержкой моторного, психического, психомоторного и/или речевого развития [17, 18].

Кортексин при ОНМК

К острым нарушениям мозгового кровообращения (ОНМК) отно-



М.М. Герасимова (2003) положительно оценивает влияние Кортексина на иммунологические показатели (в частности, на фактор некроза опухоли альфа) в остром периоде ишемического инсульта [29].

Мы располагаем собственным опытом эффективного применения Кортексина в комплексном лечении синдрома MELAS у репрезентативного контингента больных в отделении психоневрологии и психосоматической патологии (зав. отделением – д.м.н., проф. Л.М. Кузенкова, НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН).

В свою очередь, Б.Г. Гафуров и Ш.Б. Гафуров (2010) описывают опыт применения Кортексина в комплексном лечении постинсультной эпилепсии (положительное влияние на состояние биоэлектрической активности головного мозга) [30].

Транзиторные ишемические атаки

Эти внезапные и относительно кратковременные (в пределах 24 часов) дисциркуляторные расстройства в головном мозге, как и инсульты, проявляются очаговыми и/или общемозговыми симптомами, встречаются в детском возрасте, хотя достоверных сведений об их распространенности у детей в доступной литературе не представлено (у взрослых старше 50 лет – 15–35%). Транзиторные ишемические атаки являются предикторами мозгового инсульта [31]. Этиология транзиторных ишемических атак у пациентов различного возраста (детей и подростков) обусловлена разнообразными факторами: артериальная гипертензия, антифосфолипидный синдром, аутоиммунные и системные заболевания, ожирение, ишемическая болезнь сердца, гиподинамия, шейный остеохондроз, мигрень, инфекционные заболевания, черепно-мозговая травма, острые и хронические интоксикации, метаболические нарушения, сахарный диабет и др. [31]. Реже к развитию транзиторных ишемических атак у детей приводят наследственные нарушения коагуляции, болезнь моя-моя, син-

дром CADASIL – церебральная (С) аутосомно-доминантная (AD) артериопатия (А) с субкортикальными инфарктами (SI) и лейкоэнцефалопатией (L) и др. [32–34].

Подходы к лечению транзиторных ишемических нарушений мозгового кровообращения принципиально не отличаются от терапевтической стратегии при ишемических инсультах. В связи с этим нейропротективный эффект препарата Кортексин лежит в основе лечения, показанного пациентам с указанным видом невроvascularной патологии. П.Р. Камчатнов и соавт. (2011) рассматривают Кортексин в качестве эффективного нейропротективного и нейротрофического препарата, применение которого показано в комплексном лечении пациентов с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения [35].

Транзиторные ишемические атаки, как и мозговые инфаркты, характеризуются этиопатогенетической гетерогенностью и потенциальной возможностью возникновения инсульта. Как указывают Т.В. Мироненко и соавт. (2008), для профилактики трансформации транзиторных ишемических атак в инфаркт мозга необходимо длительное применение нейро- и ангиопротекторов [31]. В качестве препарата, обеспечивающего описываемое двунаправленное действие, в течение ряда лет в невропедиатрии широко применяется Кортексин.

Отсутствие возрастных ограничений и противопоказаний к применению – одна из основных причин широкого использования препарата Кортексин при инсультах и других ОНМК.

Мигрень

Этот вид первичной цефалгии, являющийся невроvascularным заболеванием с генетически детерминированным снижением порога чувствительности к действию определенных триггер-факторов, отличается от других разновидностей головной боли тем, что в его генезе участвуют сосудистый, нервный и эндокринно-гуморальный механизмы.

Прослеживается ряд общих патогенетических механизмов мигрени с таковыми ОНМК. Известно, что наличие у пациента мигрени сопровождается повышением риска развития ишемического инсульта более чем в два раза (в среднем в 2,3 раза), а при наличии зрительной ауры – в 2,5–2,9 раза [26]. Не случайно К.Ф. Иззати-заде и соавт. (2006) объявили мигрень «еще одной мишенью для лечения Кортексином» [36].

Опыт применения Кортексина в превентивном лечении мигрени у детей неоднократно был представлен нами в медицинской периодике [37–39]. В работе Л.А. Пак (2006) препарат Кортексин применялся в терапии мигрени у 32 детей [40, 41]. Положительный результат лечения (уменьшение частоты и снижение интенсивности цефалгического синдрома) был отмечен в 87,5% случаев [40]. Примечательно, что при этом у наблюдаемых детей при выполнении спектрально-динамического анализа вариабельности ритма сердца при помощи АПК «Телекард» отмечались положительные изменения со стороны низкочастотных колебаний с активностью симпатических влияний ($LF/E_{\text{СУММ}}$), высокочастотных колебаний с эфферентной активностью блуждающих нервов ($HF/E_{\text{СУММ}}$), нейрогенных колебаний ритма сердца ($VLF/E_{\text{СУММ}}$), а также повышение индекса мгновенного состояния (IMS) [41].

Заключение

Кортексин – инновационный препарат, субстанция и лекарственные формы которого защищены патентами Российской Федерации. Нейропротекция – это не только совокупность нейрофизиологических и нейрохимических реакций, но и одно из актуальнейших направлений в современной нейрофармакологии. Применение отечественного препарата Кортексин позволяет в полной мере рассчитывать на реализацию этого нейрофизиологического феномена в различных клинических ситуациях [42, 43]. ◊



XIII Всероссийский научный форум Мать и Дитя

25–28 сентября
2012

ufi
Approved
Event

XIV МЕЖДУНАРОДНАЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ
ВЫСТАВКА
«ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ
МАТЕРИ И РЕБЕНКА 2012»

Москва,
МВЦ
«Крокус
Экспо»

▼ ОРГАНИЗАТОРЫ:

Минздравсоцразвития России

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. академика В.И. Кулакова»
Минздравсоцразвития России

Российское общество акушеров-гинекологов

Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»



▼ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ФОРУМА:

- Современная демографическая ситуация – состояние и перспективы.
- Роль приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения в улучшении доступности и качества медицинской помощи.
- Модернизация здравоохранения. Основные направления работы по снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности.
- Перинатальные центры и их роль в повышении качества помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным.
- Новые технологии в организации перинатальной помощи. Перинатальный аудит. Правовая и нормативная база перинатального акушерства.
- Инновационные подходы в диагностике и лечении основных осложнений беременности.
- Неотложные состояния в акушерстве.
- Преждевременные роды.
- Молекулярно-генетические исследования в перинатальной медицине.
- Интенсивная терапия и реанимация новорожденных на современном этапе.
- Экстремально недоношенные дети. Пути реализации критериев ВОЗ.
- Плод как равноправный пациент.
- Клеточные технологии в перинатальной медицине.
- Онкологические заболевания в акушерско-гинекологической практике.
- Инфекции, передаваемые половым путем.
- Преодоление бесплодия в браке, актуальные тенденции развития вспомогательных репродуктивных технологий.
- Гинекологическая эндокринология.
- Эндометриоз и миома матки. Спорные и нерешенные вопросы.
- Анестезия и реанимация в акушерстве и гинекологии.
- Междисциплинарные проблемы в акушерстве и гинекологии.
- Безопасный аборт – мировая практика и опыт в России.
- Вопросы совершенствования образования врачей акушеров-гинекологов и неонатологов.



www.mediexpo.ru
www.mother-child.ru



МЕДИ Экспо



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66

E-mail: expo@mediexpo.ru



НИИ педиатрии
ФГБУ
«НЦЗД» РАМН,
Москва

Человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения в лечении синдрома Гийена – Барре у детей

Д.м.н., проф. В.М. СТУДЕНИКИН, к.м.н. В.И. ШЕЛКОВСКИЙ,
к.м.н. Л.А. ПАК, С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА, С.Р. ГУТНОВ

Синдром Гийена – Барре (синонимы: острая идиопатическая полинейропатия, инфекционный полиневрит, острый полирадикулит, синдром/восходящий паралич Ландри и др.) – остро развивающееся демиелинизирующее заболевание периферической нервной системы. Применение человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения позволило значительно повысить эффективность лечения и улучшить прогноз этого заболевания, которое в недавнем прошлом являлось одной из наиболее частых причин неблагоприятных исходов и инвалидизации больных среди других нейроинфекций (уступая только острому эпидемическому полиомиелиту).

Определение

Синдром Гийена – Барре – острое, быстро прогрессирующее аутоиммунное поражение периферической нервной системы, проявляющееся в виде парестезии конечностей, мышечной слабости и/или вялых параличей (монофазная иммуноопосредованная нейропатия) [1–7]. Описываемый неврологический дефицит развивается в результате поражения корешков спинного мозга, спинальных и черепных нервных стволов. Синдром Гийена – Барре – относительно редко встречающееся

заболевание, частота которого составляет 1–1,9 случаев на 100 000 человек [1–3].

Заболевание, впервые описанное О. Landry (1859) в середине XIX в., было названо в честь двух французских невропатологов G. Guillain и J.A. Barré, изучавших его в начале XX в. [8, 9]. Реже болезнь называют синдромом Гийена – Барре – Штроля (англ. Guillain-Barré-Strohl syndrome) или синдромом Ландри – Гийена – Барре – Штроля (англ. Landry-Guillain-Barré-Strohl syndrome). Критерием дифдиагностики, по-

зволяющим отличить данный синдром от полиомиелита и других нейропатий, является мышечная слабость в сочетании с так называемой альбумино-цитологической диссоциацией (повышение белка в ликворе при нормальном цитозе), что было установлено G. Guillain, J.A. Barré и A. Strohl (1916) [9].

В течение длительного периода для лечения синдрома Гийена – Барре применялись стероиды: препараты адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизон, дексаметазон, преднизолон и метилпреднизолон. Данный метод был предложен в 1952 г. J.S. Stillman и W.F. Ganong (США) [10], впоследствии он был признан недостаточно эффективным [11].

Первое упоминание об успешном применении плазмафереза (англ. plasma exchange) в лечении синдрома Гийена – Барре (хроническая форма) принадлежит R.L. Levy и соавт. (1979) из Великобритании (электронная база данных PubMed) [12].

Результаты первого рандомизированного клинического исследования, посвященного применению человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения в ле-



чения синдрома Гийена – Барре, были опубликованы F.G. van der Meché и P.I. Schmitz (Нидерланды, 1992) [13].

Клинические варианты и классификация

В сравнительно недавнем прошлом рассматривались всего два клинических варианта синдрома Гийена – Барре: острая идиопатическая форма и хроническая (рецидивирующая). Предполагалось, что на первую (основную) форму приходится до 95% случаев болезни, а остальные 5% – на хроническую [1]. К настоящему времени принято выделять не менее пяти разновидностей (клинических вариантов) синдрома Гийена – Барре. К их числу относят следующие состояния:

- 1) острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ОВДПН);
- 2) острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия (ОМСАН);
- 3) острая моторно-аксональная нейропатия (ОМАН);
- 4) синдром Миллера-Фишера (англ. Miller Fisher syndrome);
- 5) хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) [1, 13–17].

Отметим, что именно эта форма заболевания (спорадический вариант синдрома Гийена – Барре) встречается наиболее часто.

В дополнение к вышеперечисленным существуют редкие и/или атипичные варианты болезни.

Этиология

Этиологические факторы синдрома Гийена – Барре окончательно не изучены, что позволяет рассматривать болезнь как идиопатическую полинейропатию. Тем не менее целый ряд патогенных микроорганизмов можно рассматривать в качестве этиологических факторов, поскольку инфицирование ими зачастую предшествует развитию синдрома Гийена – Барре. К ним относятся: цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Epstein-Barr, Haemophilus influenzae типа b, Mycoplasma pneumoniae, Campylobacter jejuni (C. jejuni) и многие другие возбу-

дители инфекционных болезней и процессов [1, 2, 4, 18].

Нельзя также исключить этиологическую роль профилактической иммунизации (противополиомиелитной, антирабической, противодифтерийной, противогриппозной и др.) в развитии этой тяжелой, быстро прогрессирующей болезни [1–7, 14–16, 18].

По мнению многих авторов, болезнь является следствием аномального Т-клеточного ответа, индуцированного инфекционным процессом. Таким образом, синдром Гийена – Барре рассматривается как приобретенная иммуноопосредованная нейропатия, развивающаяся вследствие аберрантной иммунной реакции на предшествующее иммуноактивирующее событие (вирусная инфекция, вакцинация и т.д.) [1, 4, 18].

Примечательно, что C. jejuni является причинно-значимым инфекционным агентом у трети пациентов, а молекулярная мимикрия между ганглиозидами и липосахаридами (эпитопы G_{M1}, G_{M1b}, G_{D1a}, G_{Q1b}, GalNAc-G_{D1a}) данной бактерии способствует выработке антиганглиозидных антител. Высокие титры антиганглиозидных антител классов IgM, IgG и IgA, вступающих в реакции с эпитопами аксоплазматического отдела аксонов и миелиновой оболочки, обнаруживаются в сыворотке крови у 40% больных с синдромом Гийена – Барре [1–4, 14, 18].

Патогенез

При классической форме синдрома Гийена – Барре (острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия) происходит поражение волокон двигательных и чувствительных нейронов. Основными структурами, которые подвергаются патологическому воздействию, являются преимущественно мотонейроны передних корешков и смежные проксимальные сплетения. Характерный феномен – выраженная сегментарная воспалительная демиелинизация, которая сопровождается очаговой и диффузной инфильтрацией Т-лимфоидными и моноцитарно-макрофагальными

клетками на всех уровнях периферической нервной системы. Воспалительные клетки аккумулируются вокруг мелких сосудов эндоневрия/эпинеурия. Комплемент-опосредованное связывание антител с эпитопами, расположенными на поверхностной мембране шванновских клеток, предшествует Т-клеточной инфильтрации [1, 4, 19].

Морфологические изменения при острой и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии напоминают нарушения при экспериментальном аутоиммунном неврите; подобные патологические изменения наблюдаются при синдроме Миллера-Фишера [1, 4, 20].

Аксональные варианты синдрома Гийена – Барре (острая моторно-аксональная и моторно-сенсорная нейропатии) характеризуются отсутствием выраженных признаков воспаления и наличием аксональной дегенерации нервных волокон. Изменения в центральной нервной системе (ЦНС) при этих вариантах болезни вторичны по отношению к дегенерации аксонов. При острой моторно-аксональной нейропатии «иммунной атаке» подвержены, в первую очередь, двигательные узлы Ранвье [1, 4, 7, 14].

Иммунопатологические реакции приводят к аутоиммунному повреждению тканей, ассоциированному с механизмами молекулярной мимикрии с участием суперантигенов и стимуляцией цитокинов [1, 4, 20].

Первым этапом в иммунопатогенезе болезни является представление антигена наивным Т-клеткам с их последующей активацией, циркуляцией по кровотоку и фиксацией на веноулярном эндотелии периферических нервов. Затем Т-клетки преодолевают гематоэнцефалический барьер, проникают через эндотелиальный слой в периваскулярную область и мигрируют к эндоневрию, задействуя молекулярные механизмы адгезии (селектины, лейкоцитарные интегрины и их контррецепторы). Заключительным этапом в патогенезе синдрома Гийена – Барре является вхождение Т-клеток и аутоантител в эндо-



неврий вместе с макрофагами, где при помощи антителозависимых и Т-клеточных механизмов идентифицируются аутоантигены на аксональных или шванновских клетках. Это приводит к выраженному повреждению тканей, чему способствует активный фагоцитоз клеток моноцитарно-макрофагальной линии [1, 4, 19].

R.S. Tsang и A. Valdivieso-Garcia (2003), B.C. Kieseier и соавт. (2004), а также D. Lambrecht-Washington и G.I. Wolfe (2011) подчеркивают, что цитокины (ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18, фактор некроза опухоли альфа, лейкоз-ингибирующий фактор) и хемокины (белок-аттрактант моноцитов, интерферон-индуцибельный белок) активно участвуют в воспалительном процессе при синдроме Гийена – Барре [19–21].

Генетические и иммуногенетические аспекты болезни

При исследовании антигенов системы HLA (главный комплекс гистосовместимости) D. Adams и соавт. (1977) показали, что гены, ассоциированные с локусами HLA-A и HLA-BB, не принимают участия в развитии синдрома Гийена – Барре [22]. В других исследованиях была выявлена связь между антигенами HLA-54, HLA-CW1, HLA-DQB*3 и синдромом Гийена – Барре [1].

Е.Е. Magira и соавт. (2003) обнаружили положительную корреляцию между острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и аллелем DQB1*0603 с уникальным эпитопом DQβED⁷⁰⁻⁷¹, а также отрицательную корреляцию – с аллелями AQB1*0503, DQB1*0601, DQB1*0602 и DQB1*0603, характеризующимися эпитопом RDP⁵⁵⁻⁵⁷ [23].

Все вышеизложенное позволило и K. Geleijns и соавт. (2005) заключить, что класс HLA может быть определяющим при различных вариантах синдрома Гийена – Барре, а сама болезнь является комплексным генетическим нарушением [24].

Различия в распределении HLA-DQB эпитопов были выявлены у пациентов с острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и острой мо-

торно-аксональной нейропатией (иммуногенетическая разнородность). В свою очередь, ранее M. Koga и соавт. (1998) обнаружили тесную взаимосвязь между HLA-DQB1*03 и предшествующим инфицированием *S. jejuni* [25]. Предполагается, что обнаружение ДНК *S. jejuni* в миеломоноцитарных клетках свидетельствует о представлении нейритогенных антигенов Т-клеткам комплексом HLA класса II [1, 4].

В своей недавней работе K.H. Chang и соавт. (2012) описали 256 генов и 18 генных сетей, достоверно ассоциированных с синдромом Гийена – Барре; среди них наиболее частыми генами оказались FOS, PTGS2, HMGB2 и MMP9 [26].

Клинические проявления синдрома Гийена – Барре

В течении синдрома Гийена – Барре принято выделять 3 стадии:

- 1) прогрессирующее;
 - 2) стойкая симптоматика,
 - 3) восстановление [1–4, 6, 7, 27, 28].
- Первые симптомы синдрома Гийена – Барре, как правило, появляются при отсутствии выраженного повышения температуры [1, 4]. Классическими проявлениями болезни считаются прогрессирующей (восходящей) паралич мышц конечностей и дыхательной мускулатуры, что сопровождается расстройствами чувствительности по полинейропатическому типу; впоследствии у пациентов возникают вегетативно-трофические нарушения [1–7].

Практически во всех случаях появлению симптомов заболевания предшествуют острые респираторные инфекции, иногда травмы или оперативное вмешательство, реже переохлаждение [1–3].

Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия
Клинические проявления ОВДПН являются прямым следствием нарушений сальтаторной проводимости по миелинизированным аксонам (возникает так называемый кондукционный блок). Примечательно, что примерно у двух третей пациентов за 2 недели до появления мышечной слабости были эпизоды

острой респираторной инфекции или гастроэнтерита [1–4].

Характерный признак ОВДПН – внезапное появление неврологических симптомов. У большинства пациентов наблюдается болевой синдром (до 80%) и парестезии (20%); довольно типичными симптомами являются атаксия и парезы/параличи черепных нервов. Примерно у 30% детей регистрируются нарушения функций сфинктеров. Поражение симпатической нервной системы проявляется различными вегетативными нарушениями (гипертензия, постуральная гипотензия, профузное потоотделение, нарушения терморегуляции и т.д.) [1–4, 6, 7].

Паралич дыхательной мускулатуры является типичным и тяжелым осложнением острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, требующим проведения искусственной вентиляции легких и/или трахеостомии [1, 14, 29].

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия
У части пациентов (от 5 до 10%), перенесших ранее острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, на протяжении периода от 2 месяцев до нескольких лет могут отмечаться рецидивы заболевания (один или большее их число). Это обстоятельство позволяет констатировать у них наличие хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии [1–4, 6, 7, 28, 29].

Факторы, инициирующие рецидивы болезни, в большинстве случаев остаются неизвестными. Предполагается, что они относятся к иммуноопосредованным механизмам и реакциям организма [29].

Острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия
Симптомы этой формы синдрома Гийена – Барре практически не отличимы от проявлений острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, но прогноз заболевания более неблагоприятен. При ОМСАН у детей отмечается выраженная аксональная дегенерация с первичным поражением аксонов двигательных и чувстви-



тельных нервов. Впоследствии ожидается позднее и неполное восстановление нарушенных неврологических функций (по сравнению с ОВДПН) [1, 4, 28, 29].

Острая моторно-аксональная нейропатия

ОМАН представляет собой вариант болезни, при котором отмечается преимущественное поражение проксимальной части двигательных нейронов [1, 6, 29].

У части пациентов (не во всех случаях) в дебюте ОМАН отмечаются гипертермия (лихорадка), геморрагический конъюнктивит, асимметричная мышечная слабость, а также наличие плеоцитоза в спинномозговой жидкости.

При электронейромиографическом исследовании (ЭНМГ) у пациентов выявляются снижение потенциала моторного действия, а также денервационный тип ЭНМГ. При этом отмечается сохранение скоростей нейромоторной и нейросенсорной проводимости [1, 4].

Синдром Миллера-Фишера

Отличительной чертой этой формы синдрома Гийена – Барре является наличие наружной офтальмоплегии в сочетании с атаксией и арефлексией, появляющееся в течение первой недели после начала заболевания [1, 4, 30].

Первыми признаками синдрома Миллера-Фишера являются диплопия, а также двухсторонний парез лицевого нерва (отмечается у 50% пациентов). Офтальмоплегия (внутренняя) регистрируется у 70–75% детей с синдромом Миллера-Фишера [1, 4, 6].

Описываемые симптомы усиливаются, достигая максимальной выраженности, которая сохраняется на протяжении 1–2 недель, после чего отмечается постепенное восстановление неврологических функций (обычно оно бывает полным или практически таковым). В спинномозговой жидкости у части пациентов отмечаются повышенное содержание белка и плеоцитоз, в редких случаях – типичная альбуминоцитологическая диссоциация (как при ОВДПН) [1–4].

ЭНМГ-исследование у детей с синдромом Миллера-Фишера позволяет в части случаев зарегистрировать замедление проводимости по двигательным и чувствительным нервам [29, 30].

Прогноз

У большинства пациентов с синдромом Гийена – Барре отмечается спонтанное выздоровление, хотя до четверти больных могут нуждаться в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

В среднем продолжительность стадии прогрессирования болезни составляет около 4 недель, а стадии стойкой симптоматики – около 2 недель. Активное восстановление утраченных неврологических функций продолжается в течение примерно полутора месяцев; в дальнейшем темпы восстановления существенно замедляются.

Считается, что неврологические нарушения, сохраняющиеся после завершения острого периода болезни, впоследствии отмечаются у 7–22% детей (у взрослых пациентов – в 20–30% случаев).

Рецидив/рецидивы заболевания (хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия) отмечаются у 3–10% пациентов.

Летальность при синдроме Гийена – Барре может достигать 10%, хотя чаще регистрируется на уровне 2–5% [1, 4, 28, 31].

Диагностика

Основными диагностическими критериями синдрома Гийена – Барре являются: 1) прогрессирующая двигательная слабость с вовлечением в патологический процесс более одной конечности; 2) арефлексия или выраженная гипорефлексия; 3) содержание в 1 мкл спинномозговой жидкости не более 50 моноцитов и/или 2 гранулоцитов [1, 4, 27].

К дополнительным признакам, подтверждающим данный диагноз, относятся: 1) отсутствие гипертермии (лихорадки) в начале заболевания; 2) начало восстановления неврологических функций через 2–4 недели после прекращения прогрессирования; 3) относи-

тельно симметричная мышечная слабость; 4) умеренные признаки сенсорных нарушений; 5) симптомы поражения черепных нервов (ЧН); 6) увеличение содержания белка в ликворе по истечении 1 недели после появления характерных симптомов болезни; 7) замедление скорости нервной проводимости или удлинение F-волн (при ЭНМГ-исследовании); 7) наличие вегетативной (автономной) дисфункции [1, 4, 27, 32, 33].

При ЭНМГ-исследовании пораженных мышц при синдроме Гийена – Барре выявляют денервационный тип кривой [32, 33].

К числу диагностических критериев, подтверждающих наличие синдрома Гийена – Барре, относят следующие 3 показателя, определяемые при анализе спинномозговой жидкости: 1) повышенное содержание белка; 2) увеличение фракции альбумина; 3) отсутствие усиления цитоза [1].

Дифференциальная диагностика

Синдром Гийена – Барре необходимо дифференцировать от таких состояний, как острый (эпидемический) полиомиелит, ботулизм, миастения (myasthenia gravis), острый миелит, полинейропатия при дифтерии, острые полинейропатии иного происхождения и др. [1–7, 13].

Терапия

Обязательным условием лечения синдрома Гийена – Барре является срочная госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (в связи с потенциальной необходимостью в ИВЛ) [1, 34].

Среди нефармакологических методов лечения синдрома Гийена – Барре особое место занимает плазмаферез как единственный способ инструментальной (экстракорпоральной) терапии болезни [35, 36]. J.C. Raphaël и соавт. (2002) указывают, что плазмаферез является первым методом лечения, который обладает преимуществами по сравнению с поддерживающей терапией (с доказанной эффективностью) [35]. Среди известных и используемых ранее методов медикаментозной терапии болезни, таких как иммуносупрессоры –

недифференциальная



циклоспорин, циклофосфамид и азатиоприн; кортикостероиды; препараты бета-интерферона; аутологичная трансплантация стволовых клеток; человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения, только последние могут считаться эффективными с позиций доказательной медицины [36]. Об этом свидетельствуют данные систематического обзора, представленного R.A. Hughes и соавт. (2010) [37]. Эффективность остальных методов фармакологического лечения синдрома Гийена – Барре представляется в лучшем случае сомнительной [38–41].

Существуют 2 основных режима назначения детям с синдромом Гийена – Барре человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения: 1) по 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней; 2) по 2,0 г/кг однократно [4, 5, 13, 20, 34–36]. Первый режим чаще применяется и считается предпочтительным.

В лечении синдрома Гийена – Барре могут успешно применяться как человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения с содержанием только IgG (Интралект), так и внутривенные иммуноглобулины, обогащенные IgM (Пентаглобин), производимые компанией Biotest Pharma GmbH (Германия).

Литература
→ С. 89–90

Последним следует отдать предпочтение, так как IgM в большей степени стимулирует ремиелинизацию за счет взаимодействия с антигенами ЦНС и олигодендроцитов. В свою очередь, IgG также стимулирует ремиелинизацию преимущественно за счет иммуномодулирующей активности (он также лучше проникает через гематоэнцефалический барьер). Таким образом, при использовании человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения с содержанием IgM достигается дополнительное стимулирующее воздействие на процесс ремиелинизации. При использовании в лечении синдрома Гийена – Барре Пентаглобина, содержащего 50 мг белков плазмы человека в 1 мл (из них IgG – 38 мг, IgA и IgM – по 6 мг каждого), предлагается дозировать препарат из расчета 0,4 г/кг/сут (то есть 8 мл/кг/сут) [42]. Человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения Интралект, в 1 мл которого также содержатся 50 мг белков плазмы человека, из них IgG не менее 96% (подклассы IgG₁ – 57%, IgG₂ – 37%, IgG₃ – 3%, IgG₄ – 3%), дозируется аналогичным образом [42].

В 1 мл препарата Интралект, используемого в лечении синдрома Гийена – Барре, содержатся 50 мг

белков плазмы человека, из них IgG – не менее 96% (подклассы IgG₁ – 57%, IgG₂ – 37%, IgG₃ – 3%, IgG₄ – 3%), рекомендуется дозировать препарат из расчета 0,4 г/кг/сут (то есть 8 мл/кг/сут) [42]. Необходимо отметить, что при производстве Интралекта применяется инновационная технология – 2-стадийная катионообменная хроматография, позволяющая получать высокоочищенный препарат IgG и обеспечивать его исключительно хорошую переносимость пациентами.

По данным упомянутого выше систематического обзора R.A. Hughes и соавт. (2010), иммунотерапия человеческими иммуноглобулинами при острой демиелинизирующей полинейропатии способствует скорейшему восстановлению неврологических функций, по меньшей мере не уступаая в эффективности плазмаферезу [36]. А.К. Меена и соавт. (2011) отдают предпочтение человеческим иммуноглобулинам для внутривенного введения, подчеркивая высокую эффективность такой иммунотерапии, а также небольшое число побочных эффектов, связанных с их использованием [34]. Научные исследования в области изучения проблемы синдрома Гийена – Барре продолжаются, о чем свидетельствует, в частности, недавняя публикация Y.Z. Wang и соавт. (2012) из Китая, изучавших экспрессию Toll-подобных рецепторов (TLR) 2, 4 и 9 у больных с данной патологией. Исследователи обнаружили не только повышение TLR2, TLR4 и TLR9 (в комбинации с ассоциированными сигнальными молекулами) у пациентов с синдромом Гийена – Барре по сравнению со здоровыми донорами, но и достоверную положительную корреляцию между высокими уровнями этих показателей и выраженностью неврологического дефицита [45]. Поскольку TLR играют важную роль в активации клеточного иммунного ответа, применение человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения может оказывать положительное влияние на описываемые показатели иммунитета при синдроме Гийена – Барре. *

NB

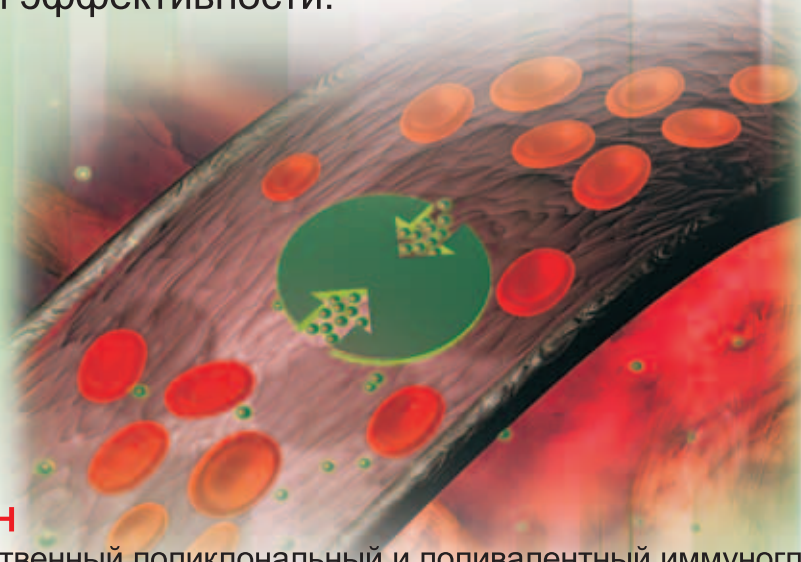
Человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения, вошедшие в арсенал фармакологических средств врачей различных специальностей с 1980-х гг., успешно применяются в лечении болезней с установленным или предполагаемым аутоиммунным генезом. Механизмы терапевтического действия человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения окончательно не выяснены, но известно, что они обладают следующими свойствами: противовоспалительным; способностью к неспецифической стимуляции Т-лимфоцитов; к нейтрализации антивирусных, антибактериальных и аутоантител; способностью к связыванию активирующих компонентов комплемента и нейтрализации активированного комплемента [43].

Предполагается, что при использовании внутривенных иммуноглобулинов в лечении синдрома Гийена – Барре происходит обеспечение антиидиотипическими антителами с селективным подавлением антимиелиновых антител [1, 43]. Следует помнить, что человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения на протяжении ряда лет используются в лечении других демиелинизирующих болезней нервной системы, в частности при рассеянном склерозе [44].

ПРЕПАРАТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ

ФИРМЫ «БИОТЕСТ ФАРМА ГМБХ», Германия

Немецкое качество - залог гарантированной вирусобезопасности и высокой эффективности.



ПЕНТАГЛОБИН

Первый и единственный поликлональный и поливалентный иммуноглобулин человека для внутривенного введения, обогащенный IgM

Эффективная терапия тяжелых бактериальных инфекций

Достоверное снижение летальности при сепсисе и септическом шоке

ИНТРАТЕКТ

Стандартный поливалентный IgG-препарат, 5% раствор для внутривенного введения

Изготовлен с использованием инновационной технологии очистки методом катионообменной хроматографии. Хранится при комнатной температуре

ИНТРАГЛОБИН

Стандартный поливалентный IgG-препарат, 5% раствор для внутривенного введения

Проверенная временем отличная переносимость

НЕОЦИТОТЕКТ / ЦИТОТЕКТ

Иммуноглобулин человека против цитомегаловирусной инфекции для внутривенного введения

Единственная возможность терапии и профилактики цитомегаловирусной инфекции у беременных, новорожденных и детей раннего возраста

НЕОГЕПАТЕКТ

Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения

Стратегия немедленной защиты от гепатита В

АЛЬБУМИН ЧЕЛОВЕКА БИОТЕСТ

Натуральный коллоид с содержанием альбумина не менее 96%, с уникальными свойствами восстановления ОЦК. Не содержит консервантов и балластных веществ

Представительство «Биотест Фарма ГмбХ» в России:
119334, Москва, улица Вавилова, дом 5, корпус 3, офис 403
Тел./факс (495) 723-72-52

 **Biotest**
From Nature for Life



ФГБУ «Научный
центр здоровья
детей» РАМН

Современный взгляд на мукополисахаридоз II типа у детей: мультидисциплинарный подход к проблеме

Д.м.н., проф. Л.М. КУЗЕНКОВА, д.м.н., проф., член-корр. РАМН
Л.С. НАМАЗОВА-БАРАНОВА, к.м.н. А.К. ГЕВОРКЯН,
к.м.н. Н.Д. ВАШАКМАДЗЕ, к.м.н. Т.В. ПОДКЛЕТНОВА,
д.м.н., проф. В.М. СТУДЕНИКИН, к.п.н. С.Б. ЛАЗУРЕНКО

Мукополисахаридозы (МПС) – группа наследственных заболеваний соединительной ткани, протекающих с поражением нервной системы, глаз, внутренних органов и опорно-двигательного аппарата, возникающих вследствие накопления в организме гликозаминогликанов. В различных подразделениях ФГБУ «НЦЗД» РАМН под руководством академика РАН и РАМН, профессора А.А. Баранова наблюдаются и получают лечение дети с МПС различных типов. В курации детей с МПС принимают участие врачи 16 специальностей. В статье обобщен зарубежный и отечественный опыт лечения этого тяжелого генетически обусловленного заболевания, в том числе собственный опыт авторов по применению ферментозаместительной терапии препаратом Элапраза в лечении МПС II типа (синдрома Хантера) у детей.

ры, состоящие преимущественно из гексозаминов и гексуроновых кислот. В организме они существуют в виде соединений и белковых комплексов [3]. Среди МПС наиболее часто встречается синдром Хантера (МПС II типа) [3, 4].

Патогенез МПС II типа

Как и при других типах МПС, при синдроме Хантера развитие болезни сопряжено с дисфункцией (недостаточностью) одного из лизосомных ферментов – идуронат-2-сульфатазы (ИДС), называемой также идуронатсульфатсульфатазой [1–4]. Функцией этого фермента является обеспечение одного из этапов катаболизма ГАГ, поэтому при дефиците ИДС ГАГ накапливаются в различных органах и тканях [3]. Прогрессивное накопление ГАГ в лизосомах клеток сопровождается феноменом клеточного перенасыщения, деструкцией тканей и нарушением функций различных органов.

Мукополисахаридозы (МПС) относятся к группе лизосомных (лизосомальных) генетических болезней, которых в настоящее время насчитывается свыше 40 [1–3]. Это метаболические заболевания, причина возникновения которых заключается в отсутствии или нарушении функций лизосомных ферментов, необходимых для расщепления гликозаминогликанов (ГАГ), или мукополисахаридов. Как известно, ГАГ – это высокомолекулярные полиме-



Среди ГАГ, аккумулируемых в организме при МПС II типа, следует указать в первую очередь гепарансульфат и дерматансульфат, избытком которых обусловлено поражение печени и кожных покровов. Гепарансульфат содержится в плазматических мембранах различных клеток и в межклеточном веществе, а дерматансульфат (хондроитинсульфат В) является изомером хондроитинсульфатов, в котором место остатков D-глюкуроновой кислоты занимают остатки L-идуроновой кислоты [4, 5]. Дерматансульфат широко распространен в тканях, особенно он характерен для кожи, кровеносных сосудов, сердечных клапанов.

Генетические аспекты МПС II типа

Распространенность МПС II типа составляет 1 случай на 100 тыс. населения. Синдром Хантера от других МПС отличает тип наследования болезни – X-сцепленный рецессивный [1–4]. В базе данных человеческих генов и генетических болезней Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) МПС II типа соответствует рубрике № 309900 (генный локус IDS Xq27.3-28) [5, 6]. Y.B. Sohn и соавт. (2012) идентифицировали 11 новых мутаций у пациентов с МПС II типа [7]. M. Beck и соавт. (2012) разработали генетическую карту для клинического использования при МПС II типа [8]. В настоящее время продолжают активные исследования отдельных мутаций, ассоциированных с синдромом Хантера, а также анализ гена ИДС у пациентов с МПС II типа [9, 10]. D.M. Bugguss и соавт. (2011) описали фенотип тяжелого синдрома Хантера, вторичный по отношению к большой делеции в хромосоме X, охватывающей гены ИДС, FMR1 и AFF2 (FMR2) [11].

Клинические проявления МПС II типа

Клинические проявления МПС различаются в зависимости от типа болезни [12]. МПС II типа условно принято подразделять на легкую и тяжелую формы [2, 3]. Синдром Хантера обычно манифестирует

у детей в возрасте 3–8 лет, а его формы с более благоприятным течением – в 10–15-летнем возрасте [3]. Типичными неврологическими признаками всех МПС являются мышечная гипотония и общие двигательные нарушения. Если для МПС I типа (синдром Пфаундлера – Гурлер) характерны отставание в умственном развитии, микрогнатия, грубые черты лица (гаргоилизм), макроглоссия, дегенерация сетчатки, помутнение роговой оболочки, кардиомиопатия и гепатоспленомегалия, то МПС II типа преимущественно проявляется отставанием в умственном развитии. Остальные симптомы болезни, сходные с таковыми при МПС I типа, отличаются меньшей выраженностью [1–3].

Тяжесть заболевания зависит от того, в каком возрасте появляются первые клинические симптомы, и степени прогрессирования болезни. Симптоматику МПС II типа определяет также депозиция и аккумуляция ГАГ в различных тканях организма [1–3, 6, 12–14].

Наиболее частыми признаками синдрома Хантера являются повышенная экскреция ГАГ с мочой, лицевой дисморфизм, органомегалия, тугоподвижность суставов и/или контрактура, легочная дисфункция (бронхообструкция, апноэ и т.д.), увеличение размеров миокарда (кардиоомегалия) и дисфункция клапанов сердца, а также различные неврологические нарушения (снижение интеллекта, гиперактивность и др.) [14]. Последние имеют особое значение, поскольку, как указывают R. Martin и соавт. (2008), у детей с поражением ЦНС летальный исход обычно наступает во втором десятилетии, а при минимальных неврологических нарушениях или их отсутствии (при относительной или полной сохранности интеллекта) пациенты доживают до совершеннолетнего возраста [13]. Гаргоилизм при синдроме Хантера выражается в специфическом огрубении черт лица (короткий нос, уплощенное лицо, макроцефалия с выступающим лбом). Так, для детей с МПС II типа характерны круглые лица с полными

розовыми щеками, широкий нос с плоской переносицей, короткая шея, утолщенные (полные) губы, макроглоссия [2].

У некоторых пациентов отмечают локальные изменения кожных покровов, являющиеся патогномичными для МПС II типа. Эти образования на коже обычно локализируются между лопаток, в области грудины, шеи, а также по задней подмышечной линии (симметрично) и напоминают морскую гальку цвета слоновой кости [3]. Основными клиническими симптомами при МПС II типа считаются обструктивный синдром верхних дыхательных путей, пороки сердца (приобретенные), снижение слуха (нейросенсорная тугоухость), тугоподвижность суставов и поражение нервной системы (центральной и/или периферической) [1–3, 5, 6, 12, 13].

Так называемые «ортопедические» симптомы МПС II типа (поражение скелетно-мышечной системы в виде ограничений движения в различных суставах, нарушений походки и др.) подробно описаны в работах S.R. Morini и соавт. (2010), а также B. Link и соавт. (2010) [15, 16].

Как и при других типах мукополисахаридозов, при синдроме Хантера развитие болезни сопряжено с дисфункцией (недостаточностью) одного из лизосомных ферментов – идуронат-2-сульфатазы.

S. Al Sawaf и соавт. (2008) отмечают такие неврологические нарушения при синдроме Хантера, как гидроцефалия, сдавление спинного мозга и цервикальная миелопатия, оптический неврит, снижение слуха, кистевой туннельный синдром [17]. J.Y. Kwon и соавт. (2011) подтверждают высокую частоту кистевого туннельного синдрома у детей с МПС II типа [18]. В качестве основных ранних клинических маркеров поражения ЦНС при МПС II типа J. Holt и соавт.



(2011) предлагают рассматривать следующие:

- 1) нарушения сна;
- 2) гиперактивность;
- 3) нарушения поведения;
- 4) пароксизмальноподобное поведение (англ. seizure-like behavior);
- 5) персеверативное жевание;
- 6) неспособность контроля над кишечником;
- 7) неспособность к контролю функций мочевого пузыря [19].

Для характеристики психологического статуса пациентов с легкой формой МПС II типа I. Kuratsubo и соавт. (2009) использовали шкалу интеллекта Векслера, шкалу функциональной независимости, а также личностный тест Yatabe-Guilford и тест с рисованием дерева; для оценки психического здоровья – опросники GHQ-60 и STAI [20]. Интеллектуальный фон у таких детей (полнообъемный, вербальный и оперативный IQ) составлял 72,8, 76,1 и 79,3 соответственно. По данным теста Yatabe-Guilford, у 9 из 10 пациентов не было признаков невроза и тенденций к психозу; у 1 ребенка был отмечен психотический паттерн. При выполнении теста с рисованием дерева (англ. the tree-drawing test) многие дети рисовали дерево без земли, что указывало на сложности в установлении контактов с окружающими. Результаты тестов GHQ-60 и STAI выявили повышенные уровни тревожности у обследуемых пациентов. Наличие статистически достоверной нега-

тивной корреляции между оценкой GHQ-60 и функциональной независимостью ($R = -0,77$) указывало на возможность ухудшения показателей психологического статуса в дальнейшем [20].

Сравнительно широкий спектр патологии со стороны сердечно-сосудистой системы у детей с синдромом Хантера подробно описали С. Kamrman и соавт. (2011) [21]. С.В. Михайлова и соавт. (2001) указывают, что, в отличие от МПС I типа, при синдроме Хантера не отмечается помутнения роговицы [3]. Пигментный ретинит при МПС II типа описали Y. Suzuki и соавт. (2009) [22]. G.S. Shah и соавт. (2010) охарактеризовали атипичные проявления синдрома Хантера [23].

Рецидивирующие «необъяснимые» эпизоды цианоза лица и одышки при МПС II типа описали G.D. Simonetti и соавт. (2009) [24]. А. Keilmann и соавт. (2012) указали на проблему снижения слуха при МПС II типа [25].

У многих больных с синдромом Хантера отмечается раннее формирование грыж (пупочных, паховых и/или пахово-мошоночных). Естественное прогрессирование неврологического дефицита у больных МПС II типа описали в своей работе J.B. Holt и соавт. (2011) [26]. В обзоре смертности и причин наступления летального исхода у пациентов с синдромом Хантера S.A. Jones и соавт. (2009) подчеркивают, что когнитивные нарушения указывают на более тяжелое течение МПС II типа и меньшую ожидаемую продолжительность жизни [27].

Диагностика МПС II типа

Установление диагноза болезни на основании имеющейся симптоматики возможно, но представляется затруднительным, поскольку клинический фенотип при синдроме Хантера характеризуется исключительной гетерогенностью [3]. Основой диагностики МПС II типа является лабораторное исследование спектра и количества экскретируемых пациентом ГАГ, определение активности специфического фермента ИДС, а

также ДНК-диагностика [28–30]. А.С. Sosa и соавт. (2011) разработали метод ELISA «сэндвичного» типа для количественного определения ИДС [31]. А.А. Tolun и соавт. (2012) описали новый флуорометрический метод ферментного анализа для выявления синдрома Хантера с использованием пятен высохшей крови [32].

При обследовании детей с синдромом Хантера применяются многие другие лабораторные и инструментальные методы исследования (биохимические, иммунологические, ультразвуковые, нейровизуализационные и т.д.).

С.Т. Finn и соавт. (2008), R.S. Iyer и P.C. Khanna (2010), J.E. Davison и соавт. (2010), Z. Fan и соавт. (2010), R. Manara и соавт. (2011), M.L. Calleja Gero и соавт. (2011) представили данные МРТ-исследования пациентов с МПС II типа [33–38]. Среди них следует особо выделить количественный МР-спектроскопический мониторинг поражения ЦНС, а также автоматизированный корреляционно-волюметрический анализ данных МРТ головного мозга и исследования когнитивных нарушений у детей с синдромом Хантера [36, 37].

Г.М. Дворяковская и соавт. (2010) подчеркивают роль ультразвуковой диагностики в определении состояния внутренних органов у детей с МПС [39]. Е.В. Fung и соавт. (2010) считают необходимой оценку плотности костей у детей с МПС II типа [40].

При рентгенологическом исследовании у пациентов с МПС выявляются признаки раннего окостенения заглыочно-теменного шва, так называемые «рыбьи позвонки».

Сообщается о возможностях пренатальной диагностики МПС II типа [41]. G. Altarescu и соавт. (2011) предложили метод преимплантационной генетической диагностики (PGD) для своевременной идентификации пораженных болезнью эмбрионов [42]. К. Nakamura и соавт. (2001) отмечают роль неонатального скрининга в выявлении лизосомных болезней (включая МПС II типа), а B.J. Wolfe и соавт. (2011)

Специфического лечения для МПС II типа до недавнего времени не существовало. Традиционно осуществлялась симптоматическая терапия, ортопедические и реабилитационные мероприятия. В настоящее время проводится заместительная терапия синтетическим энзимом идурсульфазой (препарат Элапраза).



подчеркивают значение тандемной масс-спектрометрии (ТМС) в оценке лизосомных ферментов при скрининг-обследовании новорожденных на наличие синдрома Хантера [43, 44].

И.В. Бахмани (2010) считает, что ранняя диагностика МПС предотвращает детскую смертность и инвалидность [45].

Лечение МПС II типа

Специфического лечения для МПС II типа до недавнего времени не существовало. Традиционно осуществлялась симптоматическая терапия, ортопедические и реабилитационные мероприятия. В настоящее время проводится заместительная терапия синтетическим энзимом идурсульфазой (препарат Элапраза).

Препарат Элапраза выпускается в форме концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения (1 мл концентрата содержит 2 мг идурсульфазы). Единственным показанием к применению Элапразы является длительное лечение пациентов с синдромом Хантера. Противопоказанием к использованию препарата служит повышенная чувствительность к активному или любому из вспомогательных веществ, входящих в его состав [46].

Идурсульфаза, входящая в состав Элапразы, представляет собой очищенную форму лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы, полученную с использованием культуры человеческих клеток, что обеспечивает профиль гликозилирования, аналогичный естественному профилю ИДС [46].

Внутривенное введение идурсульфазы пациентам с МПС II типа позволяет обеспечить поступление экзогенного фермента в лизосомы клеток, что приводит к интернализации ИДС, нацеленного на внутриклеточные лизосомы, с последующим катаболизмом накапливаемых ГАГ [46].

Лечение синдрома Хантера и применению идурсульфазы посвящены многочисленные работы зарубежных исследователей [47–58].

В систематическом обзоре, представленном Е.М. da Silva (Бразилия) и соавт. (2011), была оценена эффективность и безопасность ферментозаместительной терапии МПС II типа идурсульфазой [59]. Авторы констатируют, что после 53 недель терапии (идурсульфаза в дозе 0,5 мг/кг 1 раз в неделю) у пациентов отмечается значительное улучшение (по сравнению с плацебо) по показателю способности к прохождению расстояния за 6-минутный период (различия статистически достоверны). У пациентов, получавших идурсульфузу в той же дозе 1 раз в 2 недели, также отмечалось улучшение, однако оно не было статистически достоверным по сравнению с группой плацебо. При обоих терапевтических режимах размеры печени и селезенки, а также уровни экскреции ГАГ с мочой были значительно ниже базисных (до лечения). Переносимость идурсульфазы в целом была хорошей, несмотря на отдельные реакции на инфузионное введение препарата. Антитела к идурсульфазе обнаруживались у 31,7% пациентов к концу 53-недельного исследования (в этих случаях отмечалось меньшее снижение уровней ГАГ в моче). Е.М. da Silva и соавт. констатируют доказанный терапевтический эффект лечения идурсульфазой, при этом подчеркивают необходимость дальнейшего изучения долговременной эффективности препарата.

К настоящему времени доказано, что ферментозаместительная терапия идурсульфазой при МПС II типа улучшает функциональные способности (англ. functional capacity), в частности способность к прохождению расстояния за 6 минут и так называемую форсированную жизнеспособность (англ. forced vital capacity), способствует уменьшению размеров (объемов) печени и селезенки, а также снижает уровень экскреции ГАГ (по сравнению с плацебо). Таким образом, с позиций доказательной медицины установлена терапевтическая эффективность и хорошая переносимость препарата идурсульфаза в лечении синдрома Хантера [59].

К настоящему времени доказано, что ферментозаместительная терапия идурсульфазой при МПС II типа улучшает функциональные способности (functional capacity), в частности способность к прохождению расстояния за 6 минут и так называемую форсированную жизнеспособность (forced vital capacity), способствует уменьшению размеров (объемов) печени и селезенки, а также снижает уровень экскреции ГАГ (по сравнению с плацебо).

Мультидисциплинарные аспекты применения идурсульфазы в терапии МПС II типа в различных клинических ситуациях рассмотрены в публикациях С.Д. Serrano и J.F. Gomez (2011), R. Manara и соавт. (2010), F. Papadia и соавт. (2011), Z.S. Gucev и V. Tasic (2012), B. Hoffmann и соавт. (2011), E. Glamuzina и соавт. (2011), J. Muenzer и соавт. (2011) [60–66]. Опыт применения препарата Элапраза у детей с синдромом Хантера в возрасте < 5 и < 6 лет (результаты исследования Hunter Outcome Study) нашел отражение в публикациях С. Alcalde-Martin и соавт. (2010) и J. Muenzer и соавт. (2011) соответственно, а данные о ферментозаместительной терапии МПС II типа у пациентов с 3-месячного возраста (результаты 3-летнего катамнеза) представили А. Tylki-Szymanska и соавт. (2012) [67–69]. В.К. Burton и соавт. (2010) описали опыт проведения ферментозаместительной терапии МПС II типа препаратом идурсульфаза в домашних условиях [70]. Весьма отраднo, что в последние годы российские педиатры смогли получить собственный опыт ферментозаместительной терапии МПС II типа. Это стало возможным после регистрации в Российской Федерации препарата Элапраза производства компании «Шайер



В последние годы российские педиатры смогли получить собственный опыт ферментозаместительной терапии МПС II типа. Это стало возможным после регистрации в Российской Федерации препарата Элапраза производства компании «Шайер Хьюман Дженетик Терапис Инк.» (Великобритания) (6 марта 2008 г., рег. № ЛСР-0014113/08-240112).

Хьюман Дженетик Терапис Инк.» (Великобритания) (6 марта 2008 г., рег. № ЛСР-0014113/08-240112). Опыт внедрения в российскую педиатрическую практику новой технологии лечения детей, страдающих синдромом Хантера и другими типами МПС, отражен в публикациях А.А. Баранова и соавт. (2011), а также Н.Д. Вашакмадзе и соавт. (2011) [1, 71].

Собственный опыт терапии МПС II типа

Начиная с 2009 г. сотрудниками ФГБУ «НЦЗД» РАМН наблюдаются и лечатся дети с МПС II типа [1, 71]. По состоянию на апрель 2012 г. в ФГБУ «НЦЗД» РАМН наблюдались 52 ребенка с МПС, из них 29 (мальчики) с синдромом Хантера в возрасте от 19 месяцев до 18 лет. Ферментозаместительная терапия была назначена 21 пациенту с МПС II типа (из 29 наблюдаемых). Дозирование препарата Элапраза осуществлялось из расчета 0,5 мг/кг; препарат вводился внутривенно капельно 1 раз в неделю. Первая и вторая инфузии препарата проводились в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (руководитель отделения – д.м.н. А.Е. Александров), в дальнейшем (при отсутствии побочных эффектов) 2 введения осуществлялись в отделении психоневрологии и психосоматической патологии (руководитель отделения – д.м.н., проф. Л.М. Кузенкова) НИИ педиатрии (директор – акад. РАН и РАМН, проф. А.А. Баранов). Впоследствии

терапия проводилась в условиях дневного стационара в отделении восстановительного лечения детей с болезнями сердечно-сосудистой системы (руководитель отделения – к.м.н. Н.Д. Вашакмадзе) НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения (директор – член-корр. РАМН, проф. Л.С. Намазова-Баранова) ФГБУ «НЦЗД» РАМН (директор – академик РАН и РАМН, проф. А.А. Баранов).

Длительность инфузии препарата Элапраза обычно составляла 3 часа, в отдельных случаях – 5 часов; внутривенное введение препарата начинали с 8 кап/мин, в дальнейшем (через каждые 15 мин) скорость введения идиурсульфазы увеличивали до 16, 24, 32 и 40 кап. соответственно. Случаев отказа от проводимого лечения и/или его отмены не было зафиксировано.

В целях оценки эффективности проводимой ферментозаместительной терапии у 8 пациентов с МПС II типа проводился традиционный тест с 6-минутной ходьбой (до начала лечения и по прошествии 12 месяцев). Результаты статистической обработки свидетельствуют, что среднее расстояние, проходимое больными до начала лечения за 6 минут, составляло $380 \pm 52,3$ м, а через 1 год после инициации терапии – $470 \pm 37,6$ м ($p < 0,05$).

Альтернативные и дополнительные методы лечения МПС II типа

Существует ряд альтернативных и дополнительных методов лечения МПС II типа, представленных в настоящее время преимущественно экспериментальными видами терапии (трансплантационной, генно-инженерной, фармакологической, диетической и др.). Трансплантация костного мозга, используемая ранее в лечении синдрома Хантера, в настоящее время не рекомендуется как не подтвердившая свою эффективность [72]. Терапевтическая эффективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при синдроме Хантера остается неясной. Тем не

менее К. Araya и соавт. (2009), наблюдавшие ребенка с МПС II типа после пересадки стволовых клеток пуповины, считают этот метод перспективным, основываясь на данных распределения донорских клеток в мозге пациента [73]. R.F. Wynn и соавт. (2009) отмечают выраженный феномен редукции субстрата при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у описываемого контингента больных [74].

E. Nava и соавт. (2012) описывают опыт использования инъекций ботулиноксина типа А для коррекции эквинусной деформации нижних конечностей при МПС II типа [75]. P. Vonnani и соавт. (2012) сообщают об успешном применении этосуксимида в лечении бессудорожного эпилептического статуса (ЭС) при МПС II типа [76].

R. Tomanin и соавт. (2002) предложили внедрить в генной терапии МПС II типа стратегию «невирусного трансфера» [77]. В противовес ранее применявшимся методам ретровирусной и аденовирусной трансдукции ДНК, итальянские исследователи предложили использовать инкапсулированные гетерологичные клетки и мышечный электрогенный трансфер – EGT [77]. В первом случае хантеровские первичные фибробласты культивировались совместно с клеточными клонами, избыточно экспрессирующими дефицитный фермент (ИДС), либо комбинировались с ними в составе альгинатных микрокапсул. При электрогенном трансфере плазмидный вектор вводился путем инъекции в четырехглавую мышцу бедра. Совместное культивирование хантеровских первичных фибробластов с клетками, избыточно экспрессирующими ИДС, сопровождалось 3–4-кратным нарастанием активности фермента фибробластов. EGT приводил к трансдукции генов в мышцах, что сопровождалось 10-кратным нарастанием активности ИДС по прошествии 1–5 недель [77]. Впоследствии A. Friso и соавт. (2008), считающие EGT высокоэффективным методом доставки экзогенных молекул в различные



Компания Шайер, одна из мировых лидеров среди специализированных биофармацевтических компаний, сфокусирована на единственной цели: помочь людям с ограниченными возможностями улучшить качество жизни.



REPLAGAL™
agalsidase alfa

РЕПЛАГАЛ™ (агалсидаза альфа):

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



ЭЛАПРАЗА™ (идурсульфаз):

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



ФИРАЗИР™ (икатибант):

Симптоматическое лечение острых приступов наследственного ангионевротического отека (обусловленного дефицитом ингибитора С1-эстеразы) у взрослых.

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

Представительство компании в России: «Шайер Фармасьютикал Контрактс Лимитед» (Великобритания),
121099, Москва, Смоленская пл, 3.
Тел. +7 495 981 34 91, Факс +7 495 937 82 00. www.Shire.com



ткани, продемонстрировали, что предварительное лечение бычьей гиалуронидазой повышает эффективность метода за счет синтеза и высвобождения рекомбинантной ИДС [78].

J. Marucha и соавт. (2011) представили опыт экспериментальной терапии, основанной на использовании изофлавонов и нацеленной на генную экспрессию и снижение интенсивности синтеза гликозаминогликанов при МПС II типа [79]. Исследователями были получены положительные результаты в отношении эластичности соединительной ткани, особенно увеличения амплитуды движений в суставах [79].

Нейродиетология при МПС II типа

Хотя изменения в питании не предотвращают прогрессирования заболевания, диетотерапия используется в комплексном лечении синдрома Хантера и других типов МПС в качестве дополнительного метода [80]. Существует мнение, что ограничение употребления сахара, молока и молочных продуктов помогает некоторым пациентам с МПС, страдающим от избыточного выделения мокроты [81, 82].

G.S. Turra и I.V. Schwartz (2009) указывают, что для детей с МПС II типа свойственно несовершенство стоматогнатических функций, то есть пациенты испытывают затруднения при гло-

тации и пережевывании пищи [83]. Вследствие этого у них нередко отмечается неспособность к поддержанию адекватного нутритивного статуса. По этой причине необходимо предусмотреть соответствующие особенности кулинарной обработки (тщательное измельчение и т.п.) и консистенции продуктов питания, предлагаемых пациентам с МПС II типа [80].

Дети с МПС в раннем возрасте часто страдают от диареи, являющейся следствием вегетативной дисфункции. Для уменьшения диарейного синдрома при МПС обычно снижают содержание в рационе грубой клетчатки. При диарее, возникающей на фоне приема антибактериальных препаратов, показано употребление йогуртов и других кисломолочных продуктов [82].

У детей с МПС часто наблюдается дефицит витамина D (кальциферола) и кальция. Н.М. Kouga и соавт. (2009) отмечают выраженное снижение минеральной плотности костей у детей с МПС [84]. В этой связи пациентам с МПС II типа показана регулярная дотация витамина D и кальция (в постоянном или интермиттирующем режиме), основанная на действующих рекомендациях, с учетом возраста детей [80, 82]. Однако дотация витамина А для уменьшения содержания ГАГ в органах и тканях при МПС II типа

представляется сомнительной стратегией [82].

По мнению А. Friso и соавт. (2010), вещество генистеин, содержащееся в растении дрок красильный (*Genista tinctoria*) и являющееся изофлавоном сои ($C_{15}H_{10}O_5$), обладает способностью снижать синтез ГАГ при МПС II типа [85]. Применение генистеина (5–25 мг/кг/сут) сопровождается снижением уровней содержания ГАГ в моче, печени, селезенке, почках и сердце. Предполагается, что эти экспериментальные данные впоследствии могут быть использованы в лечении МПС II типа у детей [85]. Применение при МПС изофлавонового вещества генистеин в качестве субстрат-редуцирующей терапии упоминается также в работах М. Malinowska и соавт. (2010), J. Marucha и соавт. (2011) и А. Kloska и соавт. (2011) [79, 86, 87].

R. Matalon и соавт. (2008) подчеркивают необходимость коррекции гиперактивности при МПС [88]. Для этого могут быть использованы нейродиетологические принципы, применяемые при СДВГ: гипоаллергенные и «низкосалицилатные» диеты, ограничение потребления сахара и продуктов с его высоким содержанием, витаминотерапия (витамины В₆, В₁₂, фолиевая кислота, поливитаминные препараты).

Заключение

Несмотря на то что в настоящее время разрабатываются альтернативные методы лечения синдрома Хантера, на сегодняшний день ни один из них не может считаться достаточно эффективным и обоснованным с позиций доказательной медицины. Основой терапии МПС II типа остается ферментозаместительное лечение идурсульфазой (препарат Элапраза), роль которого трудно переоценить. Следует согласиться с мнением J. Muenzer и соавт. (2009) и признать необходимость мультидисциплинарного подхода к терапии синдрома Хантера, что позволит совершенствовать стратегию лечения этого серьезного лизосомного заболевания. *

Литература
→ С. 90–94

NB

Препарат Элапраза выпускается в форме концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения (1 мл концентрата содержит 2 мг идурсульфазы). Единственным показанием к применению Элапразы является длительное лечение пациентов с синдромом Хантера. Противопоказанием к использованию препарата служит повышенная чувствительность к активному или любому из вспомогательных веществ, входящих в его состав [46].

Идурсульфаз, входящая в состав Элапразы, представляет собой очищенную форму лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы, полученную с использованием культуры человеческих клеток, что обеспечивает профиль гликозилирования, аналогичный естественному профилю ИДС [46].

Х ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД НЕВРОЛОГОВ

17–21 июня 2012 года, Нижний Новгород

Основные темы:

- Острая и хроническая цереброваскулярная недостаточность
- Эпилепсия и пароксизмальные состояния
- Демиелинизирующие заболевания, рассеянный склероз
- Неотложные состояния в неврологии
- Реабилитация при заболеваниях нервной системы
- Болезнь Паркинсона, дегенеративные и наследственные заболевания
- Неврология детского возраста
- Когнитивные нарушения, депрессия
- Инфекционные заболевания нервной системы
- Нервно-мышечные заболевания
- Заболевания периферической нервной системы и вертеброневрология. Болевые синдромы
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования в неврологии
- Заболевания вегетативной нервной системы
- Травма головного и спинного мозга
- Головные боли. Мигрень
- Сон и его нарушения

На съезде будут подведены итоги развития практической неврологии за прошедшее пятилетие, внедрения системы этапной помощи больным с социально-значимыми заболеваниями нервной системы, в частности с сосудистыми заболеваниями головного мозга, и намечены пути дальнейшего совершенствования неврологической помощи населению Российской Федерации. Президиум и Правление Всероссийского общества неврологов и Организационный комитет приглашают вас принять участие в работе X Всероссийского съезда неврологов.

Председатель Организационного комитета X Всероссийского съезда неврологов,
Председатель Правления Всероссийского общества неврологов академик Российской АМН,
профессор Е.И. Гусев

ПРЕДСТАВИТЕЛИ ОРГКОМИТЕТА

Москва	Нижний Новгород
Профессор Алла Борисовна Гехт Профессор Михаил Юрьевич Мартынов	Профессор Анна Наумовна Белова Профессор Вера Наумовна Григорьева Профессор Александр Васильевич Густов Профессор Владимир Дмитриевич Трошин
117 997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова	603 005, Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1, Нижегородская государственная медицинская академия

Сайт X Всероссийского съезда неврологов: www.nevrolog2012.ru
e-mail: nevrolog2012@mail.ru



Метаболические формулы в детской неврологии: нейродиеетология в действии

Д.м.н., проф. В.М. СТУДЕНИКИН, д.м.н., проф. Т.Э. БОРОВИК,
к.м.н. Т.В. БУШУЕВА, С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА,
к.м.н. В.И. ШЕЛКОВСКИЙ, к.м.н. Л.А. ПАК, к.м.н. Н.Г. ЗВОНКОВА

Статья посвящена возможностям и перспективам диетотерапии (нейродиеетологии) с использованием продуктов лечебного питания компании SHS International Ltd, распространяемых в России подразделением группы компаний Danone – Nutricia Advanced Medical Nutrition, при лечении различных видов метаболической патологии с поражением нервной системы у детей.

Нейродиеетология – новое направление нейронауки, которое приобретает все большее значение для детской неврологии [1]. Во многом это обусловлено тем, что большинство нозологических форм патологии нервной системы у детей относятся к разряду нейрометаболических [2]. Основные неврологические заболевания, являющиеся «мишенями» нейродиеетологии, можно разделить на три большие группы: метаболические заболевания, «классические» болезни нервной системы и алиментарно-зависимые соматоневрологические заболевания и патологические состояния [3]. Ниже на примере продукции компании SHS International Ltd (Великобритания) будут рассмотрены возможности и перспективы применения лечебных продуктов питания при фенилкетонурии, тирозинемии, гомоцистинурии,

гистидинемии, метилмалоновой ацидемии, пропиононовой ацидемии, глутаровой ацидемии типа I, лейциноза (болезнь мочи с запахом кленового сиропа), а также при некоторых других видах метаболической патологии.

Фенилкетонурия

Фенилкетонурия (ФКУ) относится к группе наследственных аминокислотопатий и связана с нарушением метаболизма фенилаланина. В результате мутационной блокады ряда ферментов развивается стойкая хроническая интоксикация и поражение центральной нервной системы (ЦНС) с выраженным снижением интеллекта и неврологическим дефицитом. Среди 4 известных форм болезни преобладает ФКУ I типа (классическая или тяжелая) – аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией гена фенилаланингидроксилазы, локализующегося в длинном плече хро-

мосомы 12 (выявлено 12 различных гаплотипов). В результате дефицита фенилаланин-4-гидроксилазы, обеспечивающей конверсию фенилаланина в тирозин, в тканях и физиологических жидкостях больного накапливается фенилаланин и его метаболиты [5–7].

Хотя в настоящее время разрабатываются несколько видов альтернативной терапии ФКУ (метод «больших нейтральных аминокислот», лечение фенилаланингидроксилазой, фенилаланинаммониолизом, тетрагидробиоптерином и т.д.), максимально эффективной при классической форме болезни остается диетотерапия [6].

Как известно, основа диеты при ФКУ – питание с низким содержанием фенилаланина, источником которого является белковая пища. Диетотерапию начинают при уровне фенилаланина в крови 900 мкмоль/л и выше. Рацион питания при ФКУ представлен лечебными безбелковыми, подобранными натуральными и малобелковыми продуктами. Эквивалентную замену по белку и фенилаланину производят с использованием «порционного» способа расчета: 50 мг фенилаланина приблизительно приравниваются к 1 г белка. Поскольку фенилаланин является эссенциальной аминокислотой, для обеспечения



нормального роста и развития ребенка с ФКУ должна быть удовлетворена минимальная потребность в нем (в течение 1-го года жизни – от 90 до 35 мг/кг, у детей старше 1 года – от 35 до 10 мг/кг) [5–8].

Для детей в возрасте до 12 месяцев предназначены следующие лечебные продукты: ХР Аналог LCP (ХР Analog LCP), обогащенный полиненасыщенными длинноцепочечными жирными кислотами – арахидоновой и докозагексаеновой, и РКУ Анамикс Инфант (РКУ Anamix Infant), который содержит не только омега-3 и омега-6 жирные кислоты, но и уникальный комплекс пребиотиков для оптимального развития младенцев с ФКУ. У пациентов старше 1 года (иногда с 5 месяцев до 4 лет) используются продукты базовой линейки – П-АМ 1, П-АМ 2 (с 4 до 12 лет), П-АМ 3 (с 13 лет и старше). Состав лечебных продуктов базовой линейки адаптирован для различных возрастных групп, благодаря высокому белковому эквиваленту суточная порция лечебной смеси характеризуется небольшим объемом, а по причине отсутствия в смеси углеводов риск набора лишнего веса минимален. Для детей старше 1 года разработана «премиальная» линейка: ХР Максэмид (ХР Maxamaid), предназначенный для детей в возрасте 1–8 лет; ХР Максимум (ХР Maxatum) – для пациентов от 8 лет и старше. Продукты, входящие в состав линейки класса «премиум», содержат дополнительные калории для набора веса у ослабленных детей, отличаются специальным мягким вкусом (нейтральным и апельсиновым) и хорошей переносимостью. Для школьников и детей, ведущих активный образ жизни (от 8 лет и старше), подойдет уникальный готовый к употреблению жидкий продукт со вкусом лесных ягод – Изифен (Easyphen). Строгая диета при ФКУ в России назначается до 18-летнего возраста (с последующим расширением рациона), однако, по всей видимости, диетотерапия пациентов с классической формой ФКУ должна быть пожизненной [6]. Во многих европейских странах пожизнен-

ная диетотерапия ФКУ закреплена законодательно и полностью обеспечивается государством.

Тирозинемия

Известны не менее 6 типов тирозинемии: 1) I тип – дефицит фумарилацетоацетатгидролазы, 2) II тип – недостаток растворимой формы тирозинтрансминазы, 3) III тип – дефицит 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы, 4) транзиторная неонатальная тирозинемия – следствие инактивации 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы ее субстратом, 5) хоукинсурия – экскреция цистеина или глутатион-конъюгированного продукта интермедиарного обмена в процессе конверсии 4-гидроксифенилпирувиноградной кислоты в гомогентизиновую кислоту, 6) тирозиноз – энзимный дефект неизвестен. При этом наследственном заболевании, связанном с нарушениями обмена тирозина в результате дефектов работы перечисленных ферментов, отмечаются поражения ЦНС, печени, почек, зрения, кожных покровов и нарушения умственного развития [8, 9]. В терапии тирозинемии I типа с недавнего времени используется препарат 2-нитро-4-трифлюорометилбензоил-1,3-циклогексанедион (NTBC, нитисинон), препятствующий выработке фумарилацетоацетата, при тяжелом течении заболевания применяется гемодиализ и трансплантация печени. Однако основой лечения болезни считается диетотерапия как на фоне применения NTBC при I типе, так и без такового при I, II и III типах [10]. Однако при тирозинемии III типа низкобелковая диета с незначительным содержанием фенилаланина и тирозина способствует нормализации уровня тирозина в крови, но не гарантирует достижения выраженного клинического эффекта [9]. При тирозинемии в рацион питания включают лечебные продукты без фенилаланина и тирозина, натуральные продукты с низким содержанием указанных аминокислот, а также низкобелковые продукты. Основой диетотерапии тирозинемии являются специа-

лизированные аминокислотные смеси, практически полностью лишенные содержания фенилаланина и тирозина, но обеспечивающие поступление белкового эквивалента в достаточном количестве [8–11].

Всегда необходимо учитывать минимальную потребность организма в эссенциальных аминокислотах. По данным экспертов Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (Food and Agriculture Organization, FAO) и ВОЗ (Консультация экспертов ФАО/ВОЗ, 1989), минимальная потребность в фенилаланине и тирозине составляет 72 (68–118) мг/кг/сут в возрасте 3–4 месяца, 63 мг/кг/сут в возрасте 2–5 лет, 22 мг/кг/сут в возрасте 10–12 лет и 19 мг/кг/сут для пациентов старше 18 лет.

Ограничить алиментарное потребление фенилаланина и тирозина возможно путем введения белковых гидролизатов, из которых искусственно удалена большая часть двух указанных аминокислот, а также путем приема смеси кристаллических аминокислот без фенилаланина и тирозина ХРНЕН ТЫР Тирозидон (ХРНЕН TYR Tyrosidon) [4] и ТЫР Анамикс Инфант (TYR Anamix Infant) (планируется к регистрации в России). Пациентам с тирозинемией (за исключением транзиторной неонатальной формы болезни и хоукинсурии) рекомендуется пожизненное соблюдение лечебной диеты. Отказ от нее сопровождается быстрым прогрессированием болезни и неблагоприятным прогнозом жизни. В свою очередь, раннее начало диетотерапии с контролем содержания фенилаланина и ти-

неврология

Признание детскими неврологами актуальности нейрометаболических болезней, а также роли нейродетологии в их лечении – одна из отличительных черт нейропедиатрии начала 2010-х гг.



Метаболические формулы представляют собой аминокислотные смеси, лишённые пропиогенных компонентов. Их использование позволяет назначать пациентам диету с адекватным содержанием белка и ограничением пропиогенных аминокислот, необходимых для эндогенного протеиносинтеза.

розина в крови позволяет рассчитывать на достижение более благоприятного прогноза [2, 3, 8, 11].

Гомоцистинурия

Гомоцистинурия – энзимопатия, обусловленная недостаточностью фермента цистатионин бета-синтазы (ЦБС), приводящая к накоплению гомоцистина, метионина и их метаболитов в органах и тканях. Заболевание характеризуется нарушениями интеллекта, эпизодами тромбозов и эктопией хрусталика, поражениями соединительной ткани и др. [2, 8, 12, 13]. Выделяют витамин-В₆-зависимую и В₆-резистентную формы гомоцистинурии, а также еще две формы болезни, связанные с наследственными дефектами реметилирования метионина (дефекты возникают вследствие патологии обмена кобаламина или N_{5,10}-метилентетрагидрофолатредуктазы). Известны формы гомоцистинурии, обусловленные различными нарушениями обмена витаминов и органических кислот, которые описаны в литературе в качестве самостоятельных нозологических единиц [8].

У многих пациентов с витамин-В₆-зависимой формой гомоцистинурии назначение пиридоксина (250–1200 мг) приводит к выраженному клиническому и «лабораторному» эффектам, но применение витамина В₆ в высоких дозах может сопровождаться рядом осложнений и нежелательных явлений (периферическая нейропатия, рабдомиолиз и др.) [8]. В литературных

источниках содержатся данные, свидетельствующие о возможности использования при гомоцистинурии с терапевтической целью бетаина (триметилглицина) – донора метильных групп. Бетаин может применяться в комплексе с диетотерапией или вместо нее [14]. Другие методы медикаментозного лечения болезни преимущественно являются поддерживающими и направлены на уменьшение случаев тромбоза (профилактика тромбозов).

При гомоцистинурии в подавляющем большинстве случаев основой лечения (на фоне терапии бетаином и без такового) является низкобелковая диета с резким ограничением метионина, состав которой варьирует в зависимости от наличия специфического генетического дефекта и выраженности активности ЦБС [2, 3, 8, 12, 13]. Главной задачей диетотерапии гомоцистинурии является контроль недостаточности ЦБС, включая нормализацию эффекта аккумуляции метаболитов (снижение их токсичности для ЦНС). В рацион питания детей с гомоцистинурией входят безметиониновые лечебные продукты, специально подобранные натуральные продукты питания и низкобелковые продукты [8, 13]. Целью применения специализированных лечебных продуктов при гомоцистинурии является замещение источников белка при условии полного соответствия нормам потребления основных нутриентов детьми с учетом возраста и конкретной клинической ситуации. Низкобелковые продукты представляют собой специализированные сухие аминокислотные смеси без содержания метионина, но с дотацией белкового эквивалента в количествах, соответствующих возрасту больных [2, 8]. В России доступны метаболические формулы ХМЕТ Хомидон (ХМЕТ Homidon) [4], к регистрации готовится НСУ Анамикс Инфант (НСУ Anamix Infant). При расчете рациона принято ориентироваться на минимальную потребность пациента в соответствующей незаменимой аминокислоте.

Подавляющее большинство специалистов рекомендуют пожизненное назначение лечебной диеты пациентам с гомоцистинурией. Это обусловлено тем, что потребление белков в высоких дозах приводит к выраженному нарастанию уровня гомоцистеина, который потенциально оказывает повреждающее воздействие на ЦНС и другие органы и системы организма в любом возрасте [2, 8, 13]. Предполагается, что раннее начало диетотерапии, сопровождающееся снижением общего содержания гомоцистеина в плазме крови, сопряжено с достижением более благоприятного исхода у больных с гомоцистинурией. Нарушения в диетотерапии гомоцистинурии существенно ухудшают прогноз болезни и жизни пациентов [15].

Гистидинемия

Гистидинемия – это генетически обусловленная аминокислотопатия, ассоциированная с дефицитом гистидин-аммиаклиазы (гистидиназы), катализирующей дезаминирование гистидина. Заболевание, которое характеризуется повышенным содержанием гистидина в крови, моче и спинномозговой жидкости, проявляется нарушениями речевого и умственного развития (олигофрения), расстройствами координации движений, судорожным синдромом и др. [2, 8, 16, 17].

Специфической лекарственной терапии гистидинемии не разработано, тем не менее не исключено, что со временем будет использоваться ферментозаместительная терапия (с этой целью осуществляются попытки инкапсулировать гистидиназу в искусственных целлюлозо-нитратных клетках) [8].

Диетотерапия – единственный известный метод лечения гистидинемии. Несоблюдение принципов лечебного питания резко ухудшает прогноз болезни и жизни детей. Несмотря на сохранение у некоторых пациентов признаков интеллектуального и неврологического дефицита, диетотерапия существенно улучшает качество жизни пациентов с гистидинемией [2, 8].



Нейродиетологическая коррекция у детей с полным и с частичным отсутствием специфического фермента должна начинаться как можно раньше. Диета, назначаемая пациентам, не должна быть полностью безбелковой или безгистидиновой. Поскольку в грудном и раннем возрасте гистидин является незаменимой аминокислотой, он должен поступать в организм с пищей в составе белкового компонента рациона. Общее содержание гистидина в пище не должно превышать уровня минимальной потребности (16–34 мг/кг/сут) [8, 18]. В питании больных должны преобладать фрукты, фруктовые соки и пюре, безбелковый хлеб и другие лишенные белка продукты. Могут употребляться рыба, морепродукты, большинство овощей. Необходимо учитывать содержание гистидина в натуральных продуктах питания, используемых при построении рациона [8].

В диетотерапии пациентов с гистидинемией используются лечебные продукты на основе L-аминокислот, лишенные гистидина и обогащенные витаминами и минеральными веществами. Таким продуктом является Гистидон (Histidon), представляющий собой смесь заменимых и незаменимых аминокислот без гистидина и ориентированный на пациентов всех возрастов [4].

Оценка эффективности диетотерапии осуществляется на основании мониторинга содержания в крови гистидина, уровень которого на фоне лечения должен составлять 0,01–0,03 г/л [18].

Метилмалоновая и пропионовая ацидемии

Эти нейрометаболические заболевания традиционно рассматриваются вместе, что обусловлено сходством их патогенеза и клинических проявлений. Обе ацидемии поддаются коррекции при назначении диетотерапии [19, 20].

Метилмалоновая ацидемия (ММА) – наследственная болезнь, обусловленная дефектом фермента метилмалонил-КоА-изомеразы-2, а также кобаламин-редуктазы, кобаламин-аланин-аденозил-

трансферазы. Заболевание проявляется задержкой психического и нарушениями физического развития, непостоянной гиперглициемией, наличием в моче метилмалоновой кислоты и кетокислот с длинной углеродной цепью. Встречаются 2 типа заболевания: врожденная (неонатальная) ММА и приобретенная ММА, связанная с дефицитом витамина В₁₂. При лечении витамин-В₁₂-зависимых форм ММА используют различные формы этого витамина (аденозилкобаламин, гидроксикобаламин и др.) [2, 8, 19, 20].

Целью диетотерапии ММА является минимализация эндогенной выработки метилмалоновой кислоты за счет уменьшения концентрации ее предшественников. Уровень пропионогенных аминокислот (изолейцин, валин, треонин, метионин) можно снизить посредством ограничения алиментарного поступления в организм белков, поэтому применяются диеты с низким содержанием белка (до 0,75–1,4 г/кг/сут) и соответствующей дотацией незаменимых аминокислот, за исключением валина, метионина, треонина и изолейцина. Таким образом, основой диетотерапии является низкобелковое питание с исключением вышеперечисленных аминокислот и максимально ранним началом лечения. Индивидуальные рационы строятся с учетом сочетания фактических объемов грудного молока или его заменителей с метаболическими формулами. Соотношение между ними определяется потребностью в пропионогенных аминокислотах в различные возрастные периоды и массой тела ребенка. Рацион питания уточняется на основании мониторинга содержания четырех пропионогенных аминокислот в крови. По достижении детьми 12-месячного возраста вся порция «цельного» (интактного) белка, обеспечиваемая ранее за счет грудного молока или молочных смесей, заменяется на твердую пищу с эквивалентным содержанием белкового компонента. Для сохранения объема алиментарного интактного белка в переносимых пациентами пределах следует

воздерживаться от потребления высокобелковой пищи. Целесообразно использовать специальные без- или низкобелковые продукты питания, удовлетворяющие потребность детей в пищевой энергии [2, 8, 19, 20].

Метаболические формулы представляют собой аминокислотные смеси, лишенные пропионогенных компонентов. Их использование позволяет назначать пациентам диету с адекватным содержанием белка и ограничением пропионогенных аминокислот, необходимых для эндогенного протеиносинтеза. Детям различного возраста, страдающим ММА, предназначены лечебные продукты ХМТВИ Максэмид (ХМТВИ Махамайд) и ХМТВИ Максимум (ХМТВИ Махамум) [4]. Еще одна метаболическая формула – ММА/РА Анамикс Инфант (ММА/РА Anamix Infant) – в России пока не зарегистрирована.

Пропионовая ацидемия (ППА) – наследственное метаболическое заболевание, обусловленное дефицитом фермента метилмалонил-КоА-карбоксилазы. Болезнь характеризуется приступообразным течением с эпизодами судорог, гипогликемии и других неврологических и соматических симптомов, впоследствии сопровождается задержкой психического и физического развития [2, 8, 19, 20]. Диетотерапия при ППА основана на тех же принципах, что при ММА, – минимализация эндогенной выработки пропионовой кислоты путем ограничения пищевого белка (до 0,5–1,5 г/кг/сут) с дотацией незаменимых аминокислот, за исключением валина, метионина, треонина и изолейцина [2, 8, 19, 20]. При ППА используются те же метаболические формулы, что при ММА (ММА/РА Анамикс Инфант, ХМТВИ Максэмид и ХМТВИ Максимум) [4, 8].

До 25% пропионата откладывается в желудочно-кишечном тракте в результате выработки анаэробными бактериями. Есть данные о сравнительно успешной элиминации этих микроорганизмов посредством антибактериальной терапии метронидазолом в течение

недиагностируемая



Продукты лечебного питания постепенно становятся неотъемлемой частью терапевтических средств, используемых детскими неврологами в сотрудничестве с диетологами. Кроме того, спектр неврологической патологии, подлежащей коррекции диетотерапией с использованием продукции компании SHS International Ltd, значительно расширяется за счет классических неврологических и соматоневрологических заболеваний.

1–3 недели. Поскольку при ММА и ППА отмечается избыточное накопление в организме токсичного аммиака (NH_3), для коррекции его уровня было предложено использование N-карбамилглутамата (Carbaglu), применение которого не означает отказ от стандартных лечебных диет [8, 20].

Глутаровая ацидемия I типа

Одной из сравнительно часто встречающихся наследственных органических ацидемий, возникающих вследствие дефицита глутарил-КоА-дегидрогеназы, является глутаровая ацидемия I типа (ГАI). При рождении заболевание проявляется макроцефалией, а позднее – дистонически-диакинетическим синдромом и «энцефалопатическим кризисом» при возникновении интеркуррентных заболеваний, сопровождающихся катаболизмом [8, 21]. Фармакологическое лечение ГАI не разработано, но заболевание успешно поддается диетотерапии. Основной целью лечебной диеты является снижение выработки глутаровой кислоты и ее метаболитов [2, 8, 21, 22]. При ГАI используются левокарнитин (L-карнитин) и рибофлавин (витамин B_2), последний применяется в качестве кофактора. Ранее сообщалось о положительном опыте применения полувеге-

тарианской диеты в лечении ГАI, но этот вид диетотерапии пока считается экспериментальным [23]. У детей 1-го года жизни минимальное поступление в организм лизина и триптофана, необходимых для нормального роста и развития, обеспечивается за счет интактного белка из грудного молока или его заменителей (с тщательным расчетом); остальной белок должен поступать в составе специальных метаболических формул на основе смеси аминокислот без содержания триптофана и лизина [8, 21]. Из доступных для этой цели в России продуктов следует выделить XLYS TRY Глутаридон (XLYS TRY Glutaridon). Другие метаболические формулы, например GA1 Анамикс Инфант, для диетического лечения глутаровой ацидурии I типа в Российской Федерации пока не зарегистрированы [4].

Лейциноз (болезнь мочи с запахом кленового сиропа)

Лейциноз – это генетически гетерогенное наследственное заболевание, вызываемое дефицитом дегидрогеназы кетокилот с разветвленной цепью и накоплением в тканях и органах лейцина, изолейцина и валина, а также соответствующих альфа-кетокилот, токсический эффект которых проявляется в виде судорог, умственной отсталости и других неврологических симптомов [8, 24–27]. При этом заболевании от мочи и тела исходит специфический запах, напоминающий запах кленового сиропа [2].

В зависимости от наличия того или иного биохимического дефекта дегидрогеназы кетокилот с разветвленной цепью выделяют не менее 5 клинических форм болезни: классическая, интермиттирующая, промежуточная, тиаминзависимая, недостаточность липоамид дегидрогеназы [2, 8].

В связи с тяжестью состояния, обусловленной поражением нервной системы, детям могут потребоваться мероприятия интенсивной терапии, перитонеальный диализ, элективная трансплантация печени, поддерживающее лечение. Назначение тиамина показано

только пациентам с витамин- B_1 -зависимой формой болезни (10 мг/сут и выше) [2, 8].

Только при классической форме лейциноза после эффективной трансплантации печени больные не нуждаются в диетотерапии, так как содержание в крови лейцина, изолейцина и валина обычно нормализуется через 6 часов после трансплантации. В остальных случаях показана строгая лечебная диета, назначение которой определяет дальнейший прогноз жизни и здоровья пациентов. Диетотерапия при лейцинозе направлена на достижение нормального содержания в крови специфических аминокислот, поддержание в организме состояния анаболизма, а также на снижение уровня аминокислот с разветвленной цепью и уменьшение накопления их токсических метаболитов [2, 8, 24, 25].

После восстановления уровней кетоаминокислот с разветвленной цепью в крови пациентам назначаются специальные продукты питания с низким содержанием таких аминокислот и малые количества пищевых продуктов, содержащих названные кетокилоты, для удовлетворения эссенциальных потребностей в них. Общее количество потребляемого белка при этом оказывается несколько выше, чем у здоровых детей аналогичного возраста, что связано с низкой утилизацией протеинов из употребляемых продуктов питания [2, 8, 24–27].

В лечении детей с лейцинозом успешно применяются порошкообразные метаболические формулы без лейцина и изолейцина: MSUD Максэмэйд (MSUD Maxamaid) – для пациентов в возрасте от 1 года до 8 лет [4, 28] и MSUD Максамум (MSUD Maxatum) – для пациентов от 8 лет и старше. Лечебный продукт MSUD Анамикс Инфант в России пока не зарегистрирован [4].

Диетотерапия проводится под контролем содержания лейцина в крови (его концентрация должна оставаться в пределах от 2 до 5 мг%). Принято считать, что пациенты в состоянии переносить поступление лейцина с пищей на уровне 300–600 мг/сут. При лей-



Широкий выбор современного
специализированного
питания при фенилкетонурии
и других наследственных
болезнях обмена*



* Информация представлена для врачей, перед применением консультация врача обязательна.

** На фото изображены упаковки зарегистрированных в РФ специализированных продуктов лечебного питания: XP Аналог LCP, П-АМ 1, П-АМ 2, П-АМ 3, П-АМ материнский, Изифен, XP Максамейд с нейтральным и апельсиновым вкусом, XP Максимум с нейтральным и апельсиновым вкусом, Ликвиджен, Масло Лоренцо, Тирозидон, Глутаридон, Хомидон, Гистидон, MSUD Максамейд и Максимум, ХМТВИ Максамейд и Максимум, Лопрофины (Молочный напиток, Заменитель муки, Рис, Заменитель яиц, Спагетти, Крекеры, Спиральки)

*** Продукт XP Аналог LCP предназначен для детей с фенилкетонурией в возрасте до 1 года. Ограничения по возрасту остальных продуктов, представленных в материале смотрите на упаковках соответствующих продуктов.

Подробная информация на сайте www.nutricia-medical.ru

Для питания здоровых детей раннего возраста предпочтительнее грудное вскармливание



цинозе показана пожизненная диетотерапия; нарушения диеты серьезно ухудшают прогноз болезни и жизни [8, 25–27].

Метаболические формулы и лечебные продукты для других видов патологии нервной системы

Компания SHS International Ltd производит ряд продуктов для лечения других видов метаболической патологии, сопровождающихся поражением нервной системы. По состоянию на 2012 г. не все они зарегистрированы в Российской Федерации [4]. Так, для диетотерапии галактоземии выпускается продукт Галактомин 17 (Galactomin 17), изовалериановой ацидемии – IVA Анамикс Инфант, XLEU Максэмэйд, XLEU Максэмум и XLEU Faladon. При нарушениях обмена мочевины (группа генетически и фенотипически гетерогенных метаболических заболеваний, вызванных наследственной недостаточностью факторов, способствующих адекватной трансформации остаточного белка в мочевины и синтезу аргинина) применяются аминокислотно-углеводный продукт Диаламин (Dialamine) и смесь эссенциальных аминокислот Essential Amino Acids Mix. В терапии нарушений бета-окисления

Литература
→ С. 94–95

NB

Основным производителем метаболических формул для стран европейского региона на протяжении ряда лет является компания SHS International Ltd (Великобритания), основанная в 1879 г. В 1995 г. компанию SHS приобрела Nutricia (Нидерланды), которая уже более 100 лет производит различные виды лечебного питания. В 2007 г. владельцем и Nutricia, и SHS стала группа компаний Danone. В настоящее время подразделение группы компаний Danone – Nutricia Advanced Medical Nutrition – является распространителем продуктов лечебного питания на территории Российской Федерации [4].

жирных кислот (представительная группа генетически детерминированных нарушений, вызванных недостаточностью функционирования специфических ферментов, расщепляющих коротко-, средне-, длинно- и/или очень длинноцепочечные жирные кислоты) назначается Моноген (Monogen). При дефиците сульфитооксидазы могут применяться лечебные продукты SOD Анамикс Инфант (SOD Anamix Infant) и ХМЕТ ХСЫС Максэмэйд (ХМЕТ ХСЫС Maxamaid), при гиперлизинемии – HYPER LYS Анамикс Инфант (HYPER LYS Anamix Infant) и ХЛЫС Максэмэйд (ХЛЫС Maxamaid), при некетоцической гиперглицинемии – НКН Анамикс Инфант (НКН Anamix Infant) [4]. Перечисленные метаболические заболевания редко встречаются в повседневной практике детских неврологов, но всегда требуют адекватной и своевременной коррекции, которая может быть обеспечена при условии использования современных специфических продуктов лечебного питания.

Неврологам хорошо известна X-сцепленная адренолейкодистрофия (X-АЛД) – нейродегенеративное наследственное заболевание, поражающее исключительно мальчиков [2, 8, 29, 30, 31]. Применение иммуномодуляторов и иммуносупрессоров, препаратов вальпроевой кислоты, инсулиноподобного фактора роста-1, нейротрофина-3 и иммунокина при X-АЛД неэффективно, а эффективность заместительной терапии гормонами коры надпочечников, пересадки костного мозга и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток весьма спорна [29, 30]. Наиболее перспективным методом терапии X-АЛД представляется диета с использованием Масла Лоренцо (Lorenzo's oil) – смеси глицеролтриолеата (GTO) и глицеролтриэруката (GTE) в соотношении 4:1 [8, 30]. Применение Масла Лоренцо способно не только снизить риск церебрального дефицита у детей с X-АЛД при назначении в досимптоматическом периоде болезни, но и замедлить прогрессирование адреномиелонейропа-

тии у пациентов без признаков поражения ЦНС [30, 32]. Если тромбоциты в крови снижаются у пациентов до уровня < 80 000/мл, прием Масла Лоренцо временно прекращают, заменяя его на масло с GTO (без GTE) [30, 31].

Среди продуктов лечебного питания, производимых SHS International Ltd, представлены не только Масло Лоренцо, но и Глицерол-триолеат (GTO-масло) и Глицерол-триэрукат (GTE-масло) [4].

Компания SHS International Ltd производит не только метаболические формулы, но и другие лечебные продукты. Так, жировая эмульсия из среднецепочечных триглицеридов Ликвиджен (Liquigen) может применяться в составе кетогенных диет при лечении фармакорезистентных форм эпилепсии, а также в качестве энергетического модуля для набора веса. Кэлоджен (Calogen) – высокоэнергетическая жировая эмульсия с содержанием длинноцепочечных триглицеридов – используется в различных клинических ситуациях, сопряженных с повышенной потребностью в пищевой энергии [4].

Заключение

Современная отечественная медицина уделяет особое внимание редким (орфанным) заболеваниям. Признание детскими неврологами актуальности нейрометаболических болезней, а также роли нейродетологии в их лечении – одна из отличительных черт нейропедиатрии начала 2010-х гг. [33, 34]. Метаболические формулы и другие продукты лечебного питания, несмотря на их ограниченную доступность, постепенно становятся неотъемлемой частью терапевтических средств, используемых детскими неврологами в сотрудничестве с диетологами. Кроме того, спектр неврологической патологии, подлежащей коррекции диетотерапией с использованием продукции компании SHS International Ltd, значительно расширяется за счет классических неврологических и соматоневрологических заболеваний. *

XI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

23–25 октября 2012 года

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
МОСКОВСКИЙ НИИ ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН
ВСЕРОССИЙСКИЙ ЦЕНТР МЕДИЦИНЫ КАТАСТРОФ «ЗАЩИТА»
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ
им. ДМИТРИЯ РОГАЧЁВА
НИ ДЕТСКИЙ ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. Г.И. ТУРНЕРА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ
СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ

Включенные мероприятия:

Сателлитные конгрессы:

VII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ
IV ВСЕРОССИЙСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

Всероссийские конференции:

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «Актуальные вопросы хирургии, травматологии и ортопедии детского возраста»
III РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «Проблемы нарушений клеточной энергетики (митохондриальная патология)»
IV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «Генетическое здоровье детей и современные возможности диагностики и лечения наследственных заболеваний детского возраста»
I ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по детской гастроэнтерологии и нутрициологии
III ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы»
VIII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ЛОР-патология в практике врача-педиатра»
VIII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «Стоматологическое здоровье ребенка»
ПОСТЕРНАЯ СЕССИЯ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ в области педиатрии, детской хирургии и стоматологии
XI ВСЕРОССИЙСКАЯ ВЫСТАВКА «Современные диагностические, лекарственные и нутрициологические технологии в педиатрии и детской хирургии»

Информация о конгрессе, регистрация и прием тезисов – на сайте конгресса www.congress2012.pedklin.ru

Адрес оргкомитета:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2, Московский НИИ педиатрии и детской хирургии,
оргкомитет конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии».

Контактные телефоны:

тел./факс: (495) 484-58-02 (секретариат оргкомитета);
тел.: (499) 487-05-69 (секретарь оргкомитета Калашникова Татьяна Викторовна);
(499) 488-30-00 (заместитель директора МНИИ педиатрии и детской хирургии, ответственный секретарь конгресса,
профессор Длин Владимир Викторович).
E-mail: congress@pedklin.ru

г. Москва, проспект Мира, д. 150 (Гостиничный комплекс «Космос»)
Вход для всех желающих свободный



ГБОУ ВПО
КубГМУ
Минздравсоцразвития
России, кафедра
дерматовенерологии,
г. Краснодар

Клиника
«МИР-О-МЕД»,
г. Краснодар

Эффективность применения и переносимость лечебной косметики «Айсида» у детей с аллергическими дерматозами

Д. м. н., проф. О.А. КАТХАНОВА

В комплексной терапии аллергодерматозов у детей применяются три основных подхода: наружная противовоспалительная терапия, лечебно-косметический уход за кожей, устранение факторов, вызывающих воспаление. В статье приведены результаты исследования, проведенного на базе медицинских учреждений г. Краснодара, в котором изучались возможности применения средств лечебной косметики «Айсида» в комплексном лечении аллергодерматозов у детей. Эффективность и переносимость крема-геля и молочка «Айсида» для детей у 38 пациентов в возрасте 7–18 лет, страдающих атопическим дерматитом, экземой, почесухой и ограниченным нейродермитом в течение 7 дней – 10 лет, оценивалась согласно индексам ДИШС, SCORAD, EASI. Состояние кожного покрова определяли с помощью методик корнеометрии и теваметрии, а динамику показателя степени выраженности зуда – по шкале ВАШ. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности, безопасности, хорошей переносимости крема-геля и молочка «Айсида» для детей. Доказано, что средства лечебной косметики «Айсида» можно применять без возрастных ограничений.

многих медикаментов приводят к тому, что проблема разработки новых методов лечения аллергической патологии кожи становится весьма актуальной.

Мультифакториальная концепция патогенеза аллергических заболеваний кожи и обнаруживаемые при исследовании различных органов и систем нарушения служат обоснованием проведения при лечении больных широкого спектра терапевтических мероприятий. Ведение больного заключается в подборе адекватной комбинации базисной и вспомогательной терапии. Основное лечение включает антигистаминные препараты, десенсибилизирующие, мембраностабилизирующие средства. К симптоматической терапии следует отнести использование антибиотиков, ферментов, гепатопротекторов, иммуномодуляторов. Однако главной мишенью терапии является кожа. Именно здесь происходят значительные изменения: гиперплазия рогового слоя, нарушение процессов кератинизации, макро- и микроциркуляции, работы сальных и потовых желез, снижение содержания компонентов естественно-

В общей структуре детской дерматологической патологии аллергические дерматозы составляют 20% и представлены преимущественно истинной неатопической, дисгидротической экземой, атопическим дерматитом, строфулюсом (почесухой), нейро-

дермитом. Рост заболеваемости этими дерматозами, раннее начало, полиморфизм клинических проявлений, упорное рецидивирующее течение, учащение тяжелых, инвалидизирующих форм, резистентность к общепринятой терапии, непереносимость больными



го увлажняющего фактора, протеолиз ферментов, необходимых для синтеза эпидермальных липидов, отложение иммунных комплексов. Все эти факторы ведут к усилению трансэпидермальной потери воды, нарушению барьерной функции кожи и развитию ксероза, одного из основных симптомов аллергодерматозов.

Современные рекомендации по ведению больных с аллергодерматозами базируются на 3 подходах, эффективность которых неоднократно доказана:

1. Наружная противовоспалительная терапия.
2. Лечебно-косметический уход за кожей.
3. Устранение факторов, вызывающих воспаление.

В настоящее время стандартом терапии аллергодерматозов является эпизодическое применение топических кортикостероидов, обладающих универсальным противоаллергическим действием. Они способствуют угнетению высвобождения медиаторов аллергического воспаления, миграции клеток в зону поражения, пролиферации иммунокомпетентных клеток в коже. Такой терапевтический механизм приводит к быстрому уменьшению симптомов заболевания. Но на практике остается опасность формирования местных нежелательных явлений и осложнений при бесконтрольном применении топических стероидов. Риск возникновения побочных реакций значительно возрастает при использовании местных кортикостероидов у детей, а также при длительных аппликациях препаратов на участки кожи с высокой чувствительностью (лицо, шея, кожные складки).

Патогенетически обоснованным является использование средств, направленных на коррекцию нарушений эпидермального барьера, для чего применяют современные эмоленты – смягчающие и увлажняющие вещества. Расширение арсенала топических средств и возможностей их использования с учетом стадии заболевания остается одной из

приоритетных проблем терапии аллергической патологии кожи. В связи с этим значительный интерес представляет использование новой гаммы средств лечебной косметики «Айсида» в терапии дерматозов.

Цель исследования

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности применения и переносимости средств лечебной косметики «Айсида» в комплексном лечении аллергодерматозов у детей.

Материалы и методы

Действующее вещество лечебной косметики «Айсида» – антисептик-стимулятор Дорогова (АСД). Созданный еще в 1948 г., он представляет собой продукт сухой возгонки сырья животного происхождения и содержащих в нем органических веществ (белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот) до низкомолекулярных компонентов, которые по своей структуре аналогичны клеткам живого организма. Лечебный компонент АСД заключен в липосомальную форму, которая обеспечивает целенаправленный транспорт действующего вещества в глубокие слои кожи, межклеточное пространство и через клеточные мембраны. АСД стимулирует синтез собственного коллагена и эластина и репарацию клеток кожи. В состав «Айсиды» входят следующие ингредиенты: глицерин, оливковое масло, эфирное масло лаванды, коэнзим Q₁₀, вода особо высокой очистки с ионами серебра в различных пропорциях и концентрациях. Действующие компоненты косметики «Айсида» обладают следующими механизмами действия:

- снижение уровня чувствительности рецепторов клеток к иммуноглобулину E (IgE);
- подавление чрезмерной выработки IgE, усиление связывания гистамина и серотонина;
- активация действия гистаминазы;
- угнетение синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8; ФНО-альфа);

- подавление синтеза циклооксигеназы (ЦОГ-2) и простагландинов (ПГ);
- повреждение клеточных стенок микроорганизмов и нарушение продукции их внутриклеточного белка;
- ингибирование реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) и образования свободных радикалов;
- воспрепятствование инициации каскада ПОЛ в мембранах и ядрах клеток, блокирование образования пероксидных радикалов (H₂O₂) и защита ДНК клеток кожи от повреждения.

Благодаря вышеперечисленным механизмам косметика «Айсида» устраняет воспаление, гиперемию и раздражение, а также зуд и другие аллергические проявления; предотвращает развитие вторичной инфекции; восстанавливает и длительно увлажняет кожу.

Косметика «Айсида» устраняет воспаление, гиперемию и раздражение, а также зуд и другие аллергические проявления; предотвращает развитие вторичной инфекции; восстанавливает и длительно увлажняет кожу.

Специально для детей разработаны следующие формы косметической линии «Айсида»:

- крем-гель для детей;
- молочко для детей.

Под наблюдением находились 38 пациентов (18 мальчиков, 20 девочек) с аллергической патологией кожи, получавших амбулаторное лечение в профессорской клинике «МИР-О-МЕД» и МУЗ «б-я детская поликлиника» г. Краснодара. Критериями включения в исследование являлись добровольное согласие, возраст 7–18 лет, возможность лечения в амбулаторных условиях, строгое соблюдение медицинских рекомендаций и графика обследования. К критериям исключения относились тяжелая соматическая патология, наличие



Включение крема-геля и молочка «Айсид» для детей в комплексную терапию аллергических заболеваний кожи позволило уменьшить потребность в использовании топических глюкокортикостероидов, сократить сроки их применения, предотвратить повторное возникновение шелушения, зуда, трещин и развития вторичной инфекции. При использовании крема «Айсид» у больных не было отмечено нежелательных явлений.

системных наследственных, инфекционных заболеваний, а также индивидуальной непереносимости назначенных препаратов.

У 18 человек (47,4%) диагностирован атопический дерматит, в 5 случаях осложненный вторичной инфекцией, у 9 больных (23,7%) – экзема, в подавляющем большинстве дисгидротическая, у 5 (13,2%) пациентов – почесуха, у 6 (15,8%) пациентов – ограниченный нейродермит. Давность заболевания составила от 7 дней до 10 лет. Отягощенный аллергологический семейный анамнез отмечен у 23 пациентов. В результате опроса обследуемых больных и анализа анамнестических данных установлено, что обострения заболевания связаны со следующими провоцирующими факторами: погрешности в диете – в 22 случаях (57,8%), контакт с аллергеном – в 15 (40,8%), стресс и психоэмоциональное напряжение – в 16 (42%), инфекционные заболевания – в 11 случаях (28,9%), с другими причинами (синтетическая и шерстяная одежда, изменение метеорологических условий, переезд в другую климатическую зону) – в 5 случаях (13,2%).

Из сопутствующих заболеваний чаще всего выявлялись патология желудочно-кишечного тракта – у 21 пациента (55,2%), заболевания нервной системы – у 9 па-

циентов (23,7%), ЛОР-органов – у 13 (34,2%), сердечно-сосудистой системы – у 4 (10%), эндокринной системы – у 3 человек (7,9%). Основная масса обследованных указывала на сезонность обострений, преимущественно приходящих на осенне-весенний период. У 11 (29%) пациентов четкой связи обострений со временем года проследить не удалось. У 20 (52,6%) пациентов кожный процесс носил распространенный характер, у 18 (47,4%) проявлялся в виде ограниченных очагов поражения с преимущественной локализацией на сгибательных и разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, лучезапястных суставов, шее, кистях рук, туловище. У наблюдавшихся нами пациентов заболевания клинически проявлялись эритемой, отеком, мокнутием, пустулизацией, инфильтрацией, шелушением, трещинами, явлениями лихенификации. Важнейшим симптомом заболевания во всех случаях был зуд. Он характеризовался значительной интенсивностью и мучительными приступами. У больных атопическим дерматитом зуд появлялся преимущественно в ночные часы. Кроме того, большинство пациентов отмечали сухость кожи, жжение и боль, нарушение сна и психоэмоциональное напряжение, обусловленное поражением кожи.

Все пациенты получали общую терапию – гипоаллергенную диету, дезинтоксикационные и десенсибилизирующие средства. Предшествующее лечение кортикостероидными мазями проводилось 27 пациентам.

После купирования симптомов острого воспаления, прекращения везикуляции и мокнутия на пораженные участки кожного покрова ежедневно 2 раза в сутки наносили тонким слоем крем-гель «Айсид» в течение 3 недель. С целью подготовки к аппликации дерматологических препаратов, для очищения и удаления загрязнений с кожи лица и тела применяли молочко «Айсид» для детей. По мере необходимости наносили молочко на кожу

промежности после мочеиспускания и дефекации. После этого на чистую кожу наносили крем-гель «Айсид» для детей.

Эффективность комплексной терапии с использованием средств «Айсид» оценивали на основании расчета дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС), суть которого заключается в индексации степени выраженности каждого из 9 основных симптомов дерматоза (эритемы, отека, мокнутия, лихенификации, папул, сухости, шелушения, трещин, зуда) по 4-балльной шкале («0» – отсутствие симптома, «1» – слабая, «2» – умеренная, «3» – значительная выраженность симптома). Общая сумма баллов в определенный момент времени (контрольные точки) представляет собой величину данного показателя. В настоящем исследовании такими контрольными точками являлись 1, 7, 14 и 21-е сутки наблюдения. Степень тяжести дерматозов оценивали согласно индексу SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) и EASI (Eczema Area and Severity Index). Состояние кожного покрова определяли с помощью методик корнеометрии и теваметрии. Субъективным критерием оценки сравнительной эффективности методов лечения, использованным в основной и контрольной группах, являлась динамика показателя (индекса) степени выраженности зуда, рассчитываемого по 10-балльной шкале VAS (Visual Analogue Scale), – наиболее постоянного признака, характерного для всех рассматриваемых хронических дерматозов: < 2 баллов – недостоверные и неспецифические проявления признака, > 2 (3–5) – слабый, > 5 (6–8) – умеренный, > 8 (9–10) – тяжелый зуд.

Учет побочных явлений и нежелательных реакций проводили по 4-балльной категорийной шкале: «1» – отсутствие побочных реакций; «2» – побочные реакции, не требующие медицинского вмешательства; «3» – побочные реакции, требующие назначения препаратов для их устранения; «4» – побочные реакции, требующие отмены препарата.

АЙСИДА®

**ЕДИНСТВЕННЫЙ ЭМОЛЛЕНТ
С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ
ДЕЙСТВИЕМ!**



РЕКОМЕНДОВАНО
С ПЕРВЫХ ДНЕЙ
ЖИЗНИ



- УМЕНЬШАЕТ ЗУД, СУХОСТЬ И ШЕЛУШЕНИЕ
- ОКАЗЫВАЕТ АНТИСЕПТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
- СНИЖАЕТ ПОТРЕБНОСТЬ В ПРИМЕНЕНИИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ
- ВОССТАНАВЛИВАЕТ ФУНКЦИЮ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА

Покупайте в аптеках Вашего города, заказывайте по телефону горячей линии **8-800-700-14-41** или на сайте **www.aicida.ru** Дополнительная информация: **8-495-783-94-31**

RU.77.01.34.001.E.021801.12.11 от 22.12.2011

RU.77.99.03.001.E.052709.12.11 от 20.12.2011





■ До лечения
■ 1-я неделя
■ 2-я неделя
■ 3-я неделя

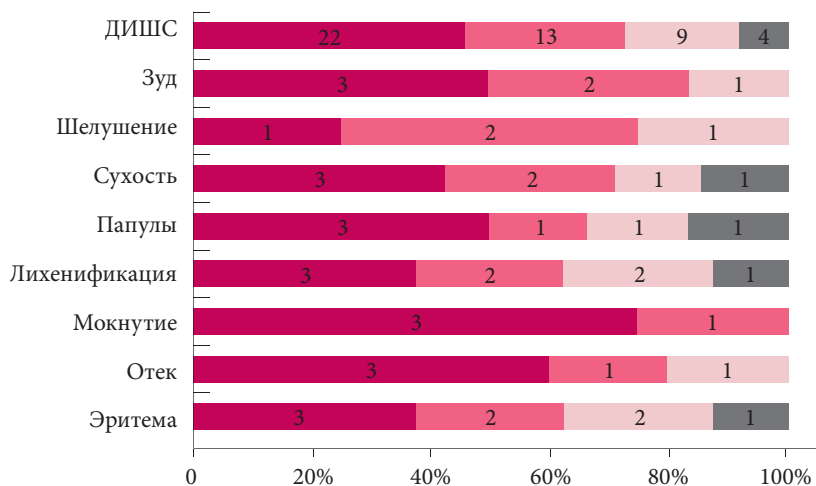


Рис. 1. Изменение параметров дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИИШС) в процессе лечения

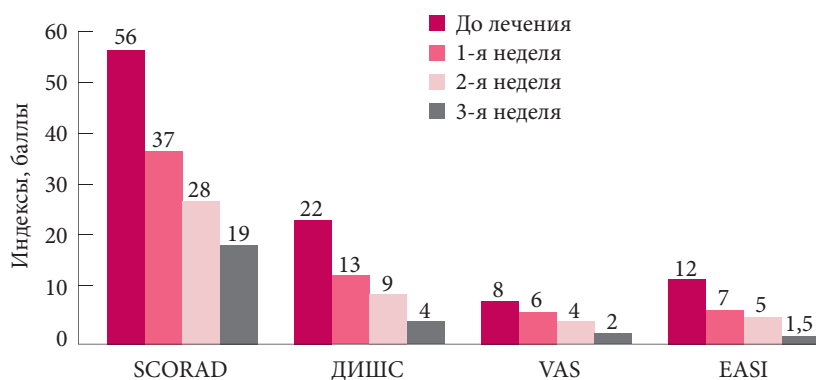


Рис. 2. Динамика основных индексов в процессе терапии

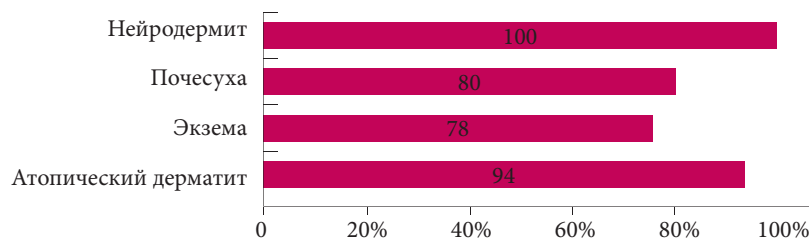


Рис. 3. Эффективность терапии при различных нозологиях

Результаты исследования

В результате исследования нами отмечено положительное действие крема-геля «Айсид» у 33 из 38 больных (в 86,8% случаев). Эритема и отек у большинства пациентов уменьшались к 4–5-му дню от начала терапии, сократились количество и площадь

кожных высыпаний у больных алергодерматозами, независимо от степени тяжести заболевания. Стихание зуда пациенты отмечали на 6–7-й день лечения. Нивелировалось состояние сухости кожи, повысилась степень регенерации кожных покровов. Включение крема-геля и молочка

«Айсид» для детей в комплексную терапию алергических заболеваний кожи позволило уменьшить потребность в использовании топических глюкокортикостероидов, сократить сроки их применения, предотвратить повторное возникновение шелушения, зуда, трещин и развития вторичной инфекции. Косметика «Айсид» оказывает успокаивающее, смягчающее, противовоспалительное действие на кожу детей. При использовании крема «Айсид» у больных не было отмечено нежелательных явлений. Лишь у 4 пациентов имелись субъективные ощущения в виде зуда в первые дни терапии, что не потребовало отмены препарата.

Наибольший эффект от включения препаратов «Айсид» в комплексную терапию отмечен у пациентов с атопическим дерматитом (94%) и нейродермитом (100%), при дерматозах, сопровождающихся выраженной инфильтрацией и лихенификацией. Полученные результаты представлены на рисунках 1, 2, 3. У пациентов с дисгидротической экземой улучшение состояния кожи отмечалось в 7 случаях (77,8%). У детей с почесухой клиническое улучшение отмечалось в 4 случаях (80%). Положительная динамика показателей наблюдалась в течение всего периода проведения комплексной терапии. Так, индекс EASI изменился с 12,0 до 1,5, VAS уменьшился с 8 до 2 баллов.

Выводы

Таким образом, полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о высокой эффективности, безопасности, хорошей переносимости и рациональности применения средств лечебной косметики «Айсид» в комплексной терапии алергодерматозов у детей. Косметические средства гипоаллергенны, обладают антисептическим действием, хорошо увлажняют и восстанавливают водно-липидный барьер кожи. Следует отметить, что средства лечебной косметики «Айсид» можно применять без возрастных ограничений. ◉

Литература
→ С. 95

VII Ежегодный Конгресс специалистов перинатальной медицины
Современная перинатология: организация, технологии, качество

Москва, 24–25 сентября 2012 года

VII Съезд Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины
Стратегия развития и организация перинатальной помощи
в Российской Федерации

Гостиница "Рэдиссон Славянская" (Москва, Площадь Европы, 2)



Организаторы Конгресса

- Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины
- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
- Российская академия медицинских наук
- Департамент здравоохранения города Москвы
- Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова
- Федерация педиатров стран СНГ
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Московское общество акушеров-гинекологов
- Российская ассоциация медицинских сестер

При поддержке

- Всемирной ассоциации перинатальной медицины (Президент – X.Carbonell-Estrany)
- Европейской ассоциации перинатальной медицины (Президент – С.Р.Speer)

Президент Конгресса

Н.Н. Володин, академик РАМН, профессор

Научный комитет

Сопредседатели

Н.Н. Володин, Президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (Россия)

G.C.Di Renzo, Председатель Международного научного комитета Европейской ассоциации перинатальной медицины (Италия)

Члены организационного комитета

Антонов А.Г.	Ильенко Л.И.	Савельева Г.М.
Ахмадеева Э.Н.	Каганов Б.С.	Саркисова В.А.
Байбарина Е.Н.	Ковтун О.П.	Сиротина З.М.
Башмакова Н.В.	Козлова Л.В.	Сичинава Л.Г.
Белоцерковцева Л.Д.	Курцер М.А.	Стрижаков А.Н.
Гребенников В.А.	Макаров О.В.	Сухих Г.Т.
Дегтярева М.В.	Макацария А.Д.	Чубарова А.И.
Доброхотова Ю.Э.	Медведев М.И.	Чугунова О.Л.
Дуленков А.Б.	Нургалиев Р.И.	Шабалов Н.П.
Ефимов М.С.	Рогаткин С.О.	Яцык Г.В.
Иванов Д.О.	Романенко В.А.	

В работе Конгресса примут участие

G.C.Di Renzo (Италия)
С.Р.Speer (Германия)
U.Simeoni (Франция)
A.Brann (США)

Тематика Конгресса

- Беременность высокого риска
- Принципы ведения осложненных родов
- Невынашивание беременности, преждевременные роды
- Многоплодная беременность
- Экстрагенитальные заболевания и беременность
- Оценка состояния плода при осложненной беременности
- Ультразвуковая диагностика в перинатологии
- Хирургия плода и новорожденного
- Реанимация и интенсивная терапия новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела
- Энтеральное и парентеральное питание новорожденных детей различного срока гестации

- Выхаживание и реабилитация новорожденных детей с экстремально низкой массой тела
- Гемодинамические нарушения в неонатальном периоде: предупреждение, диагностика и коррекция
- Перинатальные инфекции: профилактика, диагностика и лечение
- Задержка роста плода, ближайшие и отдаленные исходы
- Бронхолегочная дисплазия – причины, диагностика, лечение, профилактика
- Перинатальные поражения нервной системы: этиопатогенез, классификация, диагностика, профилактика, лечение
- Оценка нервно-психического развития новорожденных и детей раннего возраста
- Боль у новорожденных: диагностика, профилактика, коррекция
- Молекулярно-генетические, лабораторные и инструментальные методы диагностики в оценке и прогнозировании состояния плода и новорожденного

Официальные языки Конгресса: русский, английский (осуществляется перевод)

ВХОД НА ВСЕ ЗАСЕДАНИЯ КОНГРЕССА – СВОБОДНЫЙ!

Регистрационный взнос

Информацию о размере регистрационного взноса и реквизиты для оплаты см. на сайте www.congress-raspm.ru

Тезисы

Тезисы будут опубликованы в «Сборнике материалов VII Ежегодного Конгресса по перинатальной медицине». Требования к оформлению и условия публикации тезисов см. на сайте www.congress-raspm.ru.

Постеры

В рамках Конгресса пройдет постерная сессия. Правила оформления постеров см. на сайте www.congress-raspm.ru. Участие в постерной сессии бесплатное. Присланные резюме постерных докладов будут включены в сборник материалов Конгресса.

Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей медицинской техники и оборудования, лекарственных препаратов и витаминов рецептурного и безрецептурного отпуска, средств для ухода за новорожденными и средств личной гигиены для беременных, продуктов детского и лечебного питания для беременных и кормящих матерей и др.

Участие в научной программе

E-mail: mvdegyareva@gmail.com
Профессор Дегтярева Марина Васильевна

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Телефон: +7(495) 517-7055
Телефон/Факс: +7(495) 660-6004
E-mail: mtv@mm-agency.ru
Макарова Татьяна Владимировна

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице. Вопросами визовой поддержки и бронирования гостиниц для участников Конгресса занимается компания ООО «Московский Деловой Центр».

Адрес: Россия, 121099, Москва, 1й Смоленский пер. 24
Тел./Факс: (495) 600 3100 (доб. 118)

E-mail: maria@moscowcb.ru
Широкова Мария

Дополнительная информация на сайте www.congress-raspm.ru



Вскармливание детей первого года жизни. Новые возможности

Сателлитный симпозиум компании HiPP «Вскармливание детей первого года жизни. Новые возможности» состоялся 25 февраля 2012 г. в рамках XVI Конгресса педиатров с международным участием.

Профессор Т.Н. СОРВАЧЕВА (Москва) рассказала об истории применения пробиотиков и пребиотиков, а также о молочных смесях нового поколения, содержащих в своем составе как пре-, так и пробиотики. Она отметила появление на российском рынке новой перспективной синбиотической молочной смеси для детского питания HiPP Combiotic, включающей пробиотик *Lactobacillus fermentum hereditum* и пребиотик галактоолигосахарид.

Доктор Э. ЛОПЕС (Гранада, Испания) рассказал о результатах новаторских исследований испанских ученых, которые доказали наличие в грудном молоке многих видов и штаммов бактерий и изучили свойства этих бактерий в опытах *in vitro* и на животных. Отобранный в результате лабораторных исследований штамм *Lactobacillus fermentum hereditum* включен в состав синбиотической смеси, которая в ходе клинических исследований существенно снижала заболеваемость гастроинтестинальными инфекциями у младенцев 1–6 месяцев и гастроинтестинальными и респираторными инфекциями у детей 6–12 месяцев.

Пробиотики. Что нового?



Профессор Т.Н. Сорвачева

В начале своего выступления профессор кафедры питания детей и подростков РМАПО, д.м.н. Т.Н. СОРВАЧЕВА напомнила аудитории, что использование кисломолочных смесей в питании младенцев является давней отечественной традицией. Татьяна Николаевна перечислила этапы истории применения смесей в нашей стране: сначала использовали неадаптированные смеси, затем перешли на адаптированные. Смесей, содержащих ацидофильную палочку, имели высокую кислотность и осмолярность, поэтому использовали сочетание пресных и кисломолочных смесей в соотношении 50:50. Кисломолочные смеси не применялись для вскармливания детей в неонатальном периоде. На смену смесям с ацидофильной палочкой пришли продукты, содержащие бифидобактерии. Однако технологические возможности того времени не обеспечивали адекватную сохранность бифидобактерий в смесях. Эффективность кисломолочных смесей в исследованиях 1970–80-х гг. оценивали по следующим показателям:



- переносимость;
- динамика массо-ростовых показателей у младенцев;
- влияние на микробиоценоз кишечника;
- уровень заболеваемости у детей.

Еще полвека назад было показано, что применение кисломолочных смесей приводит к снижению роста условно-патогенной флоры и стимулирует рост комменсалов; предпринимались попытки использовать кисломолочные смеси как иммуностимулирующее средство.

«Сегодня наступила эра про- и пребиотиков, – так охарактеризовала современный этап развития смесей для искусственного вскармливания профессор Т.Н. Сорвачева и дала определение пробиотиков: – Это живые микроорганизмы (или содержащие их продукты), которые являются нормальным компонентом микрофлоры». Первыми микроорганизмами, которые использовались в России в качестве пробиотиков, были бифидобактерии. Вначале изучались отдельные виды бифидобактерий, затем в кисломолочные смеси стали включать бифидобактерии с доказанными свойствами. Далее настал черед детального исследования состояния микробиоты при естественном и искусственном вскармливании у детей 1-го года жизни, что позволило дифференцированно применять пробиотики в зависимости от изменения состояния микробиоты.

Основным источником бактерий для новорожденного является вагинальная, кишечная и кожная микрофлора матери, а также окружающая среда. Имеет значение и способ родоразрешения: при кесаревом сечении выше уровень колонизации *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*. Грудное молоко – важнейший фактор становления нормальной здоровой микрофлоры. Для него характерно низкое содержание белка и альфа-лактоальбумина, белок не достигает толстой кишки, благодаря чему снижается концентрация протеолитических бактерий. Другими особенностями грудного молока являются низкое содержание фосфора (160 мг/л по сравнению с 290–350 мг/л в смесях) и более низкий pH, что способствует росту бифидобактерий и ослабляет рост условно-патогенной микрофлоры.

В последнее время активно изучалось влияние пробиотиков на состояние микробиоты, иммунные функции, формирование пищевой толерантности, профилактику аллергии, экспрессию генов. Изменились методы оценки состояния микробиоты: стали применять ПЦР-анализ, флуоресцентную гибридизацию и др. Меняется определение пробиотиков, теперь их определяют как «живые организмы, которые, попадая в ЖКТ в адекватном количестве, оказывают благоприятное влияние на здоровье человека». В 2001–2002 гг. пробиотики были официально разрешены для использования в продуктах детского питания.

Проведенные в последнее десятилетие исследования продемонстрировали положительное влияние молочных смесей с пробиотическими культурами на рост

Смесь HiPP Combiotic®, содержащая *L. fermentum hereditum* и галактоолигосахарид в дозировке 0,3–0,4 г/100 мл, уже появилась на отечественном рынке и может быть оценена российскими педиатрами. Безусловно, применение полученной из грудного молока *Lactobacillus fermentum hereditum*, которая отвечает всем требованиям безопасности, может рассматриваться как новый шаг в достижении эффекта естественного вскармливания.

ребенка, снижение частоты гастроинтестинальных нарушений, снижение частоты колик. Правда, не во всех исследованиях эффекты пробиотиков оказались статистически значимыми, что, по мнению профессора Т.Н. Сорвачевой, объясняется использованием в исследованиях разных штаммов одного вида, свойства которых могут заметно отличаться.

Следующим этапом в истории применения смесей для искусственного вскармливания стало появление молочных смесей, содержащих пребиотики – пищевые ингредиенты, необходимые для стимуляции роста и жизнедеятельности полезной микрофлоры в кишечнике. «В нашей стране, как и во всем мире, развернулась борьба между сторонниками пробиотиков и пребиотиков. Апологеты пребиотиков обвиняли оппонентов в том, что пробиотические бактерии вызывают антигенную стимуляцию иммунной системы. Сторонники пробиотиков парировали: пребиотики оказывают влияние только на pH, характер стула, и функции их не столь значимы, как у пробиотических культур», – комментирует докладчик.

Пребиотическими свойствами обладает грудное молоко. Входящая в его состав бета-лактоза, достигая толстой кишки, создает там питательную среду для бифидо- и лактобактерий, что способствует подавлению патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. В грудном молоке содержится в общей сложности около 900 различных олигосахаридов, из которых изучены только 200. Содержание олигосахаридов составляет 20–30 г/л в молозиве и 12–15 г/л в зрелом молоке. Все эти вещества не расщепляются, не всасываются в тонкой кишке, достигают толстой кишки, где происходит их ферментация представителями интестинальной микрофлоры. Следствием является, с одной стороны, избирательная стимуляция комменсалов, а с другой стороны, благодаря сродству некоторых олигосахаридов с рецепторами клеточной стенки осуществляется связывание патогенных микроорганизмов и их токсинов и профилактика диарейных заболеваний. Олигосахариды грудного молока также воздействуют на пролиферацию и созревание эпителия ки-



Рис. 1. Предполагаемый путь проникновения лактобактерий в грудное молоко

шечника у младенца. Установлено их влияние на выработку цитокинов и формирование нервной системы.

Научно доказаны пребиотические свойства двух групп химических веществ. Одну из них составляют фруктаны – инулин, олигофруктоза, длинноцепочечные и короткоцепочечные фруктоолигосахариды (ФОС). Вторая группа – это галактоолигосахариды (ГОС). Практически в различных молочных смесях используют ГОС, ФОС или обе группы вместе.

В ряде работ показано положительное влияние молочных смесей с пребиотиками на состояние здоровья, пищеварение, а также на рН, консистенцию и кратность стула, частоту колик, снижение риска аллергии, частоты респираторных и кишечных инфекций. Многие авторы отмечают достоверное положительное влияние включения пребиотиков в молочные смеси на рост ребенка.

Тем не менее, по оценке профессора Т.Н. Сорвачевой, эффективность пребиотиков доказана меньшим числом исследований, чем эффективность пробиотиков. Часто эффекты пребиотиков оказываются статистически незначимыми. В целом накопленный опыт включения в смеси пре- и пробиотиков доказывает их безопасность и наличие нескольких положительных эффектов – снижение риска неспецифических инфекций ЖКТ, частоты применения антибиотиков, частоты колик и явлений раздражения кишки.

Новым этапом стало использование так называемых синбиотиков, то есть молочных смесей, содержащих как пре-, так и пробиотики. Предпосылкой для этого явился отказ от прежнего представления о стерильности грудного молока. Выяснилось, что грудное молоко содержит бифидо- и лактобактерии, клостридии, стрептококки, бактероиды в количестве около 1000 КОЕ/мл. Таким образом, за сутки грудной ребе-

нок получает вместе с материнским молоком около 100 000 КОЕ.

Профессор Т.Н. Сорвачева напомнила, что еще в 1970-е гг. русский ученый из Алма-Аты Федотов доказывал, что грудное молоко – это кисломолочный продукт. В то время его слова вызывали у многих коллег насмешку, но в начале XXI века с помощью новейших научных методов правильность этой гипотезы подтвердилась.

Первыми из грудного молока были выделены молочнокислые бактерии, в частности, *Lactobacillus gasseri*, *L. fermentum*, *L. rhamnosum*, *L. lactis*, *L. salivarius*, *L. reuteri*. Существует ряд доказательств эндогенного пути поступления бактерий в грудное молоко. Штаммы, выделенные из молока, отличались по своим генотипическим свойствам от штаммов, полученных с кожи молочной железы. При этом установлена тождественность штаммов лактобацилл из грудного молока и из кала ребенка, получающего это молоко. Как подчеркнула Татьяна Николаевна Сорвачева, путь проникновения бактерий в грудное молоко еще не до конца изучен, споры среди ученых по этому вопросу продолжают. Однако основная схема определена. Согласно ей, отростки дендритных клеток, проникая в слизистую, захватывают неинвазивные бактерии из просвета кишечника, но могут, при определенных условиях, захватывать и инвазивные бактерии. В дальнейшем с током лимфы или крови бактерии попадают в слизистую молочной железы (рис. 1).

Анализу на потенциальные пробиотические свойства подвергли штаммы лактобактерий грудного молока *L. gasseri* СЕСТ 3714 и *L. fermentum hereditum* СЕСТ 5716. Штамм *L. fermentum hereditum* СЕСТ 5716 выбран для практического использования благодаря таким свойствам, как высокая выживаемость, подавление роста патогенных бактерий, положительное влияние на врожденный и адаптивный иммунитет, а также потенциальная безопасность, и техническим характеристикам, позволяющим использовать его в промышленном производстве. Этот штамм не передает устойчивость к антибиотикам, не имеет аллергенных свойств, высокая доза хорошо переносится. Итогом проведенных исследований стала разработка смеси HiPP Combiotic®, включающей *L. fermentum hereditum* и галактоолигосахарид в дозировке 0,3–0,4 г/100 мл.

«Смесь HiPP Combiotic® уже появилась на отечественном рынке и может быть оценена российскими педиатрами. Безусловно, применение полученной из грудного молока *Lactobacillus fermentum hereditum*, которая отвечает всем требованиям безопасности, может рассматриваться как новый шаг в достижении эффекта естественного вскармливания», – сказала в заключение своего доклада профессор Т.Н. Сорвачева и напомнила слова, произнесенные в 1909 г. Л. Келлером: «Чтобы максимально улучшить искусственное вскармливание, замените его на естественное».



Лактобактерии грудного молока *L. fermentum hereditum*: характеристика, эффективность применения

В первые шесть месяцев жизни ребенка лучшим способом питания является грудное вскармливание, так как доказано, что оно снижает частоту инфекционных заболеваний. «Установлено, – заявил в начале своего выступления гость из Испании доктор Эдуардо ЛОПЕС (Испанский высший совет по научным исследованиям, Министерство науки и инноваций Испании), – сегодня в мире менее 40% младенцев до 6 месяцев находятся на исключительно грудном вскармливании». Не случайно Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает грудное вскармливание лучшим способом питания для младенцев. В возрасте до 6 месяцев ВОЗ рекомендует исключительно грудное вскармливание, а от 6 месяцев до 2 лет – продолжение кормления грудью наряду с соответствующим дополнительным питанием.

Итак, грудное молоко – это «золотой стандарт» питания ребенка, однако грудное вскармливание не всегда возможно, поэтому чрезвычайно широко распространены различные молочные смеси. В этой связи актуален вопрос их совершенствования, то есть максимального приближения к составу и свойствам грудного молока. «У получающих материнское молоко грудных детей гораздо меньше патогенных штаммов по сравнению с теми, кто получает смеси, – отметил доктор Э. Лопес. – Удивительно, но после многолетних и многочисленных исследований мы до сих пор не имеем точной формулы грудного молока». Лишь сравнительно недавно был сделан шаг к разгадке тайны грудного молока. Новаторская статья группы испанских ученых показала, что грудное молоко служит источником молочнокислых бактерий (лактобактерий) для организма новорожденного¹. Позже на эту тему появилось еще порядка 30 публикаций. К настоящему времени исследования в ряде европейских стран – Испании, Финляндии, Франции – доказали, что в материнском молоке содержатся молочнокислые бактерии *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Обследование здоровых матерей и новорожденных позволило установить наличие в грудном молоке до 30 различных видов бактерий, включая 7 видов *Lactobacillus* и



Доктор Эдуардо Лопес

Европейское ведомство по безопасности пищевых продуктов (EFSA) присвоило *Lactobacillus fermentum* статус QPS (qualified presumption of safety). Это означает, что безопасность бактерии не вызывает сомнений, риски для здоровья отсутствуют, дополнительная проверка не требуется.

5 видов *Bifidobacterium*. Доказано, что бактериальная флора, присутствующая в грудном молоке, включая *Lactobacillus*, переносится и колонизирует желудочно-кишечный тракт новорожденного^{2,3}. Из грудного молока выделены различные штаммы с пробиотическим потенциалом. Чтобы выбрать из них лучший, провели испытания более 40 штаммов *in vitro*. «Эти штаммы мы оценивали по специально разработанной шкале, каждому штамму присваивались баллы, – комментирует д-р Э. Лопес. – Исследовалась способность к колонизации, оценивались функциональные и технологические качества. Особенно важно было установить отсутствие у штамма патогенных свойств и способности передавать устойчивость к антибиотикам. Верифицировалось происхождение штаммов из организма матери.

¹ Martín R., Langa S., Reviriego C., Jiménez E., Marín M.L., Xaus J., Fernández L., Rodríguez J.M. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut // J. Pediatr. 2003. Vol. 143. № 6. P. 754–758.

² Martín R., Heilig H.G., Zoetendal E.G., Jiménez E., Fernández L., Smidt H., Rodríguez J.M. Cultivation-independent assessment of the bacterial diversity of breast milk among healthy women // Res. Microbiol. 2007. Vol. 158. № 1. P. 31–37.

³ Martín R., Heilig G.H., Zoetendal E.G., Smidt H., Rodríguez J.M. Diversity of the *Lactobacillus* group in breast milk and vagina of healthy women and potential role in the colonization of the infant gut // J. Appl. Microbiol. 2007. Vol. 103. № 6. P. 2638–2644.



Результаты исследования GOLF-1 позволили сделать выводы: молочная смесь, содержащая пребиотики (галактоолигосахариды) и пробиотики (*Lactobacillus fermentum hereditum*[®]), безопасна и хорошо переносится детьми в возрасте от 6 до 12 месяцев; употребление этой смеси способствовало правильному формированию кишечной микрофлоры и позволило снизить заболеваемость гастроинтестинальными инфекциями (на 46%), инфекциями верхних дыхательных путей (на 27%) и общую инфекционную заболеваемость (на 30%).

Определялся процент выживания после прохождения через ЖКТ, выявлялась адгезия к интестинальным клеткам, определялись антимикробные свойства, способность регулировать иммунную систему. Учитывались органолептические свойства, ферментационные характеристики, стабильность, срок хранения. В результате были отобраны самые жизнеспособные, устойчивые штаммы^{4, 5}, среди них – *Lactobacillus fermentum hereditum*[®]. Эта бактерия получила наивысшие оценки по безопасности и эффективности в ходе испытаний и может считаться лучшим штаммом для применения в детском питании.

Европейское ведомство по безопасности пищевых продуктов (EFSA) присвоило *Lactobacillus fermentum* статус QPS (qualified presumption of safety). Это означает, что безопасность бактерии не вызывает сомнений, риски для здоровья отсутствуют, дополнительная проверка не требуется.

Для проверки безопасности и переносимости *Lactobacillus fermentum hereditum*[®] были проведены опыты на мышах. Установлено, что оральное применение *L. fermentum* безопасно даже в дозах, в 10 000 раз превосходящих обычные человеческие⁶. «Мы убедились, что никаких инфекционных проявлений у этих мышей не было, они вели себя, как здоровые мыши», – подчеркнул д-р Э. Лопес.

В другом опыте на мышах было показано, что применение *L. fermentum hereditum* увеличивает выживаемость у грызунов, зараженных *Salmonella choleraesuis*, на 50%.

Lactobacillus fermentum hereditum хорошо выживает в желудке человека (74%), имеет высокий уровень адгезии к интестинальным клеткам. Эта бактерия вырабатывает глутатион – естественный и самый мощный антиоксидант, который защищает желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) от оксидативного стресса.

Доказана высокая безопасность *Lactobacillus fermentum hereditum*, отсутствие резистентности к антибиотикам и патогенных свойств. Более того, на взрослых добровольцах доказано положительное воздействие *L. fermentum hereditum*, которое проявилось в снижении заболеваемости гриппом. Еще один положительный эффект лактобацилл был обнаружен, когда смесь, содержащую *L. fermentum hereditum*, давали кормящим матерям, страдающим маститом. «По результатам исследования мы установили: если в течение 21 дня давать кормящей матери смесь с лактобактериями, в молоке матери снижается количество патогенных бактерий. При этом эффект аналогичен получаемому на фоне антибиотикотерапии», – сообщил испанский ученый. Гарантией безопасности является также тот факт, что весь геном штамма секвенирован и полностью охарактеризован.

Современная тенденция, по мнению Э. Лопеса, заключается в совместном применении пребиотиков и пробиотиков. Изучению свойств синбиотиков посвящены многие недавние и текущие исследования. Так, недавно опубликованы результаты многоцентрового исследования GOLF-1, предпринятого с целью выявить влияние синбиотической смеси из пробиотика *L. fermentum* CECT 5716 и пребиотика ГОС на рост, развитие и заболеваемость детей в возрасте от 6 до 12 месяцев⁷. В контрольную группу вошли дети, получавшие только пребиотики (молочная смесь с ГОС, 0,4 г/100 мл). Результаты этого исследования недавно опубликованы.

В двойном слепом рандомизированном исследовании учитывали случаи заболевания инфекционными болезнями, лечение антибиотиками, эпизоды лихорадки, а также изменение антропометрических показателей (роста, веса, окружности голо-

⁴ Martín R., Olivares M., Marín M.L., Fernández L., Xaus J., Rodríguez J.M. Probiotic potential of 3 Lactobacilli strains isolated from breast milk // J. Hum. Lact. 2005. Vol. 21. № 1. P. 8–17.

⁵ Olivares M., Díaz-Ropero M.P., Martín R., Rodríguez J.M., Xaus J. Antimicrobial potential of four Lactobacillus strains isolated from breast milk // J. Appl. Microbiol. 2006. Vol. 101. № 1. P. 72–79.

⁶ Lara-Villoslada F., Sierra S., Díaz-Ropero M.P., Rodríguez J.M., Xaus J., Olivares M. Safety assessment of Lactobacillus fermentum CECT5716, a probiotic strain isolated from human milk // J. Dairy Res. 2009. Vol. 76. № 2. P. 216–221.

⁷ Maldonado J., Cañabate F., Sempere L., Vela F., Sánchez A.R., Narbona E., López-Huertas E., Geerlings A., Valero A.D., Olivares M., Lara-Villoslada F. Human milk probiotic Lactobacillus fermentum CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2012. Vol. 54. № 1. P. 55–61.



вы) и состав кишечной микрофлоры. В исследование включали здоровых 6-месячных младенцев с письменного согласия родителей. Критериями исключения в ходе исследования являлись побочные эффекты, а также несоблюдение протокола исследования и неявка родителей с младенцами в больницу в установленные сроки. Родители малышей вели дневники, где отмечали респираторные симптомы, внеплановые визиты к врачу, диагностированные инфекции, случаи лихорадки, прием антибиотиков и др. Базами для исследования служили педиатрическое отделение Университетской больницы в Гранаде и педиатрическое отделение больницы Poniente в Альмерии.

В контрольную группу (дети, получавшие молочную смесь только с пребиотиками) первоначально было включено 98 младенцев, исключено в течение исследования 5, исключено из обработки данных ввиду их неполноты 2 ребенка. Таким образом, в конце исследования учитывались данные 91 ребенка из контрольной группы. В группу исследования (дети, получавшие молочную смесь с пребиотиком (ГОС) и пробиотиком (*L. fermentum hereditum*)) в начале исследования было включено 110 младенцев, исключено в ходе исследования 8, исключено из обработки данных ввиду их неполноты 5 детей. Таким образом, в конце исследования в этой группе осталось 97 детей. Обе группы были однородны с точки зрения соотношения полов и возрастных характеристик (средний возраст к началу исследования составил 6,5 месяцев). Практически совпадало (в среднем) ежедневное прописанное количество молочной смеси (732 мл в группе исследования и 741 мл в контрольной). 69% младенцев в группе исследования и 71% в контрольной группе в самые первые месяцы (или даже недели) жизни находились на грудном вскармливании, но к началу исследования 100% детей были переведены на искусственное вскармливание.

Результаты 6-месячного исследования показали, что все антропометрические показатели (увеличение длины тела, веса, окружности головы) в обеих группах оставались в пределах нормы. Между группами не выявлено никаких различий, не зарегистрировано побочных эффектов. «Мы не зафиксировали аллергических или других нежелательных реакций, связанных, скажем, с повышением температуры или приемом антибиотиков», – сообщил доктор Э. Лопес.

Дети, получавшие молочную смесь с пребиотиком (ГОС) и пробиотиком (*L. fermentum hereditum*), имели достоверно лучшие показатели, чем дети, получавшие молочную смесь только с пребиотиками, по снижению количества гастроинтестинальных инфекций и заболеваний верхних дыхательных путей. За 6 месяцев наблюдений отмечено 33 случая гастроинтестинальных заболеваний в

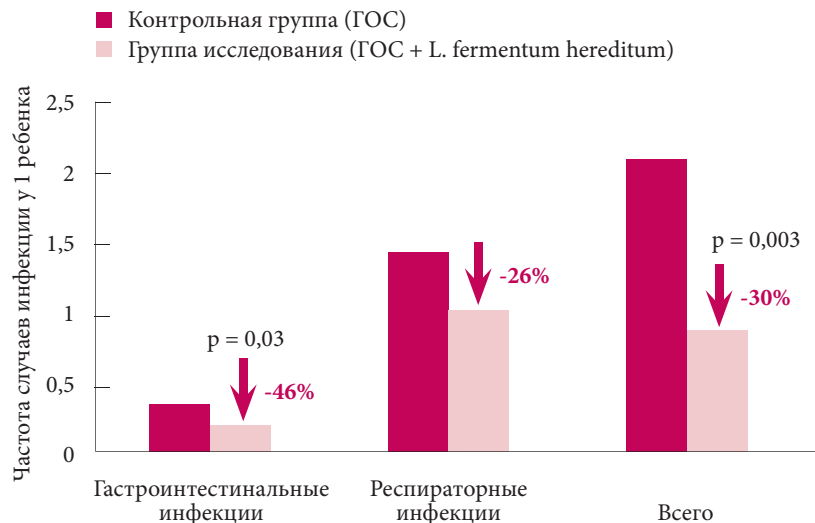


Рис. 2. Снижение заболеваемости у детей 6–12 месяцев на фоне применения молочной смеси с пребиотиком (ГОС) и пробиотиком (*L. fermentum hereditum*)

группе контроля, 19 – в группе синбиотика, снижение риска заболевания составило 46%. Количество случаев заболеваний верхних дыхательных путей составило 121 и 94 случая в группе исследования и группе контроля соответственно, снижение риска заболевания – 27%. Общее число респираторных заболеваний в опытной группе по сравнению с контрольной сократилось на 26% (рис. 2).

Было отмечено меньшее число заболеваний нижних дыхательных путей, отитов и болезней мочевыводящих путей в группе детей, получавших молочную смесь с пребиотиком (ГОС) и пробиотиком (*L. fermentum hereditum*), по сравнению с детьми, получавшими смесь только с пребиотиками, однако различия не были статистически значимыми в связи с малым числом случаев заболеваемости в обеих группах. По общему числу инфекционных заболеваний отмечалось существенное превосходство группы исследования: было зафиксировано 142 случая таких заболеваний по сравнению со 189 в контрольной группе (снижение риска заболевания на 30%).

В группе детей, получавших молочную смесь с пребиотиком (ГОС) и пробиотиком (*L. fermentum hereditum*), отмечалось меньшее число случаев применения антибиотиков (52 против 57), как и число случаев лихорадки неизвестного происхождения (67 против 78), однако различия не достоверны.

Есть основания полагать, что одной из причин различий между двумя группами является формирование кишечной микрофлоры с большим количеством *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacteria* spp. в группе исследования. В смесях, которые получала контрольная группа, этих полезных молочнокислых бактерий было существенно меньше.



XVI Конгресс педиатров России

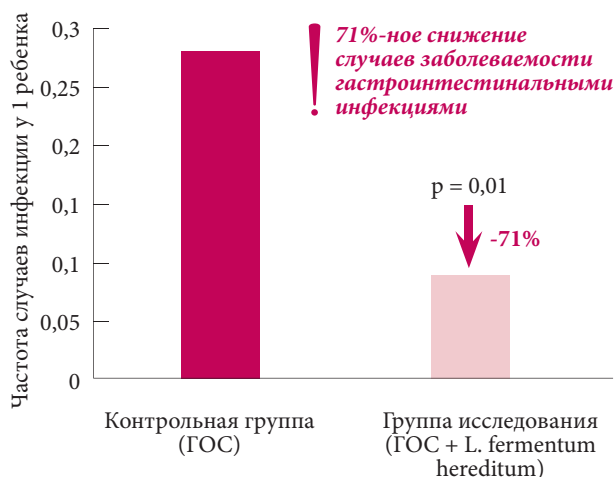


Рис. 3. Снижение частоты гастроинтестинальных инфекций у младенцев до 6 месяцев на фоне кормления молочной смесью с пребиотиком (ГОС) и пробиотиком (*L. fermentum hereditum*)

Результаты исследования GOLF-2 продемонстрировали: молочная смесь для младенцев, содержащая пребиотики (ГОС) и пробиотики (*Lactobacillus fermentum hereditum*), безопасна и хорошо переносится детьми с рождения. Дети, получавшие молочную смесь, содержащую оба компонента, гораздо реже страдали гастроинтестинальными инфекциями, чем младенцы, получавшие смесь только с пребиотиками.

Основные выводы, которые были сделаны по результатам исследования: молочная смесь, содержащая пребиотики (галактоолигосахариды) и пробиотики (*Lactobacillus fermentum hereditum*[®]), безопасна и хорошо переносится детьми в возрасте от 6 до 12 месяцев; употребление этой смеси способствовало правильному формированию кишечной микрофлоры и позволило снизить заболеваемость гастроинтестинальными инфекциями (на 46%), инфекциями верхних дыхательных путей (на 27%) и общую инфекционную заболеваемость (на 30%). Исследование GOLF-2 по своему дизайну повто-

ряло предыдущее, однако в нем участвовали дети самого младшего возраста – от 21 дня до 6 месяцев, наблюдение велось в течение 5 месяцев. В исследовании изучались безопасность, переносимость и эффективность начальной молочной смеси, содержащей пребиотик ГОС и пробиотик *Lactobacillus fermentum hereditum*[®]. «В этом исследовании главной целью было изучение безопасности, в меньшей степени нас интересовала средняя прибавка в весе», – комментирует доктор Э. Лопес. Тем не менее авторы учитывали среднесуточное увеличение веса и другие антропометрические показатели, исследовали поведенческие реакции, побочные эффекты, случаи заболеваемости, кишечную микрофлору. Базой для исследования служили больницы Гранады, Кордовы и Малаги.

В контрольную группу изначально входил 71 младенец, выбыло по разным причинам 11, проведена обработка данных 60 детей. В опытной группе первоначально насчитывалось 66 детей, выбыло 5, проведена обработка данных 61 ребенка.

Показатели увеличения роста, веса, окружности головы в обеих группах в течение 6 месяцев наблюдения были в пределах нормы, между двумя группами не было зафиксировано достоверных различий.

Шесть детей в каждой из групп страдали коликами, что не выходит за пределы обычных значений – в среднем у 9% испанских малышей этого возраста наблюдаются колики.

Достоверных отличий в поведении, связанном с кормлением, между группами не наблюдалось.

В течение 5-месячного срока наблюдения отмечено существенное снижение числа случаев гастроинтестинальных заболеваний в опытной группе (5 случаев) по сравнению с контрольной группой (17 случаев) (рис. 3). Вероятность гастроинтестинальных заболеваний снизилась на 71%.

По частоте респираторных заболеваний никаких различий между двумя группами выявлено не было. Общее число инфекционных заболеваний было меньше в опытной группе, однако различия оказались статистически незначимыми.

Данные, полученные в ходе исследования, позволили сделать следующие выводы: молочная смесь для младенцев, содержащая пребиотики (ГОС) и пробиотики (*Lactobacillus fermentum hereditum*), безопасна и хорошо переносится детьми с рождения. Дети, получавшие молочную смесь, содержащую оба компонента, гораздо реже страдали гастроинтестинальными инфекциями, чем младенцы, получавшие смесь только с пребиотиками. *

[®] Gil-Campos M., López M.Á., Rodríguez-Benítez M.V., Romero J., Roncero I., Linares M.D., Maldonado J., López-Huertas E., Berwind R., Ritzenthaler K.L., Navas V., Sierra C., Sempere L., Geerlings A., Maldonado-Lobón J.A., Valero A.D., Lara-Villoslada F., Olivares M. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 is safe and well tolerated in infants of 1-6 months of age: a randomized controlled trial // Pharmacol. Res. 2012. Vol. 65. № 2. P. 231–238.



Для самого ценного в жизни

Молочные смеси нового поколения:

HiPP Combiotic®

в одном шаге от грудного молока.



НОВАЯ формула только от HiPP

COMBIOTIC® = PRAEVIOTIK + PROBIOTIK®



Материнское молоко — лучшее питание для Вашего малыша. Ребенок, который находится на искусственном вскармливании, не должен быть лишен тех преимуществ, которые дает грудное молоко, поэтому мы создали молочную смесь нового поколения HiPP Combiotic® на основе ценного BIO-молока. Уникальная формула HiPP Combiotic® содержит выделенные из грудного молока пробиотики, а также пребиотики, подобные содержащимся в грудном молоке, необходимые для полноценного развития и становления иммунитета.

*Из поколения в поколение мы ручаемся за это своим именем.
Кlaus Hipp и Stefan Hipp*

Рекомендовано с 6 месяцев. Идеальной пищей для грудного ребенка является молоко матери. Необходима консультация специалиста. Товар Сертифицирован. На правах рекламы.



Воспалительные заболевания верхних дыхательных путей у детей: диагностика, лечение, профилактика осложнений

27 февраля в рамках проходившего в Москве XVI Конгресса педиатров с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» состоялся сателлитный симпозиум «Дыши носиком! Диагностика и лечение воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей», организованный компанией MSD Pharmaceuticals. В ходе симпозиума с докладами выступили ведущие специалисты России, которые рассказали о различных заболеваниях, являющихся причиной нарушения носового дыхания.



Профессор Л.С. Намазова-Баранова

Открылся симпозиум выступлением заместителя директора НЦЗД РАМН по научной работе, директора НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения, д.м.н., члена-корреспондента РАМН, профессора Л.С. НАМАЗОВОЙ-БАРАНОВОЙ. Для начала Лейла Сеймуровна напомнила собравшимся, что диагностика причин заложенности носа имеет определенные сложности. В современной медицинской

Почему ребенок дышит ртом и к чему это может привести?

литературе можно найти описание 106 причин заложенности носа – от вирусных ринитов до гранулематоза Вегенера. Конечно, в реальной практике эти заболевания встречаются с разной частотой, и подозревать у каждого пришедшего на прием ребенка наличие злокачественного новообразования или какой-нибудь редкой болезни не стоит. Гораздо разумнее выявить и устранить наиболее вероятные и значимые причины заложенности носа, к которым профессор Л.С. Намазова-Баранова отнесла следующие:

- неаллергические риниты;
- аллергический ринит;
- синуситы;
- гипертрофия аденоидов.

Кроме того, необходимо обследовать ребенка для выявления искривления носовой перегородки – широко распространенной анатомической аномалии.

Далее профессор Л.С. Намазова-Баранова перешла к более подробному описанию наиболее распространенных заболеваний, которые могут являться причиной заложенности носа. Острый инфекционный ринит – болезнь, хорошо известная каждому участковому педиатру. Развивается он на фоне острых респираторных инфекций и проявляется заложенностью носа, ринореей и чиханием. Острый инфекционный ринит разрешается достаточно быстро: симптомы наиболее выражены на 2–3-й день болезни и стихают к 5-му дню. Если же ринит длится 2 и более недели, лечащему врачу следует задуматься о возможном наличии у больного аллергического ринита.

Характерным признаком вазомоторного ринита (ВР), еще одной распространенной формы ринита, является постоянная заложен-



Симпозиум MSD Pharmaceuticals «Дыши носиком! Диагностика и лечение воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей»

ность носа, усиливающаяся при перепадах температуры и влажности, а также при наличии резких запахов. Как отличить вазомоторный ринит от аллергического? Во-первых, пациенты с ВР обычно не имеют отягощенного анамнеза по аллергическим заболеваниям и для них не характерна сенсibilизация, во-вторых, при риноскопии у пациентов с ВР, как правило, наблюдается гиперемия, в то время как аллергический ринит чаще сопровождается цианозом и бледностью слизистой носа. Существуют и другие признаки, позволяющие отличить вазомоторный ринит от аллергического (табл. 1).

Нередко в практике педиатров встречается также медикаментозный ринит, вызванный длительным применением сосудосуживающих препаратов. К сожалению, в настоящее время проблема бесконтрольного использования средств данной фармакологической группы весьма актуальна, поскольку препараты можно купить без рецепта в любой аптеке, что и делают многие родители.

При риноскопии у пациентов с медикаментозным ринитом наблюдается покраснение слизистой, она приобретает характерный ярко-красный цвет. В лечении пациентов с медикаментозным ринитом, по словам профессора Л.С. Намазовой-Барановой, важную роль играют интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС), поскольку они позволяют легче перенести отмену сосудосуживающих препаратов, ставших причиной медикаментозного ринита.

Еще одной разновидностью ринита, которая поддается терапии интраназальными ГКС, является неаллергический ринит с эозинофильным синдромом. Для него характерно сочетание следующих признаков: наличие выраженной эозинофилии слизистой носа, отсутствие положительного аллергологического анамнеза и отрицательные реакции при кожных пробах. Важно также помнить, что при неаллергическом рините с

эозинофильным синдромом терапия антигистаминными препаратами неэффективна.

Л.С. Намазова-Баранова подробно остановилась на диагностике и лечении аллергического ринита (АР). Переоценить значимость данной проблемы сложно: по разным оценкам, от этого заболевания страдают от 10 до 20% населения земного шара. АР существенно ухудшает качество жизни больных, снижает трудоспособность взрослых пациентов и негативно влияет на успеваемость детей и подростков, а также в целом на развитие детей. Кроме того, что очень важно, аллергический

ринит нередко предшествует развитию бронхиальной астмы (БА) и ухудшает течение уже имеющейся БА. Конъюнктивит, отит, риносинусит – все эти заболевания также связаны с аллергическим ринитом. Так, почти половина пациентов с АР страдают аллергическим конъюнктивитом, более 75% – хроническим риносинуситом, а у 50% пациентов, подвергающихся оперативному лечению по поводу экссудативного отита, наблюдается АР.

На когнитивные функции пациентов с АР может влиять не только само заболевание (аллергический ринит часто является причиной

Таблица 1. Сравнительные характеристики аллергического и вазомоторного ринитов

Клинические критерии	Аллергический ринит	Вазомоторный ринит
Особенности анамнеза	Начинается в раннем детстве	Начинается в старшем возрасте
Контакт с причинно-значимым аллергеном	Пыльца растений, домашняя пыль и др.	Аллерген не выявляется
Сезонность заболевания	Может носить сезонный характер	Сезонность нехарактерна
Эффект элиминации	Присутствует	Отсутствует
Другие аллергические болезни	Часто присутствуют	Отсутствуют
Наследственная предрасположенность	Часто присутствует	Отсутствует
Другие критерии	Анатомические дефекты выявляются редко; сочетание с конъюнктивитом, БА, атопическим дерматитом, аллергической крапивницей	Развитию вазомоторного ринита часто предшествуют длительное применение сосудосуживающих капель, искривление или дефект носовой перегородки
Риноскопия	Слизистая оболочка бледно-розовая (вне обострения), цианотичная, отечная (при обострении)	Слизистая оболочка синюшная, мраморная, пятна Воячека, гипертрофия слизистой оболочки
Кожные тесты	Положительные с причинно-значимыми аллергенами	Отрицательные
Содержание эозинофилов в крови	Часто повышено	Обычно нормальное
Концентрация общего IgE в крови	Повышена	В пределах нормы
Эффект применения антигистаминных препаратов / местных ГКС	Выраженный положительный	Отсутствует или менее выражен (ГКС могут быть эффективными и при этом заболевании)



XVI Конгресс педиатров России

- Улучшение
- Без изменений
- Ухудшение

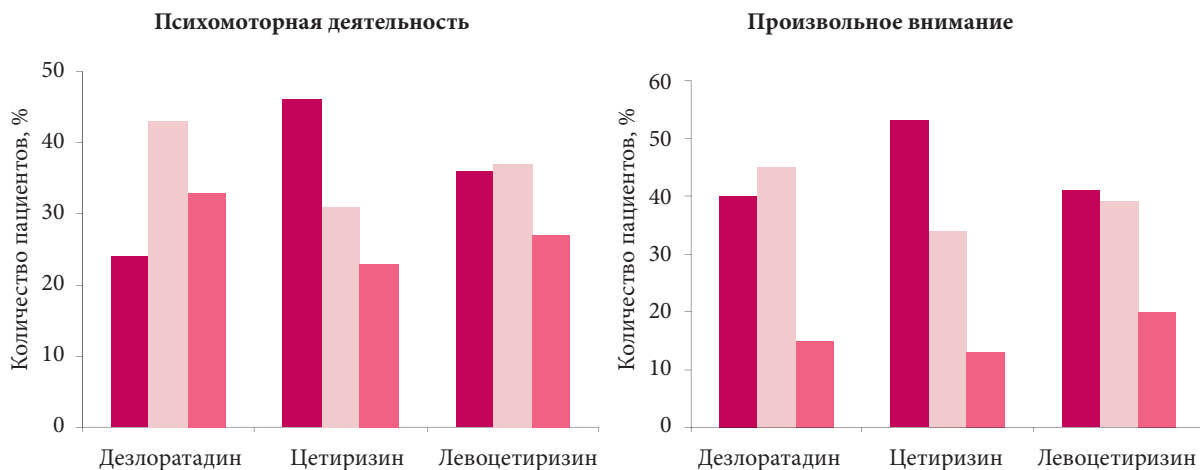


Рис. 1. Влияние антигистаминных препаратов на когнитивные функции у детей

нарушений сна, что, в свою очередь, негативно сказывается на успеваемости), но и прием антигистаминных препаратов первого поколения, назначаемых при АР. В связи с этим антигистаминные средства первого поколения для лечения детей в настоящее время не применяются. Однако и более

современные противоаллергические средства неодинаковы по своему влиянию на высшую нервную деятельность. Существуют препараты, на фоне приема которых отмечается положительная динамика таких функций, как психомоторная деятельность и произвольное внимание. Одним из

таких средств является цетиризин. В 2010–2011 гг. в НИЦЗД РАМН было проведено исследование с участием 69 детей, 20 из которых получали дезлоратадин (1-я группа), 24 – цетиризин (2-я группа) и 25 – левоцетиризин (3-я группа), причем во второй группе на фоне приема препарата когнитивные функции ухудшались реже, а улучшались чаще, чем в двух других (рис. 1).

Еще одна проблема, напрямую связанная с АР, – это бронхиальная астма. Эти два заболевания отнюдь не случайно ставят в один ряд: до 40% пациентов АР могут страдать БА, а симптомы АР выявляются более чем у 85% больных БА. Наличие столь тесной взаимосвязи между нозологиями указывает на необходимость проведения диагностических мероприятий с целью выявления БА у всех пациентов с АР. В свою очередь, больные бронхиальной астмой нуждаются в обязательном обследовании на наличие у них аллергического ринита.

У детей, страдающих АР, обычно наблюдается целый спектр эмоциональных и поведенческих нарушений: они страдают от низкой самооценки и тревожности, труднее налаживают связи в коллективах, нередко демонстрируют признаки сниженного настроения или агрессии. В период обострения АР может приводить к ухудшению

Интраназальные ГКС предпочтительно использовать в качестве терапии первой линии



Рис. 2. Алгоритм лечения умеренного / тяжелого персистирующего аллергического ринита



Симпозиум MSD Pharmaceuticals «Дыши носиком! Диагностика и лечение воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей»

слуха, что порой является поводом для проведения необоснованных оперативных вмешательств. Согласно современным представлениям, алгоритм лечения АР различается в зависимости от степени тяжести и характера течения заболевания, то есть является ступенчатым. Умеренный или тяжелый персистирующий АР однозначно требует применения интраназальных ГКС в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами (рис. 2).

Завершая свое выступление, профессор Л.С. Намазова-Баранова подчеркнула значимость интраназальных ГКС для современной

Согласно современным представлениям, алгоритм лечения аллергического ринита различается в зависимости от степени тяжести и характера течения заболевания, то есть является ступенчатым. Умеренный или тяжелый персистирующий АР однозначно требует применения интраназальных ГКС в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами.

ЛОР-педиатрии, поскольку данная группа препаратов имеет внушительную доказательную базу, их эффективность и безопасность

давно установлены в многочисленных клинических исследованиях и доказаны реальной клинической практикой.

Синдром обструктивного апноэ сна: неприятное последствие воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей

Доклад заслуженного врача РФ, д.м.н. Р.В. БУЗУНОВА был посвящен весьма серьезной и нередко недооцениваемой проблеме – синдрому обструктивного апноэ сна (СОАС). К сожалению, родители зачастую просто не знают о том, что храп ребенка может свидетельствовать о наличии серьезной проблемы. В качестве иллюстрации этого утверждения Роман Вячеславович продемонстрировал аудитории видеоролик, в котором спящий ребенок храпит, вздрагивает, а присутствующие рядом взрослые находят происходящее забавным. Каков же реальный масштаб проблемы СОАС у детей? Сегодня принято считать, что данное заболевание встречается у 1–3% школьников и детей дошкольного возраста, причем чаще всего оно регистрируется в возрастной группе 2–6 лет. Наиболее распространенными причинами развития СОАС у детей являются аденоиды и гипертрофия небных миндалин, при этом образуется порочный круг, включающий отдельные звенья патогенетической цепи СОАС (рис. 3). Так, аденоиды приводят к формированию «птичьего» лица, что также способствует развитию

СОАС, который, в свою очередь, увеличивает вероятность развития инфекционных заболеваний. Было бы легкомысленным недооценивать опасность синдрома обструктивного апноэ во сне. Повторяющиеся приступы СОАС приводят к тому, что ребенок не может нормально развиваться – отсутствие нормального сна нарушает когнитивные функции. В результате дети, родившиеся без выраженных отклонений, порой вынуждены посещать коррекционные школы, что, безусловно, сказывается на качестве их дальнейшей жизни. Р.В. Бузунов рассказал о женщине, сын которой страдал тяжелой формой СОАС. Она и ее муж были вынуждены по очереди проводить ночи у постели ребенка, следя за тем, чтобы он не задохнулся во сне, в результате женщина сама дважды попадала в специализированные лечебные учреждения, поскольку нехватка сна негативно сказывалась и на ее психике.

Как же решается эта проблема у детей в реальной практике? Родителям уже упоминавшегося пациента (а первые признаки нарушений, «хрюканье» при кормлении выявлялись у него с рождения)



Д.м.н. Р.В. Бузунов

врачи год за годом предлагали отложить проведение оперативного вмешательства, объясняя, что «оптимальный» возраст для операции – 8–16 лет, а когда аденоиды все-таки были удалены (ребенку на тот момент было 6 лет), существенного влияния на апноэ это не оказало. Остановки дыхания продолжались, причем полисомнографическое исследование показало, что у ребенка может наблюдаться до 36 эпизодов апноэ и гипопноэ в течение часа, а средняя продолжительность апноэ составила 20,1 секунды. Конечно, отсутствие нормального сна и регулярные десатурации на 3% и более негативно сказывались на всех аспектах жизни мальчика. Улучшение состояния наступило только после проведения тонзиллэктомии. Завершая рассказ об этом клиническом случае, Р.В. Бузунов задал

педиатрия

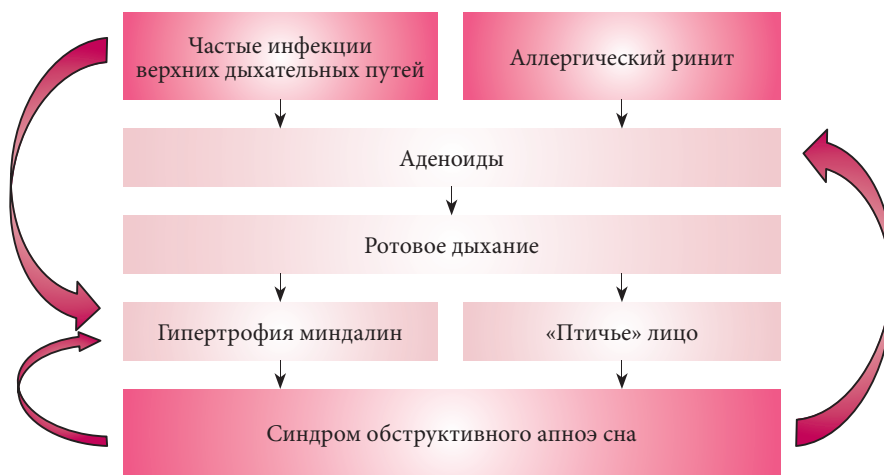


Рис. 3. Патогенез развития синдрома обструктивного апноэ сна при аллергических воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей

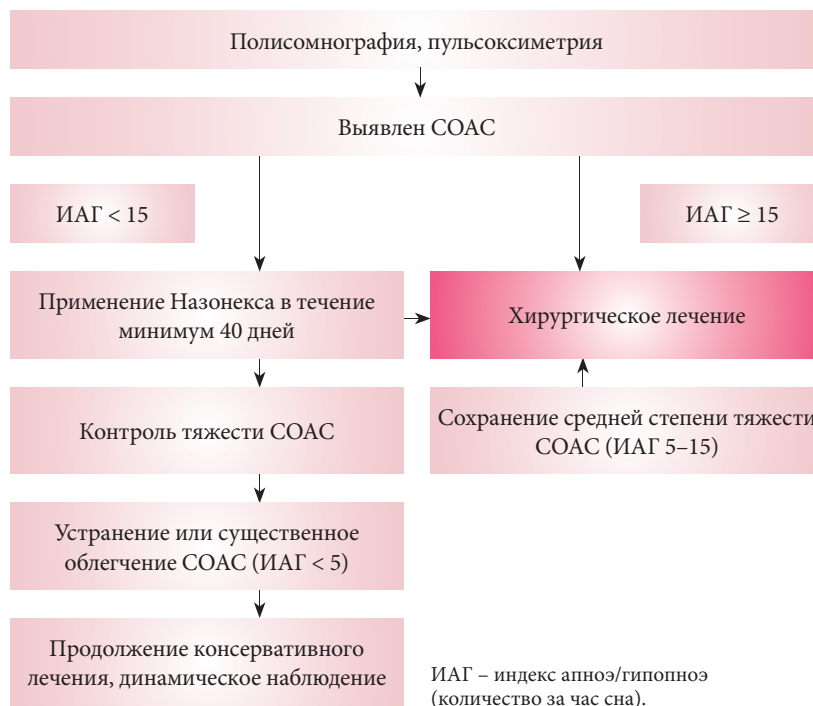


Рис. 4. Тактика лечения детей с аденотонзиллярной гипертрофией, храпом и подозрением на СОАС

аудитории риторический, но отнюдь не праздный вопрос: что было бы с мальчиком, если бы выжидательная тактика сохранялась на протяжении еще 2, 4 и более лет?

В следующей части своего выступления Р.В. Бузунов рассказал о диагностических признаках СОАС у детей (таких как дефицит внимания, гиперактивность, депрессия или академическая неуспеваемость), а также порекомендовал проводить скрининг с целью выявления детей с СОАС. Хорошим методом диагностики СОАС, обусловленного аденотонзиллярной гипертрофией, является использование компьютерных пульсоксиметров с педиатрическим датчиком. Впрочем, отрицательный результат пульсоксиметрии сам по себе не позволяет исключить диагноз СОАС, поэтому при наличии подозрения на данное заболевание врач должен направить пациента на полисомнографию.

По мнению специалистов Американской педиатрической академии, наличие у ребенка тяжелой формы СОАС в сочетании с аденотонзиллярной гипертрофией является абсолютным показанием к хирургическому лечению, однако отказываться от возможностей консервативного лечения также не стоит. Медикаментозная терапия, в частности лечение интраназальными ГКС, может привести к снижению степени тяжести СОАС. Иллюстрируя последнее утверждение, Р.В. Бузунов сослался на результаты проспективного исследования, проводившегося на протяжении 9 месяцев, – оно показало отсутствие эффекта рикошета и возобновления роста аденоидов после отмены интраназальных ГКС¹. Кроме того, докладчик привел данные исследования М. Berlucchi², в котором было установлено, что

¹ Alexopoulos E.I., Kaditis A.G., Kalampouka E., Kostadima E., Angelopoulos N.V., Mikraki V., Skenteris N., Gourgoulianis K. Nasal corticosteroids for children with snoring // *Pediatr. Pulmonol.* 2004. Vol. 38. № 2. P. 161–167.

² Berlucchi M., Salsi D., Valetti L., Parrinello G., Nicolai P. The role of mometasone furoate aqueous nasal spray in the treatment of adenoidal hypertrophy in the pediatric age group: preliminary results of a prospective, randomized study // *Pediatrics.* 2007. Vol. 119. № 6. P. e1392–e1397.

³ Szeffler S.J. Pharmacokinetics of intranasal corticosteroids // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001. Vol. 108. № 1. Suppl. P. S26–S31.

⁴ Gozal D., Kheirandish-Gozal L. New approaches to the diagnosis of sleep-disordered breathing in children // *Sleep Med.* 2010. Vol. 11. № 7. P. 708–713.



Симпозиум MSD Pharmaceuticals «Дыши носиком! Диагностика и лечение воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей»

применение мометазона фууроата (Назонекса) в виде назального спрея в течение 40 дней (50 мкг в каждую половину носа в день) приводит к уменьшению симптомов обструкции и размеров аденоидов у 77,7% пациентов.

Как отметил Р.В. Бузунов, у детей с гипертрофией аденоидов использование мометазона должно предшествовать принятию решения о хирургическом вмешательстве.

В заключение д.м.н. Р.В. Бузунов дал краткое описание профиля безопасности Назонекса: препарат не вызывает изменений слизистой при длительном применении, не влияет на рост ребенка и функционирование гипоталамо-

Назонекс обладает высоким профилем безопасности: препарат не вызывает изменений слизистой при длительном применении, не влияет на рост ребенка и функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а системная биодоступность после топического применения мометазона фууроата меньше, чем у других стероидов.

гипофизарно-надпочечниковой системы, а системная биодоступность после топического применения данного препарата меньше, чем у других стероидов³. Докладчик также описал тактику ведения

детей с адено tonsиллярной гипертрофией, храпом и подозрением на СОАС (рис. 4)⁴, подчеркнув, что выжидательная лечебная тактика может нанести ребенку непоправимый вред.

Современный взгляд на проблему воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей с позиций доказательной медицины

Завершился симпозиум выступлением заведующей кафедрой детской оториноларингологии РМАПО, д.м.н., профессора Е.П. КАРПОВОЙ, посвященное одной из наиболее актуальных проблем медицины – воспалительным заболеваниям верхних дыхательных путей. За всю историю медицины разработано огромное количество терапевтических подходов к лечению синуситов, ринитов и других воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательной системы. При этом эффективность многих из них методами доказательной медицины не оценивалась.

Проблема оценки реальной эффективности методов лечения сегодня стоит очень остро, поскольку в последние годы наблюдаются две негативные тенденции: во-первых, увеличивается число воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух, а во-вторых, уменьшается эффективность существующих способов терапии. Специалисты связывают это с повышением уровня алергизации, снижением

иммунитета, повышением частоты эпидемий гриппа, а также появлением резистентных штаммов патогенной микрофлоры, возникающих, прежде всего, вследствие бесконтрольного использования антибиотиков: самоназначения и несвоевременной отмены препаратов данной группы.

Вне зависимости от того, какой именно фактор стал причиной воспалительного процесса в носовой полости и околоносовых пазухах, то есть является этиологическим (это бывает невозможно установить), в ходе лечения в любом случае необходимо уделять внимание противовоспалительной терапии.

Риносинуситы у детей сегодня являются серьезной социально-экономической проблемой: с одной стороны, они снижают качество жизни даже в большей степени, чем хроническая обструктивная болезнь легких, с другой – на лечение риносинуситов по всему миру ежегодно тратятся миллиарды долларов.

У детей до 3 лет риносинуситы в 94,7% случаев протекают с осложнениями, 10–22% из которых со-



Профессор Е.П. Карпова

ставляют гнойно-септические орбитальные процессы, а 2,1% – внутричерепные осложнения. В ряде исследований показано, что уровни IgG-2 и -4 – основных факторов защиты от бактерий – достигают нормальных значений лишь к 10 годам, поэтому сегодня считается, что именно дефицит этих иммуноглобулинов приводит к развитию хронического риносинусита у детей.

Профессор Е.П. Карпова выразила надежду на то, что в будущем приоритетными направлениями терапии могут стать определение и коррекция конкретных дефектов иммунной системы, а не борьба с инфекционными фак-

медиафорум



XVI Конгресс педиатров России

торами и воспалением. Однако, пока средств для такой терапии в арсенале педиатров нет, необходимо рационально применять имеющиеся препараты с учетом наших знаний о макро- и микро-организмах, а также механизмах воспаления. Так, на вероятность развития воспалительного заболевания и на его течение оказывает влияние целый ряд факторов: особенности архитектоники носовой полости, наличие кариеса, нарушения мукоцилиарного транспорта, способность к формированию колоний у бактерий –

так называемых биопленок. Профессор Е.П. Карпова не случайно выделила именно это свойство патогенных бактерий, поскольку оно объясняет как недостаточную эффективность *in vivo* многих антибиотиков (табл. 2), так и особенности течения некоторых заболеваний, по-видимому, связанные с так называемым чувством кворума, или эффектом плотности микробных популяций. Бактериальные биопленки обнаруживаются в носоглотке у 95,5% детей, страдающих рецидивирующим отитом, и у 94,9% детей

с хроническим риносинуситом. Все вышесказанное указывает на необходимость модификации существующих подходов к применению антибиотиков в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Однако в клинической практике встречаются ситуации, когда без антибиотикотерапии не обойтись. Каким должен быть алгоритм действий лечащего врача? Прежде всего необходимо определить тяжесть течения заболевания и выбрать оптимальный препарат (табл. 3).

Таблица 2. Чувствительность грамположительных микроорганизмов к антибиотикам в зависимости от вида существования

Микроорганизм / Антибиотик		Пенициллин G	Клоксациллин	Стрептомицин	Цефтиофул	Тетрациклин	Ампициллин	Окситетрациклин
Arcanobacterium pyogenes	MIC	< 2	< 2	4	< 2	< 2	< 2	< 2
	MBEC	> 1024	> 1024	256	> 1024	> 1024	500	> 1024
Staphylococcus aureus	MIC	2	< 2	128	< 2	< 2	32	< 2
	MBEC	> 1024	512	> 1024	256	512	128	128
Staphylococcus hyicus	MIC	16	< 2	512	< 2	32	4	64
	MBEC	> 1024	4	> 1024	128	256	4	250
Streptococcus agalactiae	MIC	< 2	< 2	64	< 2	< 2	< 2	< 2
	MBEC	> 1024	> 1024	256	> 1024	> 1024	> 1024	1024
Streptococcus dysgalactiae	MIC	< 2	< 2	32	< 2	< 2	< 2	< 2
	MBEC	< 2	< 2	64	< 2	4	< 2	8
Streptococcus suis	MIC	< 2	< 2	128	< 2	32	< 2	8
	MBEC	8	< 2	128	< 2	32	< 2	8
Corynebacterium renale	MIC	< 2	< 2	16	< 2	< 2	< 2	< 2
	MBEC	> 1024	> 1024	128	> 1024	1024	> 1024	> 1024
Corynebacterium pseudotuberculosis	MIC	< 2	< 2	256	< 2	< 2	< 2	< 2
	MBEC	> 1024	> 1024	256	1024	256	> 1024	> 1024

MIC – минимальная подавляющая концентрация (для свободноживущих форм бактерий); MBEC – минимальная эрадикационная концентрация для биопленки.



Симпозиум MSD Pharmaceuticals «Дыши носиком! Диагностика и лечение воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей»

Одним из перспективных препаратов 1-го ряда можно назвать цефтибутен (Цедекс) – средство, обладающее оптимальными фармакокинетическими свойствами (цефтибутен отличается высокой биодоступностью, хорошим проникновением в очаги инфекции и длительным периодом полувыведения, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки). Особенно важной представляется способность цефтибутена снижать адгезию бактериальных клеток к эпителию верхних дыхательных путей, что ограничивает возможность формирования бактериальных пленок. Кроме того, отмечается высокая чувствительность распространенных на территории РФ бактериальных штаммов к данному антибиотику.

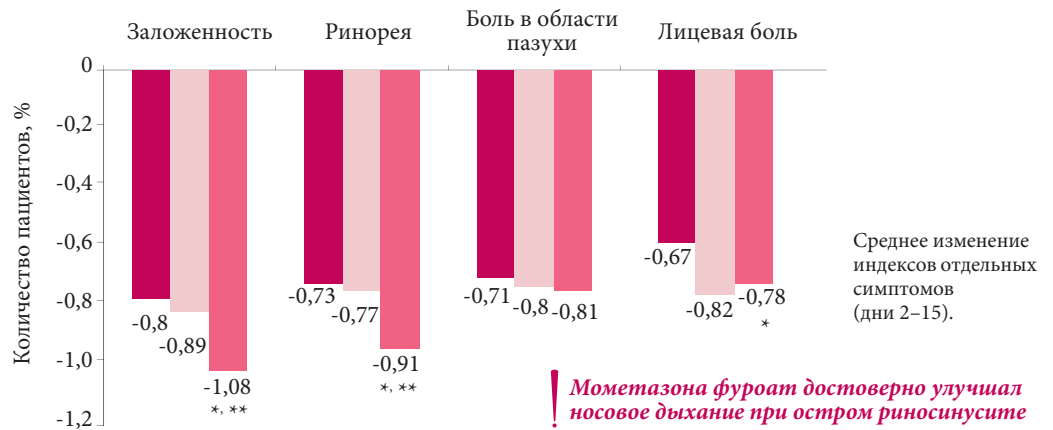
Завершила свое выступление профессор Е.П. Карпова рассказом о различных аспектах применения интраназальных ГКС в педиатрической практике. В частности, она рассказала об исследованиях эффективности терапии мометазона фууроатом (Назонексом) при остром риносинусите у детей 12 лет и старше (рис. 5)⁵, а также о доказательствах безопасности длительного применения данного препарата. Исследователи, проводившие метаанализ публикаций в базе данных Cochrane, пришли к следующему выводу: «Нет доказательств, свидетельствующих, что применение интраназальных ГКС в терапевтических дозах в качестве монотерапии или адъювантной терапии могло бы принести вред»⁶.

В конце своего выступления профессор Е.П. Карпова еще раз призвала собравшихся врачей обращать внимание на резистентность патогенных микроорганизмов и внимательно и ответственно подходить к назначению антибактериальной терапии.

Таблица 3. Алгоритм антибиотикотерапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей

Течение заболевания	Препараты 1-го ряда	Препараты резерва	Длительность лечения
Легкое	Амоксициллин Амоксициллин/клавуланат	ЦС II-III Макролиды	7-10 дней внутрь 10-14 дней
Среднетяжелое	Амоксициллин/клавуланат/ сульбактам	ЦС II-III Макролиды	10-14 дней парентерально ступенчато
Тяжелое	Цефтибутен (Цедекс) Цефиксим Цефуросим аксетил Цефтриаксон	Ванкомицин Метронидазол	

■ Плацебо (n = 247) ■ Амоксициллин 0,5 г 3 р/д (n = 249) ■ Мометазона фууроат 200 мкг 2 р/д (n = 234)



* p ≤ 0,007 в сравнении с плацебо.

** p ≤ 0,040 в сравнении с амоксициллином 0,5 г 3 раза в день.

Рис. 5. Улучшение носового дыхания при остром риносинусите на фоне терапии мометазона фууроатом в сравнении с амоксициллином и плацебо

Заключение

Симпозиум, организованный компанией MSD Pharmaceuticals, вызвал большой интерес у слушателей, поскольку в прозвучавших докладах описывались различные клинические ситуации – от рутинного риносинусита до гораздо реже встречающегося, но не менее значимого и серьезного синдрома обструктивного апноэ сна как осложнения ряда воспалительных заболеваний верхних дыхатель-

ных путей. Особенно важно, что в ходе симпозиума врачи получили возможность ознакомиться с современными научными представлениями о таких, казалось бы, давно и хорошо изученных проблемах, как лечение воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух у детей. Это, безусловно, позволит сделать российской педиатрии еще один шаг – от терапии, основывающейся на традициях, к современному лечению, опирающемуся на строгие научные доказательства. *

⁵ Meltzer E.O., Bachert C., Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo // J. Allergy Clin. Immunol. 2005. Vol. 116. № 6. P. 1289-1295.

⁶ Zalmanovici A., Yaphe J. Steroids for acute sinusitis // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. № 2. CD005149.



Слагаемые успешного лечения бронхиальной астмы

По данным эпидемиологических исследований, в некоторых странах распространенность бронхиальной астмы (БА) у детей составляет более 9%. У 50–80% детей с БА первые симптомы появляются в возрасте младше 5 лет, но очень часто заболевание диагностируется лишь спустя несколько лет после появления первых симптомов. Чем обусловлена сложность диагностики астмы у детей младшего возраста? Какова роль анамнеза в постановке своевременного диагноза? Какие терапевтические подходы к лечению заболевания являются наиболее эффективными и безопасными? Эти и другие вопросы обсуждались участниками симпозиума «Педиатр и астма. Кто кого боится?», организованного компанией MSD Pharmaceuticals. Симпозиум состоялся 26 февраля 2012 г. в рамках XVI Конгресса педиатров с международным участием.



Симпозиум компании MSD Pharmaceuticals «Педиатр и астма. Кто кого боится?»



Роль анамнеза в постановке диагноза бронхиальной астмы. Рекомендации для педиатра

Астма является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей. Клинически заболевание проявляется периодическими приступами свистящего дыхания, одышкой, чувством стеснения в груди и кашлем, особенно ночью и рано утром. «Если заболевание манифестирует в раннем возрасте, у детей до 5 лет, диагностика астмы может быть затруднена. При астме важнейшую роль играет подтверждение диагноза по показателям функции внешнего дыхания (ФВД), но ребенку в возрасте до 5 лет спирометрию выполнить практически невозможно, а другие виды обследования пока доступны лишь в небольшом числе научных и лечебных учреждений. Именно поэтому мы в основном должны ориентироваться на данные анамнеза и физикального обследования пациента», – подчеркнула профессор Л.С. НАМАЗОВА-БАРАНОВА (директор НИИ профилактиче-

ской педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН, член-корр. РАМН, д.м.н.) в начале своего выступления.

В основе патогенеза бронхиальной астмы (БА) лежит воспаление, чаще всего связанное с аллергической реакцией. Именно поэтому у детей грудного возраста, имевших в анамнезе 3 и более эпизодов свистящих хрипов, связанных с воздействием триггеров, при наличии atopического дерматита и/или аллергического ринита, эозинофилии в крови следует подозревать БА, проводить обследование и дифференциальную диагностику. К факторам риска развития БА относятся наличие аллергии и астмы в анамнезе родителей, юный возраст матери, курение, низкий вес ребенка при рождении, короткий период кормления грудью, высокий социальный статус семьи, большое количество старших братьев и сестер. Группой риска являются дети, у которых на первом



Профессор Л.С. Намазова-Баранова

году жизни наблюдались кожные аллергические проявления, имеются высокие (> 100 МЕ/мл) уровни IgE или положительные кожные пробы, в анамнезе – три острых обструктивных эпизода и более, часто на фоне или после ОРВИ, возникающие без температуры и имеющие приступообразный характер. Диагноз БА часто можно предположить, если у пациента наблюдаются такие симптомы, как эпизоды одышки, свистящие хрипы, кашель, усиливающийся преимущественно в ночные или предутренние часы, ощущение заложенности в грудной клетке.



XVI Конгресс педиатров России

неодиагностика

Очень важным дифференциально-диагностическим признаком являются тяжелые приступы астмы ночью и повышенный риск смерти в это время суток¹.

На что следует обратить внимание при сборе анамнеза? На наличие реакций на специфические пусковые факторы (пассивное курение, домашние животные, влажность, сырость, переохлаждение), реакции, связанные с повышением уровня лейкотриенов (респираторная инфекция, физическая активность, прием аспирина), эпизоды свистящего дыхания или хрипов, ночного кашля, апноэ сна, количество обострений болезни за прошедший год, назальные симптомы (насморк, зуд, чихание). У родителей детей младше 2 лет необходимо выяснить, отмечались ли у ребенка шумное дыхание, рвота, связанная с кашлем, ретракция или втягивание груди, трудности с кормлением (стонущие звуки, вялое сосание), изменения частоты дыхательных движений (ЧДД).

У родителей детей старше 2 лет следует уточнить наличие у ребенка одышки, утомляемости и повышенной раздражительности, жалоб на плохое самочувствие, плохой успеваемости в школе и частых пропусков занятий, снижения интенсивности физической активности, уклонения от других видов активности, наличие реакции на специфические триггеры (спортивные состязания, занятия гимнастикой). Если речь идет о подростках, необходимо выяснить, курят ли они.

При сборе анамнеза врачу необходимо определить фенотип хрипов. Согласно GINA (Глобальная инициатива по лечению астмы, 2006), выделяют три фенотипа. Фенотип 1 – наличие преходящих или транзиторных ранних хрипов – не связан с повышенным риском развития астмы, функции легких нормализуются к 6 годам. Фено-

тип 2 характеризуется персистирующими хрипами с ранним началом в возрасте до 3 лет, которые сохраняются у значительной части детей в возрасте 12 лет. Факторами риска при этом типе являются острые респираторные вирусные инфекции (РСВ до 2 лет) и пассивное курение (курят родители), а признаки атопии или семейный анамнез по атопии отсутствуют. При этом фенотипе существует повышенный риск развития БА с необратимым нарушением функции легких к 6 годам. Фенотип 3 характеризуется хрипами с поздним началом в возрасте 3–6 лет и наличием таких факторов риска, как атопический дерматит или экзема в анамнезе. Данный фенотип связан с бронхиальной астмой, которая сохраняется во взрослом возрасте. Очень важно также провести оценку кашля по продолжительности (острый или хронический), продуктивности, характеру («лающий», «металлический», коклюшеподобный, битональный), по времени появления (ночной, после физической нагрузки, связанный с приемом пищи). Поскольку бронхиальная астма – не единственная причина кашля, необходимо провести дифференциальную диагностику с другими состояниями и заболеваниями.

Следует отметить, что использование термина «бронхообструктивный синдром» (БОС) в качестве самостоятельного диагноза не является правильным, поскольку БОС имеет гетерогенную природу и может быть проявлением многих заболеваний, как острых, так и хронических. К острым заболеваниям относятся обструктивный бронхолит, аспирация инородных тел, гельминтозы. К хроническим – бронхиальная астма, бронхолегочная дисплазия, муковисцидоз, иммунодефициты и пр. В каких случаях БОС у ребенка не является проявлением бронхиальной астмы? При появлении

симптомов с рождения, наличии неврологической дисфункции, свистящих хрипов, связанных с кормлением или рвотой, диареей, плохой прибавки массы тела, длительной оксигенотерапией, характерной деформации пальцев рук («барабанные палочки», «часовые стекла»), шумов в сердце, стридорозного дыхания, локальных изменений в легких, цианоза, стойкой необратимости обструкции дыхательных путей, персистирующих рентгенологических изменений, отсутствии эффекта от глюкокортикостероидов (ГКС) необходимо искать другую причину БОС.

«Заподозрить диагноз астмы можно при наличии таких признаков, как частые эпизоды свистящего дыхания – более одного раза в месяц, кашель или свистящее дыхание, вызванные физической нагрузкой, кашель, особенно ночной, при отсутствии вирусных инфекций, – комментирует Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова. – Обратите внимание на отсутствие сезонной вариабельности в возникновении свистящего дыхания, на симптомы, персистирующие после трехлетнего возраста, на симптомы, появляющиеся или ухудшающиеся в присутствии воздушных аллергенов, пыльцы, на фоне физической нагрузки, респираторных инфекций, сильных эмоций, табачного дыма. Подумайте о возможном развитии астмы, когда простуда у ребенка неоднократно «спускается в грудную клетку» или выздоровление от ОРВИ наступает позже, чем через 10 дней, когда симптомы уменьшаются при использовании противоастматических препаратов».

В заключение профессор Л.С. Намазова-Баранова отметила, что диагноз БА у маленьких детей может быть установлен, главным образом, на основании характера симптомов и тщательной клинической оценки семейного анамнеза и физических данных.

¹ Smolensky M.H., Lemmer B., Reinberg A.E. Chronobiology and chronotherapy of allergic rhinitis and bronchial asthma // Adv. Drug Deliv. Rev. 2007. Vol. 59. № 9–10. P. 852–882.



Симпозиум компании MSD Pharmaceuticals
«Педиатр и астма. Кто кого боится?»

**Чем лечат астму?
Рекомендации клинического фармаколога**

По словам ректора Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, д.м.н., профессора Ф.И. ПЕТРОВСКОГО, в рекомендациях по лечению бронхиальной астмы основное внимание уделяется степени контроля проявления заболевания и отмечается, что статус пациента может изменяться, в связи с чем для достижения и поддержания адекватного контроля требуется периодическая коррекция режима терапии. Необходима индивидуализация терапии БА с учетом потребностей пациента, ответа на терапию и других обстоятельств. Ответ на терапию препаратами для контроля БА у разных пациентов может варьироваться в широких пределах, возможно отсутствие ответа на отдельные препараты и в некоторых случаях даже усугубление проявлений заболевания. В этой связи эффективный подход к лечению БА включает, помимо непрерывного обучения и партнерства между врачом и пациентом, регулярный анализ степени контроля и терапии заболевания.

Согласно Консенсусу по педиатрической астме Practical Allergology (PRACTALL), базисными средствами в лечении БА у детей младше 5 лет являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и антилейкотриеновые препараты (АЛТР). «Детям в возрасте двух лет и старше для лечения бронхиальной астмы назначаются ингаляционные кортикостероиды в низких дозах, а в качестве альтернативы можно использовать антилейкотриеновые препараты, – уточнил Федор Игоревич. – При недостаточном контроле можно увеличить дозу ИГКС или добавить АЛТР. Если и в этом случае не удастся добиться контроля заболевания, необходимо дальнейшее увеличение дозы ингаляционного глюкокортикостероида. Примене-

ние длительно действующих бета-2-агонистов (ДДБА) у детей самого младшего возраста в настоящее время не рекомендуется. Данные ряда исследований свидетельствуют, что эффективность ДДБА в комбинации с ИГКС тем выше, чем старше ребенок». Таким образом, в терапевтическом контроле используется «ступенчатый» подход, при котором уровень терапии увеличивают по мере нарастания степени тяжести БА.

Принципы «ступенчатой» терапии у детей 2 лет и старше аналогичны подходам, предлагаемым в международных рекомендациях GINA (2009) для детей старше 5 лет и взрослых. При выборе препаратов для длительного контроля астмы у детей следует учитывать несколько факторов, включая эффективность терапии, профиль безопасности, удобство применения и приверженность лечению. Кромоны в качестве средства базисной терапии группой экспертов GINA в последние годы не рекомендуются в связи с их недостаточной эффективностью. Бета-2-агонисты короткого действия относятся к эффективным ситуационным препаратам, однако их длительное применение, без назначения базисной терапии, при-



Профессор Ф.И. Петровский

водит к ухудшению течения БА. Поскольку риск при монотерапии бета-2-агонистами длительного действия превышает пользу, их назначают детям в возрасте 5 лет и старше только в комбинации с ИГКС. Применение теофиллина менее эффективно, чем низких доз ИГКС, а побочные реакции чрезвычайно распространены. К тому же теофиллин характеризуется сложной фармакокинетикой: при повышении температуры тела ребенка на 1 градус эффект теофиллина снижается на 15%. Высокой противовоспалительной эффективностью обладают антилейкотриеновые препараты, которые, кроме того, имеют хороший профиль безопасности. Антилейкотриеновые препараты являются альтернативой низким дозам ингаляционных кортикостероидов, препаратов, которые считаются основой фармакотера-

Антилейкотриеновые препараты, воздействующие на наиболее важные патогенетические звенья БА, являются альтернативой низким дозам ингаляционных кортикостероидов. АЛТР у детей с БА уменьшают уровень цистеиновых лейкотриенов не только в тканях дыхательных путей, но и в выдыхаемом воздухе. Преимуществом АЛТР при лечении БА является, прежде всего, комплаентность пациентов и их родителей: дети лучше воспринимают пероральные препараты, чем ингаляционные.

недуга



XVI Конгресс педиатров России

пии бронхиальной астмы любой степени тяжести у пациентов всех возрастных групп. Уже доказана роль лейкотриенов в формировании наиболее важных патогенетических звеньев БА. АЛТР у детей с БА уменьшают уровень цистеиновых лейкотриенов не только в тканях дыхательных путей, но и в выдыхаемом воздухе. Преимуществом АЛТР при лечении БА является, прежде всего, комплаентность пациентов и их родителей: дети лучше воспринимают пероральные препараты, чем ингаляционные. Данные ряда исследований показывают, что приверженность терапии АЛТР (монтелукастом) выше, чем терапии ИГКС^{2, 3, 4}. Говоря о том, что ингаляционные

кортикостероиды и антилейкотриеновые препараты имеют разнонаправленные механизмы действия и способны дополнять эффекты друг друга, профессор Ф.И. Петровский привел убедительные доказательства более высокой эффективности монтелукаста в профилактике бронхоспазма и уменьшении выраженности астмы, связанной с физической нагрузкой, по сравнению с препаратом ИГКС⁵. Результаты данного исследования продемонстрировали, что монтелукаст при данном варианте астмы также обладает большей протективной активностью в сравнении с бета-2-агонистами длительного действия и комбинацией бета-2-агониста длительного действия и ИГКС.

Завершая выступление, профессор Ф.И. Петровский остановился на перспективах применения АЛТР. Антилейкотриеновые препараты показаны при целом ряде состояний: астме физического усилия, аспиринозависимой астме, сочетании астмы и аллергического ринита, вирус-индуцированной астме. Использование АЛТР расширяет возможности выбора методов лечения в таких клинических ситуациях, как непереносимость ингаляционных кортикостероидов, или стероидофобия, неспособность технически правильно применять ингаляционные средства; невозможность достижения высокой комплаентности при применении ингаляционных средств.

педиатрия



К.м.н. А.В. Камаев

По мнению доцента кафедры аллергологии и клинической фармакологии СПбГПМА, к.м.н. А.В. КАМАЕВА, в диагностике, ведении и коррекции терапии бронхиальной астмы может и должен участвовать любой врач-педиатр. Контроль БА достигается в результате своевременной постановки развернутого диагноза, назначения адекватного

Типичные сомнения детского врача. Практические советы педиатру, к которому пришел ребенок с астмой

лечения и ограничений контактов со значимыми аллергенами. Использование современных лекарственных препаратов позволяет достичь контроля более чем у 95% детей при условии соблюдения назначений.

Признаками вероятного дебюта БА могут быть односторонние «обструктивные бронхиты», в том числе без повышения температуры, первые эпизоды БОС, чаще всего вирус-индуцированных, рецидивирующий БОС, сопровождающийся атопией, длительность ОРВИ более 7–10 дней, сохранение кашля после выздоровления. Симптомы БА у детей до 5 лет, как правило, вариabельны и неспецифичны, при этом провоцирующую роль играют острые

респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). Во многих случаях подтвердить диагноз удастся только после пробной терапии.

Почему необходимо раннее начало противовоспалительной терапии? Несвоевременная диагностика и отсутствие адекватной терапии ухудшают прогноз пациентов, так как хроническое воспаление приводит к необратимым структурным изменениям бронхов. Установленный диагноз БА требует назначения базисной терапии, при выборе которой необходимо принимать во внимание ее эффективность, адекватность дозирования, длительность применения. Независимо от препарата стартовый курс длится не менее 3 месяцев, требует объективизации ответа,

² Milgrom H., Bender B., Ackerson L., Bowry P., Smith B., Rand C. Noncompliance and treatment failure in children with asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 1996. Vol. 98. № 6. Suppl. 1. P. 1051–1057.

³ Blais L., Kettani F.Z., Lemièrre C., Beauchesne M.F., Perreault S., Elftouh N., Ducharme F.M. Inhaled corticosteroids vs. leukotriene-receptor antagonists and asthma exacerbations in children // Respir. Med. 2011. Vol. 105. № 6. P. 846–855.

⁴ Ducharme F.M., Noya F.J., Allen-Ramey F.C., Maiese E.M., Gingras J., Blais L. Clinical effectiveness of inhaled corticosteroids versus montelukast in children with asthma: prescription patterns and patient adherence as key factors // Curr. Med. Res. Opin. 2012. Vol. 28. № 1. P. 111–119.

⁵ Stelmach I., Grzelewski T., Majak P., Jerzynska J., Stelmach W., Kuna P. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2008. Vol. 121. № 2. P. 383–389.



Симпозиум компании MSD Pharmaceuticals
«Педиатр и астма. Кто кого боится?»

после первой недели терапии пациент приглашается на прием для осмотра и демонстрации техники ингаляций (пациент приносит с собой свой ингалятор). Одним из возможных подходов к стартовой терапии БА, особенно при легкой и интермиттирующей бронхиальной астме, является монотерапия препаратом Сингуляр (монтелукаст). «Сингуляр оказывает сочетанное воздействие на аллергическое воспаление верхних и нижних дыхательных путей, – комментирует Андрей Вячеславович. – Еще одно показание к применению Сингуляра – аллергический ринит».

Эффективности Сингуляра посвящено много клинических исследований, препарат имеет очень хорошую доказательную базу (уровень доказательности А), в частности, в снижении потребности в бета-2-агонистах короткого действия, уменьшении обострений астмы, улучшении функции легких.

По мнению докладчика, большое внимание следует уделять вирус-индуцированной бронхиальной астме у детей младшего возраста. Аллергическое воспаление облегчает проникновение вирусов в слизистые оболочки. Респираторно-синцициальный вирус, вирус парагриппа, риновирусы провоцируют развитие обструкции бронхов. Отмечена сезонная взаимосвязь между частотой ОРВИ и частотой госпитализации по поводу обострений БА. Таким образом, каждый эпизод ОРВИ должен наводить врача на мысль о возможном обострении БА и служить поводом для усиления противовоспалительной терапии. Данные американского исследования продемонстрировали, что монтелукаст снижает частоту обострений БА в период с осени по весну, то есть практически на время всего

Для многих пациентов в возрасте до 5 лет предпочтительна стартовая терапия БА монтелукастом, что обусловлено высокой частотой и значимой ролью аллергического ринита и вирус-индуцированных обострений. Для большинства детей с БА патогенетически оправданы курсы Сингуляра в течение 8–12 недель в периоды высокой заболеваемости ОРВИ.

сезона простуд⁶. В период сезонного увеличения заболеваемости ОРВИ можно использовать такой эффективный способ усиления контроля БА без эскалации доз ингаляционных кортикостероидов, как ежегодные курсы применения антилейкотриенового препарата монтелукаста, в частности Сингуляра, в течение 8–12 недель с середины сентября и с середины февраля, либо постоянное назначение с сентября по апрель, при легкой БА – в виде монотерапии, при среднетяжелой и тяжелой БА – в дополнение к терапии ИГКС.

Монтелукаст также предотвращает бронхоспазм, связанный с физической нагрузкой. Данные двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования показали, что терапия монтелукастом в течение 2 дней статистически значимо уменьшала степень бронхоспазма физической нагрузки у детей 6–14 лет по сравнению с плацебо⁷. Пациентам, посещающим спортивные секции, для контроля БА физического усилия показаны курсы терапии Сингуляром в течение 2–4 недель перед соревнованием и во время соревнований, а также во время сдачи нормативов (при легкой БА – монотерапия, при среднетяжелой и тяжелой – в дополнение к ИГКС).

«Необходимо также помнить, что в поддержании контроля бронхиальной астмы очень важен такой аспект, как приверженность пациентов лечению. Низкая комплаентность – одна из причин неэффективности терапии и плохого контроля БА⁸. По нашим данным, у 20% детей с тяжелой БА в Санкт-Петербурге отмечается низкая приверженность лечению», – комментирует докладчик.

Таким образом, подчеркнул к.м.н. А.В. Камаев, для многих пациентов в возрасте до 5 лет стартовая терапия БА монтелукастом предпочтительна, что обусловлено высокой частотой и значимой ролью аллергического ринита и вирус-индуцированных обострений. Контроль БА более стабилен и достигается быстрее при использовании комбинированной терапии (в том числе АЛТР в сочетании с ИГКС), чем при эскалации дозы ИГКС. Особые показания к назначению монтелукаста – БА у подростков с низкой приверженностью лечению, астма физического усилия и аспириновая астма. Для большинства детей с БА патогенетически оправданы курсы Сингуляра в течение 8–12 недель в периоды высокой заболеваемости ОРВИ.

недлительная

⁶ Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L., Johnston S.L., Gilles L., Menten J., Tozzi C.A., Polos P. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. Vol. 171. № 4. P. 315–322.

⁷ Kemp J.P., Dockhorn R.J., Shapiro G.G., Nguyen H.H., Reiss T.F., Seidenberg B.C., Knorr B. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma // J. Pediatr. 1998. Vol. 133. № 3. P. 424–428.

⁸ Robinson D.S., Campbell D.A., Durham S.R., Pfeffer J., Barnes P.J., Chung K.F.; Asthma and Allergy Research Group of the National Heart and Lung Institute. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 22. № 3. P. 478–483.



Профессор В.В. Мещеряков

Согласно результатам многоцентровых исследований, которые озвучил в начале своего выступления профессор кафедры педиатрии Сургутского государственного университета, д.м.н. В.В. МЕЩЕРЯКОВ, диагноз бронхиальной астмы устанавливается впервые участковыми педиатрами лишь в 16% случаев, а частота ошибочных диагнозов в первичном звене здравоохранения при БА достигает 20%.

В подтверждение вышесказанного Виталий Витальевич ознакомил участников симпозиума с результатами проведенного анализа случаев установленной БА у пациентов детской городской поликлиники Сургута. «Нами обследовано 92 пациента с установленной бронхиальной астмой. Мы провели экспертизу амбулаторных карт и ретроспективный анамнез (анкетирование и устный опрос родителей на приеме). Сопоставление этих данных позволило, во-первых, установить время «запаздывания» диагноза и, во-вторых, выделить основные клинические особенности дебюта бронхиальной астмы», – уточнил докладчик. Выяснилось, что время «запаздывания» диагноза в среднем составляет 3 года. Для того чтобы выяснить основные причины позднего выявления педиатрами БА у детей, исследователями был проведен опрос ведущих специалистов методом анкетирования. Уровень согласованности мнений экспертов ($W = 0,72$; $Y2 = 72,0$; $p < 0,001$) был высоким в отношении утверждения, что основной причиной поздней диагностики БА у детей ранне-

Клинические особенности дебюта бронхиальной астмы у детей

го возраста являются объективные сложности постановки диагноза в связи с особенностями клинической картины в дебюте БА, что обусловлено однотипностью клинических проявлений БОС в раннем возрасте при различных заболеваниях. Именно поэтому огромное значение имеет правильно собранный анамнез.

Согласно данным экспертизы, первые эпизоды бронхиальной обструкции связаны с вирусными инфекциями, а последующие протекают без признаков респираторных вирусных инфекций, без температуры, без интоксикации, и в 94,6% случаев БА дебютирует в виде острых заболеваний дыхательных путей. Рекуррентные вирусные инфекции способствуют формированию вторичной гиперреактивности бронхиального дерева. Гиперреактивность бронхиального дерева (ГРБД) имеет полифакторный характер. Большое количество эндо- и экзогенных факторов, таких как наследственность, факторы внешней среды, половая принадлежность, курение, респираторные инфекции, влияют на формирование повышенной реактивности дыхательных путей. Это подтверждают и данные ретроспективного анамнеза проведенного исследования: частота выявления клинически значимых признаков ГРБД в дебюте БА у детей ($n = 92$) составила 90,2%; частота случаев пассивного курения – 76,1%; частота встречаемости таких проявлений кожной аллергии, как атопический дерматит, – 65,3%. Если рассмотреть частоту встречаемости респираторных симптомов при действии отдельных неспецифических факторов в дебюте БА у детей, то в 70% случаев это физическая нагрузка, в 50% – смена температуры воздуха. Таким образом, динамика респираторных симптомов в дебюте БА отражает процесс формирования заболевания, а повторные респираторные инфекции дыхательных путей способствуют

формированию гиперреактивности бронхиального дерева – «шокового» органа, в котором реализуется аллергическое воспаление. В большинстве случаев в раннем возрасте ГРБД проявляется клинически в виде повторных эпизодов БОС. По мнению профессора В.В. Мещерякова, диагностика БА должна осуществляться с учетом установленной последовательности проявления респираторных симптомов заболевания. Закономерность появления респираторных симптомов требует повторной оценки клинической картины, включая балльную оценку прогноза, в динамике наблюдения за ребенком с целью своевременного выявления первые появившихся специфических для БА симптомов.

Заключение

Бронхиальная астма – сложное заболевание, характеризующееся различными фенотипами и вариабельностью ответа на лечение. У детей младшего возраста диагноз БА основывается, главным образом, на данных анамнеза и клинического обследования. Современные лекарственные препараты позволяют достичь контроля заболевания более чем у 95% детей при условии соблюдения назначений. Докладчики, основываясь на данных ряда исследований, отметили, что одним из преимуществ негормонального средства базисной терапии монтелукаста (Сингуляра) при лечении БА у детей является высокая комплаентность при лечении детей раннего возраста. Монтелукаст (Сингуляр) показан при астме физического усилия, аспиринозависимой астме, сочетании астмы с аллергическим ринитом, а также вирус-индуцированной БА. Для большинства детей с БА патогенетически оправданным является назначение курсов Сингуляра (8–12 недель) в периоды высокой заболеваемости ОРВИ. ◊

КОНТРОЛЬ АСТМЫ ВО ВСЕ СЕЗОНЫ^{3*}

**НОВОЕ:
СИНГУЛЯР^{®†}**
**для пациентов
с астмой
и аллергическим
ринитом^{1,2}**



**Для лечения пациентов с астмой
и аллергическим ринитом,
которым показан СИНГУЛЯР^{®†}**

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ
СИНГУЛЯР[®]
(монтелукаст натрия, MSD)

Инструкция для специалистов по медицинскому применению лекарственного препарата СИНГУЛЯР^{®†} / SINGULAIR^{®†}

Торговое название: СИНГУЛЯР[®].

Международное непатентованное название: монтелукаст.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой / таблетки жевательные.

Состав. 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Активное вещество: монтелукаст – 10 мг, 5 мг, 4 мг.

Фармакотерапевтическая группа: лейкотриеновых рецепторов блокатор.

Код АТХ: R03DC03.

Показания к применению. Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей начиная с 2 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение гиперчувствительных пациентов с бронхиальной астмой и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. Купирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 2 лет) и постоянных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 2 лет).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 2 лет.

Применение при беременности и лактации. СИНГУЛЯР следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Способ применения и дозы. Внутри 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы СИНГУЛЯР следует принимать вечером. При лечении аллергических ринитов доза может приниматься в любое время суток – по желанию пациента. Пациенты, страдающие астмой и аллергическими ринитами, должны принимать одну таблетку СИНГУЛЯРа один раз в сутки вечером.

Взрослые в возрасте 15 лет и старше с астмой и/или аллергическим ринитом. Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет одну таблетку 10 мг в сутки. **Дети в возрасте от 6 до 14 лет с астмой и/или аллергическими ринитами.** Дозировка для детей в возрасте 2-5 лет составляет одну жевательную таблетку 4 мг в сутки.

Общие рекомендации. Пациенту следует продолжать принимать СИНГУЛЯР как в период достижения контроля за симптомами астмы, так и в периоды ее обострения. Для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется.

Назначение СИНГУЛЯРа одновременно с другими видами лечения астмы.

СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами.

Побочное действие. В целом, СИНГУЛЯР хорошо переносится. Побочные эффекты обычно вызывают легкими и, как правило, не требуют отмены лечения. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении СИНГУЛЯРа, сопоставима с таковой для плацебо: реакции гиперчувствительности; необычные яркие сновидения; галлюцинации; сонливость; раздражительность; возбуждение, включая агрессивное поведение; утомляемость; бессонница; парестезия/гипестезия и очень редко – судорожные припадки; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; головная боль; артралгия; миалгия; мышечные судороги; тенденция к усилению кровоточивости, образованию подкожных кровоизлияний; сердцебиение; отеки.

Передозировка. Данные о симптомах передозировки при приеме СИНГУЛЯРа пациентами с бронхиальной астмой в дозе, превышающей 200 мг/сут, в течение 22 недель и в дозе 900 мг/сут в течение 1 недели не выявлено. Имеются сообщения об острой передозировке монтелукаста у детей (прием не менее 150 мг препарата в сутки). Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о соответствии профиля безопасности СИНГУЛЯРа у детей профилю его безопасности у взрослых и пожилых пациентов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. СИНГУЛЯР можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, традиционно применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: СИНГУЛЯР не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. При остром течении астмы пациентам следует назначать лекарственные препараты для проведения купирующей и предупреждающей приступы астмы терапии. СИНГУЛЯРОМ нельзя резко заменять ингаляционные и пероральные глюкокортикостероиды.

Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами. Данные, свидетельствующие о том, что прием СИНГУЛЯРа влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами, не выявлено.

* Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с участием 831 пациента в возрасте 15–85 лет с астмой, имеющего в анамнезе сезонный аллергический ринит. СИНГУЛЯР^{®†} назначали по одной таблетке 10 мг на ночь (n = 415). Плацебо получили 416 пациентов. Основной конечной точкой была ежедневная оценка симптомов ринита: дневные и ночные симптомы.

Литература: 1. ARIA at-a-glance. Allergic Rhinitis Pocket Reference. www.whiar.org. 2. Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). Allergy 2006;61:1086–1096. 3. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of moutelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 2004;20:1549–1558.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с Полной инструкцией для Врачей.



ООО «МСД Фармасьютикалс»: Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1. Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94. www.merck.com
Copyright © Merc Sharp & Dohme Corp., подразделение Merc & Co., Inc., Уайтхаус-Стейшн, Нью-Джерси, США. Все права защищены.
†СИНГУЛЯР[®] – зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, 02-2013-SGA-02-2011-RUS-014-JA



Альвеско® – новые возможности контроля персистирующей бронхиальной астмы разной степени тяжести

В текущем году на российский рынок выходит разработанный компанией «Никомед» оригинальный ингаляционный глюкокортикостероид Альвеско® (циклесонид) для лечения персистирующей бронхиальной астмы у детей начиная с 6 лет. Особенности нового препарата обсуждались на тематическом симпозиуме «Циклесонид – новая молекула в классе ингаляционных глюкокортикостероидов для лечения бронхиальной астмы», прошедшем 24 апреля 2012 г. в рамках XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство».



Профессор Н.М. Ненашева

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) относятся к приоритетным средствам базисной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы (БА) у детей. ИГКС обладают высокой топической противовоспалительной активностью в легких, минимальным системным действием и способностью достоверно уменьшать риск смертельного исхода от астмы. Несмотря на 40-летнюю историю применения ИГКС, в том числе и в педиатрической практике, про-

Фармакологические особенности новой молекулы ИГКС: путь к эффективному контролю бронхиальной астмы

должаются поиски идеального препарата. По словам профессора кафедры клинической аллергологии ГБОУ ДПО «РМАПО», д.м.н. Н.М. НЕНАШЕВОЙ, идеальный ИГКС должен обладать высокой степенью связывания с глюкокортикоидными (ГК) рецепторами и депонирования в легких, пролонгированным действием при однократном приеме, достигать крупных и мелких бронхов и оказывать в них лечебное воздействие, улучшать легочную функцию и контроль астмы, а также характеризоваться минимальными локальными и системными побочными действиями. С этих позиций Наталья Михайловна проанализировала фармакологические особенности молекулы ИГКС циклесонида (Альвеско®). «Циклесонид, выпускаемый под торговым названием Альвеско®, – новый препарат на российском фармацевтическом

рынке, но в мировой практике он довольно давно применяется для лечения БА, будучи зарегистрированным FDA еще в 2008 г.», – уточнила профессор Н.М. Ненашева. Циклесонид (Альвеско®) представляет собой препарат с особыми фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами. Он является пролекарством, которое быстро конвертируется после ингаляции в эпителиальных клетках легких при участии эстераз с образованием активного метаболита дезциклесонида. Именно дезциклесонид обладает высоким сродством к ГК-рецепторам (в 100 раз большим, чем циклесонид) (табл. 1). Мигрируя вместе с ними в ядро клетки, он активирует противовоспалительные гены и препятствует транскрипции провоспалительных генов¹⁻⁶. Как известно, липофильные препараты характеризуются боль-



Симпозиум компании Никомед: в составе компании Такеда «Циклесонид – новая молекула в классе ингаляционных глюкокортикостероидов для лечения бронхиальной астмы»

шим объемом распределения и длительным действием. Циклесонид и дезциклесонид являются липофильными веществами, что позволяет им легко проникать через клеточную мембрану и связываться с внутриклеточными ГК-рецепторами. Кроме того, высокая липофильность молекулы циклесонида увеличивает его депозицию в легких и длительность действия⁷.

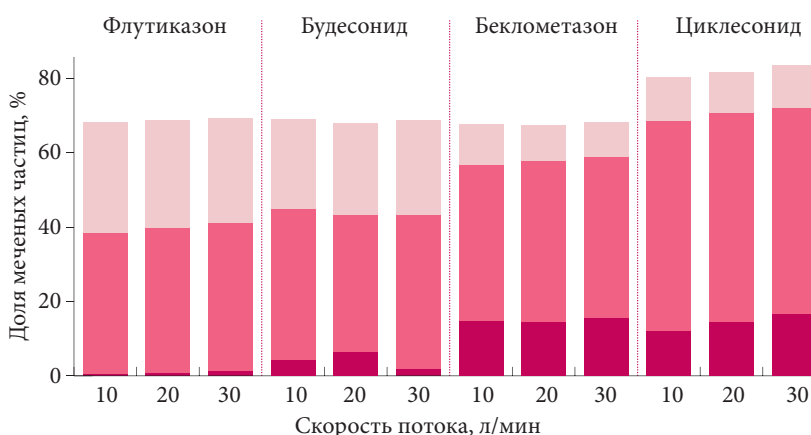
Дезциклесонид способен образовывать внутри клеток эфиры с длинноцепочечными жирными кислотами, которые отличаются высокой липофильностью. При снижении концентрации свободного дезциклесонида в клетке активируются внутриклеточные липазы, и дезциклесонид, высвобождающийся из эфиров жирных кислот, вновь связывается с ГК-рецепторами, то есть наблюдается обратимая этерификация. Конъюгация с длинноцепочечными жирными кислотами является уникальной особенностью циклесонида, благодаря которой создается внутриклеточное депо и обеспечивается продолжительное противовоспалительное действие препарата, что способствует возможности его применения 1 раз в сутки.

Общее и региональное распределение лекарственного средства в дыхательных путях, а следовательно, его эффективность зависят от

Таблица 1. Характеристика средств ИГКС к ГК-рецепторам

ИГКС	Аффинность к ГК-рецепторам
Циклесонид	12
Дезциклесонид	1200
Флутиказона дипропионат	1800
Будесонид	935
Беклометазона дипропионат	53
Беклометазона 17-монопропионат	1345
Дексаметазон	100

Фракция мелких частиц: ■ 3,1–5,0 мкм ■ 1,1–3,1 мкм ■ < 1,1 мкм



У Альвеско® – наибольшая фракция мелких частиц

Рис. 1. Доля фракции мелких частиц у различных препаратов

размера частиц препарата. Для детей оптимальными считаются размеры частиц ИГКС в диапазоне 1,1–3 мкм^{8,9}. Циклесонид (дозированный аэрозольный ингалятор на основе гидрофторуглерода – ДАИ-НФА) является бесфреоновым дозированным аэрозолем

для ингаляций с размером частиц от 1,1 до 3,1 мкм (рис. 1). Мелкие разветвления дыхательных путей занимают более 99% поверхности легких. Срединный массовый аэродинамический диаметр частиц циклесонида составляет менее 1,1 мкм, что способствует его вы-

¹ Nave R. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of inhaled ciclesonide // Clin. Pharmacokinet. 2009. Vol. 48. № 4. P. 243–252.

² Nave R., Fisher R., Zech K. In vitro metabolism of ciclesonide in human lung and liver precision-cut tissue slices // Biopharm. Drug Dispos. 2006. Vol. 27. № 4. P. 197–207.

³ Nave R., Meyer W., Fuhst R., Zech K. Formation of fatty acid conjugates of ciclesonide active metabolite in the rat lung after 4-week inhalation of ciclesonide // Pulm. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 18. № 6. P. 390–396.

⁴ Mutch E., Nave R., McCracken N., Zech K., Williams F.M. The role of esterases in the metabolism of ciclesonide to desisobutyryl-ciclesonide in human tissue // Biochem. Pharmacol. 2007. Vol. 73. № 10. P. 1657–1664.

⁵ Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety // Respir. Med. 1997. Vol. 91. Suppl. A. P. 22–28.

⁶ Valotis A., Neukam K., Elert O., Högger P. Human receptor kinetics, tissue binding affinity, and stability of mometasone furoate // J. Pharm. Sci. 2004. Vol. 93. № 5. P. 1337–1350.

⁷ Nonaka T., Nave R., McCracken N., Kawashimo A., Katsuura Y. Ciclesonide uptake and metabolism in human alveolar type II epithelial cells (A549) // BMC Pharmacol. 2007. Vol. 7. P. 12.

⁸ Esposito-Festen J.E., Zanen P., Tiddens H.A., Lammers J.W. Pharmacokinetics of inhaled monodisperse beclomethasone as a function of particle size // Br. J. Clin. Pharmacol. 2007. Vol. 64. № 3. P. 328–334.

⁹ Schüepf K.G., Jauernig J., Janssens H.M., Tiddens H.A., Straub D.A., Stangl R., Keller M., Wildhaber J.H. In vitro determination of the optimal particle size for nebulized aerosol delivery to infants // J. Aerosol. Med. 2005. Vol. 18. № 2. P. 225–235.



XIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»



ПИ – порошковый ингалятор, ГФА – гидрофторалкан.

! Альвеско® – противовоспалительный препарат, который действительно достигает мелких дыхательных путей

Рис. 2. Распределение различных препаратов в легких и мелких дыхательных путях

сокой депозиции в легких и попаданию в мелкие дыхательные пути¹⁰.

С помощью лазерного дифракционного анализа респираторных потоков было проведено сравнение доставленной дозы и размера

частиц нескольких ИГКС: флутиказона 125 мкг, будесонида 200 мкг, беклометазона 100 мкг и циклесонида 160 мкг. Сравнительный анализ показал, что срединный аэродинамический размер частиц был минимальным у беклометазона и

циклесонида (1,9 мкм), а наибольшая доля фракции мелких частиц отмечалась у циклесонида¹¹. Циклесонид (Альвеско®) отличается высокими уровнями депонирования в легких и распределения в дыхательных путях: общее распределение циклесонида в легких составляет 52%, при этом 55% общей дозы препарата распределяются в мелких бронхах и бронхиолах¹² (рис. 2).

Циклесонид характеризуется выраженным противовоспалительным действием, в том числе и в дистальных отделах бронхов. Это подтверждают данные плацебо-

Таблица 2. Связывание с белками плазмы различных ИГКС

ИГКС	Связь с белками, %
Беклометазон	87
Будесонид	88
Флутиказон	90
Дезциклесонид	99

¹⁰ Leach C.L., Bethke T.D., Boudreau R.J., Hasselquist B.E., Drollmann A., Davidson P., Wurst W. Two-dimensional and three-dimensional imaging show ciclesonide has high lung deposition and peripheral distribution: a nonrandomized study in healthy volunteers // J. Aerosol. Med. 2006. Vol. 19. № 2. P. 117–126.

¹¹ De Vries T.W., Rottier B.L., Gjaltema D., Hagedoorn P., Frijlink H.W., de Boer A.H. Comparative in vitro evaluation of four corticosteroid metered dose inhalers: Consistency of delivered dose and particle size distribution // Respir. Med. 2009. Vol. 103. № 8. P. 1167–1173.

¹² Newman S., Salmon A., Nave R., Drollmann A. High lung deposition of 99mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma // Respir. Med. 2006. Vol. 100. № 3. P. 375–384.

¹³ Cohen J., Douma W.R., ten Hacken N.H., Vonk J.M., Oudkerk M., Postma D.S. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 31. № 6. P. 1213–1220.

¹⁴ Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma // Allergol. Int. 2010. Vol. 59. № 1. P. 59–66.

¹⁵ Nave R., Zech K., Bethke T.D. Lower oropharyngeal deposition of inhaled ciclesonide via hydrofluoroalkane metered-dose inhaler compared with budesonide via chlorofluorocarbon metered-dose inhaler in healthy subjects // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2005. Vol. 61. № 3. P. 203–208.

¹⁶ Richter K., Kanniss F., Biberger C., Nave R., Magnussen H. Comparison of the oropharyngeal deposition of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with asthma // J. Clin. Pharmacol. 2005. Vol. 45. № 2. P. 146–152.

¹⁷ Baptist A.P., Reddy R.C. Inhaled corticosteroids for asthma: are they all the same? // J. Clin. Pharm. Ther. 2009. Vol. 34. № 1. P. 1–12.



Симпозиум компании Никомед: в составе компании Такеда «Циклесонид – новая молекула в классе ингаляционных глюкокортикостероидов для лечения бронхиальной астмы»

контролируемого исследования, в ходе которого изучалось изменение альвеолярной фракции оксида азота (NO) у больных легкой и среднетяжелой БА в результате лечения циклесонидом в дозе 320 мкг 1 раз в день. При этом отмечалось значимое снижение концентрации альвеолярной фракции NO¹³. В ходе другого сравнительного исследования изучалась эффективность применения циклесонида и флутиказона пропионата у больных БА легкой степени тяжести. Результаты изучения маркеров воспаления в дистальных отделах бронхов – количества эозинофилов в позднюю фазу ответа на аллерген в индуцированной мокроте у больных БА – показали, что в мокроте у пациентов, получавших терапию циклесонидом (200 мкг 1 раз в день), отмечалось достоверное снижение эозинофилов по сравнению с получавшими флутиказона пропионат (100 мкг 2 раза в день). Таким образом, циклесонид оказывает противовоспалительное действие в дистальных отделах дыхательных путей¹⁴.

Циклесонид (Альвеско®) обладает уникальным фармакокинетическим профилем. Разработчики препарата ставили перед собой задачу минимизировать местные и системные побочные реакции и успешно ее решили. Результаты ряда международных многоцентровых рандомизированных исследований показали, что орофарингеальное отложение циклесонида после ингаляции из ДАИ-НФА было в 12 раз ниже, чем у будесонида, ингалируемого из ДАИ на основе хлорофторокарбона (ДАИ-СFC), и в 7 раз ниже, чем у флутиказона пропионата, вдыхаемого через ДАИ-НФА; количество циклесонида в ротоглотке снижается в течение 15 минут; его активация в дезциклесонид в области ротоглотки выражена слабо^{15,16}. Циклесонид и дезциклесонид практически полностью связываются с белками плазмы (99%), свободная фармакологическая фракция препарата (его пероральная биодоступность) составляет < 1%, что достигается за счет выраженного эффекта первичного прохождения через печень (табл. 2)¹⁷.

В заключение профессор Н.А. Нешева кратко обозначила основные фармакодинамические и фармакокинетические свойства новой молекулы циклесонида (Альвеско®):

- циклесонид (Альвеско®) по сравнению с другими ИГКС обладает наибольшей фракцией мелких частиц, что обеспечивает высокую легочную депозицию (52%) и равномерное распределение препарата в дыхательных путях;
- циклесонид является пролекарством и активируется непосредственно в эпителиальных клетках легких;
- циклесонид оказывает длительное действие благодаря высокой липофильности и конъюгации с жирными кислотами, что позволяет назначать препарат 1 раз в день;
- циклесонид способен в полной мере связываться с белками плазмы и характеризуется высоким печеночным клиренсом, что обеспечивает минимальный риск развития нежелательных системных реакций.

Клинические преимущества новой молекулы в лечении бронхиальной астмы

Профессор кафедры факультетской терапии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. С.И. ОВЧАРЕНКО подробно описала клинические преимущества циклесонида (Альвеско®), опираясь на данные доказательной медицины. Доказательная база Альвеско® довольно обширна и включает 33 завершённых клинических исследования препарата у больных БА, а именно: 8 плацебоконтролируемых исследований; 16 – с активными препаратами; 7 сравнительных исследований циклесонида в различных дозах, с использованием спейсера и без него, с разными дозирующими

устройствами; 2 наблюдательных (эпидемиологических) исследования. Светлана Ивановна рассмотрела эффективность препарата по сравнению с флутиказона пропионатом, будесонидом и беклометазоном. В рандомизированном открытом сравнительном 12-недельном исследовании циклесонида (Альвеско®) и флутиказона пропионата у 472 пациентов с умеренной персистирующей БА лечение как циклесонидом 320 мкг 1 раз в сутки (n = 233), так и флутиказоном 200 мкг 2 раза в сутки (n = 239) продемонстрировало высокий процент дней (88%) без



Профессор С.И. Овчаренко

симптомов астмы¹⁸. Однако суммарная польза в отношении качества жизни была выше при лечении Альвеско® (циклесонид), чем флутиказоном, – 21,2% против 6,8% соответственно. Профессор С.И. Овчаренко особо подчеркнула, что у пациентов, получавших

неджда

¹⁸ Boulet L.P., Bateman E.D., Voves R., Müller T., Wolf S., Engelstätter R. A randomized study comparing ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate persistent asthma // Respir. Med. 2007. Vol. 101. № 8. P. 1677–1686.



XIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

Альвеско®, не было отмечено ни одного случая развития кандидоза слизистой оболочки полости рта, тогда как у больных, получавших флутиказон, было зарегистрировано 9 таких случаев. Таким образом, результаты исследования позволяют утверждать, что Альвеско®, как и флутиказон, демонстрирует высокий процент дней контроля астмы, однако Альвеско® в большей степени, чем флутиказон, улучшает качество жизни и не вызывает местных побочных реакций.

Данные другого 12-недельного исследования продемонстрировали преимущества Альвеско® по сравнению с будесонидом¹⁹. Назначение 198 пациентам циклесонида (Альвеско®) в дозе

320 мкг/сутки способствовало увеличению объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) по сравнению с использованием будесонида в дозе 400 мкг/сутки (n = 201). Альвеско® также показал повышение пиковой скорости выдоха (ПСВ) в утренние часы уже через 2 дня лечения, то есть на 5 дней раньше, чем будесонид, что свидетельствует о более раннем начале терапевтического действия.

Доказано, что Альвеско® эффективнее, чем беклометазон, контролирует среднетяжелую и тяжелую БА. Эффективность и безопасность ингаляционного циклесонида (бесфреоновый ингалятор) по сравнению с беклометазона дипропионатом (фрео-

новый ингалятор) оценивалась в многоцентровом рандомизированном открытом исследовании в параллельных группах у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА в течение 8 недель²⁰. Результаты исследования показали, что Альвеско® (циклесонид) быстрее увеличивает ПСВ в утренние часы по сравнению с беклометазоном 800 мкг/сутки и в целом его терапевтическая эффективность у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА была достоверно выше. «Таким образом, препарат Альвеско® (циклесонид) является современным высокоэффективным ИГКС, предназначенным для терапии БА разной степени тяжести», – завершила доклад профессор С.И. Овчаренко.



Профессор Н.А.Генпе

Заведующая кафедрой детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор Н.А. ГЕППЕ акцентировала внимание участников симпозиума на анализе данных доказательной медицины, посвященных изучению профиля безопасности нового препарата Альвеско® (циклесонида) при лечении персистирующей астмы у детей старше 6 лет. «Как известно, ИГКС являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами для лечения БА у детей и подрост-

Ингаляционные глюкокортикостероиды в лечении bronхиальной астмы у детей: фокус на безопасность

ков по сравнению с другими средствами, – комментирует Наталья Анатольевна. – Они предотвращают прогрессирующее снижение функциональных легочных показателей, которое происходит у больных БА с течением времени. Действуя в основном локально, ИГКС обладают выраженной противовоспалительной активностью. ИГКС купируют воспаление, но не излечивают болезнь – при прекращении лечения симптомы БА могут возобновляться. ИГКС принято назначать в низких дозах или подбирать индивидуальную дозировку в зависимости от фенотипа заболевания в случае упорного течения астмы, причинами которого могут быть частые и тяжелые обострения, невозможность элиминировать триггер и др.».

Основными требованиями к безопасности ИГКС, применяемых в

педиатрии для лечения БА, являются низкая вероятность развития орофарингеальных (охриплость голоса, кашель, парадоксальный бронхоспазм, кандидоз полости рта) и системных нежелательных реакций (снижение скорости линейного роста ребенка, подавление функции коры надпочечников, иммуносупрессия, повышение риска развития глаукомы и катаракты). Наибольшие опасения у врачей вызывает вероятность снижения скорости линейного роста у детей, подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, развития кандидоза полости рта. Известно, что неконтролируемая или тяжелая БА оказывает негативное влияние на динамику роста ребенка и окончательный рост взрослого. Дети в возрасте 4–10 лет более восприимчивы к воздействию ИГКС на рост, чем подростки, однако изменения

¹⁹ Ukena D., Biberger C., Steijnans V., von Behren V., Malek R., Weber H.H., Beck E., Linnhoff A. Ciclesonide is more effective than budesonide in the treatment of persistent asthma // Pulm. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 20. № 5. P. 562–570.

²⁰ Adachi M., Ishihara K., Inoue H., Kudo K., Takahashi K., Morita Y., Masuda K., Sakai T., Kato R., Miyamoto T. Efficacy and safety of inhaled ciclesonide compared with chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate in adults with moderate to severe persistent asthma // Respirology. 2007. Vol. 12. № 4. P. 573–580.



Симпозиум компании Никомед: в составе компании Такеда «Циклесонид – новая молекула в классе ингаляционных глюкокортикостероидов для лечения бронхиальной астмы»

скорости линейного роста в течение первого года лечения являются временными. В длительных исследованиях, продолжительностью от 2 до 5 лет, не наблюдалось отрицательного действия ИГКС на минеральную плотность кости (МПК). Не получено статистически или клинически достоверных данных, свидетельствующих об отрицательном влиянии на рост детей ИГКС в дозах 100–200 мкг. При этом установлено, что применение 400 мкг в день ингаляционного будесонида или эквивалентного ИГКС для контроля БА оказывает меньшее воздействие на рост, чем на качество жизни ребенка.

Лечение минимальными дозами ИГКС (менее 200 мкг будесонида) также обычно не сочетается с супрессией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА) системы, а при назначении более высоких доз препаратов минимальные изменения в функции надпочечников могут быть обнаружены только чувствительными методами. При использовании ИГКС возможно снижение МПК у мальчиков в пубертатный период, что связано с задержкой скелетного созревания.

По словам профессора Н.А. Геппе, клинический кандидоз при использовании ИГКС встречается редко. Мерами снижения риска возникновения местных реакций являются, согласно Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы GINA (2011), применение ИГКС с низкой депозицией в ротоглотке (пролекарства, новые лекарственные формы ИГКС, современные средства доставки препаратов), к которым относится циклесонид (Альвеско®), а также использование дополнительных устройств и полоскание рта водой после ингаляции для уменьшения

абсорбции препарата (уровень доказательности А). Согласно данным зарубежного исследования, частота развития локальных нежелательных реакций при лечении циклесонидом детей в возрасте от 4 до 11 лет была сопоставима с таковой плацебо²¹. Причем использование спейсера при ингаляции циклесонида не влияло на частоту развития местных нежелательных реакций.

К факторам снижения вероятности развития системных нежелательных реакций, согласно GINA (2011), относятся учет фармакокинетических характеристик ИГКС (эффект первого прохождения через печень, оральная биодоступность, степень связи с белками плазмы) и выбор типа ингалятора (дозированные аэрозольные ингаляторы).

Профессор Н.А. Геппе ознакомила участников симпозиума с данными многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования влияния циклесонида на рост детей пубертатного возраста²². В клиническое исследование, которое проводилось в 85 медицинских центрах США, Венесуэлы, Аргентины и Чили, включили 661 ребенка с легкой персистирующей БА. Критериями включения являлись длительность БА > 3 месяцев; ОФВ₁ ≥ 80% от должного после более 4 часов отмены сальбутамола; 1-я стадия полового развития по Таннеру; нормальный рост (5–95 перцентиль) и нормальная скорость роста в течение предшествующих 6 месяцев. Применялись следующие критерии оценки: линейная скорость роста в течение периода лечения циклесонидом на основании 4 измерений; исходно и через 1 год определялся уровень свободного кортизола в моче, собранной за 24 ч и 10 ч (ночью); спироме-

трия; рентгенография костей запястья; нежелательные явления. Дети Ц40-группы (n = 221) получали циклесонид 1 раз утром в дозе 40 мкг в течение года; дети Ц160-группы (n = 219) – 160 мкг препарата по той же схеме; пациенты П-группы (n = 221) получали плацебо. Результаты исследования показали, что линейная скорость роста детей оказалась одинаковой. Анализ не показал различий скорости роста детей в разных странах. Исследование функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не выявило изменений – уровень свободного кортизола в 24- и 10-часовой моче через 1 год не отличался от исходного во всех группах. Циклесонид хорошо переносился в обеих группах терапии.

В другом 12-недельном многоцентровом, двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании RAINBOW, в котором приняли участие 1080 детей в возрасте от 6 до 11 лет, изучалась эффективность трех различных доз циклесонида по сравнению с плацебо у детей с БА²³. Больные Ц40-группы (n = 305) получали 40 мкг циклесонида; пациенты Ц80-группы (n = 312) – 80 мкг препарата; больные Ц160-группы (n = 313) – 160 мкг; дети П-группы (n = 150) получали плацебо. Оценивались нежелательные явления, суточная секреция кортизола, рост детей (стадиометрия). Полученные данные позволили сделать следующие выводы: у детей 6–11 лет с персистирующей БА терапия циклесонидом в дозе от 40 до 160 мкг/сутки является безопасной; частота нежелательных явлений не зависит от того, использует пациент спейсер или нет; циклесонид не влияет на рост детей и уровень кортизола.

недлительная

²¹ Banerji D., Szwarcberg J., Fish J., Kundu S., Williams J., Hamedani P. The incidence of oropharyngeal adverse events in adolescent/adults and pediatric. Asthma patients is similar for ciclesonide and placebo: results from pooled analyses // Allergy Asthma Proc. 2004. Vol. 25. P. 206.

²² Skoner D.P., Maspero J., Banerji D.; Ciclesonide Pediatric Growth Study Group. Assessment of the long-term safety of inhaled ciclesonide on growth in children with asthma // Pediatrics. 2008. Vol. 121. № 1. P. e1–e14.

²³ Pedersen S., Potter P., Dachev S., Bosheva M., Kaczmarek J., Springer E., Dunkel J., Engelstätter R. Efficacy and safety of three ciclesonide doses vs placebo in children with asthma: the RAINBOW study // Respir. Med. 2010. Vol. 104. № 11. P. 1618–1628.



XIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

Результаты 12-недельного исследования с активным контролем, в котором изучалась эффективность и безопасность препарата циклесонид 160 мкг/сутки в сравнении с будесонидом 400 мкг/сутки у детей с БА, продемонстрировали, что циклесонид не влияет на суточную секрецию кортизола, достоверно отличаясь по этому показателю от будесонида ($p < 0,0001$), и не оказывает влияния на линейный рост ребенка²⁴. Аналогичные результаты были получены в ходе исследования с перекрестным дизайном, в котором изучалось влияние циклесонида в

сравнении с флутиказона пропионатом и плацебо на рост голени у детей с легкой персистирующей БА в возрасте 6–12 лет²⁵. Кнемометрия проводилась в начале и в конце каждого периода лечения. В результате было установлено, что влияние циклесонида на скорость роста голени сопоставимо с влиянием плацебо. В целом лечение детей в возрасте 6–12 лет с легкой БА циклесонидом в дозе 320 мкг ассоциируется с меньшим влиянием на скорость роста и суточную секрецию кортизола по сравнению с лечением флутиказоном. Подводя итоги выступления, про-

фессор Н.А. Геппе отметила, что эффективность ИГКС не одинакова у разных пациентов, что может быть связано с фенотипами астмы, а также с воздействием внешних факторов и генетическими различиями. Именно поэтому индивидуализированный подход в выборе средств и методов лечения способствует достижению лучших результатов. В этой связи появление Альвеско® не только расширяет возможности выбора ИГКС, но и пополняет арсенал педиатра эффективным препаратом с минимальными побочными действиями.



К.М.н. Н.П. Княжеская

В начале выступления доцент кафедры пульмонологии ФУВ РГМУ, к.м.н. Н.П. КНЯЖЕСКАЯ отметила, что терапия БА означает в первую очередь контроль воспаления в бронхах. Полного контроля заболевания можно добиться с помощью лечения, направленного на его достижение и поддержание. «Согласно GINA (2010), при фармакотерапии БА у детей старше 5 лет и у взрослых рекомендуется применять ступенчатый подход, который предполагает увеличение

Алгоритм выбора терапии при бронхиальной астме

или уменьшение объема терапии в зависимости от выраженности клинических симптомов», – уточняет Надежда Павловна. Терапия 1-й степени означает применение бета-2-агониста быстрого действия по потребности и выбор базисной терапии, ключевое место в которой занимают ИГКС, отличающиеся выраженным противовоспалительным действием. Они способствуют уменьшению количества Т-клеток, подавлению реакции гиперчувствительности замедленного типа, транскрипции цитокинов, молекул адгезии и белков воспаления, активируют синтез противовоспалительных факторов, снижают проницаемость сосудов. На 2-й степени в качестве начальной поддерживающей терапии БА у больных любого возраста рекомендуется применение ИГКС в низкой дозе (уровень доказательности А). Исследования последних лет показали, что мелкие бронхи

играют важную роль в патогенезе БА. Воспаление в мелких бронхах при БА приводит к повышению периферического сопротивления, появлению ночных симптомов БА, повторяющимся обострениям. У пациентов с легкой степенью тяжести заболевания и нормальной легочной функцией отмечается повышение периферического сопротивления в 7 раз. Альвеско® позволяет улучшить контроль БА у пациентов с легким течением заболевания^{26, 27}.

Некоторые аэроаллергены, такие как субчастицы пыльцы растений или перхоть животных, имеют малый размер частиц, что позволяет им достигать мелких бронхов. Таким образом, лечение воспаления мелких бронхов у пациентов с аллергической БА должно привести к контролю заболевания. Альвеско® эффективно уменьшает выраженность симптомов у пациентов с аллергической астмой^{28, 29}.

²⁴ Von Berg A., Engelstätter R., Minic P., Sréckovic M., Garcia Garcia M.L., Latoš T., Vermeulen J.H., Leichtl S., Hellbardt S., Bethke T.D. Comparison of the efficacy and safety of ciclesonide 160 microg once daily vs budesonide 400 microg once daily in children with asthma // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2007. Vol. 18. № 5. P. 391–400.

²⁵ Agertoft L., Pedersen S. Lower-leg growth rates in children with asthma during treatment with ciclesonide and fluticasone propionate // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010. Vol. 21. № 1. Pt. 2. P. e199–e205.

²⁶ Dahl R., Engelstätter R., Trebas-Pietras E., Kuna P. A 24-week comparison of low-dose ciclesonide and fluticasone propionate in mild to moderate asthma // *Respir. Med.* 2010. Vol. 104. № 8. P. 1121–1130.

²⁷ Knox A., Langan J., Martinot J.B., Gruss C., Häfner D. Comparison of a step-down dose of once-daily ciclesonide with a continued dose of twice-daily fluticasone propionate in maintaining control of asthma // *Curr. Med. Res. Opin.* 2007. Vol. 23. № 10. P. 2387–2394.



Альвеско® — для лучшего контроля астмы

- экстремелкодисперсный ингаляционный ГКС^{1,2}
- пролекарство – активируется в легких^{2,5}
- высокая степень депозиции в мелких дыхательных путях^{2,4,5}
- безопасный клинический профиль^{4,5}
- удобная схема применения (1 раз в день)^{3,4,6}



Nycomed: a Takeda Company

1. Bjermer L. Targeting small airways, a step further in asthma management. Clin Respir J 2011; 5: 131–135.
2. Derendorf H. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Inhaled Ciclesonide. Journal of Clinical Pharmacology, 2007;47:782-789.
3. Nave R. et al. Metabolism of ciclesonide in the upper and lower airways: review of available data. Journal of Asthma and Allergy 2008;1 11–18.
4. Rossi GA. Et al. Safety of inhaled corticosteroids: Room for improvement. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 20 (2007) 23–35
5. Mastalerz L., Kasperkiewicz H. Effect of inhaled corticosteroids on small airway inflammation in patients with bronchial asthma. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2011; 121 (7-8).
6. Инструкция по медицинскому применению

Сокращенная информация по назначению

Торговое наименование: Альвеско®. Международное непатентованное название (МНН): циклесонид. Лекарственная форма: аэрозоль для ингаляций дозированный. 40 мкг/распыление, 80 мкг/распыление, 160 мкг/распыление. Показания к применению: бронхиальная астма. Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату, возраст до 6 лет. С осторожностью: у пациентов с легочным туберкулезом в активной или хронической форме; у пациентов с бактериальными, вирусными или грибковыми инфекциями дыхательных путей. Способ применения и дозы. Альвеско® применяют только для пероральной ингаляции в течение длительного периода времени ежедневно. Дозируют индивидуально. Побочное действие. Нечасто (> 1:1000, < 1:100): тошнота, рвота*, неприятный вкус, ощущение раздражения и першения в горле, сухость слизистой оболочки полости рта и глотки, грибковые инфекции полости рта*, головная боль*, дисфония, кашель после ингаляции*, парадоксальный бронхоспазм*, экзема, кожная сыпь (* идентичный или более низкий процент по сравнению с плацебо). Особые указания. Альвеско® не показан для лечения астматического статуса или других острых эпизодов астмы. Врач должен постоянно наблюдать за ростом детей, принимающих глюкокортикостероиды длительное время. При парадоксальном бронхоспазме, появившемся непосредственно после ингаляции, терапия с Альвеско® должна продолжаться, если ожидаемый эффект выше, чем возможный риск. Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению. Дата выпуска рекламы: апрель 2012.



Режимы дозирования ИГКС у детей с БА старше 5 лет согласно рекомендациям GINA (2011)

Препарат	Низкие суточные дозы, мкг	Средние суточные дозы, мкг	Высокие суточные дозы, мкг
Циклесонид (Альвеско®)	80–160	> 160–320	> 320
Беклометазона дипропионат	100–200	> 200–400	> 400
Будесонид	100–200	> 200–400	> 400
Флутиказона пропионат	100–200	> 200–500	> 500
Мометазона фураат	100	≥ 200	≥ 400
Триамцинолона ацетонид	400–800	> 800–1200	> 1200

Ингалятор Альвеско® 80

- 1 нажатие – 80 мкг циклесонида

Ингалятор Альвеско® 160

- 1 нажатие – 160 мкг циклесонида



Однократно в день для большинства пациентов

на 62,5%³⁰. Нарушением функции мелких бронхов можно объяснить усиление симптомов БА по ночам. Альвеско® уменьшает выраженность дневных и ночных симптомов БА и улучшает контроль заболевания²⁶. Мелкие дыхательные пути играют основную роль в снижении толерантности к физической нагрузке. Альвеско® достоверно улучшает функцию легких при астме, обусловленной физической нагрузкой³¹. В заключение докладчик привела оптимальные режимы дозирования Альвеско® (рис. 3):

- дети старше 6 лет:
 - ✓ рекомендованная ежедневная доза – 80–160 мкг в сутки однократно или 80 мкг дважды в день;
 - ✓ Альвеско® может использоваться со спейсером или без него;
- взрослые, пожилые пациенты и подростки старше 12 лет:
 - ✓ при астме легкой и умеренной степени тяжести рекомендованная ежедневная доза – 160–640 мкг в сутки, дозу

Рис. 3. Как дозировать Альвеско®

Воспаление мелких дыхательных путей может приводить к повторяющимся обострениям БА. В клинических исследованиях было выявлено, что на фоне приема циклесонида (Альвеско®) у пациентов с тяжелой персистирующей БА возможно уменьшение дозы перорального преднизолона

640 мкг следует делить на 2 приема в день;

- ✓ при астме тяжелой степени доза может быть увеличена максимально до 2 раз по 640 мкг ежедневно.

Заключение

Все докладчики были единодушны в том, что появление препарата Альвеско® является шагом вперед в лечении персистирующей БА и достижении контроля заболевания. Альвеско® – экстрамелкодисперсный ИГКС для лечения детей от 6 лет, страдающих БА, – отличается высоким уровнем распределения в мелких бронхах: 52% составляет общее распределение препарата в легких, 55% из них распределяется в мелких дыхательных путях. Больше по сравнению с другими ИГКС проникновение препарата улучшает функцию мелких бронхов и эффективно подавляет эозинофильное воспаление. Альвеско® характеризуется высокой эффективностью, доказанной в клинических исследованиях. Препарат отличается быстрым началом действия, выраженным контролем симптомов астмы и длительным противовоспалительным действием. Альвеско® обладает оптимальным профилем безопасности, демонстрируя минимальный риск местных и системных побочных реакций, не подавляя функции надпочечников и не оказывая влияния на рост ребенка. Препарат характеризуется удобным режимом дозирования – 1 раз в сутки. У большинства пациентов улучшение наступает в течение 24 часов после приема Альвеско®. ◊

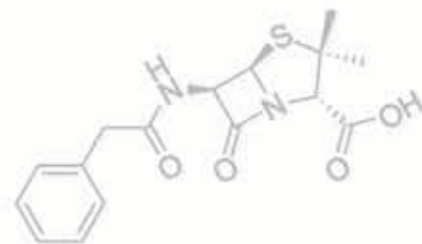
²⁸ Gauvreau G.M., Boulet L.P., Postma D.S., Kawayama T., Watson R.M., Duong M., Deschesnes F., De Monchy J.G., O'Byrne P.M. Effect of low-dose ciclesonide on allergen-induced responses in subjects with mild allergic asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2005. Vol. 116. № 2. P. 285–291.

²⁹ Vermeulen J.H., Gyurkovits K., Rauer H., Engelstätter R. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma // Respir. Med. 2007. Vol. 101. № 10. P. 2182–2191.

³⁰ Bateman E., Karpel J., Casale T., Wenzel S., Banerji D. Ciclesonide reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma // Chest. 2006. Vol. 129. № 5. P. 1176–1187.

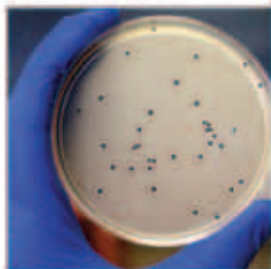
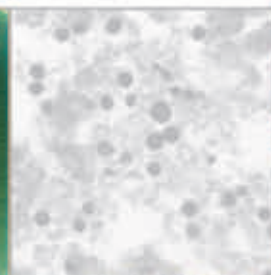
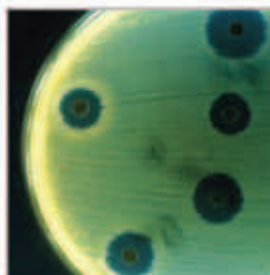
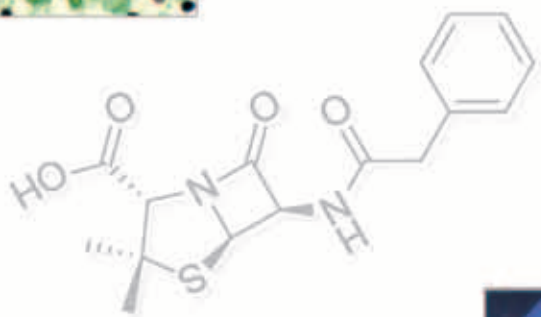
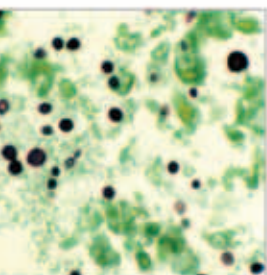
³¹ Subbarao P., Duong M., Adelroth E., Otis J., Obminski G., Inman M., Pedersen S., O'byrne P.M. Effect of ciclesonide dose and duration of therapy on exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 117. № 5. P. 1008–1013.

XIV



МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС МАКМАХ ПО АНТИМИКРОБНОЙ | 23•25 мая | 2012•Москва | ТЕРАПИИ

Гостиница «Космос»,
проспект Мира, 150 (ст. м. ВДНХ)



ОРГАНИЗАТОРЫ

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Европейское общество по клинической микробиологии
и инфекционным болезням (ESCMID)

НИИ антимикробной химиотерапии

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

СЕКРЕТАРИАТ КОНГРЕССА

214019, Смоленск, а/я 60

Тел.: (4812) 45 06 02, 45 06 03

Факс: (4812) 45 06 12 (доб. 123)

Эл. почта: conference@antibiotic.ru

Интернет: www.antibiotic.ru/conference



Литература

О.В. ГЛОБА, Л.М. КУЗЕНКОВА, В.М. СТУДЕНИКИН
Эволюция лечения эпилепсии: от карбамазепина
к окскарбазепину

1. *Saconato H., Prado G.F., Puga M.E., Atallah A.N.* Oxcarbazepine for refractory epilepsy: systematic review of the literature // *Sao Paulo Med. J.* 2009. Vol. 127. № 3. P. 150–159.
2. *Kwan P., Brodie M.J.* Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? // *Seizure.* 2000. Vol. 9. № 7. P. 464–468.
3. *Kwan P., Brodie M.J.* Early identification of refractory epilepsy // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. № 5. P. 314–319.
4. *Bialer M.* New antiepileptic drugs that are second generation to existing antiepileptic drugs // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 2006. Vol. 15. № 6. P. 637–647.
5. *Wheless J.W., Clarke D.F., Carpenter D.* Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005 // *J. Child Neurol.* 2005. Vol. 20. Suppl. 1. P. S1–S56.
6. *Kothare S.V., Khurana D.S., Mostofi N., Melvin J.J., Marks H.G., Valencia I., Legido A.* Oxcarbazepine monotherapy in children and adolescents: a single-center clinical experience // *Pediatr. Neurol.* 2006. Vol. 35. № 4. P. 235–239.
7. *Glaser T.A., Nigro M., Sachdeo R., Pasteris L.A., Weinstein S., Abou-Khalil B., Frank L.M., Grinspan A., Guarino T., Bettis D., Kerrigan J., Geoffroy G., Mandelbaum D., Jacobs T., Mesenbrink P., Kramer L., D'Souza J.* Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. The Oxcarbazepine Pediatric Study Group // *Neurology.* 2000. Vol. 54. № 12. P. 2237–2244.
8. *Guerreiro M.M., Vigonius U., Pohlmann H., de Manreza M.L., Fejerman N., Antoniuk S.A., Moore A.* A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy // *Epilepsy Res.* 1997. Vol. 27. № 3. P. 205–213.
9. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care // *NICE Clinical Guide 137.* 2012. National Institute for Health and Clinical Excellence. 117 p.
10. *Glaser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Chadwick D., Guerreiro C., Kalviainen R., Mattson R., Perucca E., Tomson T.* ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // *Epilepsia.* 2006. Vol. 47. № 7. P. 1094–1120.
11. *Battino D., Estienne M., Avanzini G.* Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part II. Phenytoin, carbamazepine, sulthiame, lamotrigine, vigabatrin, oxcarbazepine and felbamate // *Clin. Pharmacokinet.* 1995. Vol. 29. № 5. P. 341–369.
12. *Vauzelle-Kervroëdan F., Rey E., Cieuta C., Pariente-Khayat A., Pons G., d'Athis P., Bidault R., Dulac O., Olive G.* Influence of concurrent antiepileptic medication on the pharmacokinetics of lamotrigine as add-on therapy in epileptic children // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1996. Vol. 41. № 4. P. 325–330.
13. *Sallas W.M., Milosavljev S., D'souza J., Hossain M.* Pharmacokinetic drug interactions in children taking oxcarbazepine // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 74. № 2. P. 138–149.
14. *Armijo J.A., Vega-Gil N., Shushtarian M., Adín J., Herranz J.L.* 10-Hydroxycarbamazepine serum concentration-to-oxcarbazepine dose ratio: influence of age and concomitant antiepileptic drugs // *Ther. Drug Monit.* 2005. Vol. 27. № 2. P. 199–204.
15. *Michalets E.L.* Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions // *Pharmacotherapy.* 1998. Vol. 18. № 1. P. 84–112.
16. *Lakehal F., Wurden C.J., Kalthorn T.F., Levy R.H.* Carbamazepine and oxcarbazepine decrease phenytoin metabolism through inhibition of CYP2C19 // *Epilepsy Res.* 2002. Vol. 52. № 2. P. 79–83.
17. *Cloyd J.C., Kriel R.L., Fischer J.H., Sawchuk R.J., Eggerth R.M.* Pharmacokinetics of valproic acid in children: I. Multiple antiepileptic drug therapy // *Neurology.* 1983. Vol. 33. № 2. P. 185–191.
18. *Bialer M.* Chemical properties of antiepileptic drugs (AEDs) // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2011. Nov. 21. [Epub ahead of print].
19. *Perucca E.* Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2006. Vol. 61. № 3. P. 246–255.
20. *Rabasseda X.* Oxcarbazepine: anticonvulsant profile and safety // *Drugs Today (Barc).* 2001. Vol. 37. № 5. P. 333–355.
21. Инструкция по применению лекарственного препарата Трилептал. Рег. П № 015199/01 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой); П № 015745/01 (суспензия для приема внутрь). 2012. 4 с.
22. *Wamil A.W., Schmutz M., Portet C., Feldmann K.F., McLean M.J.* Effects of oxcarbazepine and 10-hydroxycarbamazepine on action potential firing and generalized seizures // *Eur. J. Pharmacol.* 1994. Vol. 271. № 2–3. P. 301–308.
23. *Willow M., Gonoï T., Catterall W.A.* Voltage clamp analysis of the inhibitory actions of diphenylhydantoin and carbamazepine on voltage-sensitive sodium channels in neuroblastoma cells // *Mol. Pharmacol.* 1985. Vol. 27. № 5. P. 549–558.
24. *Gasser T., Reddington M., Schubert P.* Effect of carbamazepine on stimulus-evoked Ca²⁺ fluxes in rat hippocampal slices and its interaction with A1-adenosine receptors // *Neurosci. Lett.* 1988. Vol. 91. № 2. P. 189–193.
25. *Granger P., Biton B., Faure C., Vige X., Depoortere H., Graham D., Langer S.Z., Scatton B., Avenet P.* Modulation of the gamma-aminobutyric acid type A receptor by the antiepileptic drugs carbamazepine and phenytoin // *Mol. Pharmacol.* 1995. Vol. 47. № 6. P. 1189–1196.
26. *Schirrmacher K., Mayer A., Walden J., Düsing R., Bingmann D.* Effects of carbamazepine on membrane properties of rat sensory spinal ganglion cells in vitro // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1995. Vol. 5. № 4. P. 501–507.
27. *Stefani A., Spadoni F., Bernardi G.* Voltage-activated calcium channels: targets of antiepileptic drug therapy? // *Epilepsia.* 1997. Vol. 38. № 9. P. 959–965.
28. *Ambrósio A.F., Silva A.P., Malva J.O., Soares-da-Silva P., Carvalho A.P., Carvalho C.M.* Carbamazepine inhibits L-type Ca²⁺ channels in cultured rat hippocampal neurons stimulated with glutamate receptor agonists // *Neuropharmacology.* 1999. Vol. 38. № 9. P. 1349–1359.
29. *Болдырева С.П., Ермаков А.Ю.* Сравнительная эффективность карбамазепина, препаратов вальпроевой кислоты и топирамата при височной медиальной эпилепсии у детей // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010. № 4. С. 42–47.
30. *Donati F., Gobbi G., Campistol J., Rapatz G., Daehler M., Sturm Y., Aldenkamp A.P.; Oxcarbazepine Cognitive Study Group.* The cognitive effects of oxcarbazepine versus carbamazepine or valproate in newly diagnosed children with partial seizures // *Seizure.* 2007. Vol. 16. № 8. P. 670–679.
31. *Schmidt D., Arroyo S., Baulac M., Dam M., Dulac O., Friis M.L., Kälviäinen R., Krämer G., van Parys J., Pedersen B., Sachdeo R.*



Литература

- commendations on the clinical use of oxcarbazepine in the treatment of epilepsy: a consensus view // *Acta Neurol. Scand.* 2001. Vol. 104. № 3. P. 167–170.
32. Aldenkamp A.P. Effects of antiepileptic drugs on cognition // *Epilepsia.* 2001. Vol. 42. Suppl. 1. P. 46–49.
33. Aldenkamp A.P., De Krom M., Reijs R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues // *Epilepsia.* 2003. Vol. 44. Suppl. 4. P. 21–29.
34. Aldenkamp A.P., Bodde N. Behaviour, cognition and epilepsy // *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 2005. Vol. 182. P. 19–25.
35. Uijl S.G., Uiterwaal C.S., Aldenkamp A.P., Carpay J.A., Doelman J.C., Keizer K., Vecht C.J., de Krom M.C., van Donselaar C.A. Adjustment of treatment increases quality of life in patients with epilepsy: a randomized controlled pragmatic trial // *Eur. J. Neurol.* 2009. Vol. 16. № 11. P. 1173–1177.
36. Taylor J., Kolamunnage-Dona R., Marson A.G., Smith P.E., Aldenkamp A.P., Baker G.A.; SANAD study group. Patients with epilepsy: cognitively compromised before the start of antiepileptic drug treatment? // *Epilepsia.* 2010. Vol. 51. № 1. P. 48–56.
37. Fritz N., Elger C., Helmstaeder C. Effects of lamotrigine and oxcarbazepine on seizures, cognition, mood and health-related quality of life in patients with untreated epilepsy // *Epilepsia.* 2006. Vol. 47. Suppl. 3. P. 157.
38. Студеникин В.М., Шелковский В.И., Пак Л.А., Горюнова А.В. и др. Общие принципы лечения эпилепсии. Гл. 9 // Эпилепсия в невропедиатрии (коллективная монография) / Под ред. В.М. Студеникина. М.: Династия, 2011. С. 219–229.
39. Kim D.W., Gu N., Jang I.J., Chu K., Yu K.S., Cho J.Y., Yoon S.H., Kim H.S., Oh J., Lee S.K. Efficacy, tolerability, and pharmacokinetics of oxcarbazepine oral loading in patients with epilepsy // *Epilepsia.* 2012. Vol. 53. № 1. P. e9–e12.
40. Белоусова Е.Д., Мухин К.Ю., Ермоленко Н.А., Гузева В.И., Миронов М.Б., Петрухин А.С., Тысячина М.Д. Эффективность и безопасность монотерапии трилепталом (окскарбазепином) у детей и подростков // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010. № 5. С. 45–50.
41. Franzoni E., Gentile V., Pellicciari A., Garone C., Iero L., Gualandi S., Cordelli D.M., Cecconi I., Moscano F.C., Marchiani V., Errani A. Prospective study on long-term treatment with oxcarbazepine in pediatric epilepsy // *J. Neurol.* 2009. Vol. 256. № 9. P. 1527–1532.
42. Krämer G. A meta-analysis of five double-blind active-control trials of oxcarbazepine (Trileptal) in patients with generalized tonic-clonic seizures // *EFNS Eur. J. Neurol.* 2003. Vol. 10. Suppl. 1. P. 140.
43. Tzitivridou M., Panou T., Ramantani G., Kambas A., Spyrogrou K., Panteliadis C. Oxcarbazepine monotherapy in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a clinical and cognitive evaluation // *Epilepsy Behav.* 2005. Vol. 7. № 3. P. 458–467.
44. Derambure P., Rérat K., Masnou P., Fohlen M. et al. Oxcarbazepine (Trileptal) monotherapy in de novo and refractory adults and children: observations from TRIADE, a national open-label study // *EFNS Eur. J. Neurol.* 2003. Vol. 10. Suppl. 1. P. 140.
45. French J.A., Kanner A.M., Bautista J., Abou-Khalil B., Browne T., Harden C.L., Theodore W.H., Bazil C., Stern J., Schachter S.C., Bergen D., Hirtz D., Montouris G.D., Nespeca M., Gidal B., Marks W.J. Jr., Turk W.R., Fischer J.H., Bourgeois B., Wilner A., Faught R.E. Jr., Sachdeo R.C., Beydoun A., Glauser T.A.; American Academy of Neurology Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee; American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee; American Epilepsy Society Quality Standards Subcommittee; American Epilepsy Society Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: Treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // *Epilepsia.* 2004. Vol. 45. № 5. P. 401–409.
46. French J.A., Kanner A.M., Bautista J., Abou-Khalil B., Browne T., Harden C.L., Theodore W.H., Bazil C., Stern J., Schachter S.C., Bergen D., Hirtz D., Montouris G.D., Nespeca M., Gidal B., Marks W.J. Jr., Turk W.R., Fischer J.H., Bourgeois B., Wilner A., Faught R.E. Jr., Sachdeo R.C., Beydoun A., Glauser T.A.; American Academy of Neurology Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee; American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee; American Epilepsy Society Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee; American Epilepsy Society Quality Standards Subcommittee. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II: Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // *Epilepsia.* 2004. Vol. 45. № 5. P. 410–423.
47. Albani F., Grassi B., Turrini R., Baruzzi A. Overnight (immediate) or progressive switching from carbamazepine to oxcarbazepine (Trileptal) monotherapy is equivalent and well tolerated // *EFNS Eur. J. Neurol.* 2003. Vol. 10. Suppl. 1. P. 140.
48. Asadi-Pooya A.A., Sperling M.R. Antiepileptic drugs: a clinician's manual. OANL Oxford American Neurology Library. Oxford – New York: Oxford University Press, 2009. 250 p.
49. Childhood epilepsy. Management from diagnosis to remission / Ed. by R. Appleton, P. Camfield. Cambridge – New York: Cambridge University Press, 2011. 156 p.
50. The neuropsychiatry of epilepsy / Ed. by M.R. Trimble, B. Schmitz. 2nd ed. Cambridge – New York: Cambridge University Press, 2011. 226 p.

В.М. СТУДЕНИКИН, С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА, Н.Г. ЗВОНКОВА, В.И. ШЕЛКОВСКИЙ, Л.М. КУЗЕНКОВА, Л.А. ПАК
Альтернативные и дополнительные методы фармакотерапии эпилепсии

1. Prasad A.N., Stafstrom C.F., Holmes G.L. Alternative epilepsy therapies: the ketogenic diet, immunoglobulins, and steroids // *Epilepsia.* 1996. Vol. 37. Suppl. 1. P. 81–95.
2. Ермаков А.Ю. Нозологическая диагностика и оптимальная терапия infantильных спазмов, резистентных к лечению антиконвульсантами: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1999. 24 с.
3. Звонкова Н.Г., Балканская С.В. и др. Альтернативные методы лечения эпилепсии у детей // *Вопросы современной педиатрии.* 2005. Т. 4. № 4. С. 28–32.
4. Ricotti V., Delanty N. Use of complementary and alternative medicine in epilepsy // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2006. Vol. 6. № 4. P. 347–353.
5. Gaby A.R. Natural approaches to epilepsy // *Altern. Med. Rev.* 2007. Vol. 12. № 1. P. 9–24.
6. McElroy-Cox C. Alternative approaches to epilepsy treatment // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2009. Vol. 9. № 4. P. 313–318.
7. Студеникин В.М., Звонкова Н.Г., Шелковский В.И., Пак Л.А. и др. Немедикаментозные и альтернативные методы лечения эпилепсии. Гл. 12 // Эпилепсия в невропедиатрии (коллективная



Литература

- монография) / Под ред. В.М. Студеникина. М.: Династия, 2011. С. 325–372.
8. Lux A.L., Edwards S.W. et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial // *Lancet Neurol.* 2005. Vol. 4. № 11. P. 712–717.
 9. O'Regan M.E., Brown J.K. Is ACTH a key to understanding anticonvulsant action? // *Dev. Med. Child. Neurol.* 1998. Vol. 40. № 2. P. 82–89.
 10. Klein R., Livingstone S. The effects of adrenocorticotrophic hormone in epilepsy // *J. Pediatr.* 1950. Vol. 37. № 5. P. 733–742.
 11. Mattson R., Cramer J., Caldwell B., Siconolfi B.C. Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report // *Neurology.* 1984. Vol. 34. № 9. P. 1255–1258.
 12. Munari C., Casaroldi D., Matteuzzi G., Pacifico L. The use of althesin in drug-resistant status epilepticus // *Epilepsia.* 1979. Vol. 20. № 5. P. 475–483.
 13. Carter R.B., Wood P.L. et al. Characterization of the anticonvulsant properties of ganaxolone (CCD 1042; 3alpha-hydroxy-3beta-methyl-5alpha-pregnan-20-one), a selective, high-affinity, steroid modulator of the gamma-aminobutyric acid(A) receptor // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997. Vol. 280. № 3. P. 1284–1295.
 14. Kerrigan J.F., Shields W.D. et al. Ganaxolone for treating intractable infantile spasms: a multicenter, open-label, add-on trial // *Epilepsy Res.* 2000. Vol. 42. № 2–3. P. 133–139.
 15. Pieribone V.A., Tsai J. et al. Clinical evaluation of ganaxalone in pediatric and adolescent patients with refractory epilepsy // *Epilepsia.* 2007. Vol. 48. № 10. P. 1870–1874.
 16. Nohria V., Giller E. Ganaxolone // *Neurotherapeutics.* 2007. Vol. 4. № 1. P. 102–105.
 17. Соколова Л.В., Земляная А.А., Калинин В.В., Железнова Е.В. Кортексин в лечении эпилепсии // *Российские аптеки.* 2009. № 17. С. 28–29.
 18. Кулицина Н.Ю. Новые возможности лечения эпилепсии // *Медицинский вестник.* 2010. № 15. С. 17.
 19. Головкин В.И. Кортексин в лечении эпилепсии // *Кортексин – пятилетний опыт в отечественной неврологии* / Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2005. С. 107–113.
 20. Головкин В.И. Кортексин в лечении эпилепсии // *Медико-фармацевтический вестник Татарстана.* 2006. № 6. С. 15.
 21. Цыган В.Н., Миролюбов А.В., Богословский М.М., Федосеев В.М. Эффективность Кортексина при лечении эпилепсии // *Terra Medica nova.* 2008. № 4. С. 20–24.
 22. Федунова Г.В., Сысоева Е.Н. Опыт применения Кортексина при симптоматической эпилепсии у детей // *Главный врач.* 2008. № 4. С. 32.
 23. Гузева В.И., Трубачева А.Н. Применение Кортексина в комплексном лечении эпилепсии у детей // *Terra Medica nova.* 2003. № 2. С. 19–21.
 24. Гафуров Б.Г., Гафуров Ш.Б. Кортексин в комплексном лечении постинсультной эпилепсии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010. Т. 3. № 2. С. 88–90.
 25. Савченко А.Ю., Степанов И.Н., Захарова Н.С. Кортексин в комплексном лечении больных с глиомами височной доли головного мозга, страдающих эпилепсией // *Terra Medica nova.* 2004. № 4. С. 42–44.
 26. Кожевникова В.Ю., Калачева И.О., Шпрехер Б.Л. Опыт применения Кортексина в комплексном лечении больных эпилепсией, резистентных к базовой терапии // *Педиатрия.* 2010. Т. 89. № 3. С. 106–110.
 27. Калинин В.В., Железнова Е.В., Соколова Л.В., Земляная А.А. Когнитивные и психотропные эффекты препарата Кортексин при лечении больных эпилепсией // *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2009. Т. 11. № 3. С. 42–46.
 28. Хоршев С.К., Поляков Ю.И., Бессмельцев С.С. Кортексин как корректор нейроиммунной составляющей эпилептогенеза // *Материалы XI Всероссийской конференции «Нейроиммунология».* 2002. С. 301–302.
 29. Хоршев С.К., Корсакова Е.А., Столяров И.Д., Поляков Ю.И., Машикова В.Е., Коляда А.А. Профилактическое лечение эпилепсии: возможности Кортексина (нейроиммунофизиологическое и биохимическое исследование) // *Нейроиммунология.* 2008. Т. VI. № 1. С. 22–26.
 30. Звонкова Н.Г. Иммунологические показатели у детей с эпилепсией при использовании традиционных и альтернативных методов терапии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006. 26 с.
 31. Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Пак Л.А., Шелковский В.И. Роль и место нейропротекции в лечении эпилепсии // *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. Спецвыпуск «Болезни нервной системы».* Декабрь 2011. С. 26–28.
 32. Van Engelen B.G., Renier W.O., Weemaes C.M.R., Gabreels F.J., Meinardi H. Immunoglobulin treatment in epilepsy, a review of literature // *Epilepsy Res.* 1994. Vol. 19. № 3. P. 181–190.
 33. Callenbach P.M., Jol-Van Der Zijde C.M. et al. Immunoglobulins in children with epilepsy: the Dutch Study of Epilepsy in Childhood // *Clin. Exp. Immunol.* 2003. Vol. 132. № 1. P. 144–151.
 34. Elovaara I., Apostolski S. et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases // *Eur. J. Neurol.* 2008. Vol. 15. № 19. P. 893–908.
 35. Billiau A.D., Witters P., Ceulemans B., Kasran A., Wouters C., Lagae L. Intravenous immunoglobulins in refractory childhood-onset epilepsy: effects on seizure frequency, EEG activity, and cerebrospinal fluid cytokine profile // *Epilepsia.* 2007. Vol. 48. № 9. P. 1739–1749.
 36. Immune-mediated disorders of the central nervous system in children / Ed. by L. Angelini, M. Bardare, A. Martini. Eastleigh: John Libbey&Co Ltd, 2002. 284 p.
 37. Темин П.А., Стефани Д.В., Виноградова Т.В., Крапивкин А.И., Перминов В.С. Иммунологические аспекты эпилепсии // *Диагностика и лечение эпилепсии у детей* / Под ред. П.А. Темина, М.А. Никанорова. М.: Можайск-Терра, 1997. С. 449–461.
 38. Serati Shirazi Z., Inaloo S. Intravenous immunoglobulin in the treatment of lamotrigine-induced epidermal necrolysis // *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2008. Vol. 7. № 4. P. 239–241.
 39. Mayorga C., Torres M.J. et al. Improvement of toxic epidermal necrolysis after the early administration of a single high dose of intravenous immunoglobulin // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003. Vol. 91. № 1. P. 86–91.
 40. Протас И.И. Герпетический энцефалит (клиника, патогенез, терапия): руководство для врачей. Минск: МЕТ, 2000. С. 81–82.
 41. Протас И.И., Недзьведь М.К., Хмара М.Е. Хронический герпетический энцефалит с прогрессирующим эпилептическим синдромом // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1993. № 4. С. 18–21.
 42. Соколова М.М. Эпилептические приступы в дебюте острых вирусных энцефалитов у детей и прогноз развития эпилепсии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2003. 24 с.



Литература

43. *Shelkovsky V., Studenikin V. et al.* Experience in management of Rasmussen syndrome in pediatric patients // *Brain Dev.* 2002. Vol. 24. P. 531.
44. *Шелковский В.И., Студеникин В.М., Маслова О.И.* Синдром Расмуссена у детей: особенности клинических проявлений и лечения // *Вопросы современной педиатрии.* 2004. Т. 3. № 3. С. 66–69.
45. *Шелковский В.И., Студеникин В.М., Маслова О.И., Кузенкова Л.М. и др.* Эффективность использования противовирусного препарата в комплексной терапии синдрома Расмуссена у девочки 2 лет // *Вестник практической неврологии.* 2003. № 7. С. 162–166.
46. *McGrath N., Anderson N.E., Croxson M.C., Powell K.F.* Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1997. Vol. 63. № 3. P. 321–326.
47. *Hsieh W.B., Chiu N.C. et al.* Outcome of herpes simplex encephalitis in children // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2007. Vol. 40. № 1. P. 34–38.
48. *Bonkowsky J.L., Filloux F.M., Byington C.L.* Herpes simplex virus central nervous system relapse during treatment of infantile spasms with corticotrophin // *Pediatrics.* 2006. Vol. 117. № 5. P. e1045–1048.
49. *MacLachlan R.S., Levin S., Blume W.T.* Treatment of Rasmussen's syndrome with ganciclovir // *Neurology.* 1996. Vol. 47. № 4. P. 925–928.
50. *Paladin F., Capovilla G., Bonazza A., Mameli R.* Utility of Tc 99m HMPAO SPECT in the early diagnosis of Rasmussen's syndrome // *Ital. J. Neurol. Sci.* 1998. Vol. 19. № 4. P. 217–220.
51. *Wiendl H., Neuhaus O., Stefan H.* The therapy of Rasmussen encephalitis // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1999. Vol. 124. № 31–32. P. 937–939.
52. *Dunin-Wasowicz D., Kasprzyk-Obara J. et al.* Infantile spasms and cytomegalovirus infection: antiviral and antiepileptic treatment // *Dev. Med. Child Neurol.* 2007. Vol. 49. № 9. P. 684–692.
53. *Voudris K., Vagiakou E.A., Mastroianni S. et al.* Infantile spasms in an infant with cytomegalovirus infection treated with ganciclovir // *J. Child Neurol.* 2004. Vol. 19. № 1. P. 50–53.
54. *Fox J.T., Tullidge G.M.* Pyridoxine (vitamin B₆) in epilepsy; a clinical trial // *Lancet.* 1946. Vol. 2. № 6419. P. 345.
55. *Malouf R., Grimley Evans J.* The effect of vitamin B₆ on cognition // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. Vol. 4. CD004393.
56. *Hom A.C., Weaver R.C., Alderson J.J.* Efficacy of d-alpha tocopheryl acetate as adjunctive antiepileptic agent in patients with refractory epilepsy and profound developmental disability: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Epilepsia.* 1991. Vol. 32. Suppl. 3. P. 62.
57. *Ogunmekan A.O.* Vitamin E deficiency and seizures in animals and man // *Can. J. Neurol. Sci.* 1979. Vol. 6. № 1. P. 43–45.
58. *Ogunmekan A.O., Hwang P.A.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of d-alpha-tocopherol acetate (vitamin E), as an add-on therapy, for epilepsy in children // *Epilepsia.* 1989. Vol. 30. № 1. P. 84–89.
59. *Tamai H., Wakamiya E., Mino M., Iwakoshi M.* Alpha-tocopherol and fatty acid levels in red blood cells in patients treated with antiepileptic drugs // *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo).* 1988. Vol. 34. № 6. P. 627–631.
60. *Sullivan C., Capaldi N., Mack G., Bucharan N.* Seizures and natural vitamin E // *Med. J. Aust.* 1990. Vol. 152. № 11. P. 613–614.
61. *Keyser A., De Bruijn S.F.* Epileptic manifestations and vitamin B₁ deficiency // *Eur. Neurol.* 1991. Vol. 31. № 3. P. 121–125.
62. *Botez M.I., Botez T., Ross-Chouinard A., Lalonde R.* Thiamine and folate treatment of chronic epileptic patients: a controlled study with Wechsler IQ scale // *Epilepsy Res.* 1993. Vol. 16. № 2. P. 157–163.
63. *Benton D., Griffiths R., Haller J.* Thiamine supplementation, mood and cognitive functioning // *Psychopharmacology.* 1997. Vol. 129. № 1. P. 66–71.
64. *Cannell J.J., Hollis B.W.* Use of vitamin D in clinical practice // *Altern. Med. Rev.* 2008. Vol. 13. № 1. P. 6–20.
65. *Drezner M.K.* Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease // *Epilepsy Behav.* 2004. Vol. 5. Suppl. 2. P. 41–47.
66. *Sayyah M., Yousefi-Pour M., Narenjkar J.* Anti-epileptogenic effect of beta-carotene and vitamin A in pentylenetetrazole-kindling model of epilepsy in mice // *Epilepsy Res.* 2005. Vol. 63. № 1. P. 11–16.
67. *Torres O.A., Miller V.S., Buist N.M., Hyland K.* Folinic acid-responsive neonatal seizures // *J. Child Neurol.* 1999. Vol. 14. № 8. P. 529–532.
68. *Djukic A.* Folate-responsive neurologic diseases // *Pediatr. Neurol.* 2007. Vol. 37. № 6. P. 387–397.
69. *Ranganathan L.N., Ramaratnam S.* Vitamins for epilepsy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 2. CD004304.
70. *Malouf R., Grimley Evans J., Areosa S.A.* Folic acid with or without vitamin B₁₂ for cognition and dementia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. Vol. 4. CD004514.
71. *Reynolds E.* Vitamin B₁₂, folic acid, and the nervous system // *Lancet Neurol.* 2006. Vol. 5. № 11. P. 949–960.
72. *Oxford American Neurology Library (OANL) Antiepileptic drugs: a clinician's manual / Ed. by A.A. Asadi-Pooya, M.S. Sperling.* Oxford – N.Y.: Oxford University Press, 2009. 250 p.
73. *Opala G., Winter S., Vance C., Vance H., Hutchison H.T., Linn L.S.* The effect of valproic acid on plasma carnitine levels // *Am. J. Dis. Child.* 1991. Vol. 145. № 9. P. 999–1001.
74. *Bohles H., Sewell A.C., Wenzel D.* The effect of carnitine supplementation in valproate-induced hyperammonaemia // *Acta Paediatr. Int. J. Pediatr.* 1996. Vol. 85. № 4. P. 446–449.
75. *De Vivo D.C., Bohan T.P. et al.* L-carnitine supplementation in childhood epilepsy: current perspectives // *Epilepsia.* 1998. Vol. 39. № 11. P. 1216–1225.
76. *Verrotti A., Greco R., Morgese G., Chiarelli F.* Carnitine deficiency and hyperammonemia in children receiving valproic acid with and without other anticonvulsant drugs // *Int. J. Clin. Lab. Res.* 1999. Vol. 29. № 1. P. 36–40.
77. *Студеникин В.М., Турсунжуева С.Ш., Пак Л.А.* Левокарнитин (Элькар) в эпилептологии и нейропедиатрии // *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. Спецвыпуск «Болезни нервной системы».* Декабрь 2011. С. 22–25.
78. *Bergamini L., Mutani R., Delsedime M., Durelli L.* First clinical experience on the antiepileptic action of taurine // *Eur. Neurol.* 1974. Vol. 11. № 5. P. 261–269.
79. *Pennetta R., Masi G., Perniola T., Ferrannini E.* Electroclinical evaluation of the anti-epileptic action of taurine // *Acta Neurol. (Napoli).* 1977. Vol. 32. № 3. P. 316–322.
80. *Takahashi R., Nakane Y.* Clinical trial of taurine in epilepsy // *Taurine and neurological disorders / Ed. by A. Barbeau, R.J. Huxtable.* N.Y.: Raven Press, 1978. P. 375–385.
81. *Roach E.S., Carlin L.* N,N-dimethylglycine for epilepsy // *N. Engl. J. Med.* 1982. Vol. 307. P. 1081–1082.
82. *Roach E.S., Gibson P.* Failure of N,N-dimethylglycine in epilepsy // *Ann. Neurol.* 1983. Vol. 14. № 3. P. 347.
83. *Freed W.J.* Prevention of strychnine-induced seizures and death by the N-methylated glycine derivatives betaine, dimethylglycine and sarcosine // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1985. Vol. 22. № 4. P. 641–643.



Литература

84. Gascon G., Patterson B., Yearwood K., Slotnick H. N,N-dimethylglycine and epilepsy // *Epilepsia*. 1989. Vol. 30. № 1. P. 90–93.
85. Громова О.А., Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии. М.: Алев-В, 2001. 272 с.
86. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии (Обучающие программы ЮНЕСКО). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 304 с.
87. Govil M.K., Mangal B.D. et al. Serum and cerebrospinal fluid calcium and magnesium levels in cases of idiopathic grand mal epilepsy and induced convulsions // *J. Assoc. Physicians India*. 1981. Vol. 29. № 9. P. 695–699.
88. Steidl L., Tolde I., Svomova V. Metabolism of magnesium and zinc in patients treated with antiepileptic drugs and with magnesium lactate // *Magnesium*. 1987. Vol. 6. № 6. P. 284–295.
89. Dupont C.L., Tanaka Y. Blood manganese levels in children with convulsive disorder // *Biochem. Med*. 1985. Vol. 33. № 2. P. 246–255.
90. Grant E.C. Epilepsy and manganese // *Lancet*. 2004. Vol. 363. № 9408. P. 572.
91. Carl G.F., Keen C.L., Gallagher B.B., Clegg M.S., Littleton W.H., Flannery D.B., Hurley L.S. Association of low blood manganese concentrations with epilepsy // *Neurology*. 1986. Vol. 36. № 12. P. 1584–1587.
92. Sampson P. Low manganese level may trigger epilepsy // *JAMA*. 1977. Vol. 238. № 17. P. 1803–1807.
10. Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения / Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. 200 с.
11. Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Пак Л.А., Шелковский В.И. Роль и место нейропротекции в лечении эпилепсии // *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. 2011. Спецвыпуск «Болезни нервной системы». С. 26–28, 60.
12. Хачатрян Л.Г. Ранние и отдаленные проявления перинатального поражения нервной системы у детей раннего возраста // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2003. 50 с.
13. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни (методические рекомендации) // *Вопросы практической педиатрии*. 2006. Т. 1. № 5. С. 38–70.
14. Клименко Т.М., Закревский А.Н. Кортексин в комплексном лечении новорожденных с церебральной ишемией // *Здоровье ребенка*. 2009. № 1. С. 21–24.
15. Яцык Г.В., Пинелис В.Г., Харитоновна Н.А. Комплексная терапия детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, роль Кортексина // *Terra Medica nova*. 2008. № 2. С. 3–5.
16. Студеникин В.М. Коррекция задержки психомоторного и речевого развития у детей // *Современная педиатрия*. 2008. № 3. С. 181–183.
17. Студеникин В.М., Шамансуров Ш.Ш., Акоев Ю.С., Андреевко Н.В., Гулямова Д.Н. и др. Нейрофармакология раннего детского возраста: препараты ноотропного, сосудистого, нейропротекторного и нейрометаболического действия (часть 2) // *Справочник педиатра*. 2011. № 5. С. 13–23.
18. Студеникин В.М., Шамансуров Ш.Ш., Акоев Ю.С., Андреевко Н.В. и др. Нейрофармакология. Гл. 22 // *Неврология раннего детства: от 0 до 3 лет (коллективная монография)* / Под ред. Ш.Ш. Шамансурова, В.М. Студеникина. Ташкент: O'qituvchi, 2010. С. 429–547.
19. *Neurodevelopmental disorders: cognitive/behavioural phenotypes* / Ed. by D. Riva, U. Bellugi, M.B. Denckla. Vol. 13. Montrouge (France): John Libbey Eurotext, 2005. 152 p.
20. Применение Кортексина в лечении синдрома нарушения внимания с гиперактивностью у детей и подростков: Методические рекомендации. СПб., 2004. 40 с.
21. Турсунхужаева С.Ш., Студеникин В.М., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А. и др. Соматоневрологические аспекты первичной кишечной мальабсорбции углеводов у детей // *Вопросы диетологии*. 2011. Т. 1. № 1. С. 90.
22. Турсунхужаева С.Ш., Студеникин В.М., Боровик Т.Э., Шелковский В.И. Психоневрологические аспекты целиакии у детей // *Вопросы практической педиатрии*. 2010. Т. 5. № 3. С. 109.
23. Doğan M., Peker E., Cagan E., Akbayram S., Acikgoz M., Caksen H., Uner A., Cesur Y. Stroke and dilated cardiomyopathy associated with celiac disease // *World J. Gastroenterol*. 2010. Vol. 16. № 18. P. 2302–2304.
24. Doğan M., Peker E., Akbayram S., Bektas M.S., Basaranoglu M., Cesur Y., Caksen H. Cerebral venous sinus thrombosis in 2 children with celiac disease // *Clin. Appl. Thromb. Hemost*. 2011. Vol. 17. № 5. P. 466–469.
25. Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А. и др. Психоневрологические аспекты целиакии: новые данные // *Вопросы детской диетологии*. 2011. Т. 6. № 1. С. 47–51.

**В.М. СТУДЕНИКИН, Л.А. ПАК, С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА,
В.И. ШЕЛКОВСКИЙ, Н.Л. НЕЧАЕВА**
**Пептидная нейропротекция в нейрофармакологии детского
возраста: от коррекции задержек развития до острых
нарушений мозгового кровообращения**

1. Гранстрем О.К., Сорокина Е.Г., Сторожевых Т.П., Штучная Г.В., Пинелис В.Г., Дьяконов М.М. Последние новости о Кортексине (нейропротекция на молекулярном уровне) // *Terra Medica nova*. 2008. № 5. С. 1–4.
2. Гранстрем О.К., Сорокина Е.Г., Салькина М.А. и др. Кортексин (нейропротекция на молекулярном уровне) // *Нейроиммунология*. 2010. Т. VIII. № 1–2. С. 34–40.
3. Студеникин В.М. Применение препарата Кортексин в невропедиатрии // *Медицинский вестник*. 2006. № 37. С. 14.
4. Студеникин В.М., Пак Л.А., Шелковский В.И., Балканская С.В. Применение Кортексина в детской неврологии: опыт и перспективы // *Фарматека*. 2008. № 14. С. 23–29.
5. Студеникин В.М., Пак Л.А., Шелковский В.И., Балканская С.В. Об опыте и перспективах применения отечественного нейропептидного препарата в детской неврологии // *Лечащий врач*. 2009. № 5. С. 42–45.
6. Студеникин В.М. Кортексин для детей – новая форма популярного нейропептидного препарата // *Медицинский вестник*. 2009. № 24. С. 13.
7. Студеникин В.М., Пак Л.А., Балканская С.В. и др. Пептидные биорегуляторы и их применение: от неонатологии до геронтологии // *Лечащий врач*. 2010. № 6. С. 72–75.
8. Студеникин В.М., Пак Л.А., Турсунхужаева С.Ш., Шелковский В.И. Применение Кортексина в неврологии: от перинатальной до геронтологической патологии // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2010. № 3. С. 246–249.
9. Нейропротекция: модели, механизмы, терапия / Под ред. М. Бэра. Пер. с англ. / Под ред. В.П. Зыкова, П.Р. Камчатнова. М.: БИНОМ, 2011. 429 с.



Литература

В.М. СТУДЕНИКИН, В.И. ШЕЛКОВСКИЙ, Л.А. ПАК, С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА, С.Р. ГУТНОВ Человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения в лечении синдрома Гийена – Барре у детей

26. Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Нечаева Н.Л., Боровик Т.Э., Кузенкова Л.М., Шелковский В.И. Инсульты у детей и возможности нейродиетологии (часть 1) // Справочник педиатра. 2011. № 12. С. 16–24.
27. Зыков В.П., Комарова И.Б., Чучин М.Ю., Степанищев И.Л. и др. Диагностика и лечение инсульта у детей (учебное пособие). Изд. 2-е, дополн. и перераб. М., 2008. 62 с.
28. Шетова И.М. Возможности нейропептидной цитопротекции при церебральном инсульте // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2012. № 1. С. 16–19.
29. Герасимова М.М. Влияние Кортиксина на иммунологические показатели в остром периоде ишемического инсульта // Terra Medica nova. 2003. Приложение № 1. С. 13–14.
30. Гафуров Б.Г., Гафуров Ш.Б. Кортиксин в комплексном лечении постинсультной эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии. 2010. Т. 3. № 2. С. 88–90.
31. Мироненко Т.В., Перетьяко С.Г., Складорова Л.А., Борзенко А.В. Транзиторные ишемические атаки: диагностические подходы // Международный неврологический журнал. 2008. № 6. С. 123–130.
32. Herak D.C. Inherited coagulation disorders in children with arterial ischemic stroke and transient ischemic attack // Clin. Biochem. 2011. Vol. 44. № 7. P. 512–523.
33. Cleaves C., Friedman N.R., Rothner A.D., Hussain M.S. Genetically confirmed CADASIL in a pediatric patient // Pediatrics. 2010. Vol. 126. № 6. P. e1603–e1607.
34. Eldow J.A., Kim S., Pelletier A.J., Camargo C.A. Jr. National study on emergency department visits dor transient ischemic attack, 1992–2001 // Acad. Emerg. Med. 2006. Vol. 13. № 6. P. 666–672.
35. Камчатнов П.П., Зайцев К.А., Денисов Д.Б. Хронические расстройства мозгового кровообращения: возможности нейротрофической терапии // Consilium medicum. 2011. Т. 13. № 9. С. 11–14.
36. Иззати-заде К.Ф., Лодочникова Л.Н., Шутов А.А. Мигрень – еще одна мишень для лечения Кортиксином // Нейроиммунология. 2006. Т. 4. № 3–4. С. 63–70.
37. Пак Л.А., Горюнова А.В., Студеникин В.М., Смирнов И.Е. и др. Опыт клинического применения препаратов Топирамат и Кортиксин в превентивной терапии мигрени у детей // Вопросы современной педиатрии. 2006. Т. 5. № 1. С. 441.
38. Студеникин В.М., Пак Л.А. Мигрень у детей: новые методы превентивного лечения // Медицина неотложных состояний. 2008. № 6. С. 12–15.
39. Студеникин В.М., Пак Л.А., Турсунхужаева С.Ш., Боровик Т.Э. и др. Мигрень и современные подходы к ее лечению // Медицинский совет. 2010. № 9–10. С. 80–83.
40. Пак Л.А. Эффективность применения Кортиксина при первичных головных болях у детей (по данным клинических, нейрофизиологических и нейрохимических исследований) // «Молодой Гиппократ»: Материалы конкурса. СПб., 2006. С. 59–60.
41. Пак Л.А. Клиническое значение оксида азота при первичных головных болях у детей // Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2006. 26 с.
42. Дьяконов М.М., Шабанов П.Д. К вопросу о нейротропном действии пептидных препаратов // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011. № 1. С. 255–258.
43. Регистр лекарственных средств России «Энциклопедия лекарств». Изд. 20-е, перераб. и дополн. М.: РЛС-2012.
1. Студеникин В.М., Шелковский В.И. Современные представления о синдроме Гийена – Барре в детской неврологии // Лечащий врач. 2009. № 6. С. 30–33.
2. Dua K., Banerjee A. Guillain-Barré syndrome: a review // Br. J. Hosp. Med. (Lond.). 2010. Vol. 71. № 9. P. 495–498.
3. Pithadia A.B., Kakadia N. Guillain-Barré syndrome (GBS) // Pharmacol. Rep. 2010. Vol. 62. № 2. P. 220–232.
4. Autoimmune and postinfectious diseases. Ch. 8 // Child neurology / Ed. by J.H. Menkes, H.B. Sarnat, B.L. Maria. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. P. 557–657.
5. Mack K.J., Fleming J.O. Immunologic disorders of the nervous system. Ch. 40 // Immunologic disorders in infants & children / Ed. by E.R. Stiehm, H.D. Ochs, J.A. Winkelstein. 5th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2004. P. 1282–1309.
6. Sladky J.T. Guillain-Barré syndrome in children // J. Child. Neurol. 2004. Vol. 19. № 3. P. 191–200.
7. Tabarki-Melaiiki B. Guillain-Barré syndrome in children // Neurosciences (Riyadh). 2011. Vol. 16. № 2. P. 174–175.
8. Landry O. Note sur la paralytic ascendante aigue // Gaz. Hebd. Med. Chir. 1859. Vol. 6. P. 472–474.
9. Guillain G., Barré J.A., Strohl A. Sur un syndrome de radiculoneurite avec hyperalbuminose de liquide cephalo-rachidien sans reaction cellulaire: remarques sur les caractegres cliniques et graphiques des reflexes tendineux // Bull. Soc. Med. Hop. (Paris). 1916. Vol. 40. P. 1462–1470.
10. Stillman J.S., Ganong W.F. The Guillain-Barré syndrome; report of a case treated with ACTH and cortisone // N. Engl. J. Med. 1952. Vol. 246. № 8. P. 293–296.
11. Hughes R.A., van der Meché F.G. Corticosteroids for treating Guillain-Barré syndrome // Cochrane Database Syst. Rev. 2000. № 2. CD0011446.
12. Levy R.L., Newkirk R., Ochoa J. Treatment of chronic relapsing Guillain-Barré syndrome by plasma exchange // Lancet. 1979. Vol. 2. № 8145. P. 741.
13. Van der Meché F.G., Schmitz P.I. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Group // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 326. № 17. P. 1123–1129.
14. McMillan H.J., Darras B.T., Kang P.B. Autoimmune neuromuscular disorders in childhood // Curr. Treat. Options Neurol. 2011. Vol. 13. № 6. P. 590–607.
15. Ropper A.H., Kehne S.M. Guillain-Barré syndrome: management of respiratory failure // Neurology. 1985. Vol. 35. № 11. P. 1662–1665.
16. Студеникин В.М., Шамансуров Ш.Ш., Акоев Ю.С., Андреев Н.В. и др. Нейроинфекции и нейровирусология. Гл. 14 // Неврология раннего детства: от 0 до 3 лет (коллективная монография) / Под ред. Ш.Ш. Шамансурова и В.М. Студеникина. Ташкент: Издательско-полиграфический творческий дом O'Qituvchi, 2010. С. 197–229.
17. Студеникин В.М., Шамансуров Ш.Ш., Акоев Ю.С., Андреев Н.В. и др. Нейроиммунология. Гл. 20 // Неврология раннего детства: от 0 до 3 лет (коллективная монография) / Под ред.



Литература

- III. Шамансурова и В.М. Студеникина. Ташкент: Издательско-полиграфический творческий дом O'Qituvchi, 2010. С. 367–396.
18. Hardy T.A., Blum S., McCombe P.A., Reddel S.W. Guillain-Barré syndrome: modern theories of etiology // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2011. Vol. 11. № 3. P. 197–204.
19. Tsang R.S., Valdivieso-Garcia A. Pathogenesis of Guillain-Barré syndrome // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2003. Vol. 1. № 4. P. 597–608.
20. Kieseier B.C., Kiefer R., Gold R., Hemmer B., Willison H.J., Hartung H.P. Advances in understanding and treatment of immune-mediated disorders of the peripheral nervous system // *Muscle Nerve.* 2004. Vol. 30. № 2. P. 131–156.
21. Lambrecht-Washington D., Wolfe G.L. Cytokines in Guillain-Barré syndrome: a lesson in time // *Arch. Neurol.* 2011. Vol. 68. № 4. P. 427–428.
22. Adams D., Gibson J.D., Thomas P.K., Batchelor J.R., Hughes R.A., Kennedy L., Festenstein H., Sachs J. HLA antigens in Guillain-Barré syndrome // *Lancet.* 1977. Vol. 2. № 8036. P. 505–505.
23. Magira E.E., Papaioakim M., Nachamkin I., Asbury A.K., Li C.Y., Ho T.W., Griffin J.W., McKhann G.M., Monos D.S. Differential distribution of HLA-DQ beta/DR beta epitopes in the two forms of Guillain-Barré syndrome, acute motor axonal neuropathy and acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP): identification of DQ beta epitopes associated with susceptibility to and protection from AIDP // *J. Immunol.* 2003. Vol. 170. № 6. P. 3074–3080.
24. Geleijns K., Schreuder G.M., Jacobs B.C., Sintnicolaas K., van Koningsveld R., Meulstee J., Laman J.D., van Doorn P.A. HLA class alleles are not a general susceptibility factor in Guillain-Barré syndrome // *Neurology.* 2005. Vol. 64. № 1. P. 44–49.
25. Koga M., Yuki N., Kashiwase K., Tadokoro K., Juji T., Hirata K. Guillain-Barré and Fisher's syndromes subsequent to *Campylobacter jejuni* enteritis are associated with HLA-54 and Cw1 independent of anti-ganglioside antibodies // *J. Neuroimmunol.* 1998. Vol. 88. № 1–2. P. 62–66.
26. Chang K.H., Chuang T.J., Lyu R.K., Ro L.S., Wu Y.R., Chang H.S., Huang C.C., Kuo H.C., Hsu W.C., Chu C.C., Chen C.M. Identification of gene networks and pathways associated with Guillain-Barré syndrome // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 1. P. e29506.
27. Asbury A.K., Cornblath D.R. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome // *Ann. Neurol.* 1990. Vol. 27. Suppl. P. 21–24.
28. Akbayram S., Doğan M., Akgün C., Peker E., Sayın R., Aktar F., Bektaş M.S., Caksen H. Clinical features and prognosis with Guillain-Barré syndrome // *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2011. Vol. 14. № 2. P. 98–102.
29. Winer J.B. Guillain-Barré syndrome: clinical variants and their pathogenesis // *J. Neuroimmunol.* 2011. Vol. 231. № 1–2. P. 70–72.
30. Arányi Z., Kovács T., Sipos I., Bereczki D. Miller Fisher syndrome: brief overview and update with a focus on electrophysiological findings // *Eur. J. Neurol.* 2012. Vol. 19. № 1. P. 15–20.
31. Khan F., Ng L., Amatya B., Brand C., Turner-Stokes L. Multidisciplinary care for Guillain-Barré syndrome // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2011. Vol. 47. № 4. P. 607–612.
32. Baraba R., Sruck A., Sragalj L., Butković-Soldo S., Bielen I. Electrophysiological findings in early Guillain-Barré syndrome // *Acta Clin. Croat.* 2011. Vol. 50. № 2. P. 201–207.
33. Albertí M.A., Alentorn A., Martínez-Yelamos S., Martínez-Matos J.A., Povedano M., Montero J., Casasnovas C. Very early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome // *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2011. Vol. 16. № 2. P. 136–142.
34. Meena A.K., Khadilkar S.V., Murthy J.M. Treatment guidelines for Guillain-Barré syndrome // *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2011. Vol. 14. Suppl. 1. P. 73–81.
35. Raphaël J.C., Chevret S., Hughes R.A., Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002. № 2. CD 001798.
36. Hughes R.A. Give or take? Intravenous immunoglobulin or plasma exchange for Guillain-Barré syndrome // *Crit. Care.* 2011. Vol. 15. № 4. P. 174.
37. Hughes R.A., Swan A.V., van Doorn P.A. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. № 6. CD002063.
38. Mahdi-Rogers M., Swan A.V., van Doorn P.A., Hughes R.A. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. № 11. CD003280.
39. Hughes R.A., Swan A.V., van Doorn P.A. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. № 2. CD001446.
40. Hughes R.A., Swan A.V., van Doorn P.A. Cytotoxic drugs and interferons for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. № 4. CD003280.
41. Hughes R.A., Pritchard J., Hadden R.D. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. № 3. CD008630.
42. Регистр лекарственных средств России «Энциклопедия лекарств». Изд-е 20-е, перераб. и доп. М.: РЛС, 2012.
43. Shahrizaila N., Yuki N. The role of immunotherapy in Guillain-Barré syndrome: understanding the mechanism of action // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2011. Vol. 12. № 10. P. 1551–1560.
44. Студеникин В.М., Кузенкова Л.М., Пак Л.А., Шелковский В.И. Человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения в лечении рассеянного склероза у детей: практическая неврология и доказательная медицина // *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия.* 2011. Спецвыпуск «Болезни нервной системы». С. 30–34, 61–62.
45. Wang Y.Z., Liang Q.H., Ramkalawan H. et al. Expression of Toll-like receptors 2, 4 and 9 in patients with Guillain-Barré syndrome // *Neuroimmunomodulation.* 2012. Vol. 19. № 1. P. 60–68.

Л.М. КУЗЕНКОВА, Л.С. НАМАЗОВА-БАРАНОВА, А.К. ГЕВОРКЯН, Н.Д. ВАШАКМАДЗЕ, Т.В. ПОДКЛЕТНОВА, В.М. СТУДЕНИКИН, С.Б. ЛАЗУРЕНКО
Современный взгляд на мукополисахаридоз II типа у детей: мультидисциплинарный подход к проблеме

1. Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Кузенкова Л.М., Христочевский А.Д., Высоцкая Л.М., Дадашев А.С. Мукополисахаридоз II типа // *Педиатрическая фармакология.* 2011. Т. 8. № 3. С. 66–68.
2. Мукополисахаридоз II. Синдром Хантера (Hunter's Syndrome). М.: МБОО «Хантер-синдром», 2011. 24 с.
3. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. М.: Литера, 2011. 352 с.



Литература

4. Muenzer J., Beck M., Eng C.M., Escolar M.L., Giugliani R., Guffon N.H., Harmatz P., Kamin W., Kampmann C., Koseoglu S.T., Link B., Martin R.A., Molter D.W., Muñoz Rojas M.V., Ogilvie J.W., Parini R., Ramaswami U., Scarpa M., Schwartz I.V., Wood R.E., Wraith E. Multidisciplinary management of Hunter syndrome // *Pediatrics*. 2009. Vol. 124. № 6. P. 1228–1239.
5. Мутовин Г.П. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии: учебное пособие. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 832 с.
6. Врожденные и наследственные заболевания / Под ред. П.В. Новикова // Руководство по педиатрии / Под ред. А.А. Баранова, Б.С. Каганова, Р.П. Шиляева. М.: Династия, 2007. 544 с.
7. Sohn Y.B., Ki C.S., Kim C.H., Ko A.R., Yook Y.J., Lee S.J., Kim S.J., Park S.W., Yeau S., Kwon E.K., Han S.J., Choi E.W., Lee S.Y., Kim J.W., Jin D.K. Identification of 11 novel mutations in 49 Korean patients with mucopolysaccharidosis type II // *Clin. Genet*. 2012. Vol. 81. № 2. P. 185–190.
8. Beck M., Wijburg F.A., Gal A. Clinical utility gene card for: mucopolysaccharidosis type II // *Eur. J. Hum. Genet*. 2012. Vol. 20. № 1. [Epub. ahead of print].
9. Sohn Y.B., Kim S.J., Park S.W., Park H.D., Ki C.S., Kim C.H., Huh S.W., Yeau S., Paik K.H., Jin D.K. A mother and daughter with the p.R44X mutation of mucopolysaccharidosis type II: genotype and phenotype analysis // *Am. J. Med. Genet. A*. 2010. Vol. 152A. № 12. P. 3129–3132.
10. Zhang H., Li J., Zhang X., Wang Y., Qiu W., Ye J., Han L., Gao X., Gu X. Analysis of the IDS gene in 38 patients with Hunter syndrome: the c.879G>A (p.Gln29Gln) synonymous variation in a female carrier create exonic splicing // *PLoS One*. 2011. Vol. 6. № 8. P. e22951.
11. Burruss D.M., Wood T.C., Espinoza L., Dwivedi A. et al. Severe Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis II) phenotype secondary to large deletion in the X chromosome encompassing IDS, FMR1, and AFF2 (FMR2) // *J. Child. Neurol*. 2011. [Epub ahead of print].
12. Семячкина А.Н., Новиков П.В. Клинические проявления, лечение и социальная адаптация детей с мукополисахаридозами // *Вопросы современной педиатрии*. 2004. Т. 3. № 6. С. 20–24.
13. Martin R., Beck M., Eng C., Giugliani R., Harmatz P., Muñoz V., Muenzer J. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) // *Pediatrics*. 2008. Vol. 121. № 2. P. e377–386.
14. Beck M. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): clinical picture and treatment // *Curr. Pharm. Biotechnol*. 2011. Vol. 12. № 6. P. 861–866.
15. Morini S.R., Steiner C.E., Gerson L.B. Mucopolysaccharidosis type II: skeletal-muscle system involvement // *J. Pediatr. Orthop*. 2010. Vol. 19. № 4. P. 313–317.
16. Link B., de Camargo Pinto L.L., Giugliani R., Wraith J.E., Guffon N., Eich E., Beck M. Orthopedic manifestations in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) enrolled in the Hunter Outcome Survey // *Orthop. Rev. (Pavia)*. 2010. Vol. 2. № 2. P. e16.
17. Al Sawaf S., Mayatepek E., Hoffmann B. Neurological findings in Hunter disease: pathology and possible therapeutic effects reviewed // *J. Inherit. Metab. Dis*. 2008. Vol. 31. № 4. P. 473–480.
18. Kwon J.Y., Ko K., Sohn Y.B., Kim S.J., Park S.W., Kim S.H., Cho S.Y., Jin D.K. High prevalence of carpal tunnel syndrome in children with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) // *Am. J. Med. Genet. A*. 2011. Vol. 155A. № 6. P. 1329–1335.
19. Holt J., Poe M.D., Escolar M.L. Early clinical markers of central nervous system involvement in mucopolysaccharidosis type II // *J. Pediatr*. 2011. Vol. 159. № 2. P. 320–326.
20. Kuratsubo I., Suzuki Y., Oorii K.O., Kato T., Oorii T., Kondo N. Psychological status of patients with mucopolysaccharidosis type II and their parents // *Pediatr. Int*. 2009. Vol. 51. № 1. P. 41–47.
21. Kampman C., Beck M., Morin I., Loehr J.P. Prevalence and characterization of cardiac involvement in Hunter syndrome // *J. Pediatr*. 2011. Vol. 159. № 2. P. 327–331.
22. Suzuki Y., Aoyama A., Kato T., Shimozaawa N., Oorii T. Retinitis pigmentosa and mucopolysaccharidosis type II: an extremely attenuated phenotype // *J. Inherit. Metab. Dis*. 2009. Vol. 32. № 4. P. 582–583.
23. Shah G.S., Mahal T., Sharma S. Atypical clinical presentation of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a case report // *J. Med. Case Reports*. 2010. Vol. 4. P. 154.
24. Simonetti G.D., Casaulta C., Vuissoz J.M., Bianchetti M.G., Nuoffer J.M. Recurrent unexplained episodes of facial cyanosis and shortness of breath in Hunter disease // *J. Pediatr*. 2009. Vol. 155. № 1. P. 144.
25. Keilmann A., Nakarat T., Bruce I.A., Molter D., Malm G. Hearing loss in patients with mucopolysaccharidosis II: data from HOS – the Hunter Outcome Survey // *J. Inherit. Metab. Dis*. 2012. Vol. 35. № 2. P. 343–353.
26. Holt J.B., Poe M.D., Escolar M.L. Natural progression of neurological disease in mucopolysaccharidosis type II // *Pediatrics*. 2011. Vol. 127. № 5. P. e1258–1265.
27. Jones S.A., Almasy Z., Beck M., Burt K., Clarke J.T., Giugliani R., Hendriks C., Kroepfl T., Lavery L., Lin S.P., Malm G., Ramaswami U., Tincheva R., Wraith J.E. Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II-a – historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS) // *J. Inherit. Metab. Dis*. 2009. Vol. 32. № 4. P. 534–543.
28. Диагностика и лечение наследственных заболеваний нервной системы у детей (руководство для врачей) / Под ред. В.П. Зыкова. М.: Триада-Х, 2008. 224 с.
29. Scarpa M., Almasy Z., Beck M., Bodamer O., Bruce I.A., De Meirleir L., Guffon N., Guillén-Navarro E., Hensman P., Jones S., Kamin W., Kampmann C., Lampe C., Lavery C.A., Teles E.L., Link B., Lund A.M., Malm G., Pitz S., Rothera M., Stewart C., Tytki-Szymańska A., van der Ploeg A., Walker R., Zeman J., Wraith J.E. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease // *Orphanet J. Rare Dis*. 2011. Vol. 6. P. 72.
30. Schwartz I.V., Pinto L.L., Breda G., Lima L., Ribeiro M.G., Mota J.G., Acosta A.X., Correia P., Horovitz D.D., Porciuncula C.G., Lipinski-Figueiredo E., Fett-Conte A.C., Sobrinho R.P., Norato D.Y., Paula A.C., Kim C.A., Duarte A.R., Boy R., Leistner-Segal S., Burin M.G., Giugliani R. Clinical and biochemical studies in mucopolysaccharidosis type II carriers // *J. Inherit. Metab. Dis*. 2009. Vol. 32. № 6. P. 732–738.
31. Sosa A.C., Espejo A.J., Rodriguez E.A., Lizaraso L.M., Rojas A., Guevara J., Echeverri O.Y., Barrera L.A. Development of a sandwich enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for the quantification of iduronate-2-sulfate sulfatase // *J. Immunol. Methods*. 2011. Vol. 368. № 1–2. P. 64–70.
32. Tolun A.A., Graham C., Shi Q., Sista R.S., Wang T., Eckhardt A.E., Pamula V.K., Millington D.S., Bali D.S. A novel fluorometric enzyme



Литература

- analysis method for Hunter syndrome using dried blood spots // *Mol. Genet. Metab.* 2012. Vol. 105. № 3. P. 519–521.
33. Finn C.T., Vedolin L., Schwartz I.V., Giugliani R., Haws C.A., Prescott A.P., Renshaw P.F. Magnetic resonance imaging findings in Hunter syndrome // *Acta Paediatr. Suppl.* 2008. Vol. 97. № 457. P. 61–68.
34. Iyer R.S., Khanna P.C. Intracranial findings of Hunter syndrome // *Pediatr. Radiol.* 2010. Vol. 40. Suppl. 1. P. S173.
35. Calleja Gero M.L., Gonzalez Gutierrez-Solana L., Lopez Marin L., Lopez Pino M.A., Fournier Del Castillo C., Duat Rodríguez A. Neuroimaging findings in patient series with mucopolysaccharidosis // *Neurologia.* 2011. Dec 15. [Epub ahead of print].
36. Davison J.E., Hendriksz C.J., Sun Y., Davies N.P., Gissen P., Peet A.C. Quantitative in vivo brain magnetic resonance spectroscopic monitoring of neurological involvement in mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010. Oct 1. [Epub ahead of print].
37. Fan Z., Styner M., Muenzer J., Poe M., Escolar M. Correlation of automated volumetric analysis of brain MR imaging with cognitive impairment in a natural history study of mucopolysaccharidosis II // *Am. J. Neuroradiol.* 2010. Vol. 31. № 7. P. 1319–1323.
38. Manara R., Pirante E., Grimaldi M., Santoro L., Astarita L., Barone R., Concolino D., Di Rocco M., Donati M.A., Fecarotta S., Ficcadenti A., Fiumara A., Furlan F., Giovannini I., Lilliu F., Mardari R., Polonara G., Procopio E., Rampazzo A., Rossi A., Sanna G., Parini R., Scarpa M. Brain and spine MRI features of Hunter disease: frequency, natural evolution and response to therapy // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011. Vol. 34. № 3. P. 763–780.
39. Дворяковская Г.М., Журкова Н.В., Сильнова И.В., Дворяковский И.В., Иванов А.П. Ультразвуковая диагностика в оценке состояния внутренних органов у детей с мукополисахаридозами // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2010. № 3. С. 34–42.
40. Fung E.B., Johnson J.A., Madden J., Kim T., Harmatz P. Bone density assessment in patients with mucopolysaccharidosis: a preliminary report from patients with MPS II and VI // *J. Pediatr. Rehabil. Med.* 2010. Vol. 3. № 1. P. 13–23.
41. Бахмани И.В. Пренатальная диагностика мукополисахаридоза // *Успехи современного естествознания.* 2010. № 3. С. 13–17.
42. Altarescu G., Renbaum P., Eldar-Geva T., Brooks B., Varshaver I., Avitzour M., Margalioth E.J., Levy-Lahad E., Elstein D., Epsztejn-Litman S., Eiges R. et al. Preventing mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): PGD and establishing a Hunter (46,XX) stem cell line // *Prenat. Diagn.* 2011. Jun 27. doi: 10.1002/pd.2786. [Epub ahead of print].
43. Nakamura K., Hattori K., Endo F. Newborn screening for lysosomal storage diseases // *Am. J. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2011. Vol. 157. № 1. P. 63–71.
44. Wolfe B.J., Blanchard S., Sadilek M., Scott C.R. et al. Tandem mass spectrometry for the direct assay of lysosomal enzymes in dried blood spots: application to screening newborns for mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) // *Anal. Chem.* 2011. Vol. 83. № 3. P. 1152–1156.
45. Бахмани И.В. Ранняя диагностика мукополисахаридоза предотвращает детскую смертность и инвалидность // *Современная педиатрия.* 2010. № 5. С. 60–62.
46. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Элапраза (изменение № 6 от 24.01.2012). М.: Министерство здравоохранения и социального развития РФ, 2012. 17 с.
47. Muenzer J., Martins A.M. Hunter syndrome: to treat or not to treat // *Acta Paediatr. Suppl.* 2008. Vol. 97. № 457. P. 55–56.
48. Zareba G. Idursulfase in Hunter syndrome treatment // *Drugs Today (Barc).* 2007. Vol. 43. № 11. P. 759–767.
49. Burrow T.A., Leslie N.D. Review of the use of idursulfase in the treatment of mucopolysaccharidosis II // *Biologics.* 2008. Vol. 2. № 2. P. 311–320.
50. Wraith J.E. Enzyme replacement therapy with idursulfase in patients with mucopolysaccharidosis type II // *Acta Paediatr. Suppl.* 2008. Vol. 97. № 457. P. 76–78.
51. Clarke L.A. Idursulfase for the treatment of mucopolysaccharidosis II // *Expert Opin. Pharmacother.* 2008. Vol. 9. № 2. P. 311–317.
52. Anson D.S., McIntyre C., Byers S. Therapies for neurological disease in the mucopolysaccharidoses // *Curr. Gene Ther.* 2011. Vol. 11. № 2. P. 132–143.
53. Little C., Gould R., Hendriksz C. The management of children with Hunter syndrome – a case study // *Br. J. Nurs.* 2009. Vol. 18. № 5. P. 321–322.
54. Grubb J.H., Vogler C., Sly W.S. New strategies for enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases // *Rejuvenation Res.* 2010. Vol. 13. № 2–3. P. 229–236.
55. Gugliani R., Federhen A., Rojas M.V., Vieira T., Artigalás O., Pinto L.L., Azevedo A.C., Acosta A., Bonfim C., Lourenço C.M., Kim C.A., Horovitz D., Bonfim D., Norato D., Marinho D., Palhares D., Santos E.S., Ribeiro E., Valadares E., Guarany F., de Lucca G.R., Pimentel H., de Souza I.N., Correa J. Neto, Fraga J.C., Goes J.E., Cabral J.M., Simionato J., Llerena J. Jr., Jardim L., Giuliani L., da Silva L.C., Santos M.L., Moreira M.A., Kerstenetzky M., Ribeiro M., Ruas N., Barrios P., Aranda P., Honjo R., Boy R., Costa R., Souza C., Alcantara F.F., Avilla S.G., Fagundes S., Martins A.M. Mucopolysaccharidosis I, II and VI: brief review and guidelines for treatment // *Genet. Mol. Biol.* 2010. Vol. 33. № 4. P. 589–604.
56. Valayannopoulos V., Wijburg F.A. Therapy for the mucopolysaccharidoses // *Rheumatology (Oxford).* 2011. Vol. 50. Suppl. 5. P. 49–59.
57. Wraith J.E., Scarpa M., Beck M., Bodamer O.A., Guffon N., Meldgaard Lund A., Malm G., van der Ploeg A.T., Zeman J. et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy // *Eur. J. Pediatr.* 2008. Vol. 167. № 3. P. 267–277.
58. Wraith J.E. Enzyme replacement therapy for the management of the mucopolysaccharidoses // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 47. Suppl. 1. P. 63–65.
59. Da Silva E.M., Strufaldi M.W., Andriolo R.B., Silva L.A. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 11. CD008185.
60. Serrano C.D., Gomez J.F. Successful desensitization to idursulfase in a patient with type II mucopolysaccharidosis (Hunter syndrome) // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2011. Vol. 21. № 7. P. 571–572.
61. Manara R., Rampazzo A., Cananzi M., Salvati L., Mardari R., Drigo P., Tomanin R., Gasparotto N., Priante E., Scarpa M. Hunter syndrome in an 11-year old girl on enzyme replacement therapy with idursulfase: brain magnetic resonance imaging features and evolution // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010. [Epub ahead of print].
62. Papadia F., Lozupone M.S., Gaeta A., Capodiferro D., Lacalendola G. Long-term enzyme replacement therapy in a severe case of



Литература

- mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011. Vol. 15. № 3. P. 253–258.
63. *Gucev Z.S., Tasic V.* Idursulfatase therapy in mucopolysaccharidosis type II: after 2,5 years of treatment – no benefit for older patients with multisystem involvement // *Pediatr. Neurol.* 2012. Vol. 46. № 3. P. 199–200.
64. *Hoffmann B., Schulze-Frenking G., Al-Sawaf S., Beck M., Mayatepek E.* Hunter disease before and during enzyme replacement therapy // *Pediatr. Neurol.* 2011. Vol. 45. № 3. P. 181–184.
65. *Glamuzina E., Fettes E., Bainbridge K., Crook V., Finnegan N., Abulhoul L., Vellodi A.* Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) with idursulfase: the relevance of clinical trial end points // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011. Vol. 34. № 3. P. 749–754.
66. *Muenzer J., Beck N., Eng C.M., Giugliani R., Harmatz P., Martin R., Ramaswami U., Vellodi A., Wraith J.E., Cleary M., Gucevas-Calikoglu M., Puga A.C., Shinawi M., Ulbrich B., Vijayaraghavan S., Wendt S., Conway A.M., Rossi A., Whiteman D.A., Kimura A.* Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome // *Genet. Med.* 2011. Vol. 13. № 2. P. 95–101.
67. *Alcalde-Martin C., Muro-Tudelilla J.M., Cancho-Candela R., Gutierrez-Solana L.G., Pintos-Morell G., Marti-Herrero M., Munguira-Aguado P., Galán-Gómez E.* First experience of enzyme replacement therapy with idursulfase in Spanish patients with Hunter syndrome under 5 years of age: case observations from the Hunter Outcome Survey (HOS) // *Eur. J. Med. Genet.* 2010. Vol. 53. № 6. P. 371–377.
68. *Muenzer J., Beck M., Giugliani R., Suzuki Y., Tylki-Szymanska A., Valayannopoulos V., Vellodi A., Wraith J.E.* Idursulfase treatment of Hunter syndrome in children younger than 6 years: results from the Hunter Outcome Survey // *Genet. Med.* 2011. Vol. 13. № 2. P. 102–109.
69. *Tylki-Szymanska A., Jurecka A., Zuber Z., Rozdzyńska A., Marucha J., Czartoryska B.* Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis II from 3 months of age: a 3-year follow-up // *Acta Paediatr.* 2012. Vol. 101. № 1. P. 42–47.
70. *Burton B.K., Guffon N., Roberts J., van der Ploeg A.T., Jones S.A.* Home treatment with intravenous enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II – data from the Hunter Outcome Survey // *Mol. Genet. Metab.* 2010. Vol. 101. № 2–3. P. 123–129.
71. *Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Краснов В.М., Кузенкова Л.М., Каркашадзе Г.А., Ваишакмадзе Н.Д., Подклетнова Т.В.* Опыт внедрения в российскую педиатрическую практику новой технологии лечения детей, страдающих мукополисахаридозами // *Педиатрическая фармакология.* 2011. Т. 8. № 5. С. 6–12.
72. *Guffon N., Bertrand Y., Forest I., Fouilhoux A., Froissart R.* Bone marrow transplantation in children with Hunter syndrome: outcome after 7 to 17 years // *J. Pediatr.* 2009. Vol. 154. № 5. P. 733–737.
73. *Araya K., Sakai N., Mohri I., Kagitani-Shimono K., Okinaga T., Hashii Y., Ohta H., Nakamichi I., Aozasa K., Taniike M., Ozono K.* Localized donor cells in brain of a Hunter disease patient after cord blood stem cell transplantation // *Mol. Genet. Metab.* 2009. Vol. 98. № 3. P. 255–263.
74. *Wynn R.F., Wraith J.E., Mercer J., O'Meara A., Tylee K., Thornley M., Church H.J., Bigger B.W.* Improved metabolic correction in patients with lysosomal storage disease treated with hematopoietic stem cell transplant compared with enzyme replacement therapy // *J. Pediatr.* 2009. Vol. 154. № 4. P. 609–611.
75. *Nava E., Weber P., Gautschi M., Nuoffer J.M., Grunt S.* Botulinum toxin type A for the treatment of equinus deformity in patients with mucopolysaccharidosis type II // *J. Child. Neurol.* 2012. Mar 20. [Epub ahead of print].
76. *Bonnani P., Gubernale M., Martinez F., Randazzo G., Milantoni L., Martinuzzi A., Boniver C., Vecchi M., Scarpa M.* Non-convulsive status epilepticus of frontal origin in mucopolysaccharidosis type II successfully treated with ethosuximide // *Dev. Med. Child. Neurol.* 2012. [Epub ahead of print].
77. *Tomanin R., Friso A., Alba S., Piller Puicher E., Mennuni C., La Monica N., Hortelano G., Zacchello F., Scarpa M.* Non-viral transfer approaches for the gene therapy of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) // *Acta Paediatr. Suppl.* 2002. Vol. 91. № 439. P. 100–104.
78. *Friso A., Tomanin R., Zanetti A., Mennuni C., Calvaruso F., La Monica N., Marin O., Zacchello F., Scarpa M.* Gene therapy of Hunter syndrome: evaluation of the efficiency of muscle electro gene transfer for the production and release of recombinant iduronate-2-sulfatase (IDS) // *Biochim. Biophys. Acta.* 2008. Vol. 1782. № 10. P. 574–580.
79. *Marucha J., Tylki-Szymanska A., Jakobkiewicz-Banecka J., Piotrowska E., Kloska A., Czartoryska B., Węgrzyn G.* Improvement in the range of joint motion in seven patients with mucopolysaccharidosis type II during experimental gene-expression-targeted isoflavone therapy (GET-IT) // *Am. J. Med. Genet. A.* 2011. Vol. 155A. № 9. C. 2257–2262.
80. *Студеникин В.М., Звонкова Н.Г., Кузенкова Л.М., Подклетнова Т.В., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Шелковский В.И., Турсунхужаева С.Ш., Пак Л.А.* Мукополисахаридозы (МПС) и возможности нейродиеологии // *Справочник педиатра.* 2011. № 12. С. 22–29.
81. *Anson D.S., McIntyre C., Byers S.* Therapies for neurological disease in the mucopolysaccharidoses // *Curr. Gene Ther.* 2011. Vol. 11. № 2. P. 132–143.
82. *Студеникин В.М., Звонкова Н.Г., Кузенкова Л.М., Подклетнова Т.В., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Шелковский В.И., Турсунхужаева С.Ш., Пак Л.А.* Мукополисахаридозы (МПС) и возможности нейродиеологии // *Вопросы здорового и диетического питания.* 2012. № 1. С. 12–18.
83. *Turra G.S., Schwartz I.V.* Evaluation of orofacial motricity in patients with mucopolysaccharidosis: a cross-sectional study // *J. Pediatr. (Rio J.)* 2009. Vol. 85. № 3. P. 254–260.
84. *Koura H.M., El-Katoury A., Abdallah A., El-Bassyouni N.I., Ayoub D.F., Bassiouni R.I.* Bone mineral density in Egyptian children with mucopolysaccharidoses // *Res. J. Med. Sciences.* 2009. Vol. 4. № 1. P. 100–106.
85. *Friso A., Tomanin R., Salvalaio M., Scarpa M.* Genistein reduces glycosaminoglycan levels in a mouse model of mucopolysaccharidosis type II // *Br. J. Pharmacol.* 2010. Vol. 159. № 5. P. 1082–1091.
86. *Malinowska M., Wilkinson F.L., Langford-Smith K.J., Langford-Smith A., Brown J.R., Crawford B.E., Vanier M.T., Gryniewicz G., Wynn R.F., Wraith J.E., Węgrzyn G., Bigger B.W.* Genistein improves neuropathology and corrects behaviour in a mouse model of neurodegenerative metabolic disease // *PLoS One.* 2010. Vol. 5. № 12. P. e14192.
87. *Kloska A., Jakóbinska-Banecka J., Narajczyk M., Banecka-Majkutewicz Z., Węgrzyn G.* Effects of flavonoids on glycosaminoglycan synthesis: implications for substrate reduction therapy in Sanfilippo disease and other mucopolysaccharidoses // *Metab. Brain Dis.* 2011. Vol. 26. № 1. P. 1–8.
88. *Matalon R., Matalon K.M., Bhatia G.* The mucopolysaccharidoses and the mucopolipidoses. Ch. 22 // *The Molecular and genetic basis*



Литература

of neurologic and psychiatric disease / Ed. by R.N. Rosenberg, S. DiMauro, H.L. Paulson, L. Ptáček, E.J. Nestler. 4th ed. Philadelphia – Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins/A Wolters Kluwer Business, 2008. P. 245–260.

**В.М. СТУДЕНИКИН, Т.Э. БОРОВИК, Т.В. БУШУЕВА,
С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА, В.И. ШЕЛКОВСКИЙ, Л.А. ПАК,
Н.Г. ЗВОНКОВА**
**Метаболические формулы в детской неврологии:
нейродиеетология в действии**

1. Студеникин В.М., Курбайтаева Э.М., Боровик Т.Э., Балканская С.В. Нейродиеетология – новое направление нейронауки // Вопросы детской диетологии. 2008. Т. 6. № 1. С. 40–44.
2. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. М.: Литтерра, 2011. 356 с.
3. Нейродиеетология детского возраста // Лечение заболеваний нервной системы у детей: клиническое руководство для врачей / Под ред. В.П. Зыкова. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Триада-Х, 2009. С. 363–406.
4. Лечебные продукты при метаболических заболеваниях: справочник. М.: SHS International/Nutricia Advanced Medical Nutrition, 2008. 72 с.
5. Blau N., van Spronsen F.J., Levy H.L. Phenylketonuria // Lancet. 2010. Vol. 376. № 9750. P. 1417–1427.
6. Студеникин В.М., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В. Фенилкетонурия у детей и ее лечение // Лечащий врач. 2011. № 9. С. 55–58.
7. Hunt M., Berry S., Berry H., Leslie N. Phenylketonuria and maternal phenylketonuria. Ch. 39 // Pediatric nutrition in chronic diseases and developmental disorders. Prevention, assessment, and treatment / Ed. by S.W. Ekvall, V.K. Ekvall. 2nd ed. Oxford – N.Y.: Oxford University Press, 2005. P. 271–279.
8. Нейродиеетология неонатального, грудного и раннего возраста // Неврология раннего детства: от 0 до 3 лет (коллективная монография) / Под ред. Ш.Ш. Шамансурова и В.М. Студеникина. Ташкент: O'qituvchi, 2010. С. 397–428.
9. Баранов А.А., Полякова С.И., Байдакова Г.В., Бушуева Т.В., Ваишурин Т.В., Потапов А.С., Журкова Н.В., Варичкина М.А. Наследственная тирозинемия I типа: учебное пособие. М.: ПедиатрЪ, 2012. 60 с.
10. Ashorn M., Pitkanen S., Salo M.K., Heikinheimo M. Current strategies for the treatment of hereditary tyrosinemia type I // Paediatr. Drugs. 2006. Vol. 8. № 1. P. 47–54.
11. Menkes J.H. The history of hypertyrosinemia caused by high protein diets // J. Pediatr. 2006. Vol. 148. № 2. P. 283–284.
12. Ramakrishnan S., Sulochana K.N., Lakshmi S., Selvi R., Angayarkanni N. Biochemistry of homocysteine in health and disease // Indian J. Biochem. Biophys. 2006. Vol. 43. № 5. P. 275–283.
13. Rao T.N., Radhakrishna K., Mohana Rao T.S., Guruprasad P., Ahmed K. Homocystinuria due to cystathionine beta synthase deficiency // Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol. 2008. Vol. 74. № 4. P. 375–378.
14. Sakamoto A., Sakura N. Limited effectiveness of betaine therapy for cystathionine beta-synthase deficiency // Pediatr. Int. 2003. Vol. 45. № 3. P. 333–338.
15. Scovby F., Gaustadnes M., Mudd S.H. A revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency // Mol. Genet. Metab. 2010. Vol. 99. № 1. P. 1–3.
16. Endo F. Histidinemia // Ryoikibetsu Shokogun Shirizu. 2001. Vol. 33. P. 813–815.
17. Kawai Y., Moriyama A., Asai K., Coleman-Campbell C.M., Sumi S., Morishita H., Suchi M. Molecular characterization of histidinemia: identification of four missense mutations in the histidase gene // Hum. Genet. 2005. Vol. 116. № 5. P. 340–346.
18. Levy H.L., Taylor R.G., McInnes R.R. Disorders of histidine metabolism // The metabolic bases of inherited disease / Ed. by C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle. 8th ed. N.Y.: McGraw Hill, 2001. P. 1807–1820.
19. Fenton W.A., Gravel R.A., Rosenblatt D.S. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism // The metabolic and molecular bases of inherited diseases / Ed. by C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle. 8th ed. N.Y.: McGraw-Hill, 2001. P. 2176–2193.
20. Frazier D. Methylmalonic academia and propionic academia. Ch. 42 // Pediatric Nutrition in chronic diseases and developmental disorders. Prevention, assessment, and treatment / Ed. by S.W. Ekvall, V.K. Ekvall. 2nd ed. Oxford – N.Y.: Oxford University Press, 2005. P. 298–301.
21. Frazier D. Glutaric acidemia type I and 2-ketoadipic acidemia // Pediatric nutrition in chronic diseases and developmental disorders. Prevention, assessment, and treatment / Ed. by S.W. Ekvall, V.K. Ekvall. 2nd ed. Oxford – N.Y.: Oxford University Press, 2005. P. 307–311.
22. Hedlund G.L., Longo N., Pasquali M. Glutaric acidemia type 1 // Am. J. Genet. C. Semin. Med. Genet. 2006. Vol. 142C. № 2. P. 86–94.
23. Carrascosa Romero M.C., Abad Ortiz L., Cuartero del Pozo I., Ruiz Cano R., Tébar Gil R. Vegetarian diet in glutaric aciduria type I // An. Pediatr. (Barc.). 2003. Vol. 59. № 1. P. 117–121.
24. Бушуева Т.В., Боровик Т.Э., Никитина Н.В., Тюнова Е.Ю., Захарова Е.Ю., Акоев Ю.С., Жаркова Н.В., Кондакова О.Б. Лейциноз (болезнь кленового сиропа мочи) // Вопросы детской диетологии. 2010. Т. 8. № 1. С. 60–65.
25. Barschak A.G., Marchesan C., Sitta A., Deon M., Giugliani R., Wajner M., Vargas C.R. Maple syrup urine disease in treated patients: biochemical and oxidative stress profiles // Clin. Biochem. 2008. Vol. 41. № 4–5. P. 317–324.
26. Chuang D.T., Shih V.E. Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria) // The metabolic and molecular basis of inherited disease / Ed. by C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle. 8th ed. N.Y.: McGraw-Hill, 2001. P. 1971–2005.
27. Singh R. Maple syrup urine disease. Ch. 38 // Pediatric nutrition in chronic diseases and developmental disorders. Prevention, assessment, and treatment / Ed. by S.W. Ekvall, V.K. Ekvall. 2nd ed. Oxford – N.Y.: Oxford University Press, 2005. P. 267–270.
28. Strauss K.A., Wardley B., Robinson D., Hendrickson C., Rider N.L., Puffenberger E.G., Shellmer D., Moser A.B., Morton D.H. Classical maple syrup urine disease and brain development: principles of management and formula design // Mol. Genet. Metab. 2010. Vol. 99. № 4. P. 333–345.
29. Moser H.W., Moser A.B., Hollandsworth K., Breton N.H., Raymond G.V. «Lorenzo's oil» therapy for X-linked adrenoleukodystrophy: rationale and current assessment of efficacy // J. Mol. Neurosci. 2007. Vol. 33. № 1. P. 105–113.
30. Студеникин В.М., Шелковский В.И., Балканская С.В., Горюнова А.В., Боровик Т.Э., Кондакова О.Б., Журкова Н.В., Тихомиров Е.Е., Пак Л.А. X-сцепленная аденолейкодистрофия и диета (масло Лоренцо) // Справочник педиатра. 2008. № 4. С. 22–37.



Литература

31. Deon M., Garcia M.P., Sitta A., Barschak A.G., Coelho D.M., Schimit G.O., Pigatto M., Jardim L.B., Wajner M., Giugliani R., Vargas C.R. Hexacosanoic and docosanoic acids plasma levels in patients with cerebral childhood and symptomatic X-linked adrenoleukodystrophy: Lorenzo's oil effect // *Metab. Brain. Dis.* 2008. Vol. 23. № 1. P. 43–49.
32. Lerner B.H. Complicated lessons: Lorenzo Odone and medical miracles // *Lancet.* 2009. Vol. 373. № 9667. P. 888–889.
33. Студеникин В.М., Шелковский В.И., Турсунхужаева С.Ш., Горунова А.В., Звонкова Н.Г. О нейродиетологии, нейропитании, нейронутрициологии и нейродиететике в детской неврологии и психоневрологии (часть 1) // *Справочник педиатра.* 2010. № 5. С. 33–42.
34. Студеникин В.М., Шелковский В.И., Турсунхужаева С.Ш., Горунова А.В., Звонкова Н.Г. О нейродиетологии, нейропитании, нейронутрициологии и нейродиететике в детской неврологии и психоневрологии (часть 2) // *Справочник педиатра.* 2010. № 6. С. 48–58.
2. Атопический дерматит: Рекомендации для практических врачей: Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту / Под ред. Р.М. Хаитова, А.А. Кубановой. М.: Фармарус Принт, 2002.
3. Веселова Л.В., Хамаганова И.В., Савина М.И. Лечение аллергодерматозов // *Врач.* 2007. № 2. С. 35–38.
4. Гладко В.В., Масюкова С.А., Гайворонский Д.А., Санакоева Э.Г. Новые возможности выбора поддерживающей наружной терапии при аллергодерматозах и сухой чувствительной коже // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2009. № 5. С. 30–35.
5. Емельянов А.В., Монахов К.Н. Топические кортикостероиды в терапии аллергодерматозов: значение внегеномного эффекта // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2002. № 3. С. 59–61.
6. Иванов О.Л., Львов А.Н., Миченко А.В. Атопический дерматит: современные представления // *РМЖ.* 2007. Т. 12. № 19. С. 1362–1367.
7. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / Под ред. А.А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс, 2007. 300 с.
8. Ревякина В.А. Атопический дерматит у детей: проблемы диагностики, классификации и клиники // *Materia Medica.* 2000. № 1. С. 41–49.
9. Феденко Е.С. Атопический дерматит: обоснование поэтапного подхода к терапии // *Consilium Medicum.* 2001. № 3. С. 176–184.
1. Schultz-Larsen F., Hanifin J.M. Epidemiology of atopic dermatitis // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2002. Vol. 22. № 1. P. 1–24.

О.А. КАТХАНОВА

Эффективность применения и переносимость лечебной косметики «АЙСИДА» у детей с аллергическими дерматозами

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



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

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

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

Для юридических лиц

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7723809029 КПП 772301001	Сч. №	40702810700000000536
Получатель ООО «Медфорум-Альфа»		
Банк получателя ОАО «Промсвязьбанк» Москва	БИК Сч. №	044525555 30101810400000000555

СЧЕТ № 10/П от «__» _____ 2012 г.

Заказчик:
Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакоterapia. Педиатрия»	шт.	6	200-00	1200-00
Итого:					1200-00
Без налога (НДС):					-
Всего к оплате:					1200-00

НДС не облагается.
Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия
Главный бухгалтер



Романенко А.Е.
Макарова О.М.

Для физических лиц

ИЗВЕЩЕНИЕ	Форма №ПД-4
	ООО «Медфорум-Альфа» <small>(наименование получателя платежа)</small>
	7723809029 <small>(ИНН получателя платежа)</small>
	№ 40702810700000000536 <small>(номер счета получателя платежа)</small>
	ОАО «Промсвязьбанк» Москва <small>(наименование банка и банковские реквизиты)</small>
	к/с 30101810400000000555
	БИК 044525555
	Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Педиатрия» (6 номеров) <small>(наименование платежа)</small>
	Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп.
	Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ <small>(ФИО, адрес, телефон)</small> Плательщик (подпись) _____
кассир	
ИЗВЕЩЕНИЕ	Форма №ПД-4
	ООО «Медфорум-Альфа» <small>(наименование получателя платежа)</small>
	7723809029 <small>(ИНН получателя платежа)</small>
	№ 40702810700000000536 <small>(номер счета получателя платежа)</small>
	ОАО «Промсвязьбанк» Москва <small>(наименование банка и банковские реквизиты)</small>
	к/с 30101810400000000555
	БИК 044525555
	Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Педиатрия» (6 номеров) <small>(наименование платежа)</small>
	Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп.
	Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ <small>(ФИО, адрес, телефон)</small> Плательщик (подпись) _____
Кассир	

ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

Группа компаний
«Медфорум»
работает
на фармацевтическом
рынке России
с 1997 года
и является
экспертом
в области
образовательных
программ
(конференций, лекций,
тренингов),
освещения сателлитных
симпозиумов
на конгрессах,
консалтинга
и промоакций
для врачей
основных
специализаций.

- ◆ В рамках национального проекта «Здоровье» Группой компаний «Медфорум» совместно с Министерством здравоохранения и социального развития России, ведущими медицинскими научно-исследовательскими институтами и вузами страны создан постоянно действующий оргкомитет по проведению профессиональных образовательных программ.
- ◆ К сфере реализации данного проекта относится организация профессиональных медицинских форумов с международным участием в Москве, Санкт-Петербурге и регионах России.
- ◆ Издательский дом «Медфорум» с 2005 года выпускает журналы «Вестник семейной медицины» для практикующих врачей, «Аптечный бизнес» для провизоров и фармацевтов, а также линию журналов «Эффективная фармакотерапия», которые выходят по всем направлениям медицины. В 2010 году запущен новый проект «Hi+Med. Высокие технологии в медицине».
- ◆ Солидный научный уровень изданий, актуальная тематика, доступность изложения, современная форма подачи материала помогают практикующему врачу всегда находиться на высоком профессиональном уровне.

Профессионалы выбирают высокий уровень услуг Группы компаний «МЕДФОРУМ»!

ТРИЛЕПТАЛ®

окскарбазепин



КОМБИНАЦИЯ ПРЕИМУЩЕСТВ

ТРИЛЕПТАЛ®:

препарат первого выбора
у пациентов с парциальной
эпилепсией^{1,2}

ТРИЛЕПТАЛ®:

имеет лучший клинический
профиль переносимости
в сравнении
с карбамазепином
и вальпроатом^{3,4}

ТРИЛЕПТАЛ®:

улучшает качество жизни
больных эпилепсией⁵



1. Инструкция по применению лекарственного препарата Трилептал®

2. Derambure P. et al. Oxcarbazepine (Trileptal) monotherapy in de novo and refractory adults and children: Observations from TRIADE, a national open-label study *European Journal of Neurology* 10 (Suppl.1), 125-204

3. Dam M. et al. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy, *Epilepsy Res* 1989; 3; 70-76

4. Christe W. et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy, *Epilepsy Res* 1997; 26; 451-460

5. Sachdeo RC, Gates JR, Bazil CW, Improved quality of life in patients with partial seizures after conversion to oxcarbazepine monotherapy. *Epilepsy Behav.* 2006;9(3):457-63.

Трилептал® (Trileptal®). КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Лекарственная форма. Окскарбазепин. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг, 300 мг, 600 мг. Суспензия для приема внутрь 60 мг/мл. Показания. Простые, сложные парциальные эпилептические приступы, с вторичной генерализацией или без нее у взрослых и детей в возрасте от 1 месяца и старше. Генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы у взрослых и детей в возрасте от 2 лет и старше. Способ применения и дозы. Взрослым назначают в дозе 600-2400 мг в сутки. Детям в возрасте 1 месяц и старше назначают в дозе 8-60 мг/кг массы тела в сутки. Кратность приема – 2 раза в сутки. Пациентам с нарушениями функции почек требуется коррекция режима дозирования. Противопоказания. Повышенная чувствительность к окскарбазепину или любым другим компонентам препарата. Предосторожности. Соблюдать осторожность при повышенной чувствительности к карбамазепину (включая гиперчувствительность с полиорганными нарушениями). Риск развития анафилактических реакций и ангионевротического отека, тяжелых дерматологических реакций. Риск развития гипонатриемии (особенно у пациентов с нарушениями функции почек, ассоциированными со снижением уровня натрия в сыворотке крови, или при одновременной терапии натрий-снижающими препаратами; соблюдать осторожность у больных с сердечной недостаточностью, в том числе с вторичной; в случае задержки жидкости или при ухудшении симптомов сердечной недостаточности следует определять концентрацию натрия в сыворотке). Соблюдать осторожность при гепатите. Соблюдать осторожность при суицидальных попытках или намерениях. Отменять препарат следует постепенно. Соблюдать осторожность при комбинации с алкоголем. Соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и управлении механизмами. При необходимости назначения препарата при беременности следует тщательно сопоставить ожидаемую пользу терапии и потенциальный риск для плода. При применении Трилептала во время беременности необходимо контролировать клинический эффект препарата и определять концентрацию в плазме моногидроксипроизводного окскарбазепина (активного метаболита).

Не следует применять препарат в период кормления грудью. Взаимодействия. Фелодипин, пероральные контрацептивы, противоэпилептические средства (в т.ч. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин), иммунодепрессанты (в т.ч. циклоспорин). Побочное действие. Очень часто: сонливость, головная боль, головокружение, диплопия, тошнота, рвота, повышенная утомляемость. Часто: бессимптомная гипонатриемия, спутанность сознания, депрессия, апатия, агитация, эмоциональная лабильность, атаксия, тремор, нистагм, нарушения внимания, амнезия, «затуманивание» зрения, нарушения зрения, вертиго, диарея, запор, боли в животе, сыпь, алопеция, акне, астеня. У детей в возрасте до 4 лет часто отмечались заторможенность, снижение аппетита, раздражительность, повышение концентрации мочевой кислоты в крови. Иногда – лейкопения, крапивница, повышение активности ферментов печени, повышение концентрации щелочной фосфатазы в крови. Очень редко: угнетение костномозгового кроветворения, агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, нейтропения, тромбоцитопения, реакции повышенной чувствительности (включая гиперчувствительность с полиорганными нарушениями), анафилактические реакции, гипонатриемия, сопровождающаяся клиническими симптомами, дефицит фолиевой кислоты, гипотиреозидизм, аритмия, АВ-блокада, артериальная гипертензия, панкреатит и/или повышение уровня липазы и/или амилазы, гепатит, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), мультиформная эритема, системная красная волчанка. Формы выпуска. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг, 300 мг, 600 мг, по 10, 20, 30 или 50 шт. в упаковке. Суспензия для приема внутрь 60 мг/мл во флаконе темного стекла 100 или 250 мл с пробкой, снабженной стопором, в комплекте с дозаторным шприцом и нажимающимся переходником для флакона. Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производятся Новартис Фарма АГ, произведено Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария, а также Новартис Фарма АГ, Швейцария, произведено Новартис Фарма С.п.А., Италия. Суспензия для приема внутрь производится Новартис Фарма АГ, Швейцария, произведено Новартис Фарма С.А.С., Франция. П №015745/01 от 18.06.2009, П №015199/01 от 18.06.2009

ООО «Новартис Фарма»

115035, Москва, ул.Садовническая, д.82, стр.2.

Тел.:(7 495) 967 1270, факс: (7 495) 967 1268

www.novartis.ru

 NOVARTIS