

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

2011

педиатрия

БОЛЕЗНИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

С П Е Ц Ы П У С К

Выбор Минирин[®]
таблетки подъязычные

НОВЫЙ
Минирин[®]
десмопрессин
ТАБЛЕТКИ ПОДЪЯЗЫЧНЫЕ **60/120** мкг

Мгновенный ответ мокрым ночам

- ◆ **Уменьшенная дозировка**
более высокая биодоступность
- ◆ **Уверенность в результате**
новая, более эффективная форма оригинального препарата Минирин
- ◆ **Комфортный прием**
легко растворяется в полости рта
- ◆ **Приверженность лечению**
соответствует ожиданиям пациентов, особенно детей



FERRING
PHARMACEUTICALS

ООО "Ферринг Фармасетикалз"
Россия, 115054 Москва,
Космодамианская наб., 52, стр. 4

Телефон: +7 (495) 287 03 43
Факс: +7 (495) 287 03 42
www.ferring.ru



Эффективная
фармакотерапия. Педиатрия.
Спецвыпуск
«Болезни нервной системы».
Декабрь. 2011

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

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

Научный редактор номера
В.П. ЗЫКОВ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ
Н.А. ГЕППЕ
О.В. ЗАЙЦЕВА
И.Н. ЗАХАРОВА
Е.П. КАРПОВА
В.А. РЕВЯКИНА

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА
Шеф-редактор
О. ПАРПАРА

Медицинский редактор
Л. ГОЛОВИНА
Журналист
А. ЛОЗОВСКАЯ

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

Валерий ЗЫКОВ:
«Отсутствие доказательной базы лечения является ведущей
проблемой детской неврологии» 2

Нарушения психомоторного развития

В.П. ЗЫКОВ, Т.З. АХМАДОВ, С.И. НЕСТЕРОВА, Д.Л. САФОНОВ
Диагностика и лечение двигательных расстройств у детей раннего возраста 6

Черепно-мозговая травма

В.Н. ШАДРИН, В.П. ЗЫКОВ, Н.Н. САЗОНОВА, П.А. ВЛАСОВ
Диагностика и лечение ушибов мозга тяжелой степени у детей
в остром периоде черепно-мозговой травмы 12

Редкие болезни

С.В. МИХАЙЛОВА, Е.Ю. ЗАХАРОВА, Е.Б. ГУБИНА, Д.А. САВВИН,
Е.С. ИЛЬИНА, С.В. ПИЛИЯ, Н.Л. ПЕЧАТНИКОВА, А.А. БОЛОГОВ
Болезнь Ниманна – Пика тип С:
молекулярные механизмы патогенеза и подходы к лечению 16

Лечение эпилепсии

В.М. СТУДЕНИКИН, С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА,
Л.А. ПАК, В.И. ШЕЛКОВСКИЙ
Левокарнитин (Элькар®) в эпилептологии и нейропедиатрии 22

В.М. СТУДЕНИКИН, С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА,
Л.А. ПАК, В.И. ШЕЛКОВСКИЙ
Роль и место нейропротекции в лечении эпилепсии 26

Терапия рассеянного склероза

В.М. СТУДЕНИКИН, Л.М. КУЗЕНКОВА, Л.А. ПАК, В.И. ШЕЛКОВСКИЙ
Человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения в лечении
рассеянного склероза у детей: практическая неврология и доказательная
медицина 30

Сомнологические расстройства

И.Б. КОМАРОВА, В.П. ЗЫКОВ
Фармакотерапия нарушений сна у детей 35

Нейродиетология

В.М. СТУДЕНИКИН, С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА,
В.И. ШЕЛКОВСКИЙ, Л.А. ПАК
Основы нейродиетологии для нейропедиатрии 40

Медицинский форум

X Российский конгресс
«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»
Энурез: новые достижения в исследовании проблемы 50

Литература 57



Валерий ЗЫКОВ: «Отсутствие доказательной базы лечения является ведущей проблемой детской неврологии»



По статистике, порядка 50% случаев детской инвалидности связаны с заболеваниями нервной системы, большинство из которых могут проявляться уже в грудном возрасте. Бесспорно, использование своевременных терапевтических подходов способствует положительному исходу ряда заболеваний или их стойкой ремиссии. О том, насколько принципы доказательной медицины помогают поставить грамотный дифференцированный диагноз, назначить адекватную терапию и оценить эффективность оказанной помощи маленьким пациентам, – в беседе нашего корреспондента с заведующим кафедрой неврологии детского возраста РМАПО, доктором медицинских наук, профессором Валерием Петровичем ЗЫКОВЫМ.



Актуальное интервью

– Каковы особенности развития детской неврологии на современном этапе?

– Детская неврология, как любая наука, развивается на основе фундаментальных медицинских исследований. Сегодня детская неврология тесно связана с такими направлениями, как общая неврология, генетика, неонатология, педиатрия, взаимодействию по определенным проблемам с психиатрией. Если же говорить об особенностях ее современного развития, то здесь актуален вопрос внедрения принципов доказательной медицины, которые включают в себя не только диагностическую, но и терапевтическую доказательность, то есть оценку состояния пациента до и после лечения. Это можно делать с помощью системы шкал, разработанных для разных заболеваний, в которых каждому симптому соответствует определенный балл. Отсутствие доказательной базы проводимого лечения сейчас является одной из ведущих проблем детской неврологии. Необходимо внедрять единые шкалы в практическое здравоохранение.

– В чем заключается их значимость?

– Возьмем, к примеру, такое хроническое заболевание, как детский церебральный паралич (ДЦП). Проблема детского церебрального паралича многогранна, причинами могут выступать внутриутробная инфекция, гипоксическо-ишемическая энцефалопатия, перинатальные инсульты, аномалии развития мозга – недоразвитие лобных, теменных долей. Например, есть формы ДЦП, когда все конечности поражены (парез, тетрапарез, тетраплегия), а есть такие, когда отмечается только повышенный тонус в ногах (спастическая диплегия, или болезнь Литтла). Ортопедия, массаж, использование ботулотоксина помогают нормализовать тонус, вернуть

пациента к нормальной жизнедеятельности. Объемы оказания восстановительных мероприятий зависят от тяжести заболевания и реабилитационного потенциала. С помощью шкал можно более точно выявить группы пациентов с высоким, средним и низким потенциалом. А это, в свою очередь, позволяет направить усилия врачей лечебной гимнастики, кинезотерапевтов, логопедов, да и современные технологии туда, где можно добиться высоких результатов. Это уже и экономически оправданная эффективность распределения потоков больных для нейрореабилитации. Но для этого врачу на приеме нужно затратить больше времени на осмотр больного, чтобы сделать по шкалам входной диагноз, – не 15–20 минут, как определено сейчас, а 30–40 минут. Следующим этапом будет лечение, назначенное в зависимости от степени тяжести болезни, с обязательной последующей оценкой восстановительного процесса – по каким параметрам произошло улучшение, на какой уровень вышел ребенок после проведенной терапии и т.д. Вопрос внедрения метода шкал и временных затрат, безусловно, лежит в ведении организаторов здравоохранения.

– Ваша кафедра в своей научно-исследовательской деятельности апробировала данный метод?

– Да, мы работаем с ним. Например, применяем шкалы для оценки тиков. Кстати, наша кафедра – единственная в России, которая стала заниматься такими направлениями, как детские инсульты, тики и синдром Туретта. Тики являются актуальной проблемой, их распространенность у детей в РФ составляет 6%. Заболеванию сопутствуют когнитивные нарушения, двигательные стереотипии, тревожные и обсессивные расстройства. Причины генетические, тип наследования доминантный или полудоминантный, выделены гены, которые связаны

Вопрос внедрения метода шкал, безусловно, является компетенцией организаторов здравоохранения. Мы апробируем шкалы, но нам необходима помощь практикующих врачей. Безусловно, это для них дополнительная нагрузка: нужен постоянный контроль и оценка симптомов, но результат того стоит.

с дофаминовыми рецепторами D2, D4. Если родители страдают тиками, то заболевание часто передается детям. Мы детализировали классификацию тиков, сопоставив ее с классификацией ВОЗ, что позволяет унифицировать их диагностику в практическом здравоохранении. Мы выделили инфантильную форму синдрома Туретта. У трети больных синдромом Туретта без обсессивно-компульсивных расстройств в резидуальной стадии наблюдается доброкачественное течение, что можно рассматривать как возрастзависимую инфантильную форму заболевания. Мы можем ощутимо помочь в тех случаях, когда тики не переходят в генерализованные формы гиперкинезов с обсессиями и компульсиями. Для локальных тиков прогноз в 90% случаев благоприятный. Мы также исследуем новые подходы к лечению тиков, новые лекарственные средства. Совсем недавно закончили исследование применения отечественного препарата Пантокальцин в терапии хронических тиков у детей. Результаты показали его достоверную эффективность и переносимость.

– В чем причина ишемических инсультов у детей и как часто встречается данная патология?

– Согласно нашим данным, распространенность составляет 8 случаев



Здравоохранение сегодня

на 100 тысяч детского населения. Это в 130 раз реже, чем у взрослых, у которых инсульт приобрел характер эпидемии. К основным факторам риска развития ишемического инсульта у ребенка относятся врожденное заболевание крови – тромбофилия, васкулопатии, гипергомоцистеинемия. При нарушении обмена гомоцистеина этот метаболит начинает повреждать сосудистую стенку и тромбоциты, что может привести к тромбозу. Это может не проявляться до той поры, пока ишемическую атаку не спровоцируют инфекция, травма или стресс. Безусловно, инсульт – междисциплинарная проблема, в этом направлении мы тесно сотрудничаем с генетиками и гематологами. Считается, что у матери во время беременности риск тромбоза возрастает, что может привести к перинатальному инсульту.

– **Последствия врожденного инсульта, по-видимому, можно за-**

метить на самых ранних сроках жизни младенца.

– Они проявляются уже с первых месяцев жизни. И здесь применение шкал, календарного метода оценки развития помогает оценить задержку развития по степеням, которые позволяют педиатру своевременно направить ребенка на обследование в стационар. У некоторых детей после перенесенного инсульта отмечается гемипарез. Ряд авторов 40% случаев ДЦП связывают с перинатальными инсультами. Вопрос разработки российских стандартов терапии ишемических инсультов и вторичной профилактики у детей по-прежнему остается актуальным.

– **В рамках проводимой реформы здравоохранения предполагается переход на мировые стандарты регистрации новорожденных с 22 недель беременности.**

– Но для этого, прежде всего, необходимо иметь ту медицинскую оснащенность, диагностическую и реабилитационную, которая представлена в зарубежных неонатальных центрах, где проводят даже внутриутробную МРТ плода. В первую очередь нужно создать мощную диагностическую базу, чтобы определять болезни плода. Если у плода такой тяжелый порок развития, как голопроэнцефалия, уже в 12–14 недель видно, что мозга нет, какой смысл выхаживать плод? С переходом на новые стандарты внедрение принципов антенатальной неврологии будет приобретать еще большее значение. В этом смысле доказательная медицина. Использование Глобальной шкалы моторных функций имеет огромное значение для дефиниции диагноза ДЦП. Вроде бы один и тот же диагноз – инсульт. Но есть инсульт, когда половина мозга поражена, а есть лакунарный инсульт, когда у ребенка восстанавливаются двигательные функции. При синдроме Туретта у детей может быть доброкачественный исход, а может случиться так, что болезнь останется на всю жизнь. Мы, работники научного звена, апробируем шкалы, но нам необходима помощь практикующих врачей. Безусловно, это для них дополнительная нагрузка: нужен постоянный контроль и оценка симптомов, но результат того стоит. Необходимо, чтобы значимость вопроса была оценена организаторами здравоохранения. Наверное, мы не очень активно работаем в этом направлении. Здесь велико значение профессиональных сообществ, когда создается рабочая группа и активно работает над какой-то темой, составляет и выносит на обсуждение необходимые документы, которые затем принимаются. Надеюсь, что в недалеком будущем мы сможем решить эту задачу. 🌸

Беседовала С. Евстафьева

Справка

Кафедра неврологии детского возраста РМАПО Росздрава организована в 1965 г. До 1974 г. кафедру возглавляла профессор М.Б. Цукер – автор первых в России монографий по детской неврологии и классификации нейроинфекционных поражений нервной системы у детей. С 1974 по 1999 г. заведующим кафедрой был профессор Е.С. Бондаренко. С 1999 г. кафедрой заведует профессор В.П. Зыков.

Научные направления деятельности кафедры включают в себя как последипломное обучение врачей – проведение в рамках специальности «неврология» циклов усовершенствования, сертификации, профессиональной переподготовки специалистов; выездных циклов во все регионы России; клиническую ординатуру, аспирантуру, разработку методических и нормативных документов, научную работу – тики и синдром Туретта, эпилепсия, перинатальные поражения нервной системы, вегетативные расстройства у детей, лазеротерапия при заболеваниях нервной системы в детском возрасте (патент России «Лазеротерапия тиков у детей»), так и лечебно-консультативную деятельность. Клинической базой кафедры являются Тушинская детская больница (главный врач – О.Е. Колесникова), психоневрологическое отделение (зав. отделением – И.Л. Степанищев) и Детская клиническая больница № 9 (главный врач – П.П. Продеус), психоневрологическое отделение (зав. отделением – Т.В. Швабрина).



Социальные проекты

В детской психоневрологической больнице Москвы открылся «Уникальный детский киноклуб»

В преддверии Всемирного дня ребенка в Детской психоневрологической больнице № 18 г. Москвы открылся «Уникальный детский киноклуб» (Unique Cinema club). Это первый творческий проект, разработанный специально для детей с эпилептическим синдромом, который реализуется Московской международной киношколой при поддержке компании UCB Pharma. Его главная цель – пробудить в больных детях желание действовать, изменяя себя и жизнь вокруг.

Эпилепсия считается одним из основных заболеваний педиатрической психоневрологии – у 70% пациентов болезнь начинается в детском и подростковом возрасте. При этом большинство детей, страдающих эпилепсией, могут жить практически без приступов и посещать обычные детские сады и школы, конечно, если они получают надлежащее лечение. Нет необходимости ограничивать их в дополнительных занятиях иностранным языком, музыкой и др. Наоборот, детям с эпилептическим синдромом это даже полезно, поскольку в большинстве случаев приступы возникают в период пассивного расслабленного состояния, сонливости, а умственная деятельность способствует снижению эпилептической активности.

«Уникальный детский киноклуб» предоставил детям реальную возможность проявить творческие навыки, освоить новые виды деятельности и поучаствовать в настоящих киносъёмках. Ребята с помощью специалистов подготовили концертную программу, в которую вошли танцевальные и вокальные номера, созданные по мотивам известных кинофильмов. Дети приняли участие в конкурсе рисунков, ознакомились с основами актерского мастерства

и внесли свой вклад в работу киногоруппы, снимающей фильм о проекте. Концерт стал ярким памятным событием для всех пациентов больницы. Ребята, которые по состоянию здоровья не смогли выйти на сцену, участвовали в подготовке концертной программы и с интересом наблюдали за концертом из зрительного зала. А маленькие актеры не только реализовали свои творческие способности, но и поняли, как это важно – поддерживать тех, кто рядом, и дарить им положительные эмоции.

В рамках проекта для маленьких пациентов больницы была создана кинотека с лучшими детскими фильмами, входящими в сокровищницу мирового кинематографа. «Художественный вкус необходимо воспитывать у ребенка с самого раннего возраста, – отметил представитель Московской международной киношколы Даниил САКСОНОВ. – В настоящее время, когда наблюдается дефицит качественной видеопродукции для детей, особенно важно знакомить ребят с лучшими образцами классического киноискусства. Они обладают не только большой эстетической ценностью, но и несут в себе огромный заряд добра, помогая сформировать у ребенка базовые нравственные ценности».

После концерта прошел киносеанс, в ходе которого ребята посмотрели кинофильм «Август Раш» режиссера Кирстен Шеридан, вышедший на экраны в 2007 г. В основе кинокартины лежит история мальчика из детского дома, который мечтает отыскать своих родителей. Студенты Московской международной киношколы провели интерактивно-образовательную лекцию и познакомили детей и их родителей с историей создания фильма.

«Арт-терапия является одним из важных инструментов реабилитации детей с различными неврологическими нарушениями, – комментирует главный врач ДПБ № 18, д.м.н., профессор Татьяна Тимофеевна БАТЫШЕВА. – Она помогает ребенку мобилизовать все резервы организма и стимулирует его познавательную деятельность, способствуя выработке позитивного взгляда на мир. Кроме того, прикосновение к искусству дает возможность детям испытывать яркие положительные эмоции, которые, как известно, обладают терапевтическим эффектом. Мы сегодня видели, как искренне улыбались наши маленькие пациенты, и вместе с родителями от всего сердца радовались за ребят».

Источник: агентство PR-Premier



¹ ГОУ ДПО
«РМАПО»
Росздрава, Москва

² Чеченский
государственный
университет,
Грозный

³ Центр китайской
медицины, Москва

Диагностика и лечение двигательных расстройств у детей раннего возраста

Д.м.н., проф. В.П. ЗЫКОВ¹, к.м.н., проф. Т.З. АХМАДОВ²,
к.м.н. С.И. НЕСТЕРОВА³, к.м.н. Д.Л. САФОНОВ¹

В статье приведены современные взгляды на проблему двигательных нарушений у детей раннего возраста. В клинической диагностике большая роль отводится анализу неонатальных факторов риска и психомоторного развития ребенка. Рекомендуются использовать календарный метод оценки развития детей грудного возраста, фрагменты метода Прехтла, нейровизуализацию, включающую нейросонографию (НСГ), компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), зрительные вызванные потенциалы для подтверждения церебральных зрительных нарушений. Целесообразно начинать кинезотерапию и физиотерапию уже в первые месяцы жизни ребенка с двигательными нарушениями.

тонического и лабиринтно-тонического рефлекса к 1-му месяцу жизни у доношенного ребенка.

Тяжесть двигательных нарушений связана с длительностью воздействия повреждающего фактора на онтогенез двигательной коры: слои и борозды образуются на 25–30-й неделе гестации, 6-слойная архитектура моторной коры формируется к 30–32-й неделе, извилины долей мозга образуются к 39–40 неделям антенатального периода, а дополнительные безымянные извилины – к 12 месяцам жизни ребенка. Повреждение мозга, особенно в пределах моторных зон коры мозга, в период до 30–32-й недели может катастрофически повлиять на постнатальный онтогенез моторных функций нервной системы.

Процесс аксогенитного ветвления активно протекает в первые 2–3 месяца жизни и является основой образования функциональных систем мозга. Миелинизация пирамидных и парамидных трактов происходит к 4–6-му месяцу постнатального развития и соответствует срокам клинической манифестации спастического синдрома (первое полугодие жизни). У недоношенных детей 28–32-й недели гестации центральный парез характеризуется сменой гипотонического синдро-

Двигательные расстройства (ДР) проявляются умеренными и тяжелыми нарушениями мышечного тонуса, формирования позы, объема движений и моторных навыков [1].

Клиническая диагностика двигательных нарушений у детей раннего возраста связана с определенными трудностями, причины которых заключаются в следующем:

- отсроченная манифестация клинического фенотипа синдрома двигательных расстройств;
- высокая частота перинатальных инсультов, которые не проявляются в неонатальный период (клинически «немой» инсульт), – до 40% случаев;

- 50–70% диагностируемых ДР формируются в антенатальном периоде онтогенеза нервной системы.

Клиническая картина ДР включает следующие нарушения, на которые следует обращать внимание при осмотре ребенка.

Основные критерии:

- ограничение объема движений конечностей;
- нарушения мышечного тонуса;
- изменения рефлекторной сферы.

Дополнительные критерии:

- нарушения саккадических движений глаз и фиксации взора;
- задержка психомоторного развития;
- отсутствие редукции врожденного симметричного шейно-



Таблица 1. Этиология двигательных нарушений у детей раннего возраста

Статические ДР	Прогрессирующие ДР
Гипоксическо-ишемическая энцефалопатия средне-тяжелой степени	Органические ацидурии
Перивентрикулярные геморрагии новорожденных	Митохондриальные болезни
Перинатальные инсульты	Лейкодистрофии
Дисгенезии мозга	Некротическая энцефалопатия
Родовая травма	Туберозный склероз
Последствия врожденных внутриутробных инфекций	Внутриутробные инфекции (текущие)

ма на спастический к 2–6 месяцам постнатальной жизни.

Ранним клиническим симптомом врожденных и приобретенных повреждений мозга является нарушение психомоторного развития, задержка редукции врожденных рефлексов [2]. По нашим наблюдениям, в норме у доношенных детей симметричный шейно-тонический рефлекс (СШТР) и лабиринтно-тонический рефлекс (ЛТР) к первому месяцу жизни исчезают.

Выделяют следующие анамнестические неонатальные факторы риска развития энцефалопатии и двигательных нарушений [3, 4, 5, 6].

1. Оценка по шкале Апгар у ребенка на 5-й минуте жизни < 5 баллов.
2. Проведение искусственной вентиляции легких у новорожденного более двух суток.
3. Показатели pO_2 пуповинной крови < 60 мм рт. ст., $pH < 7,2$.
4. Режимы избыточной гипероксигенации и гипоксии.
5. Состояние после неонатального шока, коматозного состояния.
6. Неонатальные судороги.
7. Антифосфолипидный синдром беременных.
8. Мужской пол.
9. Низкая степень доношенности и низкий вес.
10. Повреждения мозга, установленные в неонатальном периоде: гидроцефалия, менингит.
11. Преждевременный разрыв плодного пузыря.

Этиология двигательных нарушений у детей представлена в таблице 1 [7, 8, 9, 10]. Если в антенатальном периоде ведущую роль играют дисгенезии мозга, внутриутробные инфекции, инсульты, то в неонатальном периоде – гипоксическо-ишемические

энцефалопатии (ГИЭ), перивентрикулярные кровоизлияния, артериальные и венозные инсульты. При прогрессировании у ребенка ДР (нарастание спастических нарушений, появление дистоний, гиперкинезов) необходимо провести диагностику нейрометаболических заболеваний нервной системы.

Двигательные нарушения могут быть представлены следующими синдромами:

- **гипотонический синдром** чаще встречается у недоношенных, при мультинфарктном поражении головного мозга. Трансформируется в спастический синдром к 3–6 месяцам; другой вариант трансформации – в атонически-астатический синдром (симметричное ограничение объема движений во всех конечностях, низкий мышечный тонус, низкие рефлексы, минимальные моторные навыки, сочетание с тяжелой формой нарушения психомоторного развития);
- **спастическая диплегия**: снижение объема движений, мышечной силы в нижних конечностях, повышение мышечного тонуса, гиперрефлексия, клонус стоп, контрактуры, синкинезии, часто сочетается с дистонией;
- **спастическая гемиплегия** характеризуется односторонним поражением конечностей, могут развиваться трофические нарушения, что приводит к уменьшению длины конечностей;
- **тетрапарез, тетраплегия**: нарушения движений в руках и ногах с тонусными расстройствами по спастическому, гипотоническому и сочетанному типу;
- **дистонический синдром**: повышение тонуса связано с изменением положения тела

(в основном с горизонтального на вертикальное), что обусловлено паттерном нередуцированных шейных и лабиринтных тонических рефлексов; сочетается с проявлением спастического синдрома;

- **гиперкинетический синдром**: атетоз и дистонии, которые дебютируют в 3–5 месяцев. Отсроченная клиническая манифестация этих синдромов обусловлена сроками миелинизации стриарной системы к первому полугодю жизни. У больных синдромом «двойной атетоз» с врожденной гипоплазией базальных ганглиев гиперкинезы дебютируют на первом месяце жизни;
- **восковая ригидность**: мышечный тонус повышен по пластическому типу, активные движения медленные, при пассивных дви-

В терапии двигательных расстройств и нарушений ПМР наиболее часто используются физические факторы и медикаментозные методы лечения. Среди физических методов хорошо зарекомендовали себя кинезотерапия, методика Войта, Бобат-терапия, терапия вызванных движений в паретичных и здоровых конечностях. Терапия вызванных движений предполагает ежедневное, в течение 6 часов, воспроизведение движений в паретичных конечностях у больных с гемипарезом, курс лечения составляет 21 день.



Таблица 2. Календарь психомоторного развития

Возраст (мес.) / окружность головы (см) / вес (кг) / время бодрствования (ч)	Безусловные рефлексы	Цепные симметричные рефлексы	Моторные навыки	Психическое развитие
1 / 36–37 / 3–4 / 7,5–8,5	Рефлекс Моро, рефлекс Робинзона, автоматическая ходьба, СШТР, ЛТР	Выпрямляющий рефлекс на голову, опора на ноги, разгибание головы	Попытки фиксации взгляда в центре поля зрения, содружественные движения глаз	Реагирует на звук, улыбается, следит за предметом
3 / 40–41 / 5 / 9	Рефлекс Моро, рефлекс Робинзона, автоматическая ходьба	Опора на предплечье, выпрямляющая реакция на голову	Держит голову, поднимает голову из положения лежа	Гулит, смеется, тянется к предметам
6 / 43–44 / 7,5 / 10		Туловищная реакция, повороты тела	Сидит, тянется к предметам и тащит их в рот	Лепечет, локализует звуки
9 / 45–46 / 9 / 11			Повороты со спины на живот, самостоятельно стоит	Машет ручкой
12 / 46–48 / 10 / 11		Туловищный рефлекс	Самостоятельно ходит, бросает предметы	Понимает отдельные слова, копирует действия

жениях сопротивление равномерное, возврат во флексорную позу замедленный, наблюдаются застывания в неестественной позе. Встречается у больных с тяжелой формой ГИЭ и при декортикации;

- **опистотонус:** повышение мышечного тонуса по спастическому типу, проявляющееся в резком разгибании спины и шеи;
- **синдром «гибкого ребенка» («вялого ребенка»)** встречается при гипоксической энцефаломиелопатии, спинальной амиотрофии I типа, врожденной миопатии, спинальной натальной травме, нейрометаболических заболеваниях. Ноги полностью разведены, руки разогнуты, отсутствует флексорная реакция на тракцию за руки.

Доброкачественные моторные феномены у детей грудного возраста: гестационная умерен-

ная гипотония у недоношенных, тонус нормализуется к 4–6 месяцам, дистоническая реакция стоп на опору при вертикализации ребенка, флексорный гипертонус в сгибателях локтевых и коленных суставов до 3–4 месяцев у доношенных, при возбуждении и плаче наблюдается тремор рук, головы, подбородка.

Диагностика психомоторных нарушений

Нарушение психомоторного развития проявляется задержкой редукции безусловных рефлексов и замедленным формированием условных рефлексов.

Нарушается формирование корковых функций: отмечается отсутствие исследовательского интереса к игрушкам, к окружающим, бедность эмоций, отсутствует предметно-манипуляционная деятельность, наблюдается задержка формирования импрессивной и экспрессивной речи, игровой деятельности. Задержка моторного развития тесно связана с психическими навыками.

Оценку психомоторного развития (ПМР) предлагается проводить по календарю критических сроков в 1, 3, 6, 9 и 12-й месяцы (табл. 2). Календарный метод заключается в определении соответствия хронологического возраста ребенка возрастному стандарту психомоторных навыков. В приведенном календаре представлена хронология редукции шейных

и лабиринтных тонических рефлексов и динамика цепных установочных рефлексов на голову и туловище, отражены наиболее важные этапы двигательного и психического развития. Повреждение 3–5 слоев двигательной коры нарушает постнатальный онтогенез, нередуцируемые врожденные рефлексы, препятствует становлению цепных рефлексов, что, в свою очередь, тормозит развитие психомоторных навыков. В возрасте 4 недель у грудного ребенка цепная реакция разгибания головы при опоре является важным индикатором реализации программы вертикализации. В 1-м столбце таблицы 2 помещены нормативы окружности головы, веса ребенка и времени бодрствования в течение суток, что помогает врачу правильно оценить возрастные показатели и своевременно провести скрининг у маловесных детей с микроцефалией на наличие хромосомных и генетических синдромов, а также подумать об исключении нейрометаболических заболеваний – аминокислотопатии, органические ацидурии, митохондриальные и пероксисомные болезни.

При отклонении хронологического возраста от календарного не более 3 месяцев диагностируется легкая степень нарушений ПМР или задержка ПМР («темповая» задержка). Задержка отдельных моторных навыков наблюдается при рахите, у детей, перенесших

Нейровизуализация – нейросонография (НСГ) – определяет перивентрикулярную лейкомаляцию (ПВЛ), субкортикальный некроз, спинномозговую грыжу.

Компьютерная томография, магнитно-резонансная томография необходимы для диагностики аномалий развития лобных, височных долей, мозжечка, мозолистого тела, ликворной системы.



соматические заболевания. Исходом такой формы ПМР, как правило, является полное восстановление моторных и психических функций, если отсутствуют признаки повреждения мозга по данным нейровизуализации. В то же время наличие у доношенного трехмесячного ребенка психомоторного статуса, соответствующего 4 неделям развития, может быть тревожным симптомом отклонений в ПМР. Отставание в развитии на 3–6 месяцев признается как нарушение ПМР средней степени, что определяет тактику детального обследования с целью поиска причины заболевания. Средняя

степень ПМР встречается у больных неонатальной гипоксической-ишемической энцефалопатией (НГИЭ) с лейкомаляцией, перивентрикулярным кровоизлиянием (ПВК) II степени, у детей, перенесших менингит, при эпилепсии, генных синдромах, дисгенезии мозга. Тяжелая степень нарушения ПМР – отставание в развитии ребенка более 6 месяцев – сочетается с пороками мозга: аплазией лобных долей, мозжечка, ГИЭ и ПВК III степени, нарушениями обмена аминокислот и органических кислот, некротической энцефалопатией, лейкодистрофией, туберозным склерозом, хромо-

сомными и генными синдромами, внутриутробными энцефалитами, врожденным гипотиреозом.

В странах Западной Европы для оценки спонтанной двигательной активности ребенка грудного возраста применяется метод Прехтла [12]. Наблюдение за ребенком проводят в течение 30–60 минут (в том числе с помощью видеозаписи), затем заполняется таблица различных видов движений с оценкой в баллах. Показательным является нормальный тип двигательной активности в 3–5 месяцев, который назван «суетливостью» (fidgety) и представляет собой множественные быстрые движения шеи, го-

Таблица 3. Методы обследования детей с ДР и нарушением ПМР

Вид нарушений	Инструментальные методы обследования: нейросонография (НСГ) компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)	Лабораторные и офтальмоскопические методы обследования
Тетрапарез Атонически-астатический синдром	Мультикистозная энцефалопатия (характерна для недоношенных) НСГ, КТ, МРТ: сливные очаги повреждения в обоих полушариях мозга	
Спастическая диплегия	Перивентрикулярная лейкомаляция (характерна для недоношенных) НСГ: гипозохогенные очаги в белом веществе вокруг желудочков. КТ: очаги пониженной плотности в перивентрикулярной области. МРТ: гипотензивные очаги в режиме T1	
Тетрапарез Центральные зрительные нарушения	Селективный некроз, субкортикальный ламинарный некроз МРТ: мелкоточечные очаги повреждения, гипертензивный слой параллельно коре мозга	
Ригидный синдром Дистонический опистотонус	Статус «мраморатус», повреждение базальных ганглиев КТ: очаги пониженной плотности. МРТ: гипотензивные очаги в T1 режиме в хвостатом ядре, чечевицеобразном ядре, таламусе	
Гипотонический синдром Опистотонус Бульбарный синдром	Поражения мозжечка и ствола мозга КТ: очаги пониженной плотности в полушариях мозжечка. МРТ: гипотензивные очаги в мозжечке и стволе в T1 режиме, гипертензивные – в T2 режиме	
Синдром «вялого ребенка»	Миелопатия МРТ: в T1 и T2 режимах в шейном, грудном, поясничном отделах очаги пониженной интенсивности. ЭМГ: фасцикуляции, ритм «частокола», снижение амплитуды мышечных разрядов	
Нарушения зрения церебральные	Зрительные вызванные потенциалы – удлинение латентности P100 в 1,5–2 раза, отсутствие P200, снижение амплитуды P100 при сочетании с атрофией зрительного нерва КТ, МРТ: перивентрикулярные лейкомаляции, очаги повреждения в затылочных долях	Офтальмоскопия: признаки нормального глазного дна
Спастическая гемиплегия	НСГ, КТ, МРТ: унилатеральная порэнцефалия, шизэнцефалия, ишемический инфаркт в бассейне средней мозговой артерии	
Двигательные расстройства прогрессирующие	Гидроцефалия окклюзионная Вентрикуломегалия боковых желудочков и III желудочка, деформация и смещение дна III желудочка вниз, ишемические признаки в веществе мозга вокруг желудочков МРТ: признаки лейкодистрофии, нарастание атрофии структур мозга	Офтальмоскопия: признаки застойных явлений на глазном дне
Доброкачественные двигательные феномены	В пределах нормы	
Нарушение психомоторного развития	НСГ, КТ, МРТ: возможны все перечисленные выше патологические изменения	Атрофия зрительного нерва



Таблица 4. Лечение двигательных нарушений у детей раннего возраста

Вид нарушений	Перечень препаратов и методик лечения	Курс лечения
<i>Двигательные нарушения</i>		
Центральные парезы с 2–3 месяцев	Кинезотерапия, методика Войта, Бобат-терапия [17] Гопантенвая кислота 125 мг в сутки в 2 приема [18]	20–21 день 3 курса в год 1–3 месяца
Спастические формы парезов	После 12 мес. баклофен 0,5–1 мг/кг, мидокалм 5 мг/кг в сутки [19] Ботулинотерапия с двух лет [19]	3–6 месяцев 1 раз в 6 месяцев
Гиперкинезы, тремор, атетоз, дистония	Гопантенвая кислота 125 мг в сутки в 2 приема [18] Клоназепам 0,025–0,05 мг/кг/сут в 3 приема Дифенин 2–5 мг/кг в 3 приема	3–6 месяцев
<i>Задержка психомоторного развития</i>	Гопантенвая кислота 125 мг в сутки в 2 приема Пиритинол 10 мг/кг ежедневно [7] Кортексин 0,5 мг/кг в/м [20]	30–60 дней 60 дней

ловы, плеча, туловища, бедра, пальцев кисти, стопы, особое внимание уделяется контакту «рука – лицо», «рука – рука», «нога – нога». Судорожно-синхронные движения рук и ног в 2–4 месяца отражают ранние проявления тетрапареза. Значительное обеднение спонтанных движений рук и ног на одной стороне в 2–3 месяца жизни может в последующем проявиться спастическим гемипарезом. Маркерами спастических и дискинетических форм ДЦП в 3–5 месяцев является отсутствие подъема ног в положении лежа на спине, отсутствие суетливых движений (fidgety).

К нейрофизиологическим методам диагностики психомоторных нарушений относятся следующие (табл. 3) [13, 14, 15, 16]:

- электроэнцефалография (ЭЭГ) с топографическим картированием позволяет проследить формирование возрастных ЭЭГ-ритмов. С двух месяцев в норме появляется «сонные веретена», исчезает дельта-активность;
- слуховые вызванные потенциалы (СВП) необходимы для определения слуха у ребенка на основе анализа проведения звукового сигнала от периферии до коры височной доли;
- зрительные вызванные потенци-

алы (ЗВП) помогают оценить состояние зрительного анализатора от зрительного нерва до коры; электромиография и электронейромиография позволяют обнаружить снижение скорости проведения по нервам верхних конечностей (в норме до шестимесячного возраста скорость на руках выше, чем на ногах), снижение амплитуды осцилляций у больных атоническим синдромом и грубой спастикой.

Нейровизуализация – нейросонография (НСГ) – определяет перивентрикулярную лейкомаляцию (ПВЛ), субкортикальный некроз,

Таблица 5. Реабилитационные мероприятия при ДР и нарушениях ПМР

Методика	Продолжительность	Условия проведения, кратность
Классический и точечный массажи	20 минут	При спастических парезах – расслабляющий: сочетание приемов поглаживания, разминания и вибрации
Зрительная стимуляция	3–5 минут	Каждые 40 минут бодрствования включают источник света (фонарик) на 2–3 сек со словами «Это свет», затем выключают. Сеанс проводят в темной комнате, до 10–15 включений. При появлении зрительного сосредоточения процедура усложняется – фонарик перемещают в горизонтальной, затем в вертикальной плоскостях, используют яркие игрушки
Слуховая стимуляция	3–5 минут	Звук создается ударами различных предметов (колокольчик, погремушка). Длительность и кратность увеличивается аналогично зрительной стимуляции
Имитация ползания	20–30 минут	4–5 раз в день создавать движения конечностей – имитировать ползание до появления соответствующих навыков
Логопедические занятия с 6 месяцев	10–15 минут До 30 минут	№ 20–30 с обучением родителей
Тепловые процедуры	45–60 минут	Горячие укутывания спастичных мышц многослойной шерстяной тканью № 15
Водные процедуры Бассейн, ванны	15–40 минут	№ 15–20
Костюмы «Адель» (с 1,5 лет)	Начинать с 15 минут До 40 минут к концу курса	№ 30 до 2–3 курсов в год
Методы традиционной китайской медицины (с 12 месяцев) – скальптерапия, массаж туйна, ароматерапия, цигунтерапия	От 30 до 60 минут	№ 21–30 до 3 курсов в год



спинномозговую грыжу. Компьютерная томография, магнитно-резонансная томография необходимы для диагностики аномалий развития лобных, височных долей, мозжечка, мозолистого тела, ликворной системы.

Лабораторная диагностика проводится больным с нарушением психомоторного развития (отставание от календаря на 3 и более месяца):

- аминокислотный тест: на гипераланинемию, гистидинемию, фенилкетонурию, гомоцистинурию, глицинемию и др.;
- анализы на внутриутробные инфекции, тиреоидные гормоны, мукополисахаридозы;
- показаниями на цитогенетическое исследование являются дисморфии (3–5), отставание психомоторного развития неясной этиологии, микроцефалия при отсутствии перинатального поражения, повторные мертворождения или смерти новорожденных в семье обследуемого.

Терапия двигательных расстройств и нарушений психомоторного развития

В терапии двигательных расстройств и нарушений ПМР наиболее часто используются физические факторы и медикаментозные методы лечения. Из медикаментозных средств используются: при центральных парезах – гопантеновая кислота 125 мг в сутки в 2 приема; при спастических формах парезов у детей с 12 месяцев – баклофен 0,5–1 мг/кг, мидакалм 5 мг/кг в сутки, с двух лет – ботулинотерапия; при задержке психомоторного развития – гопантеновая кислота 125 мг в сутки в 2 приема, пиритинол 10 мг/кг ежедневно [7], кортексин 0,5 мг/кг в/м (табл. 4).

При наличии ригидности и спастичности назначают тепловые процедуры.

В восстановительном периоде проводятся реабилитационные мероприятия, необходимо обучить родителей основным из них (укладки, занятия на мяче, подго-

товка к массажу). В последующем укладки и занятия на мяче необходимо сочетать с проведением массажа, гимнастикой и физиотерапией, стимуляцией зрительного и слухового анализатора (табл. 5) [22, 23, 24]. Проводится логопедическая диагностика кинестетических функций языкоглоточной мускулатуры с 6 месяцев и занятия по развитию речи.

Среди физических методов хорошо зарекомендовали себя кинезотерапия, методика Войта, Бобат-терапия, терапия вызванных движений в паретичных и здоровых конечностях. Терапия вызванных движений предполагает ежедневное, в течение 6 часов, воспроизведение движений в паретичных конечностях у больных с гемипарезом, курс лечения составляет 21 день [21].

Кроме этого, рекомендованы массаж, лечебная гимнастика, лазеротерапия (пунктурная методика при плексопатиях). ❁

Литература
→ С. 57



Союз педиатров России

XVI КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

II ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР I ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ

24 – 27 февраля 2012 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли, 4-й подъезд

Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает Вас принять участие в работе **XVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»**, **II Форума детских медицинских сестер и I Евразийского форума по редким болезням**. Программа Конгресса включает вопросы реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» в педиатрии, организации медицинской помощи детям, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины, детской хирургии и другие актуальные проблемы.

В рамках послевузовского профессионального образования педиатров будут проведены Школы специалистов (повышения квалификации) с выдачей сертификатов.

На церемонии Торжественного открытия Конгресса — 24 февраля 2012 года в 18:00 в Зале Церковных Соборов Храма Христа Спасителя (г. Москва, ул. Волхонка, 15) — будут подведены итоги:

- **конкурса «Детский врач года»** (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям);
- **конкурса «Детская медицинская сестра года»** (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям).

На церемонии закрытия Конгресса — 27 февраля 2012 года в зале «Амфитеатр» Центра международной торговли (г. Москва, Краснопресненская набережная, д. 12) — будут подведены итоги:

- **конкурса научных работ молодых ученых.**

Заявки на доклады и симпозиумы, тезисы для публикации принимаются до 16 декабря 2011 г., заявки на участие в Конкурсах «Детский врач года» и «Детская медицинская сестра года» — до 16 декабря 2011 г., регистрация участников школ — до 31 января 2012 г., работы на Конкурсе научных работ молодых ученых — до 20 января 2012 г.

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе, Форумах и выставках, Школах специалистов и публикации тезисов можно получить по телефонам в Москве: 8 (499) 134-13-08, 134-30-83, 783-27-93; 8 (495) 967-15-66, 681-76-65 и на веб-сайтах: www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru

Адрес оргкомитета Конгресса: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, Научный центр здоровья детей РАМН, e-mail: orgkomitet@nczd.ru

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА «ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2012»

25 – 27 февраля 2012 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли, 4-й подъезд

Параллельно с XVI Конгрессом педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», II Форумом детских медицинских сестер и I Евразийским форумом по редким болезням пройдет **19-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка – 2012»**, на стендах которой будут представлены свыше 100 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 30 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 8000 человек.

Основные разделы выставки:

- | | |
|--|---|
| • Лекарственные средства | • Витамины |
| • Медицинское оборудование | • Гомеопатические средства |
| • Медтехника | • Детское питание |
| • Лабораторное оборудование и приборы | • Средства по уходу за детьми |
| • Медицинские инструменты | • Средства гигиены для женщин |
| • Медицинская мебель и оборудование для оснащения родильных домов, | • Контрацептивы |
| детских больниц, поликлиник, гинекологических кабинетов | • Специализированные издания и литература |

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе и выставке можно получить по телефонам:

8 (495) 631-14-12, 681-76-65

e-mail: zmir@sumail.ru



Диагностика и лечение ушибов мозга тяжелой степени у детей в остром периоде черепно-мозговой травмы

К.м.н. В.Н. ШАДРИН, д.м.н., проф. В.П. ЗЫКОВ,
Н.Н. САЗОНОВА, П.А. ВЛАСОВ

В статье представлен современный взгляд на проблему диагностики и лечения детей в остром периоде ушиба мозга тяжелой степени тяжести. Подчеркивается актуальность своевременного обследования детей с черепно-мозговой травмой с помощью методов нейровизуализации (нейросонография, компьютерная томография головного мозга, дуплексное ультразвуковое сканирование, МРТ-ангиография). Показаны возможности патогенетической терапии, направленной на компенсацию нарушений ликвородинамики, микроциркуляции, восстановление антиоксидантного статуса, с использованием препарата Актовегин.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) (S.06 по МКБ-10) – это повреждение мягких тканей головы, черепа и/или головного мозга, этиологическим фактором которого является травма. ЧМТ относится к одному из наиболее частых и тяжелых видов травматизма и достигает, по некоторым данным, 350 случаев на 100 тысяч детского населения в год. Наиболее тяжелые ЧМТ (ушиб-размозжение головного мозга, внутричерепные гематомы, вдавленные переломы) требуют своевременной диагностики и срочного оперативного лечения. Основными причинами тяжелых ЧМТ являются дорожно-транспортные происшествия (среды подростков распространена мотоциклетная травма), спортивный травматизм, жестокое обращение с детьми.

ЧМТ у детей раннего возраста в силу незавершенного онтогенеза мозга имеет свои особенности: несоответствие тяжести структурных нарушений головного мозга степени угнетения сознания, высокая вероятность переломов костей свода черепа (80%) [1, 2] с разрывом сосудов оболочек головного мозга, формированием внутричерепных гематом [3–8], цереброваскулярных осложнений (травматических артериальных и венозных инфарктов, кровоизлияний).

Классификация ЧМТ

Все ЧМТ разделяют на закрытые, открытые и проникающие травмы [7]. Открытые ЧМТ характеризуются нарушением целостности мягких тканей головы, апоневроза, костей черепа и головного мозга. Они могут быть непроникающими

(с повреждением костей черепа, но сохранением твердой мозговой оболочки) и проникающими (с повреждением костей и твердой оболочки мозга). К закрытой ЧМТ относят переломы костей свода черепа без повреждения мягких тканей и апоневроза. Различают первичные повреждения, наблюдающиеся непосредственно в области травмы, и вторичные, являющиеся осложнением ЧМТ (гематомы, отек мозга, инсульт).

По степени тяжести ЧМТ подразделяют на травмы легкой степени (сотрясение головного мозга и ушиб мозга легкой степени), средней степени (ушиб мозга средней степени) и тяжелой степени (ушиб мозга тяжелой степени, внутричерепные гематомы, диффузное аксональное повреждение мозга). С учетом особенностей клинической картины ЧМТ у детей [2, 3], к ЧМТ легкой степени относят только сотрясение головного мозга, а к ЧМТ средней степени тяжести – ушиб мозга легкой и средней степени тяжести, а также эпидурально-поднадкостничную гематому без сдавления мозга и поднадкостничную гигрому.

В течении ЧМТ выделяют 3 периода: острый, промежуточный и отдаленный. Учитываются пренормальная неврологическая симптоматика, сопутствующие соматические заболевания и возраст детей. Острый период у детей коро-



че, чем у взрослых, и в зависимости от клинической формы длится от 2 до 10 недель (при легкой ЧМТ – 1–2 недели, при ЧМТ средней степени тяжести – 2–3 недели, при тяжелой ЧМТ – 6–8 недель), при диффузном аксональном повреждении – 8–10 недель. Промежуточный период у детей, наоборот, продолжительнее, чем у взрослых (при легкой ЧМТ – до 6 месяцев, при тяжелой – до 2 лет). Отдаленный период у детей с ЧМТ, независимо от клинической формы, длится от 1,5 до 2 лет; при тяжелой ЧМТ и прогредиентном течении не ограничен.

Оценивая тяжесть больного в остром периоде ЧМТ, следует учитывать состояние сознания, жизненно важных функций и выраженность очаговых неврологических симптомов [7]. Для оценки глубины и длительности потери сознания и сопутствующих симптомов в баллах используется модифицированная шкала комы Глазго [9] (табл. 1).

Классификация нарушений сознания при ЧМТ основывается на качественной оценке степени угнетения сознания [7]. Существуют следующие градации состояния сознания: ясное, умеренное оглушение, глубокое оглушение, умеренная кома, глубокая кома, запредельная кома. Наряду с этим выделяют 5 градаций состояния больных с ЧМТ: удовлетворительное, средней тяжести, тяжелое, крайне тяжелое, терминальное. Для удовлетворительного состояния типично наличие ясного сознания, отсутствие неврологической симптоматики. Для средней степени тяжести характерно наличие ясного сознания или умеренного оглушения, очаговых симптомов (полушарных, краниобазальных) и отсутствие нарушения витальных функций. Критериями тяжелого состояния являются глубокое оглушение, или сопор, нарушение витальных функций, наличие очаговых (стволовых, полушарных или краниобазальных) симптомов. Крайне тяжелое состояние характеризуется умеренной или глубокой комой, резко выраженными нарушениями витальных функций по нескольким параметрам, функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, наличием очаговых сим-

птомов – стволовых (анизокория, дивергенция глазных яблок по вертикали, горизонтали, парез взора) и полушарных (парезы, параличи). Критериями терминального состояния являются запредельная кома, критические нарушения витальных функций, наличие очаговых симптомов (стволовые – мидриаз, отсутствие корнеальных и зрачковых рефлексов, атония, арефлексия), при этом полушарные симптомы обычно оттеняются обще мозговыми и стволовыми. Функции сердечно-сосудистой и дыхательной системы декомпенсированы.

Клинические формы ЧМТ

Клиническими формами ЧМТ являются сотрясение головного мозга, ушиб мозга легкой, средней и тяжелой степени, сдавление мозга (внутричерепные гематомы – эпидуральная, субдуральная, внутримозговая), диффузное аксональное повреждение мозга.

Ушиб головного мозга тяжелой степени (S06.2–S06.3, S02.0–S02.1) [7, 9] наблюдается в 10–15% всех

случаев ЧМТ. Нарушение сознания отмечается от нескольких часов до нескольких недель. Клиническую картину составляют стойкие стволовые, полушарные симптомы, угнетение сознания до степени комы. Среди стволовых расстройств можно выделить мидриаз, угнетение зрачковых и корнеальных рефлексов, плавающие движения глазных яблок, симптом Гертвига – Мажанди, расходящееся или сходящееся косоглазие по горизонтали, нистагм, проявление бульбарного или псевдобульбарного синдрома, лабильность мышечного тонуса, иногда горметония, децеребрационная ригидность. Кроме того, отмечаются полушарные симптомы (парезы или параличи, парциальные судорожные приступы), расстройства витальных функций (артериальная гипотензия или гипертензия, брадикардия или тахикардия, нередко нарушения сердечного ритма и ритма дыхания). Выявляется примесь крови в цереброспинальной жидкости при сочетании ушиба мозга и

Таблица 1. Модифицированная шкала комы Глазго (для детей)*

Критерии	Баллы
Открытие глаз:	
– спонтанно	4
– как реакция на речь	3
– как реакция на боль	2
– отсутствие реакции	1
Речевая реакция:	
– пациент ориентирован, отвечает быстро и правильно	5
– на вопрос отвечает отдельными словами	4
– издает звуки в ответ на вопрос	3
– издает крик	2
– отсутствие реакции	1
Моторный ответ:	
– выполнение команд	5
– целенаправленное движение в ответ на боль	4
– сгибание в ответ на боль	3
– разгибание в ответ на боль	2
– отсутствие движений	1
Нормальная шкала по возрасту:	
– до 6 месяцев	9
– от 6 до 12 месяцев	11
– 1–2 года	12
– от 2 до 5 лет	13
– более 5 лет	14

* Адаптировано по [9].

недидактика



субарахноидального кровоизлияния. Характерны остаточные явления после выхода из комы – нарушение высших психических функций, ретроградная и антеградная амнезия, двигательные расстройства, эпилептические приступы [10].

К тяжелой ЧМТ относится диффузное аксональное повреждение головного мозга, при котором наблюдается структурное разобщение полушарий большого мозга и подкорково-стволовых структур. Клинически проявляется длительным коматозным состоянием, нарушением функции ствола мозга, тяжелым расстройством витальных функций. Исход часто в хроническое вегетативное состояние, которое может длиться до нескольких месяцев или лет.

Сдавление головного мозга протекает с компрессией и дислокацией мозга, которое вызвано внутримозговыми гематомами (эпидуральными, субдуральными, внутримозговыми), вдавленными переломами костей черепа, ушибами мозга, субдуральными гематомами. Для внутримозговых гематом характерно прогрессирующее течение, альтернирующий синдром (мидриаз на стороне гематомы и гемипарез на противоположной), нарастание общемозговых, очаговых и стволовых симптомов [7, 9]. Эпидуральная гематома располагается между внутренней поверхностью костей черепа и твердой мозговой оболочкой. Возникает вследствие повреждения средней менингеальной артерии и ее ветвей. Для диагностики обязательна краниография черепа, нейровизуализация. Субдуральная гематома располагается под твердой мозговой оболочкой головного мозга как на конвекситальной поверхности над двумя или тремя долями, так и над полушарием большого мозга. При внутримозговой гематоме кровь проникает в паренхиму мозга из-за разрыва артериол и венул в результате распространения энергии удара.

Методы обследования

Офтальмоскопия позволяет определить кровоизлияние в глазное

дно у детей грудного возраста при сочетанном субарахноидальном кровоизлиянии. Отек диска зрительного нерва определяется на стороне гематомы. При ушибе головного мозга тяжелой степени у всех больных необходимо проводить рентгенографию черепа в двух проекциях с целью диагностики переломов костей свода черепа. Нейросонография у детей раннего возраста при наличии большого родничка дает возможность выявить гиперэхогенные очаги с четкими контурами гематом [14].

Компьютерная томография (КТ) головного мозга позволяет диагностировать повреждения костей и паренхимы мозга, обнаружить контузионные очаги пониженной плотности, локализующиеся в корково-подкорковых областях, внутримозговых кровоизлияниях [5, 8]. При ушибах мозга тяжелой степени на КТ в 1/3 случаев могут выявляться зоны неоднородного повышения плотности, которые постепенно регрессируют через 2–3 недели. На КТ эпидуральная гематома имеет признаки двояковыпуклой зоны повышенной плотности, примыкающей к своду черепа, локализация ограничена в пределах 1–2 долей. Субдуральная гематома диагностируется по серповидному образованию повышенной плотности в случае острой ситуации и пониженной плотности – при хронической гематоме, локализуется над двумя-тремя долями мозга или над всем полушарием большого мозга, часто сочетается с дислокацией мозговых структур, деформацией желудочков мозга и опоясывающей цистерны. Внутримозговые гематомы образуются в результате разрыва артериол или венул, на КТ определяются в виде округлых зон повышенной плотности с очерченными краями. При отеке и набухании мозга обнаруживается сужение боковых и III желудочков, субарахноидального пространства.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в режиме трактографии является стандартом диагностики аксонального повреждения. Для исключения травматической артериальной диссекции необхо-

димо проведение МРТ в режиме ангиографии. Ультразвуковое доплерографическое исследование позволяет выявить спазм сосудов головного мозга, признаком которого является увеличение линейной скорости кровотока средней мозговой артерии до 300 см в секунду. При судорогах рекомендуется провести электроэнцефалографию, позволяющую уточнить топографию эпилептической активности. Срок выполнения повторной компьютерной томографии зависит от нарушений, выявленных при первичном обследовании больного. При изолированных ушибах тяжелой степени повторное исследование проводится через 30–40 дней.

Лечение

Терапия ушиба головного мозга тяжелой степени представлена в таблице 2 [4, 7, 9, 11–13].

Наиболее часто при ЧМТ среди прочих лекарственных средств используется Актовегин – препарат, обладающий комплексным нейропротективным действием (антигипоксантным и антиоксидантным). Механизм действия Актовегина – многокомпонентный. Актовегин повышает инсулинзависимый, а также не зависящий от инсулина транспорт глюкозы внутрь клетки. Препарат способствует поглощению и утилизации кислорода, улучшая кислородный метаболизм и повышая энергетический обмен клеток. Улучшение кислородного метаболизма проявляется повышением концентрации непосредственных доноров свободной энергии, таких как АТФ, АДФ, креатинфосфат и аминокислоты – глютаминовая, аспарагиновая и гамма-аминомасляная (ГАМК). В результате улучшается функциональное состояние клеток нервной ткани и значительно повышаются их шансы на выживание в условиях недостаточного кровоснабжения. Применение Актовегина в дозах до 8 мг/кг является безопасным у детей и стабилизирует состояние больных с ушибом мозга тяжелой степени.

Лечение гематом обычно хирургическое. Консервативное лечение



Таблица 2. Лечение детей с ушибом головного мозга тяжелой степени тяжести в остром периоде ЧМТ

Состояние	Лечение	Продолжительность лечения
Угнетение сердечно-дыхательной деятельности	ИВЛ, мониторинг ЧСС, артериального давления	До компенсации нарушений
Гемодинамические нарушения	Полиглюкин (10–15 мл/кг в сутки внутривенно для восстановления объема циркулирующей крови) Реополиглюкин (10–15 мл/кг в сутки внутривенно) Свежзамороженная плазма (по показаниям; 10–15 мл/кг внутривенно) Хлорид натрия (0,9% – 10–15 мл/кг внутривенно) Глюкоза (10% – 10–15 мл/кг внутривенно) Дексаметазон (1,5 мг/кг 2–3 раза в сутки внутривенно)	До компенсации нарушений
Гипертензионный синдром	Лазикс (2–4 мг/кг внутривенно) Маннитол (15–20% раствор по 1,5–2 мг/кг внутривенно)	1–3 дня
Окислительный стресс, ишемия мозга	Актовегин (4–8 мг/кг внутривенно)	14 дней
Судороги	Диазепам (0,25–0,4 мг/кг внутривенно) Депакин (15–20 мг/кг внутривенно) Фенитоин (20 мг/кг внутривенно)	До устранения судорог
Субарахноидальное кровоизлияние	Гемостатическая терапия: Этамзилат (12,5% раствор – 2–4 мл внутривенно) Викасол (1% раствор – 1 мл внутримышечно) Аскорбиновая кислота (5% раствор внутривенно)	5–10 суток
Наличие раны	Оперативное лечение (по показаниям) – первичная обработка раны, удаление эпидуральной и субдуральной гематомы; при переломах костей свода черепа – костно-пластическая операция	
Внутричерепная гипертензия	Декомпрессия	

возможно при небольших хронических субдуральных гематомах без смещения мозговых структур. При диагностике травматического ишемического инсульта возможно использование рекомендаций Британского общества педиатров (2006).

Прогноз

Прогноз при ЧМТ зависит от локализации и размеров контузионного очага, внутричерепной гипертензии, отека мозга, симптомов дислокации, гидроцефалии, судорог, вторичной ишемии мозга. Оценивается состояние больных спустя 3, 6, 12 месяцев после травмы. Используется шкала исходов Глазго, при которой спустя год после ЧМТ выделяют группы: полное выздоровление, умеренная инвалидизация, тяжелая инвалидизация, вегетативное состояние, смерть. После ушиба головного мозга тяжелой степени у детей нередко развиваются паркинсонизм, посттравматическая энцефалопатия, поздняя посттравматическая эпилепсия, гидроцефалия, пора-

жение отдельных черепных нервов [15]. Больные после тяжелой ЧМТ подлежат диспансерному наблю-

дению на протяжении 2 лет, а при наличии остаточных явлений – 3 года. ❀

Литература
→ С. 57–58

NB

Актовегин – универсальный противоишемический препарат с комплексным антиоксидантным, антигипоксическим и нейрометаболическим действием

Актовегин (активное вещество: компоненты крови – депротенинизированный гемодериват крови телят) показан к применению в качестве поддерживающей терапии нарушений церебрального метаболизма и кровообращения (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма). Препарат положительно влияет на транспорт и утилизацию глюкозы, стимулирует потребление кислорода. Это приводит к стабилизации плазматических мембран клеток при ишемии и снижению образования лактатов (антигипоксический эффект препарата). Помимо антиишемического эффекта Актовегин оказывает комплексное метаболическое действие, связанное с входящими в его состав микроэлеменами (в виде хелатных комплексов), аминокислотами, нуклеозидами и т.д. Актовегин улучшает работу внутриклеточных ферментных систем, усиливает синтетические процессы. В результате улучшается регенерация тканей, ускоряются процессы дифференцировки клеток и репарации повреждений, нормализуются функции тканей и органов.

Эффективность препарата в лечении целого ряда заболеваний (ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, хронические энцефалопатии различного генеза, неврологические осложнения сахарного диабета, периферические артериальные и венозные нарушения кровообращения и их последствия) подтверждена многочисленными клиническими исследованиями.



¹ ФГУ «Российская детская клиническая больница», Москва

² Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

³ Областная детская клиническая больница имени Красного креста, Курган

Болезнь Ниманна – Пика тип С: молекулярные механизмы патогенеза и подходы к лечению

Д.м.н. С.В. МИХАЙЛОВА¹, к.м.н. Е.Ю. ЗАХАРОВА², Е.Б. ГУБИНА³,
Д.А. САВВИН¹, к.м.н. Е.С. ИЛЬИНА¹, С.В. ПИЛИЯ¹,
Н.Л. ПЕЧАТНИКОВА¹, к.м.н. А.А. БОЛОГОВ¹

Болезнь Ниманна – Пика тип С – наследственное прогрессирующее заболевание нервной системы из группы лизосомных болезней накопления, возникающее в результате нарушения внутриклеточного распределения липидов. Клиническая картина болезни многообразна и проявляется в виде прогрессирующих неврологических расстройств, нередко в сочетании с поражением внутренних органов. В статье обсуждаются новые взгляды на патогенез заболевания и современные подходы к терапии. Авторами приведены клинические примеры и первый опыт лечения данного заболевания в России.

Болезнь Ниманна – Пика тип С (НПС) – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание из группы лизосомных болезней накопления (ЛБН), характеризующееся выраженным клиническим полиморфизмом и прогрессирующими неврологическими нарушениями. В отличие от других ЛБН, которые в основном связаны с нарушением активности фермента, при НПС нарушена функция белков, которые участвуют в распределении молекул холестерина внутри клетки [1]. НПС – мультисистемное заболевание, поражающее нервную систему, печень, селезенку и легкие. В настоящее время уже созданы подходы к лечению этого заболевания и разрабатываются новые методы терапии, основанные на современных данных о патогенезе НПС.

Этиология и клинические проявления

НПС – редкое наследственное заболевание. По разным данным, частота

НПС составляет 1:120000–1:150000 живых новорожденных. В 95% случаев НПС связана с мутациями гена NPC1 (локус 18q11–q12). Около 5% случаев обусловлены мутациями гена NPC2 (локус 14q24) [2].

В зависимости от возраста появления первых клинических симптомов НПС условно подразделяют на несколько форм: неонатальная (до 3 месяцев), ранняя инфантильная (младше 2 лет), поздняя младенческая (с 2 до 6 лет), юношеская форма (с 6 до 15 лет), взрослая форма (старше 15 лет). Клинические симптомы включают различные прогрессирующие неврологические нарушения и гепатолиенальный синдром. Обычно начальными неврологическими симптомами являются неуклюжесть и прогрессирующие мозжечковые нарушения (атаксия, дисметрия), в последующем присоединяются вертикальный надъядерный офтальмопарез, пирамидные нарушения, эпилептические приступы, катаплексия, дистония

и прогрессирующие когнитивные расстройства [3–6].

При поздней младенческой форме первыми клиническими симптомами являются прогрессирующие мозжечковые расстройства, когнитивные нарушения. Важный симптом болезни – развитие вертикального супрануклеарного офтальмопареза, который часто остается незамеченным на ранних стадиях болезни. Изначально возникает замедление движения глазных яблок по вертикали, постепенно прогрессирующее до полного ограничения вертикального, а иногда и горизонтального взгляда. Часто в данном возрастном периоде развиваются эпилептические приступы и эпизоды геластической катаплексии. Нередко выявляют дистонию, дисфагию и дизартрию [2, 7, 8]. Перечисленные симптомы наблюдаются при манифестации заболевания как в юношеском, так и во взрослом возрасте. Однако в большинстве случаев первыми и долгое время ведущими симптомами у таких пациентов являются психиатрические нарушения (расстройства поведения, шизофреноподобный синдром, маниакально-депрессивные психозы, зрительные галлюцинации, аутистические расстройства и другие), ухудшение школьной успеваемости, а также прогрессирующая деменция [9, 10].

Лабораторная диагностика

Основным методом лабораторной диагностики НПС является нагрузочный тест с филипином: при



окрашивании культуры клеток фибробластов наблюдаются интенсивные флуоресцирующие области, сконцентрированные вокруг ядра клетки, которые соответствуют накоплению неэтерифицированного холестерина. Это исследование проводят только в небольшом числе зарубежных лабораторий.

Дополнительными биохимическими маркерами могут быть: снижение активности сфингомиелиназы в лейкоцитах крови (20–30% от нормы), повышение активности маркерного фермента лизосом – хитотриозидазы в плазме крови. ДНК-диагностика является наиболее предпочтительным методом верификации диагноза. Описано несколько относительно распространенных мутаций в гене NPC1, которые локализованы в 20–22 экзонах гена NPC1, но в большинстве случаев требуется полное секвенирование генов NPC1 и NPC2 для выявления мутаций [11]. Информативность такого тестирования составляет около 94%.

Перспективным методом биохимической диагностики является определение производных холестерина. В ряде работ было показано, что в клетках и плазме крови пациентов с НПС происходит накопление холестан-3,5,6-триола и 7-кетостерола [12]. При этом у пациентов с другими нейродегенеративными заболеваниями и ЛБН уровень этих соединений в крови не повышен [13]. Данный показатель коррелирует с возрастом начала заболевания и тяжестью клинических проявлений. Также на животных моделях НПС было показано, что концентрация этих соединений снижается на фоне лечения. Концентрацию холестан-3,5,6-триола и 7-кетостерола можно определить с помощью метода газовой хроматографии масс-спектрометрии (ГХ-МС) или высокоэффективной жидкостной хроматографии тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС). Последний метод является более предпочтительным, поскольку позволяет определять эти соединения в небольшом количестве биологического материала, длительная пробоподготовка, как при ГХ-МС, не требуется. Возможно, что уже

в ближайшее время данный методический подход будет применяться на первом этапе диагностики этого редкого заболевания.

Патогенез болезни

Молекулярные механизмы развития НПС пока еще полностью не расшифрованы. В отличие от других ЛБН, при НПС накапливаются метаболиты липидов различных классов – холестерин, сфингомиелин, гликофинголипиды, сфингозин. Другой отличительной чертой НПС является нарушение эндоцитоза и внутрилизосомного метаболизма Ca^{2+} [14, 15].

За последние 20 лет было предложено несколько теорий, объясняющих патогенез этого заболевания, в каждой из которых ключевая роль отведена определенному метаболиту – неэтерифицированному холестерину, сфингомиелину, сфингозину.

Холестерин

Холестерин является одним из важнейших компонентов клеточной мембраны млекопитающих. Его уникальные физико-химические свойства позволяют стабилизировать мембрану клетки, придавая ей определенную «жесткость». Холестерин также является предшественником стероидных гормонов, оксистеролов, витамина D и участвует в регулировании многочисленных процессов в клетке. Около 80% холестерина синтезируется в клетках, 20% поступает с пищей. Холестерин в крови образует комплексы с особыми белками-транспортёрами – аполипопротеинами. Эти комплексы называют липопротеидами и в зависимости от размеров и физико-химических свойств их разделяют на несколько групп.

В центральной нервной системе единственным источником холестерина является его синтез, поскольку липопротеиды низкой плотности не могут проникать через гематоэнцефалический барьер. Свободный холестерин синтезируется в клетках глии и, соединяясь с аполипопротеином E, проникает в нейроны [16]. Гены NPC1 и NPC2 кодируют белки, отвечающие за транспорт холестерина и липидов внутри клетки.

NPC1 относится к семейству генов, кодирующих мембранно-связанные стеролчувствительные белки. Белок NPC2 – внутрилизосомный переносчик/транспортёр холестерина. В периферических тканях после освобождения липопротеида в поздних эндосомах/лизосомах эфиры холестерина гидролизуются при участии лизосомной кислой липазы. Затем свободный холестерин переносится на белок NPC2 и далее на белок NPC1. После этого свободный холестерин отщепляется от белка NPC1, переносится на мембрану поздней эндосомы/лизосомы и может спонтанно проникать в цитозоль клетки, после чего транспортируется в различные части клетки специальными цитоплазматическими переносчиками (рис.).

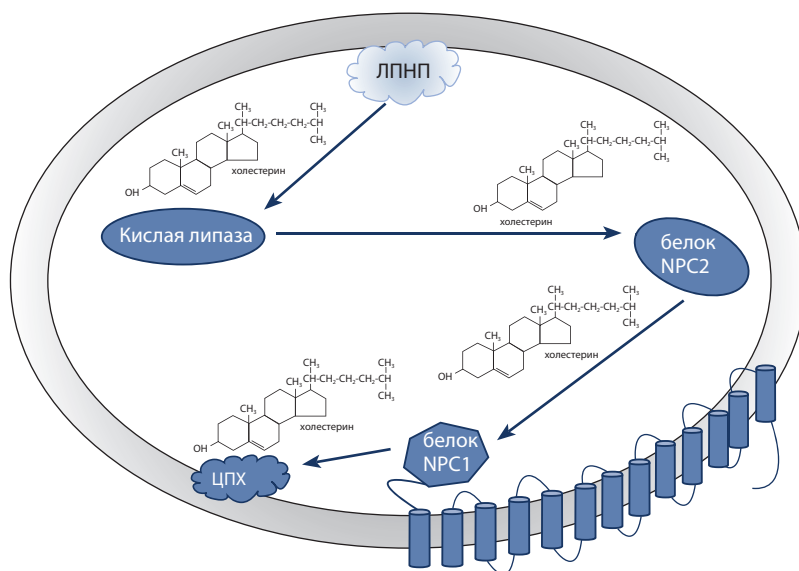
Гликофинголипиды

В клетках нервной системы при НПС основным накапливаемым материалом является не только холестерин, но и разнообразные гликофинголипиды: глюкозилцерамид, сфингозин, лактоцерамид и ганглиозиды GM2 и GM3 [17]. Предполагается, что к их накоплению приводят нарушения везикулярного транспорта или вторичные нарушения процессов расщепления гликофинголипидов. Так, в ряде работ было показано, что накопление сфингомиелина связано со снижением активности сфингомиелиназы в результате нарушения ее посттрансляционных модификаций, которые вызваны накоплением холестерина.

Подходы к лечению

Первоначально казалось, что подход к лечению НПС очень прост: снизить уровень холестерина и таким образом остановить прогрессирование заболевания. Эта уверенность подкреплялась тем, что существует большое разнообразие высокоэффективных лекарственных препаратов, снижающих холестерин. В 1993 г. было показано, что применение подобных препаратов приводит к снижению уровня холестерина в печени и сыворотке крови пациентов с НПС, но, к сожалению, не оказывает никакого влияния на неврологическую симптоматику

неврология



ЛПНП – липопротеиды низкой плотности;
ЦПХ – цитозольный переносчик холестерина.

Рис. Модель переноса холестерина в поздней эндосоме/лизосоме

[20]. В дальнейших исследованиях были предприняты попытки снизить уровень других токсичных метаболитов, таких как сфингомиелин, сфингозин, с помощью субстрат-редуцирующей терапии, и этот подход оказался более эффективным.

Субстрат-редуцирующая терапия

Миглустат (N-бутил-деоксиножиримицин; NB-DNJ; OGT-918) – небольшая молекула аминсахарида, которая обратимо ингибирует синтез глюкоцерамидсинтазы – первого фермента, участвующего в синтезе гликофинголипидов [18]. На животных моделях с НПС было убедительно продемонстрировано, что на фоне лечения снижается накопление ганглиозидов, останавливается нейрональная дисфункция и значительно (25%) увеличивается продолжительность жизни у леченных животных [19].

Способность миглустата проникать через гематоэнцефалический барьер обуславливает возможность применения препарата при ЛБН с преимущественным вовлечением в патологический процесс нервной системы. На основании результатов проведенных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических испытаний и динамического

наблюдения пациентов с НПС в январе 2009 г. миглустат был одобрен как препарат для лечения прогрессирующих неврологических нарушений при НПС как у взрослых, так и у детей. Применение данного препарата является единственным видом терапии НПС, которая позволяет замедлить прогрессирование болезни и не имеет выраженных побочных эффектов [20, 21]. Препарат назначают перорально. Он разрешен к применению с 4-летнего возраста. Рекомендуемая доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 200 мг 3 раза в день. Детям от 4 до 11 лет доза рассчитывается исходя из площади поверхности тела. Поскольку при приеме препарата часто наблюдается диарея, связанная с блокированием фермента, расщепляющего ди- и олигосахариды, рекомендовано соблюдение диеты с пониженным содержанием этих углеводов в первые три недели терапии с постепенным включением их в рацион в дальнейшем.

Циклодекстрины

Циклодекстрины – углеводы, в составе которых остатки D-(+)-глюкопиранозы объединены в макроциклы α -D-1,4-гликозидными связями. Несмотря на то что циклодекстрины не способны

свободно проникать через мембрану клетки, они могут переноситься внутрь путем пиноцитоза. Гидроксипропил- β -циклодекстрин (HPBCD) состоит из семи β -1,4-глюкопиранозных единиц. В ряде работ было показано, что введение этого соединения внутривнутрибрюшинно или интратекально «нокаутным» мышам (NPC^{-/-}) приводит к замедлению прогрессирования неврологических нарушений и увеличению продолжительности жизни у животных [22]. Считается, что циклодекстрины могут выполнять функцию измененных в результате мутаций белков NPC1 и NPC2 в эндосомах и лизосомах. Возможно, что создание лекарственных форм на основе циклодекстринов станет одним из методов терапии НПС.

Химические шапероны

Ряд мутаций в генах приводит к нарушениям фолдинга (сворачивания) белка и вызывает либо его накопление, либо быстрое расщепление. Как правило, это миссенс-мутации и небольшие делеции без сдвига рамки считывания, которые не затрагивают функционально значимые домены белка (такие как активные центры, рецептор-связывающие сайты). Такие белки сохраняют свою функциональную активность, если достигают места своего назначения.

Известно, что некоторые соединения могут служить стабилизаторами белков, помогают им образовывать более устойчивую конформацию. Эти вещества получили название химических шаперонов по аналогии с белками-шаперонами, которые принимают участие в поддержании третичной структуры и доставке синтезированных в клетке белков. Мутация Pe1061Thr в гене NPC1 относится к числу мутаций, приводящих к нарушению фолдинга белка [23]. Эти данные позволяют надеяться, что высокоспецифичные фармакологические шапероны могут быть синтезированы и для лечения этого заболевания наряду с другими ЛБН.

Мы приводим собственные клинические данные и первый опыт лечения НПС в России.



Клинический пример 1

Пациентка Г.П., 2002 г.р., впервые поступила в стационар в 2004 г. с жалобами на утрату ранее приобретенных психоречевых и двигательных навыков, непроизвольные насильственные движения в мимической мускулатуре и языке, ограничение движения глазных яблок во всех направлениях, неустойчивость при ходьбе, эпизоды внезапных падений.

Анамнез жизни: ребенок от беременности, протекавшей на фоне умеренного токсикоза, вторых срочных родов, масса при рождении 2990 г, рост 50 см. Раннее развитие: голову держит с 1 месяца, сидит самостоятельно с 6 месяцев, стоит с 10 месяцев, ходит с 1 года.

Анамнез болезни: со слов мамы, первые симптомы заболевания появились в возрасте 1 года 2 месяцев через 2 недели после вакцинации АКДС и полиомиелита – сначала возникло «подворачивание» правой стопы при ходьбе, затем присоединилось «подворачивание» левой стопы, и ребенок стал часто спотыкаться, падать. С 1,5 лет появились поперхивания при еде, с 1,6 года – перестала самостоятельно ходить, с 1,8 года – насильственные движения в мышцах языка, лицевой мускулатуры. Отмечалась выраженная атаксия, интенционный тремор (не могла собрать пирамидку, не могла есть из ложки жидкую пищу – проливала). При КТ и МРТ головного мозга в возрасте 1,8 года патологических изменений головного мозга, костей свода и основания черепа не выявлено.

С 2,2 года ребенок неоднократно проходил обследование и лечение в отделении психоневрологии № 2 Российской детской клинической больницы (РДКБ). Впервые поступила в стационар с направляющим диагнозом «острый диссеминированный энцефаломиелополиневрит». При осмотре в неврологическом статусе отмечалась легкая асимметрия глазных щелей, OD > OS, опущение угла рта справа, расходящееся косоглазие, периодически поперхивание при еде, оживление глоточных рефлексов, положительные симптомы орального автоматизма, походка атактическая, статическая и динамическая атак-

сия; диффузная мышечная гипотония, анизорефлексия сухожильных рефлексов с рук, рефлексы с ног – торпидные, периодически отмечались гиперкинезы в мышцах лица (в виде гримасничанья). В связи с подозрением на острый диссеминированный энцефаломиелополиневрит пациентке была проведена терапия преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сут в течение 1 месяца с незначительной положительной динамикой в виде уменьшения атаксии в начале курса терапии.

Со слов мамы, после выписки умеренно ходила, уменьшились гиперкинезы. При снижении дозы преднизолона до 1 мг/кг/сут появились гиперкинезы в мимической мускулатуре, несколько хуже стала ходить. В последующем курсами получала нейротрофическую терапию без явного положительного эффекта.

К 2 годам 9 месяцам появилось умеренное ограничение движений глазных яблок, в последующем стала ухудшаться походка, появились и усилились гиперкинезы конечностей и лицевой мускулатуры, ухудшилась речь.

В возрасте 9 лет в неврологическом статусе: общемозговых и менингеальных симптомов нет. Голова округлой формы. Умеренно выражена венозная сеть. Окружность головы 52 см, OD > OS, расходящееся косоглазие, непостоянное альтернирующее. Офтальмопарез – ограничение движения глазных яблок во всех направлениях. Ослаблена конвергенция. Периодически – миоклонии век. При фиксации взора – спонтанный нистагм с ротаторным компонентом. Слух ориентировочно не снижен. Язык беспокойный, миоклонии языка, гиперкинезы языка, периодически – девиация языка вправо. Периодически отмечаются гиперкинезы в мышцах лица (в виде гримасничанья), хореические гиперкинезы. Голос с дисфоничным оттенком. Иногда поперхивается при глотании. Глоточные рефлексы вызываются после латентной паузы. Может самостоятельно пройти несколько шагов, походка атактико-полиневропатическая. Рекурвация коленных суставов. Статическая и динамическая атак-

сия. Мышечный тонус: диффузная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы на руках снижены, D > S, на ногах – не вызываются. Умеренная гипотрофия дистальных отделов конечностей. Сила мышц снижена до 4,5 балла. Координаторные пробы – с грубой интенцией и дисметрией с двух сторон. Чувствительность (болевая, тактильная, температурная) ориентировочно сохранена. Гипергидроз ладоней, стоп. Функции тазовых органов контролирует.

Речь активная отсутствует; задержка психоречевого развития. Девочка выполняет инструкции и команды по подражанию, обслуживает себя, память и интеллект снижены, контактна, окружающим интересуется, одевается и кушает самостоятельно. Таким образом, при сопоставлении клинических, нейрорадиологических данных и течения заболевания было заподозрено заболевание из группы ЛБН – НПС, которое было подтверждено молекулярно-генетическими методами (выявлена замена IVS4+2G-A в гене NPC2 в гетерозиготном состоянии).

Решением консилиума ребенку было назначено патогенетическое лечение препаратом Завеска (миглюстат) (Actelion Pharmaceuticals Ltd, Швейцария) в дозе 200 мг 2 раза в день (утро, вечер) длительно, постоянно и предложена диета с пониженным содержанием ди- и олигосахаридов.

Через 5 месяцев после назначения специфического лечения отмечается некоторая положительная динамика в виде улучшения походки, уменьшения выраженности гиперкинетических расстройств. Девочка стала спокойнее, больше интересуется окружающим, стала произносить три слова («мама», «папа», «баба»), приступов катаплексии не было. По данным литературы, было показано, что чем раньше манифестирует заболевание, тем хуже восстанавливаются когнитивные функции, однако в нашем случае наблюдалось их улучшение [24].

В нашем случае не назначались трициклические антидепрессанты, ингибиторы селективного захвата серотонина для купирования катаплексии [25, 29], однако через

недиагностика



2 месяца после назначения препарата Завеска у пациентки наблюдалось значительное уменьшение частоты эпизодов катаплексии и через 4 месяца их полное отсутствие, что совпадает с данными литературы [4].

Клинический пример 2

Пациент Б.Г., 9 лет, поступил в стационар с жалобами на шаткость походки, частые падения, прихрамывание при ходьбе, навязчивые движения в конечностях, нарушение речи, эпизоды головокружений, снижение памяти и утомляемость [2].

Анамнез жизни: ребенок от второй физиологически протекавшей беременности (от первой беременности – здоровый мальчик), вторых родов в срок путем кесарева сечения. Физическое развитие в раннем возрасте соответствовало средним значениям.

Анамнез болезни: в возрасте 5 лет на фоне полного здоровья у мальчика появились жалобы на приступы головокружений, в связи с чем наблюдался у невролога по месту жительства с диагнозом «синдром вегетативной дистонии, вегибулопатия». В 7 лет стала заметна неустойчивость при ходьбе, появились жалобы на выраженную усталость к вечеру, а также трудности в усвоении школьного материала (снижение памяти, внимания) и заикание. В связи с прогрессирующими неврологическими расстройствами ребенок поступил на обследование и лечение в отделение психоневрологии № 1 РДКБ с направляющим диагнозом «дегенеративное заболевание нервной системы, подострый склерозирующий панэнцефалит».

При поступлении в стационар: общемозговых и менингеальных симптомов нет. Черепные нервы: обоняние сохранено, взгляд фиксирует и следит, глазные щели с легкой асимметрией, OD > OS, нарушения движения глазных яблок в виде ограничения по вертикали, лицо симметричное, слух не снижен, горизонтальный мелкоамплитудный нистагм в крайнем левом отведении, глоточные и небные рефлексы высокие, саливация достаточная, мозжечковая дизартрия. Дисфонии, дисфагии нет. Язык в полости рта и при высовывании по средней

линии. Походка с элементами динамической атаксии. Мышечный тонус изменен по пластическому типу на фоне диффузной мышечной гипотонии. Сухожильные рефлексы высокие, без четкой разницы сторон. Сила мышц снижена до 4 баллов. Рефлекс Бабинского положительный с двух сторон, больше слева. Дистоническая установка кистей рук. Редкие хореические гиперкинезы лицевой мускулатуры. В позе Ромберга неустойчив. Дистметрия и интentionный тремор при выполнении координаторных проб. Тазовые функции контролирует. Высшие корковые функции: пациент в сознании, ориентирован, несколько негативен к осмотру, плаксив, инструкции выполняет, правильно отвечает на вопросы, интеллект снижен.

Дифференциальный диагноз проводился с тромбозом поперечного синуса, митохондриальными заболеваниями, атаксией с окуломоторной апраксией, синдромом Луи – Бар. Пациент получал ноотропную, нейрометаболическую терапию без явного положительного эффекта. С течением времени отмечалось нарастание мозжечковых расстройств, снижение интеллекта и прогрессирование вертикального офтальмопареза.

С учетом клинических данных, результатов МРТ головного мозга, прогрессирующего течения заболевания у ребенка была заподозрена НПС. Диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим методом: обнаружены мутации в гене NPC1, которые являются патогенными, – c3614del C / Ser954Leu.

Решением консилиума ребенку была назначена терапия препаратом Завеска (миглустат) в дозе 200 мг 2 раза в день (утро, вечер) длительно, постоянно, а также была рекомендована диета с пониженным содержанием ди- и олигосахаридов. Через 8 месяцев после назначения патогенетического лечения отмечается положительная динамика: пациент стал устойчивым, менее выражены гиперкинетические расстройства, однако сохранялся интеллектуальный дефицит, отмечались дисфагия, дизартрия, прежняя степень вертикального офтальмопареза.

По данным литературы, отмечено значительное улучшение неврологического статуса у пациента 9 лет после назначения специфического лечения миглустатом в виде улучшения походки, атаксии, дизартрии и офтальмопареза [26]. У других пациентов (9 и 14 лет) после назначения специфического лечения через 6 месяцев наблюдалось улучшение функции глотания и движения [27]. Через 4 месяца у нашего пациента после назначения терапии наблюдалось снижение веса, других побочных эффектов не отмечалось. Была скорректирована диета, и ребенок начал прибавлять в весе.

По данным литературы, в 80% случаев на фоне терапии появляются эпизоды диареи, отрицательная весовая кривая, особенно на первом году применения препарата, в 30% – тремор, реже – нарушения сна, парестезии и полиневропатия [20, 26, 27].

Заключение

В настоящее время единственно возможным вариантом патогенетического лечения тяжелого прогрессирующего неврологического заболевания – НПС – является препарат Завеска (миглустат). Небольшое число пациентов с НПС, находящихся на лечении, и короткий период наблюдения не являются достаточным основанием для окончательного суждения об эффективности данного вида терапии. Однако с уверенностью можно сказать, что миглустат позволяет стабилизировать состояние пациентов и/или приводит к улучшению неврологических расстройств, а эффективность терапии зависит от времени установления точного диагноза. Необходимо продолжение исследований с целью изучения патогенеза этого тяжелого инвалидизирующего заболевания для создания новых высокоэффективных препаратов. ✨

Авторы благодарят Региональный общественный благотворительный фонд помощи тяжелобольным и обездоленным детям, организацию Aitutateci a Salvare i Bambini Onlus и лично Л.З. Салтыкову и Эннио Бордато за помощь, которая была оказана нашим пациентам при обследовании и лечении.

ЗАВЕСКА®

Международное непатентованное название: миглустат

Форма выпуска: Капсулы для приема внутрь, 100 мг. N 84

Регистрационный номер ЛСР-008892/09

Миглустат - ингибитор глюкозилцерамидсинтазы (первый фермент синтеза большинства гликолипидов). Миглустат способен снижать синтез глюкозилцерамида и применяется при болезни Гоше 1 типа и при болезни Ниманна – Пика типа С в качестве субстрат-редуцирующей терапии.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Пероральная терапия болезни Гоше 1 типа легкого и средне-тяжелого течения, в том числе, при непереносимости или невозможности применения заместительной ферментной терапии, у взрослых
- Лечение прогрессирующих неврологических симптомов у взрослых и детей с болезнью Ниманна – Пика типа С

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата
- Возраст пациентов с болезнью Гоше до 18 лет и старше 70 лет (недостаточно клинического опыта)
- Возраст пациентов с болезнью Ниманна – Пика младше 4 лет (недостаточно клинического опыта)
- Беременность, период лактации

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

- При болезни Гоше рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг 3 раза в день
- При болезни Ниманна – Пика типа С рекомендуемая доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 200 мг 3 раза в день. Детям от 4 до 11 лет доза - исходя из площади поверхности тела:

Площадь поверхности тела (м ²)	Рекомендованная доза
> 1,25	200 мг 3 раза в день
> 0,88 – 1,25	200 мг 2 раза в день
> 0,73 – 0,88	100 мг 3 раза в день
> 0,47 – 0,73	100 мг 2 раза в день
≤ 0,47	100 мг 1 раз в день

Для более подробной информации обратитесь к инструкции по препарату

Лечение препаратом Завеска® должен проводить врач, обладающий достаточным опытом терапии болезней «накопления»



Владелец РУ и контроль качества:
Актелион Фармасьютикалз Лтд. – Швейцария

Представительство в России:
ООО «Актелион Фармасьютикалз РУС»
127055 Москва, ул. Новослободская 23, офис 750
Тел./факс +7 495 258 3594, www.actelion.com





Левокарнитин (Элькар®) в эпилептологии и нейропедиатрии

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

В статье отражен опыт применения раствора для орального приема Элькар® (левокарнитин, L-карнитин) в различных областях нейропедиатрии. Акцент делается на его использовании в лечении пациентов с эпилепсией. Рассматривается роль дозации L-карнитина при наличии у больных с эпилепсией вальпроат-ассоциированных побочных эффектов в виде гипераммониемии и/или карнитиновой недостаточности, митохондриальной патологии, органических ацидемий и т.д.

Карнитин – природное соединение, относящееся к незаменимым веществам и родственное витаминам группы В. Вещество было обнаружено в начале XX века российскими учеными В.С. Гулевичем и Р.З. Кримбергом (1905) в экстракте, выделенном из мышц млекопитающих [1]. Существуют две формы (стереоизомеры) карнитина – D-карнитин и L-карнитин. L-стереоизомер карнитина (L-карнитин, левокарнитин), который был синтезирован в 1960 г., обладает биологической активностью, востребованной в различных областях медицины (основная функция – перенос длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю мембрану в митохондрии) [2, 3]. D-форма карнитина с лечебной целью не применяется, поскольку не оказывает

положительного влияния на организм, а, более того, является конкурентным антагонистом L-карнитина.

Метаболические функции левокарнитина чрезвычайно многочисленны, что определяет его место среди терапевтических средств в современной фармакологии. Если применение левокарнитина в неонатологии и педиатрии отражено в большом числе публикаций в отечественной медицинской периодике, то его использованию при эпилепсии посвящено неоправданно мало работ [4]. Именно об этом пойдет речь в предлагаемом обзоре литературы.

Общие сведения о левокарнитине

Карнитин – это триметиламмониевое (бетаиновое) производное

γ-амино-β-гидроксимасляной кислоты; транспортер ацила через митохондриальную мембрану. Является стимулятором энергетического обмена в человеческом организме.

В свою очередь, левокарнитин, известный также под другими названиями (витамин В₇, витамин В₁₁), присутствует в человеческом организме в тканях поперечнополосатых мышц и печени. Несмотря на альтернативные названия, L-карнитин не относится к витаминам (он представляет собой витаминоподобное вещество). Он является кофактором метаболических процессов, обеспечивающих и поддерживающих активность кофермента А (коэнзим А, КоА) [3, 5].

Левокарнитин обладает дезинтоксикационными свойствами (в отношении органических кислот, ксенобиотиков и др.), анаболическими функциями, антиоксидантными свойствами, нейропротективным эффектом, нейромодулирующим и защитным действием при апоптозе [8]. На российском фармацевтическом рынке на протяжении последнего десятилетия используется левокарнитин под торговым названием Элькар® (раствор для орального приема); с 2011 г. Элькар в нашей стране представлен 30%-ным раствором для приема



внутри и 10%-ным раствором для инъекций [1, 3].

Левокарнитин в нейропедиатрии

Роли левокарнитина в лечении различных видов неврологической патологии посвящены работы Е.С. Кешишян и соавт. (2001), Е.А. Николаевой и соавт. (2003), Е.Л. Вишневого и соавт. (2004), И.Л. Брин и соавт. (2005, 2006, 2007), С.О. Ключникова и соавт. (2007) и других исследователей [1–13]. В указанных публикациях представлен опыт и перспективы применения L-карнитина при перинатальных поражениях нервной системы и их последствиях (исходах, включая детский церебральный паралич), нарушениях нервно-психического развития, гиперкинетических и неврозоподобных расстройствах, психосоматических нарушениях, атрофии дисков зрительных нервов, различных формах наследственной патологии, стрессах, а также при гиперактивном мочевом пузыре и т.д.

Все большее внимание неврологи уделяют нейрометаболическим заболеваниям. В эту представительную группу патологии с поражением нервной системы входят заболевания с генетически детерминированными нарушениями обмена (многочисленные виды митохондриальной патологии и нарушений митохондриального β -окисления жирных кислот, органические ацидурии/ацидемии/аминоацидопатии и т.д.) [1, 3, 5, 7, 10–13]. При многих видах патологии, относящейся к нейрометаболическим заболеваниям, показано применение левокарнитина.

Так, препараты L-карнитина используют в лечении изовалериановой (ИВА), метилмалоновой (ММА), 2-кетoadипиновой (2-КАА) и пропионовой (ППА) ацидемии, 3-метилкротонилглицинурии (3-МКГ), глутаровой ацидемии типа I (ГАI); многих видов митохондриальной патологии (синдром MERRF, MELAS, NARP и др.); при нарушениях карнитин-зависимого

транспорта длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии (дефекты транспорта карнитина, недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы-1 и карнитинпальмитоилтрансферазы-2, недостаточность карнитин/ацилкарнитинтранслоказы); дефиците среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы; нарушениях цикла (метаболизма) мочевины и т.д. [3, 5, 7, 10–13].

Левокарнитин также применяется при нервной анорексии, неродермите, интенсивных физических нагрузках; неврологических проявлениях сосудистых, токсических и травматических поражений ЦНС; вегетативных расстройствах, нервно-мышечных заболеваниях и т.д. [1–4, 7–10].

Левокарнитин в эпилептологии

Следует помнить, что препараты L-карнитина могут иметь существенное значение в лечении эпилепсии [14]. Левокарнитин не обладает антиэпилептическим действием, но, как будет видно из представленных ниже данных, может играть немаловажную роль в терапии пациентов, страдающих эпилепсией.

До сих пор основой лечения эпилепсии (базисная терапия) чаще всего служат вальпроаты (препараты вальпроевой кислоты) [2, 14, 15]. Известно, что их применение сопряжено с целым рядом побочных эффектов, особенно при назначении этих антиэпилептических препаратов в режиме дуо- или политерапии (комбинированное лечение). Практически все побочные реакции, возникающие на фоне лечения вальпроатами, можно классифицировать по следующим трем основным категориям: 1) дозозависимые эффекты; 2) реакции гиперчувствительности; 3) идиосинкратические [15]. Нежелательные реакции и побочные эффекты препаратов вальпроевой кислоты ранее подробно рассматривались в публикациях W. Löscher (1999), а также М.З. Каркашадзе и соавт. (2003, 2004) [15, 16, 17].

На российском фармацевтическом рынке на протяжении последнего десятилетия используется левокарнитин под торговым названием Элькар® (раствор для орального приема); с 2011 г. Элькар в нашей стране представлен 30%-ным раствором для приема внутрь и 10%-ным раствором для инъекций.

Существует группа ранних побочных эффектов вальпроатов: гастроинтестинальные реакции, нарастание уровней печеночных ферментов (трансаминаз), реакции гиперчувствительности, гематологические нарушения, негативное действие на ЦНС; а также поздние нежелательные явления: обратимая деменция с атрофией головного мозга, психические и когнитивные нарушения, эмоциональные расстройства, гиперактивность и другие поведенческие расстройства, снижение слуха, выпадение волос, избыточный набор массы тела, дисфункции эндокринных и репродуктивных органов, системная красная волчанка и метаболические осложнения и т.д. [15–18].

Среди основных метаболических осложнений, связанных с применением вальпроатов, помимо гипонатриемии, нарушения секреции антидиуретического гормона и гиперглицинемии, следует выделить снижение концентрации карнитина и гипераммониемию [15]. Гипераммониемия – одна из частых лабораторных находок у пациентов, получающих вальпроаты, хотя механизм этого метаболического расстройства продолжает оставаться окончательно невыясненным. Предполагается, что при приеме вальпроатов может иметь место ингибция цикла мочевины. В свою очередь, назначение L-карнитина способствует снижению уровня аммония в сыворотке крови пациентов [16]. Этот



В настоящее время в эпилептологии L-карнитин считается основным средством для коррекции токсического действия вальпроатов (гипераммониемия, гепатотоксичность, психические и когнитивные нарушения). Левокарнитин – стандартный антидот при остром отравлении вальпроевой кислотой.

аспект был всесторонне представлен в классических работах G. Opala и соавт. (1991), H. Böhles и соавт. (1996) и A. Verrotti и соавт. (1999), а также отражен в более новых публикациях [19, 20, 21, 22]. Поскольку аммиак (NH₃) обладает доказанными нейротоксичными свойствами, предполагается, что частично неврологические вальпроат-ассоциированные побочные эффекты, а также нарушения когнитивной, поведенческой и эмоциональной сферы непосредственно сопряжены с токсическим действием аммиака на ЦНС, то есть представляют карнитин-зависимый феномен. Доказано, что значительное повышение уровня содержания аммиака в тканях организма может приводить к развитию энцефалопатии [3].

Установлено, что при использовании вальпроатов карнитин «вымывается» из организма. Это способствует снижению концентрации общего и свободного карнитина, а также повышению в плазме крови содержания аммиака (как проявление карнитиновой недостаточности) [2, 18]. Немаловажно, что в конце 1990-х гг. детскими неврологами был достигнут консенсус, в соответствии с которым дотация L-карнитина считается показанной пациентам с симптоматической вальпроат-ассоциированной гипераммониемией; множественными факторами риска по реализации гепатотоксичности

вальпроевой кислоты или поражения почек; при следовании кетогенным диетам (КД) на фоне низкого содержания карнитина в крови, а также в некоторых других клинических ситуациях. В соответствии с рекомендациями D.C. De Vivo и соавт. (1998), детям с эпилепсией, получающим препараты вальпроевой кислоты, рекомендуется ежедневный прием карнитина per os (в дозе 100 мг/кг/сут, максимальная доза – 2 г/сут) [2, 23].

Кроме того, есть данные, свидетельствующие о том, что у пациентов, получающих лечение вальпроатами, нередко отмечается снижение слуха (транзиторное или перманентное) [15]. Предположительно, механизм указанного дефекта заключается в индукции вальпроевой кислотой дисфункции митохондриальной дыхательной цепи. Следует помнить, что прогрессирующее снижение слуха является обычным явлением для пациентов с митохондриальными энцефалопатиями/энцефаломиопатиями, которое может предшествовать возникновению некоторых когнитивных и двигательных расстройств [15, 16, 18]. В этой связи применение L-карнитина предполагает возможность профилактики или коррекции снижения слуха у детей с эпилепсией в описываемой клинической ситуации. Среди дисфункций эндокринных органов (на фоне терапии вальпроатами) внимания заслуживает возникающее при лечении вальпроатами такое нежелательное явление, как избыточная масса тела, которая наблюдается со значительной частотой (до 59% случаев) [15]. В ряде случаев ее выраженность столь велика, что требуется отмена проводимой антиэпилептической терапии. Как правило, избыточный набор массы тела возникает у пациентов через 3–5 месяцев после начала лечения вальпроатами. Точные механизмы стимуляции набора массы тела неизвестны, но предполагается, что в этом феномене могут быть задействованы процессы вальпроат-

индуцированного нарушения β-окисления жирных кислот или повышенная биодоступность длинноцепочечных жирных кислот (вследствие конкурирующего связывания вальпроевой кислоты) [15, 16]. Поскольку общеизвестны эффекты L-карнитина, приводящие к снижению избыточной массы тела (с сохранением и/или увеличением мышечной массы), прием левокарнитина может быть показан пациентам с эпилепсией, страдающим проблемой лишнего веса.

Итак, в настоящее время в эпилептологии L-карнитин считается основным средством для коррекции токсического действия вальпроатов (гипераммониемия, гепатотоксичность, психические и когнитивные нарушения) [2, 15, 23]. Левокарнитин – стандартный антидот при остром отравлении вальпроевой кислотой [14].

Элькар® – основной препарат левокарнитина

Российская компания «ПИК-ФАРМА» выпускает L-карнитин (левокарнитин) под названием Элькар® с 2000 г. Это первый отечественный лекарственный препарат на основе левокарнитина. До 2011 г. препарат Элькар® был представлен в виде 20%-ного раствора для приема внутрь, к применению которого в своей практике успели привыкнуть отечественные педиатры и неврологи [7].

С 2011 г. выпуск препарата (в растворе) с содержанием левокарнитина 200 мг/мл для российского рынка прекращен; Элькар производится в форме 30%-ного раствора для приема внутрь (в 1 мл – 300 мг левокарнитина). В 1 капле (из дозатора) содержится 18 мг L-карнитина, а в 1 мерной ложке (5 мл) – 1500 мг. Компания выпускает также лекарственную форму препарата Элькар® для инъекций – 100 мг/мл.

Препарат Элькар® относится к фармакотерапевтической группе метаболитических средств (код по АТХ-классификации: A16AA01, регистрационный номер: ЛСР-006143/10) [2, 10, 24].



Элькар нормализует митохондриальную структуру и функции, способствует проникновению длинноцепочечных жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии и их β -окислению с образованием аденозин-5'-трифосфата (АТФ) и ацетилкоэнзима А (ацетил-КоА).

Левокарнитин улучшает белковый и жировой обмен, повышает устойчивость к физическим нагрузкам, угнетает образование кетокислот и анаэробный гликолиз, снижает выраженность лактат-ацидоза, а также способствует экономному расходованию гликогена и увеличению его запасов в печени и мышцах. Препарат оказывает анаболическое и липолитическое действие, нормализует повышенный основной обмен при гипертиреозе; является периферическим (косвенным) антагонистом действия тиреоидных гормонов, а не прямым ингибитором функции щитовидной железы.

В дополнение к улучшению обмена и энергообеспечения тканей Элькар хорошо всасывается в кишечнике. Его концентрация в плазме крови достигает максимума через 3 часа и сохраняется в терапевтическом диапазоне на протяжении 9 часов. Препарат легко проникает в печень и миокард, несколько медленнее – в мышцы. Левокарнитин выводится почками (преимущественно в виде ацильных эфиров) [2, 24].

К числу немногих побочных эффектов препарата относятся аллергические реакции, абдоминальные боли, диспепсия и мышечная слабость. При передозировке препарата может отмечаться усиление побочных реакций.

Следует помнить, что накоплению левокарнитина в тканях (кроме печени) способствуют глюкокортикостероиды; другие анаболические гормоны усиливают эффект препарата.

Препарат назначается per os (за 30 минут до приема пищи, после разбавления водой). Детям младшего возраста Элькар назначают в виде добавки к сладким блюдам (соки, компот, кисель и т.д.).

Дозирование препарата (2–3-кратный прием) зависит от характера имеющейся патологии и возраста пациентов. Так, детям грудного и раннего возраста дозировка определяется индивидуально (лечащим врачом). Детям в возрасте от 3 до 6 лет – разовая доза 0,1 г (5 капель) 2–3 раза в день (суточная доза – 0,2–0,3 г, то есть 11–16 капель). Рекомендованная продолжительность курса лечения – от 2–3 недель до 3–4 месяцев (в среднем – 1 месяц). Детям в возрасте от 6 до 12 лет Элькар назначают в разовой дозе 0,2–0,3 г (11–16 капель) 2–3 раза в день (суточная доза – 0,4–0,9 г, то есть 22–48 капель). Пациентам в возрасте старше 12 лет назначают до 1000 мг/сут – по 27 капель 2 раза в день (минимальные дозы); до 1500 мг/сут –

Детям с метилмалоновой или пропионовой ацидезией с признаками вторичного дефицита карнитина Элькар показан в дозах 30–200 мг/кг/сут (чаще 50–100 мг/кг/сут).

Пациентам с изовалериановой ацидезией (ИВА) левокарнитин назначается в дозе 50–100 мг/кг/сут. При 3-метилкротонилглицинурии (3-МКГ) Элькар применяется в дозах, аналогичных таковым при ИВА [2].

Таким образом, Элькар® – один из основных представителей лекарственных средств, используемых для проведения энерготропной терапии. Его роль в метаболической коррекции при многих серьезных неврологических заболеваниях является поистине неоценимой.

Элькар® – один из основных представителей лекарственных средств, используемых для проведения энерготропной терапии. Его роль в метаболической коррекции при многих серьезных неврологических заболеваниях является поистине неоценимой.

по 1/2 мерной ложки 2 раза в день (средние дозы); до 2250 мг/сут – по 1/2 мерной ложки 3 раза в день (высокие дозы).

Пациентам с эпилепсией, принимающим вальпроаты и имеющим признаки карнитиновой недостаточности, левокарнитин назначается из расчета 50–100 мг/кг/сут. При митохондриальной патологии левокарнитин используют в дозах 20–30 мг/кг/сут (длительно) или до 100 мг/кг/сут (менее продолжительно).

Пациентам с нарушениями окисления коротко- и среднецепочечных жирных кислот или синдромом Ретта препарат рекомендуется дозировать до 75–100 мг/кг/сут (длительно). О целесообразности применения именно этих дозировок L-карнитина свидетельствуют публикации Е.А. Николаевой и соавт. (2008, 2009, 2010, 2011) [25–29].

Элькар может также применяться (в качестве дополнительного средства лечения) в неврологии и педиатрии в других клинических ситуациях (цереброндокринный синдром, ишемический инсульт и переходящие нарушения мозгового кровообращения, заболевания соединительной ткани, идиопатические и митохондриальные кардиомиопатии, тубулоинтерстициальные нефриты, сахарный диабет 1 типа с признаками дистрофии миокарда, инфаркт миокарда и постинфарктные состояния, гипотрофии и задержки физического развития, атопический дерматит, повышенная утомляемость, гипербилирубинемия у новорожденных детей и др.), но этот спектр патологии остается за рамками предложенного вашему вниманию обзора литературы. ☀

недидиагностика

Литература
→ С. 59–60



Роль и место нейропротекции в лечении эпилепсии

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

В статье отражен опыт применения российского ноотропного препарата Кортексин в лечении эпилепсии у пациентов различного возраста. Описаны основные фармакологические эффекты Кортексина и возможности его применения в эпилептологии в различных клинических ситуациях.

Проблема нейрометаболической коррекции когнитивных нарушений у детей с эпилепсией все активнее обсуждается в российской и мировой эпилептологии. Применение лекарственных средств ноотропного действия при эпилепсии в детском возрасте способствует сохранению и поддержанию когнитивных функций, а также уменьшению или предотвращению их нарушений. Отечественный нейропротектор Кортексин – один из самых обсуждаемых фармакопрепаратов в российской медицинской периодике. Кортексин, представляющий собой комплекс водорастворимых низкомолекулярных полипептидных фракций, полученных из коры головного мозга скота, обладает рядом доказанных фармакологических свойств и способностью к интеграции функций нервной, иммунной и эндокринной систем. Спектр клинических показаний к применению Кортексина постоянно обновляется по мере выполнения все новых исследований.

Основаниями к использованию этого пептидного препарата в терапии хронических пароксизмальных нарушений функций головного мозга, к которым относится эпилепсия, послужили некоторые из свойств Кортексина. Так, среди основных фармакологических эффектов препарата Кортексин следует выделить следующие: способность к коррекции когнитивных функций (КФ); ноотропный эффект;

антиконвульсантное и антиэпилептическое действие; нейротрофический эффект; иммунорегуляторное действие; антистрессорный эффект; анксиолитическое действие; нейрометаболические свойства; антиоксидантное действие; нейропротекторный эффект [2].

Именно нейропротекторному действию препарата в последнее время уделяется особое внимание, что соответствует концепции современной нейрофармакологии. В частности, этому аспекту посвящена публикация О.К. Гранстрем и соавт. (2008), в которой особо выделяются нейропротекторные свойства Кортексина, реализуемые на молекулярном уровне [3]. По мнению Л.В. Соколовой и соавт. (2009), Кортексин не только активизирует процессы нейропластичности в ЦНС, но и характеризуется способностью к нормализации метаболических процессов в нейромедиаторах, обладая несомненной антиоксидантной активностью – способностью снижать выраженность процессов перекисной окисления и уровни свободных радикалов [1].

По сути, с учетом вышеперечисленных свойств препарата, Кортексин предоставляет новые возможности для лечения эпилепсии [4]. Основными этиологическими факторами заболеваний, объединяемых под понятием «эпилепсия», являются перинатальные поражения нервной системы, инфекционные заболевания (нейроинфекции и др.),

черепно-мозговые травмы (ЧМТ), инсульты, опухоли головного мозга, а также интоксикации [4, 5]. Поскольку Кортексин уже на протяжении ряда лет применяется в неврологии именно по этим показаниям, значение использования Кортексина и его потенциальный эффект в терапии эпилепсии из гипотетических превращаются в реальные.

Нами предлагается расширенное определение эпилепсии как группы хронических пароксизмальных болезней головного мозга, проявляющихся повторными судорожными или другими (бессудорожными) стереотипными припадками, сопровождающихся разнообразными (патологическими) изменениями личности и снижением когнитивных функций [5]. Концепция лечения эпилепсии предполагает необходимость не только купирования приступов, но и адекватной коррекции нарушений когнитивных функций. Последние могут быть как следствием самой болезни, так и результатом побочного действия проводимого антиэпилептического лечения [5]. В настоящее время российскими неврологами накоплен определенный опыт применения Кортексина в терапии эпилепсии, отраженный в соответствующих публикациях.

Н.Ю. Королева и соавт. (2010) указывают, что с 2002 г. применение Кортексина при эпилепсии приобрело массовый характер и вошло в схемы нейротропного лечения всех форм эпилепсии [6]. Изначально Кортексин нашел применение в неврологии и эпилептологии как средство комбинированной (комплексной) терапии [7]. В этом качестве Кортексин в лечении эпилепсии у пациентов различного возраста использовали В.И. Головкин (2005, 2006), Н.Г. Звонкова (2006), В.Н. Цыган



и соавт. (2008), Г.В. Федунова и Е.Н. Сысоева (2008), В.Ю. Кожевникова и соавт. (2010) и др. [8–12]. Впервые изучением возможности использования Кортексина в лечении эпилепсии у детей занимались сотрудники кафедры неврологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии в 2003 г. Они включили Кортексин в схему лечения (наряду с базовыми антиэпилептическими препаратами) 12 пациентов (возраст 1,5–17 лет) с симптоматической эпилепсией, добившись положительного эффекта практически в половине наблюдений [13]. В исследованиях Н.Г. Звонковой (2006) применение Кортексина в качестве альтернативного (дополнительного) метода лечения рефрактерных форм эпилепсии у детей сопровождалось снижением частоты приступов на 50–74% и положительным влиянием на показатели ЭЭГ (нормализация биоэлектрической активности мозга, уменьшение грубых очаговых и пароксизмальных изменений) [10]. Г.Б. Долгих (2007) считает, что Кортексин обладает отчетливым ГАМК-ергическим эффектом и оказывает положительное влияние при ГАМК-зависимой эпилепсии, которая чаще проявляется генерализованными судорожными припадками [14]. Б.Г. Гафуров и Ш.Б. Гафуров (2010) имеют опыт использования Кортексина в комплексном лечении постинсультной эпилепсии [15]. Авторы из Ташкента (Узбекистан) выполнили проспективное и ретроспективное исследования, выделив из 480 больных, перенесших полусферный ишемический инсульт, 46 пациентов, у которых в разные сроки (острый или восстановительный периоды) дебютировала постинсультная эпилепсия. Через 1–1,5 месяца после этого 29 пациентам в дополнение к основному лечению был назначен Кортексин, а 17 больных получали только базисную терапию (вальпроаты, антиагреганты, гипотензивные средства, при необходимости – статины). Исследователи констатируют: применение Кортексина в комплексной терапии больных с постинсультной эпилепсией оказывало положительное

влияние на состояние биоэлектрической активности головного мозга и приводило к частичной редукции частоты приступов [15]. Ранее А.Ю. Савченко и соавт. (2004) описали опыт применения Кортексина в комплексном лечении пациентов с глиомами (астроцитомы, олигодендроглиомы, глиобластомы, олигодендроастроцитомы и др.) височной доли головного мозга при эпилепсии [16]. При оценке эффективности проводимой терапии авторами использовался комплекс клинических, электроэнцефалографических и нейрорентгенологических исследований. Всего под наблюдением исследователей из г. Омска находились 20 оперированных больных (базисная терапия + Кортексин), а контрольную группу составили 25 пациентов в аналогичной клинической ситуации, получавших терапию без использования Кортексина (противосудорожные препараты, общеукрепляющее и симптоматическое лечение). Результаты исследования позволили авторам заключить, что препарат Кортексин (10 мг внутримышечно ежедневно в течение 10 дней) высокоэффективен как при лечении различных типов эпилептических припадков, так и в составе интенсивной терапии наблюдаемых пациентов (отмечено прекращение эпилептических припадков на срок не менее 12 месяцев, улучшение субъективного состояния больных, нормализация показателей ЭЭГ) [16]. В работе Г.В. Федуновой и Е.Н. Сысоевой (2008) нашел отражение терапевтический потенциал Кортексина при симптоматической эпилепсии у детей [11]. Фактически в ряде случаев речь идет о возможности преодоления феномена фармакорезистентности при эпилепсии. Об этом же сообщают В.Ю. Кожевникова и соавт. (2010) [17]. В.Ю. Кожевникова и соавт. (2010) представили собственный опыт применения Кортексина в комплексном лечении больных эпилепсией, резистентных к базовой терапии [17]. На примере наблюдения группы из 34 детей (возраст 5–7 лет) с рефрактерной эпилепсией, задержкой психического развития и нарушениями аффективно-эмоциональной сферы

авторы показывают, что включение препарата в комплексную терапию больных с фармакорезистентными формами эпилепсии сопровождается улучшением когнитивных и эмоционально-личностных характеристик, показателей ЭЭГ-исследования, а также уменьшением частоты приступов [17]. Таким образом, в данной публикации продемонстрирован положительный эффект описываемого пептидного биорегулятора в стандартной дозировке (10 мг внутримышечно ежедневно в течение 10 дней) в отношении не только эпилептических пароксизмов, но также эмоциональных, поведенческих и мнестических функций. Выше мы уже затрагивали аспекты нейропротекции при когнитивных расстройствах при эпилепсии. Применению препаратов ноотропного действия и Кортексина в частности с целью коррекции когнитивных нарушений у пациентов с эпилепсией посвящены работы С.В. Балканской и соавт. (2007, 2008, 2009) [18–20]. В свою очередь, В.В. Калинин и соавт. (2009) отмечают когнитивные и психотропные эффекты Кортексина в терапии эпилепсии [21]. При обследовании группы из 42 пациентов с эпилепсией, получавших Кортексин (10 мг внутримышечно в течение 10 дней), установлено мультимодальное действие препарата, выражавшееся как в оптимизации когнитивных способностей (речевая беглость, исполнительские функции и т.д.), так и в улучшении психического состояния (устранение депрессивной и тревожной симптоматики). Авторы предполагают, что описываемые эффекты являются следствием улучшения функций лобных отделов головного мозга [4]. Среди нарушений когнитивных функций у больных с эпилепсией Н.Ю. Королева и соавт. (2010) акцентируют внимание на нарушениях памяти, а также синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [6]. С целью коррекции описываемого когнитивного дефицита и варибельного симптомокомплекса СДВГ при эпилепсии авторы предлагают следующие схемы применения Кортексина: 5–10 мг внутримышечно (ежедневно) в течение 10 дней, затем на протяжении

недидиатрия



5 дней инъекции через день, после чего еще 5 инъекций 2 раза в неделю (суммарно 20 инъекций на курс лечения). На фоне описываемых курсов терапии Кортексином, проводимых 2–3 раза в год, исследователи констатируют устойчивые положительные изменения, выявляемые в ходе психоневрологического тестирования и ЭЭГ-исследования [6].

Не следует игнорировать и иммунологические аспекты эпилепсии. Хорошо известно, что некоторые виды эпилепсии относятся к так называемой нейроиммунопатологии (синдром Веста и др.) [5, 22]. В частности, С.К. Хоршев и соавт. (2002) склонны рассматривать Кортексин в качестве корректора нейроиммунной составляющей эпилептогенеза [23].

Основываясь на результатах нейроиммунофизиологических и биохимических исследований, С.К. Хоршев и соавт. (2008) рекомендуют Кортексин для профилактоического лечения эпилепсии [24]. В этой работе коллектива авторов из Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева и Института мозга человека РАН (Санкт-Петербург) была изучена целесообразность использования Кортексина на доклиническом этапе эпилепсии с оценкой возможностей корректирующего воздействия препарата на нейрофизиологическую и иммунологическую составляющие эпилептогенеза, нарушения тиосульфидного звена антиоксидантной системы (SH-группы) и пептидного обмена на уровне средномолекулярных олигопептидов. При обследовании 21 пациента (возраст 15–42 года) были применены метод ЭЭГ-исследования (с фрактальным анализом), тест пароксизмальной активности (с определением уровня аутоантител к глутаматсвязывающему мембранному белку головного мозга), оценка иммунного статуса (гуморальное и клеточное звено иммунитета). В состав двух групп контроля вошли соответственно здоровые волонтеры (13 человек) и пациенты с доказанным нарастающим доклиническим эпилептогенезом, не получавшие лечения Кортексином (10 пациентов). Выяв-

лено, что проведение не менее двух курсов терапии препаратом Кортексин (10 мг внутримышечно ежедневно в течение 10 дней, затем – повтор по прошествии 2 месяцев) на стадии нарастающего доклинического эпилептогенеза приводит к регрессу скрытых предпароксизмальных эпилептических изменений биоэлектрической активности мозга, а также аутоиммунного дефекта иммуногенеза. Терапия Кортексином оказывает иммунокорригирующее действие на клеточное звено иммунитета (преимущественно Т-лимфоциты), приводя к нормализации соотношения «хелперы/ супрессоры» (CD4/CD8) и благоприятно воздействуя на гуморальное звено иммунитета. Кортексин также индуцирует существенное снижение избыточных уровней SH-групп белков, что сопровождается уменьшением перевозбуждения глутаматных рецепторов, ослабляя возможности их повреждения [24]. Необходимо упомянуть, что Кортексин успешно применяется в неврологии в терапии других хронических пароксизмальных состояний (в частности, при мигрени) [25]. Не случайно в литературе продолжает фигурировать термин «мигралепсия» (англ. migralepsy), являющийся результатом слияния слов «эпилепсия» и «мигрень». Этим термином принято условно обозначать «приступы, могущие являться составляющими симптомов, отмечаемых при эпилепсии и мигрени» [5]. С учетом предположительно сходных механизмов возникновения мигрени и эпилепсии, по-видимому, Кортексин может использоваться в профилактоическом лечении не только эпилепсии, мигрени, но и мигралепсии.

Хотя фебрильные судороги и не относятся к состояниям, не требующим категоризации в качестве эпилепсии, они являются самым частым из хронических пароксизмальных нарушений церебральных функций у детей [5]. Считается, что положительный эффект Кортексина при эпилепсии является следствием как ГАМКергического, так и антиглутаматергического эффектов препарата. Описываемые эффекты препятствуют усугублению хрониче-

зации эпилептического процесса и пароксизмальной дезадаптации. В этой связи мы предполагаем, что Кортексин будет более широко применяться в превентивной терапии не только эпилепсии, но и фебрильных судорог у детей [26].

Целиакия, широко распространенный вид пищевой непереносимости, предположительно относящейся к аутоиммунной патологии, в ряде случаев сопровождается эпилепсией, включая специфический синдром СЕС (аббр. от англ. celiac disease, epilepsy, cerebral calcifications). Кортексин может применяться как в лечении глютенной эпилепсии, так и при эпилептических синдромах, вызванных другими видами пищевой непереносимости (лактазная недостаточность и пр.) и нарушениями метаболизма (галактоземия и пр.) [27].

Таким образом, в отношении применения Кортексина при эпилепсии можно рассматривать следующие аспекты:

- 1) комплексная (комбинированная) терапия эпилепсии (в сочетании с антиэпилептическими препаратами);
- 2) коррекция когнитивных нарушений при эпилепсии;
- 3) лечение СДВГ в сочетании с эпилепсией;
- 4) профилактоическая терапия эпилепсии (на доклиническом этапе эпилептогенеза);
- 5) нейропротекторная терапия при инсультах (профилактика и лечение постинсультной эпилепсии);
- 6) нейромодулирующее лечение при аутоиммунных формах эпилепсии;
- 7) другие клинические ситуации [1, 4–6, 8–11, 13, 15–17, 20, 21, 24].

Не исключено, что в будущем этот список опций может существенно пополниться.

В заключение подчеркнем: опровергая миф об аггравации эпилептических приступов на фоне применения препарата Кортексин, Н.Ю. Королева и соавт. (2010) указывают, что уровень аггравации при использовании пептидного биорегулятора в схемах терапии составляет всего 0,1%, а это значительно меньше, чем соответствующий показатель для основных антиэпилептических препаратов [6]. ✨

КОРТЕКСИН®

Работу мозга —
в здоровое русло




Показания к применению

- нарушения мозгового кровообращения
- черепно-мозговая травма и ее последствия
- энцефалопатии различного генеза
- когнитивные нарушения (расстройства памяти и мышления)
- острые и хронические энцефалиты и энцефаломиелиты
- эпилепсия
- астенические состояния (надсегментарные вегетативные расстройства)
- снижение способности к обучению
- задержка психомоторного и речевого развития у детей
- различные формы детского церебрального паралича.



Телефон горячей линии:
8-800-333-43-76
(звонок по России бесплатный)

www.geropharm.ru

**ГЕРОФАРМ**
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ



Человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения в лечении рассеянного склероза у детей: практическая неврология и доказательная медицина

Д.м.н., проф. В.М. СТУДЕНИКИН, д.м.н., проф. Л.М. КУЗЕНКОВА,
к.м.н. Л.А. ПАК, к.м.н. В.И. ШЕЛКОВСКИЙ

В статье рассматривается собственный и международный опыт применения человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения при лечении рассеянного склероза (РС). Отражены особенности использования этого средства иммунотерапии у детей с РС. Рассматриваются потенциальная роль и перспективы применения человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения в превентивной терапии РС ремиттирующе-рецидивирующего течения у детей.

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое, этиологически мультифакториальное прогрессирующее демиелинизирующее заболевание ЦНС, при котором появление склерозирующих бляшек в головном и/или спинном мозге характеризуется обострениями и ремиссиями [1]. РС – мультигенное заболевание с вовлечением локусов, имеющих разное значение в этнически вариабельных группах [1–4]. До 10%

случаев дебюта РС приходится на детский возраст (до 18 лет) [5–9]. По типу течения выделяют следующие виды РС: первичный (первично-прогредиентный, или первично-прогрессирующий), вторичный (вторично-прогредиентный, или вторично-прогрессирующий), ремиттирующий, прогрессирующий с обострениями [2, 3]. Истинная этиология РС неизвестна, а патогенез болезни в на-

стоящее время изучается. РС – заболевание, при котором происходит дегенерация миелина. Этот процесс включает демиелинизацию не только белого вещества, но и коры и глубоких ядер серого вещества мозга, а также диффузное поражение белого вещества. Атрофия серого вещества мозга не зависит от специфичных для РС повреждений; она приводит преимущественно к нарушениям физических функций, утомляемости, а также к когнитивным расстройствам [1–9]. В этиологии РС выделяют 2 группы важнейших факторов: наследственные (генетически обусловленные) и внешние (инфекционные и др.). Наследственная предрасположенность к РС определяется набором генов, как связанных, так и не связанных с иммунным ответом. В странах Европы РС часто ассоциируется с гаплотипом DR2 системы HLA



2-го типа; вероятно участие других локусов (гены Т-клеточного рецептора, фактора некроза опухолей, варибельных участков иммуноглобулинов и др.). Возможно одновременное присутствие различных генов. Среди внешних факторов имеют значение следующие: частота перенесенных инфекций; воздействие патогенных возбудителей инфекций (вирус кори, вирус Epstein – Barr, другие герпесвирусы – особенно тип 6, парамиксовирусы, ретровирусы, вирус Canine Distemper и другие вирусные агенты, Mycoplasma pneumoniae, стафилококки, стрептококки, грибки и др.); контакты с домашними животными; контакты с токсическими веществами (острая и хроническая интоксикация CO, As, Pb, Zn, Mn и др.); экологическая обстановка в месте проживания пациента (уровень инсоляции и др.); особенности питания и построения пищевого рациона (интенсивное мясоедение с повышенным потреблением животных жиров, дефицит ряда витаминов – D, B₁₂ и др., минеральных веществ, пищевой энергии и др.); другие внешние факторы (травмы головы разной степени тяжести и локализации, психоэмоциональный стресс). Понимание этиологии РС улучшилось после выделения из мозга и В-лимфоцитов пациентов с РС персистирующего специфического РС-ассоциированного ретровируса (РСАРВ), характерного только для этого вида демиелинизирующей патологии [1–9]. Основные патогенетические механизмы РС включают нарушения со стороны иммунной системы; функциональные нарушения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ); воспалительный компонент (вне ГЭБ); демиелинизацию; потерю аксонов; «скаринг»-процесс [2–4].

Значимую роль в патогенезе аутоиммунного воспалительного процесса при РС играют провоспалительные цитокины. Развитию воспалительной реакции в ЦНС предшествует активация клеток иммунной системы с по-

следующим их проникновением через ГЭБ. В патогенезе РС важная роль принадлежит развитию нейроаллергической реакции «антиген – антитело» в сочетании с деструкцией нервных и глиальных клеток, а также с нарушениями нормального метаболизма нервных клеток. Разрушение миелиновой оболочки носит локальный, но многоочаговый характер. Т-лимфоциты утрачивают способность различать «свои» и «чужие» антигены и распознают неповрежденные части ЦНС в качестве инородных. В результате запускаются воспалительные процессы с одновременной стимуляцией других клеток иммунной системы, а также цитокинов и антител [3].

Клинические проявления при РС чрезвычайно разнообразны и многочисленны. Они включают поражения пирамидного пути, симптомы поражения мозжечка и его связей; признаки поражения черепных нервов; нарушения глубокой и поверхностной чувствительности; расстройства температурной чувствительности и болевой синдром; нарушения функций тазовых органов; зрительные расстройства; нейропсихологические симптомы и др. [1–9].

Ремиттирующий РС протекает с чередованием обострений и ремиссий, с полным или частичным восстановлением неврологических функций в периоды между обострениями. В периоде ремиссий при ремиттирующем РС отсутствует нарастание выраженности имеющихся симптомов. У 75–85% больных РС именно описываемое течение отмечается в начале болезни [2].

Этиотропной терапии РС не существует, а все лечебные мероприятия являются патогенетическими (предупреждение деструкции мозговой ткани активированными клетками иммунной системы и токсическими агентами) и симптоматическими (поддержание и коррекция поврежденных функций нервной системы и компенсация имеющихся нарушений) [1–10].

В последнем выпуске Федерального руководства по лекарственному лечению (формулярная система) (2011) указывается, что «при невозможности использовать [при РС] препараты первой линии можно применить человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения».

В Федеральном руководстве по лекарственному лечению (2011) предусмотрено использование в терапии РС следующих препаратов и методов лечения: 1) при обострении – глюкокортикоиды (метилпреднизолон и др.) и препараты АКТГ (его синтетический аналог – тетракозактид), плазмаферез; 2) для предупреждения обострений и прогрессирования инвалидности – интерферон бета (ИФН-β), глатирамера ацетат, цитостатики, человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения [10].

Глатирамера ацетат в детском возрасте не используется. Другие инновационные препараты для лечения РС (кладрибин, финголомод, линомид, натализумаб и др.) противопоказаны пациентам в возрасте до 18 лет [11–14].

В периоде ремиссии и стабилизации РС (превентивная терапия при ремиттирующем и ремиттирующе-прогрессирующем течении болезни) применяются препараты ИФН-β (для подкожного и внутримышечного введения) или человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения [11–16]. Последние считаются препаратами второго выбора для патогенетического лечения РС (после препаратов ИФН-β) и сравнительно широко используются в терапии РС у детей (в больших дозах) [17]. Режимы дозирования человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения при РС ремиттирующе-прогрессирующего течения (вне обострения) варибельны: 0,4 г/кг



Проведенный нами предварительный анализ назначения иммуноглобулина для внутривенного введения (Интраглобин фирмы «Биотест Фарма», Германия, доза 0,2 г/кг 1 раз в месяц) детям с ремиттирующе-рецидивирующим течением РС в 2010–2011 гг. (10 пациентов) позволяет сделать вывод, что описываемая терапия способствует предупреждению клинических обострений РС (даже при наличии новых активных очагов демиелинизации при МРТ-исследовании).

(за 3 внутривенных введения) ежемесячно в течение 11 месяцев; 0,15–0,2 г/кг ежемесячно в течение 2 лет; 1,0 г/кг (в течение 2 дней подряд) ежемесячно в течение 6 месяцев. Наиболее распространен режим применения человеческого иммуноглобулина для внутривенного введения, предложенный А. Achiron и соавт. (1995, 1996, 1997, 1998, 2005): 0,4 г/кг (через день в течение 5 дней), затем – 0,4 г/кг каждые 2 месяца в течение 2 лет [18–22].

С. Repoux и соавт. (2007) и другие исследователи считают, что при РС с началом в детском возрасте формирование стойкой инвалидности занимает больше времени, но это происходит в более юном возрасте, чем у больных с РС, дебютировавшим в периоде совершеннолетия [23, 24].

Существует большое количество работ, в которых авторы всесторонне отражают эффективность иммуноглобулинов для внутривенного введения при ремиттирующе-рецидивирующем РС, но в литературе представлены всего 4 исследования с адекватным дизайном [25–36]. Все они относятся ко второму классу доказательности (вследствие методологических и когортных ограничений) [37, 38].

В исследованиях, проведенных Ф. Fazekas и соавт. (1997),

лечение РС с ремиттирующе-рецидивирующим течением препаратами человеческого иммуноглобулина для внутривенного введения в дозе 0,15–0,2 г/кг при введении с интервалами по 4 недели в течение 2 лет приводило к выраженному снижению частоты обострений болезни на 59% [29]. В работе А. Achiron и соавт. (1998) эффективность описываемой терапии была еще более выраженной; частота обострений рассеянного склероза снижалась на 63% [21]. Оба цитируемых исследования были плацебоконтролируемыми.

В дополнение к этому Ф. Fazekas и соавт. (1997) продемонстрировали статистически значимое улучшение состояния пациентов по шкале EDSS (англ. extended disability scale score) по сравнению с группой плацебо (на контингенте из 150 пациентов) [29].

Эффект от применения человеческого иммуноглобулинов для внутривенного введения в разных дозах (варьирующих от 0,2 до 0,4 г/кг) в исследованиях М. Lewanska и соавт. (2002) был положительным (по сравнению с плацебо), но одинаковым (отсутствие дозозависимости) [32].

В наблюдениях Р.С. Sorensen и соавт. (1998) применение человеческого иммуноглобулинов для внутривенного введения в дозе 0,2 г/кг (1 раз в 4 недели) при ремиттирующе-рецидивирующем течении РС сопровождалось уменьшением числа новых, усиленных гадолинем, бляшек при МРТ-исследовании (в сравнении с группой плацебо) [36].

Метаанализ цитируемых исследований, проведенный Р.С. Sorensen и соавт. (2002), позволил констатировать значительное снижение числа ежегодных обострений ($p = 0,00003$) и замедление прогрессирования РС ($p = 0,04$ – доказательность 1-го класса) [37]. Как указывают Р. Rieckmann и соавт. (2004), на основании этих данных человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения были рекомендованы в качестве терапии второй линии

выбора при ремиттирующе-рецидивирующем течении РС (с оговоркой «если терапия первой линии препаратами для подкожного или внутримышечного введения плохо переносится») [33].

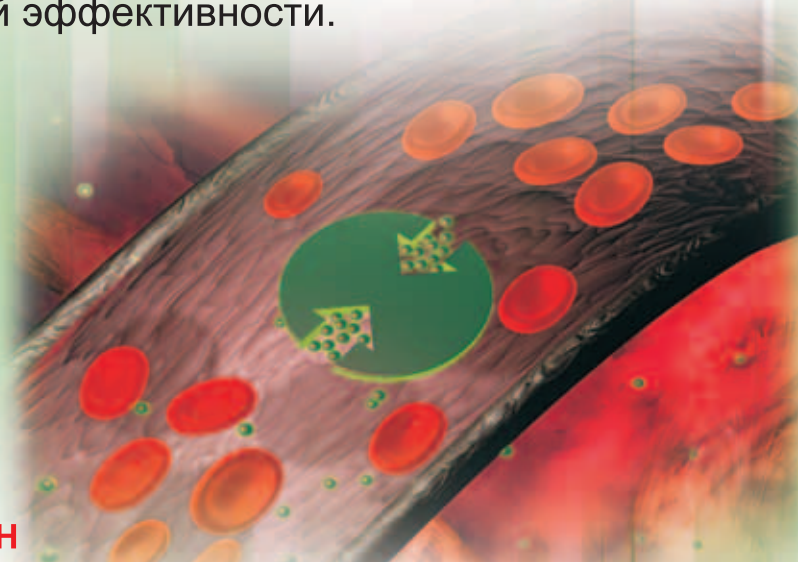
К сожалению, в своем большинстве указанные исследования преимущественно были представлены до 2000-х гг. Тем не менее А. Clegg и соавт. (2000) приводят в своем систематическом обзоре терапии человеческими иммуноглобулинами для внутривенного введения при РС в качестве одного из средств для предотвращения прогрессирования и снижения частоты обострений болезни [27]. В более позднем систематическом обзоре О. Gray и соавт. (2003) признают определенную доказательность пользы применения человеческого иммуноглобулинов для внутривенного введения в превентивном лечении обострений при ремиттирующе-рецидивирующем РС [31]. В свою очередь, Р.С. Sorensen (2003) называет внутривенные иммуноглобулины «ценной альтернативой» в лечении РС [38].

Появление в середине 1990-х гг. препаратов интерферона бета в определенной степени препятствовало дальнейшему продвижению иммуноглобулинов для внутривенного введения в качестве приоритетного средства для терапии РС. Несмотря на это обстоятельство, за рубежом и в Российской Федерации имеется многолетний положительный опыт применения человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения при РС. Ранее внутривенные иммуноглобулины также успешно применяли в лечении РС сотрудники Научного центра здоровья детей – О.В. Быкова (2002), Л.М. Высоцкая (2007) и А.Н. Платонова (2010), что задокументировано в их диссертационных работах и в соответствующих публикациях в медицинской периодике [39–41]. Более того, применение человеческого иммуноглобулинов для внутривенного введения при РС в нашей стране предусмотрено в

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

Имуноглобулин человека против цитомегаловирусной инфекции для внутривенного введения

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

НЕОГЕПАТЕКТ

Имуноглобулин 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



Внутривенные иммуноглобулины могут применяться в лечении детей любого возраста. У детей с РС воспалительный компонент болезни преобладает над демиелинизирующим процессом (адекватная мишень для внутривенных иммуноглобулинов). Как указывает S.N. Tenenbaum (2010), до трети пациентов с педиатрическим РС не реагируют на терапию ИФН- β (и глатирамера ацетатом), вследствие чего им требуется лечение второй линии выбора (внутривенные иммуноглобулины).

действующем Протоколе ведения больных с РС (2006), утвержденном Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации [42].

Проведенный нами предварительный анализ назначения иммуноглобулина для внутривенного введения (Интраглобин фирмы «Биотест Фарма», Германия, доза 0,2 г/кг 1 раз в месяц) детям с ремиттирующе-рецидивирующим течением РС в 2010–2011 гг. (10 пациентов) позволяет сделать вывод, что описываемая терапия способствует предупреждению клинических обострений РС (даже при наличии новых активных очагов демиелинизации при МРТ-исследованиях). В дальнейшем предполагается проведение сравнительного исследования различных методов иммуномодулирующей терапии РС (в том числе человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения).

S. Schwarz и соавт. (2009) подчеркивают, что человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения – это безопасная терапия второй линии выбора при РС, хотя оптимальные дозы этого средства иммуногемотерапии пока не уточнены [34].

Признавая роль иммуноглобулинов для внутривенного введения в качестве лечения ремиттирующе-рецидивирующего РС второй линии выбора, P.S. Sorensen (2008) указывает, что для их превращения в терапевтическое средство первой линии выбора необходимо подтверждение положительного эффекта в ходе крупномасштабных плацебо-контролируемых исследований (или в ходе исследований, сопоставляющих эффективность уже одобренных лекарственных средств для лечения РС с человеческими иммуноглобулинами для внутривенного введения – с использованием адекватных клинических и МРТ-критериев) [35]. Аналогичная точка зрения приводится в работе И.Д. Фесенко (2007) [44].

Отнесение применения человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения при РС доказательной медициной к категории С не означает признание его низкой эффективности, а лишь отражает отсутствие адекватной доказательной базы (не уточнена максимально эффективная доза Ig и рекомендуемая продолжительность такого лечения). В лечении РС внутривенные иммуноглобулины занимают почетное место рядом с плазмаферезом (эффективность последнего в лечении РС в настоящее время также соответствует доказательствам категории С).

В последнем выпуске Федерального руководства по лекарственному лечению (формулярная система) (2011) указывается, что «при невозможности использовать препараты первой линии можно применить человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения» [10].

Внутривенные иммуноглобулины могут применяться в лечении детей любого возраста, а самой юной пациентке в наших наблюдениях к моменту дебюта РС (достойного) было менее четырех лет. Для сравнения: препараты интерферона-бета-1a можно назначать с 12 лет (для Авонекса с 2011 г.); глатирамера ацетат (Ко-

паксон), интерферон-бета-1b (Ронбетал, Бетаферон, Экставиа), натализумаб (Тисабри), кладрибин (Мовектро) и финголимод (Гиления) – с 18 лет. Фактически отказ от применения человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения означает половинное обеднение терапевтических средств, доступных детским неврологам при РС.

Если использование всех известных препаратов интерферона бета и даже натализумаба (Тисабри) сопряжено с проблемой формирования нейтрализующих антител (НАТ), что препятствует эффективной терапии РС, то о подобном феномене при использовании человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения не сообщается.

Одним из преимуществ человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения является отсутствие необходимости в частом их введении (ИФН- β вводятся через день); внутривенные иммуноглобулины достаточно вводить 1 раз в месяц.

Выделение специалистами «педиатрического РС» (с недавнего времени) как состояния, имеющего ряд отличий от РС у совершеннолетних пациентов, также предполагает особую роль человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения в детском возрасте. В частности, речь идет о преобладании воспалительного компонента болезни над демиелинизирующим процессом (адекватная мишень для внутривенных иммуноглобулинов). Как указывает S.N. Tenenbaum (2010), до трети пациентов с педиатрическим РС не реагируют на терапию ИФН- β (и глатирамера ацетатом), вследствие чего им требуется лечение второй линии выбора (внутривенные иммуноглобулины) [45].

Сравнительная безопасность терапии РС препаратами человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения косвенно подтверждается недавно сложившейся тенденцией к их назначению беременным пациенткам, страдающим РС. ❀



Фармакотерапия нарушений сна у детей

К.м.н. И.Б. КОМАРОВА, д.м.н., проф. В.П. ЗЫКОВ

Жалобы на нарушения сна являются частыми в практике педиатров и детских неврологов. По данным популяционных исследований, встречаемость сомнологических расстройств у детей составляет 19–36% [1, 2]. Причины и структура нарушений сна в детском возрасте отличаются разнообразием. Соответственно, значительно различаются способы коррекции сомнологических расстройств. Помимо немедикаментозных поведенческих методик лечения важную роль играет фармакотерапия с использованием как синтетических препаратов, так и растительных лекарственных средств. Целью настоящего обзора является обобщение существующей на сегодняшний день доступной информации, касающейся фармакологического лечения нарушений сна у детей.

Нарушения сна, встречающиеся в детском возрасте*

Диссомнии

Эндогенные нарушения сна: идиопатическая инсомния, нарколепсия, синдром обструктивного апноэ во сне, синдром беспокойных ног.

Экзогенные нарушения сна: нарушение гигиены сна, расстройство сна, вызванное навязыванием определенных временных рамок для сна.

Нарушения сна встречаются с частотой 19–36% в детской популяции развитых стран и занимают важное место в практике детских неврологов и педиатров. В статье обобщена существующая на настоящий день доступная информация, касающаяся фармакологического лечения сомнологических расстройств у детей. Лечение нарушений сна у детей представляет собой определенную проблему. В силу ограниченного опыта использования в детском возрасте синтетических снотворных препаратов средствами первого ряда являются лекарства растительного происхождения, поскольку они имеют достаточно высокий профиль безопасности, эффективны и могут быть рекомендованы при многих видах расстройств сна.

Нарушения циркадного ритма: синдром отсроченного наступления сна.

Парасомнии

Расстройства, связанные с нарушением пробуждения: спутанность сознания при пробуждении, снохождение, ночные страхи. **Расстройства, встречающиеся во время сна:** ритмические движения, вздрагивание при засыпании, сноговорение.

Парасомнии, обычно ассоциированные с REM-сном: ночные кошмары, сонный паралич.

Другие парасомнии: бруксизм, энурез, ночная пароксизмальная дистония, апноэ во сне у младенцев, синдром врожденной центральной гиповентиляции, син-

дром внезапной младенческой смерти, доброкачественный миоклонус новорожденных во сне.

Далеко не все нарушения сна у детей требуют медикаментозного лечения, часто бывает достаточно поведенческой коррекции. Это касается нарушения гигиены сна, расстройства сна, вызванного навязыванием определенных временных рамок для сна, синдрома отсроченного наступления сна, спутанности сознания при пробуждении, вздрагивания при засыпании, сноговорения, ночных кошмаров, бруксизма. В ряде случаев медикаментозная терапия направлена не собственно на инициацию и поддержание сна, а на устранение основных причин, приводящих к расстройству (например, антибиотики и противовоспалительные препараты при синдроме обструктивного апноэ).

* В соответствии с международной классификацией расстройств сна (2001) [3].



Остальные сомнологические расстройства могут требовать фармакоррекции.

Синтетические снотворные препараты

Ниже представлены данные о наиболее часто используемых лекарственных средствах при лечении соответствующих нарушений сна у детей.

Идиопатическая эндогенная диссомния. У взрослых препаратом выбора является мелатонин – синтетический аналог гормона шишковидной железы. Препар

ат за 1–2 часа до желаемого времени сна, сопоставим по эффективности с более высокими дозировками. Длительность терапии в разных исследованиях колебалась от 1 недели до нескольких лет [5]. Однако ввиду отсутствия убедительных доказательств пользы/безопасности мелатонина в России препарат разрешен к применению только с 18 лет.

Нарколепсия. Основными препаратами, используемыми при нарколепсии у взрослых, являются психостимуляторы и антидепрессанты. Информация о возможности использования психостимуляторов у детей ограничена [6]. Амфетамин не рекомендован у детей до 3 лет, после 3 лет допускается его использование в дозе 5–60 мг/сут. Метилфенидат не рекомендован у детей до 6 лет и при нарушениях роста, педиатрическая доза составляет 5–20 мг/сут. Возможности использования модафинила в педиатрии не изучены. Психостимуляторы имеют достаточно серьезные побочные эффекты, обычно в виде артериальной гипертензии и привыкания. В России данные препараты не применяются. Трициклические антидепрессанты, в частности имипрамин, используются для коррекции приступов катаплексии. Впервые антикатаплексический эффект имипрамина был отмечен в 1960 г. [7]. Считается, что данный эффект обусловлен механизмом действия антидепрессантов – блокированием обратного захвата серотонина, в результате чего повышается уровень этого стимулирующего медиатора в ЦНС [8]. В детском возрасте для лечения нарколепсии может быть рекомендован кломипрамин 1 мг/кг/день [8].

Перспективным препаратом, используемым в последнее время для лечения детской и подростковой нарколепсии, является оксидат натрия (ОН). Первый отчет об использовании ОН опубликован группой исследователей из клиники Мэйо в 2006 г. [9]. Авторами были получены обнадеживающие результаты: улучшение общего состояния отмечено в 88% случаев, частота приступов

катаплексии снизилась в 8,5 раз, тяжесть приступов уменьшилась в 1,5 раза, дневная сонливость по шкале Epworth снизилась с 19 до 12,5 баллов. По результатам мультицентрового исследования, НО показал самую высокую эффективность в отношении влияния как на дневную сонливость, приступы катаплексии, так и на другие симптомы нарколепсии [10]. Доза, рекомендованная [10] в начале терапии, – 60–90 мг/кг/сут; далее доза титруется 1 раз в 2 недели до достижения максимального эффекта, но не более 9 г/сут. Наиболее частые побочные эффекты: потеря веса, тошнота, сухость во рту, обстипация, головная боль. Данных, касающихся использования натрия оксидата в России для лечения детской и подростковой нарколепсии, в доступной литературе нет.

Число исследований, посвященных *синдрому беспокойных ног* (СБН) в детском возрасте, в настоящее время ограничено. Согласно результатам, полученным N. Simakajornboon и соавт. (2009), до начала лечения целесообразно исследовать уровень железа в крови, поскольку основной причиной симптоматического варианта синдрома считается железодефицитная анемия [11]. Соответственно, коррекция препаратами железа (Актиферрин – для детей до года и Мальтофер – для детей старше года из расчета элементарного железа 3 мг/кг/день) может оказаться достаточной. При идиопатическом варианте патогенетического обоснованы препараты, усиливающие допаминовую медиацию. В последние годы опубликованы обнадеживающие результаты, касающиеся использования леводопы, ропинирола, прамипексола и перголида у детей и подростков. Эффект и побочные действия в целом оказались сопоставимы с таковыми у взрослых. Помимо улучшения сна у больных отмечалась редукция симптомов гиперактивности и нарушенного внимания [12]. Однако в России указанные препараты не разрешены к использованию в детском возрасте. Другая

Трициклические антидепрессанты, в частности имипрамин, используются для коррекции приступов катаплексии.

В детском возрасте для лечения нарколепсии может быть рекомендован кломипрамин 1 мг/кг/день.

рат увеличивает концентрацию гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и серотонина в мозге, изменяет активность пиридоксалькиназы, участвующей в синтезе ГАМК, дофамина и серотонина. Данные об использовании мелатонина в детском возрасте обнадеживающие в отношении и пользы, и безопасности. Со времени первого исследования, посвященного применению препарата у детей в 1991 г. [4], опубликованы результаты более 20 наблюдений. Изучалась эффективность и безопасность мелатонина при идиопатической диссомнии, а также при нарушениях сна, ассоциированных с психическими заболеваниями (аутизм, задержка психического развития). Показано, что препарат сокращает время засыпания в два раза, способствует улучшению качества сна. Дозы препарата варьировали в пределах 2–10 мг. По данным I.M. van Geijlswijk и соавт. (2010), мелатонин, назначаемый при идиопатической диссомнии детям 6–12 лет в дозе 0,05 мг/кг



группа препаратов, рекомендуемых к использованию при СБН, – бензодиазепины. Клоназепам назначается в дозе 10–30 мкг/кг/сут. Препарат обычно хорошо переносится, однако при синдроме дефицита внимания и гиперактивности может наблюдаться аггравация поведенческих нарушений [16].

Снохождение. Доказательных исследований, обосновывающих использование фармакотерапии при сомнамбулизме, в настоящее время не существует. Достаточным считается обеспечение безопасности пациентов во время эпизодов снохождения [14]. Однако в практической деятельности детские неврологи все же назначают медикаментозную терапию при высокой частоте приступов. Основные препараты, практически рекомендуемые для лечения сомнамбулизма: трициклические антидепрессанты и бензодиазепины. Амитриптилин назначается детям в дозе 0,1 мг/кг за 1 час до сна с возможным повышением дозы в течение 2 недель до 0,5–

антидепрессанты и бензодиазепины (клоназепам). Эффективность антидепрессантов патогенетически связана с влиянием на обмен серотонина. Кроме того, трициклические антидепрессанты обладают седативным действием, обусловленным сродством к гистаминовым H₁-рецепторам, и альфа-адреноблолирующим действием. Клоназепам взаимодействует со специфическими бензодиазепиновыми рецепторами, расположенными в постсинаптическом ГАМК_A-рецепторном комплексе в лимбической системе мозга, гипоталамусе, восходящей активирующей ретикулярной формации ствола мозга и вставочных нейронах боковых рогов спинного мозга. В результате происходит торможение межнейронной передачи в соответствующих отделах ЦНС [8]. В последние годы появились публикации, посвященные эффективности L-5-гидрокситриптофана (L5НТФ) при лечении ночных страхов у детей. В 2004 г. были опубликованы результаты единственного рандо-

Перспективным препаратом, используемым в последнее время для лечения детской и подростковой нарколепсии, является оксибат натрия (ОН). Доза, рекомендованная в начале терапии, – 60–90 мг/кг/сут; далее доза титруется 1 раз в 2 недели до достижения максимального эффекта, но не более 9 г/сут.

ходит эффективность плацебо. Однако в детском возрасте препарат почти не изучен, опыт использования его в России отсутствует. *Энурез.* В настоящее время для лечения энуреза могут быть использованы синтетические аналоги антидиуретического гормона (АДГ) (десмопрессин), антихолинергические средства (оксибутинин), трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин). Оптимальным препаратом при моносимптоматическом энурезе признана таблетированная форма АДГ: по данным систематического обзора 47 рандомизированных исследований, показана достаточная эффективность и безопасность лекарства в дозе 0,2–0,4 мг [15]. Единственное серьезное осложнение – гипонатриемия [16], однако оно наиболее типично для интраназального спрея [17]. АДГ назначается за 1 час до сна с рекомендацией не пить в течение 2 часов перед сном. В случаях, когда невозможно ограничение употребления жидкости в указанные часы, назначение препарата нецелесообразно [16]. Самой частой причиной неэффективности АДГ признано уменьшение емкости мочевого пузыря [18]. В этом случае, а также при гиперактивности детрузора рекомендуются антихолинергические препараты (оксибутинин) [19, 20]. В связи с отсутствием рандомизированных исследований допускается учет результатов неконтролируемых исследований, показавших высо-

Оптимальным препаратом при моносимптоматическом энурезе признана таблетированная форма АДГ: по данным систематического обзора 47 рандомизированных исследований, показана достаточная эффективность и безопасность лекарства в дозе 0,2–0,4 мг.

2 мг/день; подросткам – 25–50 мг/день за 1 час до сна. Клоназепам назначается в дозе 10–30 мкг/кг за 1 час до сна.

Ночные страхи, ритмические движения во сне. Не существует статистически обоснованных данных относительно целесообразности медикаментозной терапии ночных страхов и ритмических движений. Вместе с тем аналогично другим парасомниям, возникающим в стадии медленного сна, для коррекции указанных расстройств при высокой их частоте и неэффективности поведенческой коррекции обычно используются трициклические

мигрированного контролируемого исследования. Было показано, что применение L5НТФ в дозе 2 мг/кг/день в течение 2 дней приводило к полной редукции ночных страхов у 84% пациентов и эффект сохранялся на протяжении 6 месяцев [14]. L5НТФ – естественный предшественник серотонина, из которого в ночное время синтезируется мелатонин. Существует достаточно рандомизированных контролируемых исследований, на основании которых можно заключить, что эффективность L-5-гидрокситриптофана при депрессиях и связанных с ними нарушениях сна у взрослых превос-



кую эффективность оксibuтини-на при моносимптоматической форме энуреза [20]. Режим дозирования: 2,5 мг 2–3 раза в день. Частые побочные эффекты: констипация, сухость во рту, остаточная моча в мочевом пузыре, изменение настроения.

Третья группа препаратов для лечения энуреза – трициклические антидепрессанты. Кохрановский систематический обзор 58 рандомизированных исследований показал их высокую эффективность. Механизм действия трициклических антидепрессантов при энурезе в настоящее время непонятен [21]. Предпочтительным является имипрамин. Режим дозирования: 1 мг/кг за 1 час до сна, не более 50 мг. Несмотря на высокую эффективность, профиль безопасности трициклических антидепрессантов в детском возрасте признан недостаточно благоприятным из-за частых побочных эффектов (неустойчивость настроения, вторичные нарушения сна) и риска смерти при передозировке. В связи с этим указанные препараты рекомендованы к использованию только при неудаче всех других вариантов терапии [21].

Ночная пароксизмальная дистония. До настоящего времени нет полной ясности в отношении генеза данного расстройства. Выделяют короткие (15–45 секунд) и длительные (2 минуты – 2 часа) приступы. По мнению большин-

ства исследователей, короткие ночные приступы дистонии являются разновидностью эпилептических припадков, длительные приступы относят к парасомниям [22]. Соответственно, препаратами выбора при коротких пароксизмах являются анти-

возбуждение, страх, акатизия, эйфория, депрессия, эпилептические припадки, снижение АД, аритмии, сухость во рту, агранулоцитоз, гиперпролактинемия, акнеобразные изменения кожи, повышение массы тела. Доказательных исследований, касаю-

Препаратами выбора при коротких пароксизмах являются антиконвульсанты (карбамазепин, клоназепам), при длительных может быть полезен галоперидол.

конвульсанты (карбамазепин, клоназепам) [3, 22], при длительных может быть полезен галоперидол [5]. Целевая доза при лечении карбамазепином: 15–30 мг/кг/сут. Карбамазепин блокирует натриевые каналы мембран гиперактивных нервных клеток, снижает влияние возбуждающих нейромедиаторов, усиливает тормозные процессы. Побочные эффекты: головокружение, возбуждение, галлюцинации, депрессия, агрессивное поведение, нарушение сердечного ритма, гиперили гипотензия, тошнота, рвота, повышение уровня печеночных ферментов, нарушения кровотечения, анафилактические реакции [8]. Целевая доза клоназепам: 10–30 мкг/кг/сут. Наиболее частые побочные эффекты: сонливость, нарушение поведения, угнетение дыхания, аллергические реакции, панцитопения [8]. Галоперидол патогенетически обоснован при длительных пароксизмах ночной дистонии в связи с тем, что препарат блокирует дофаминергическую активность в нигростриальных путях, обладает слабым центральным альфа-адреноблокирующим, антигистаминным и антихолинэргическим эффектами, нарушает процесс обратного захвата и депонирования норадреналина. Целевая суточная доза препарата составляет 0,01–0,03 мг/кг. К сожалению, галоперидолу свойственны серьезные побочные эффекты: экстрапирамидные расстройства, психомоторное

ощущение целесообразности использования как антиконвульсантов, так и галоперидола при ночной пароксизмальной дистонии в детском возрасте, в доступной литературе нет.

Растительные лекарственные препараты

Как видно из вышеизложенного, использование синтетических лекарственных средств при лечении нарушений сна значительно ограничено либо серьезными побочными эффектами, либо отсутствием данных об эффективности/безопасности препаратов. В этой связи применение лекарств растительного происхождения в детском возрасте представляется достаточно перспективным. К наиболее употребляемым растениям седативного действия можно отнести следующие: *Valeriana officinalis* (валериана), *Melissa officinalis* (мелисса), *Méntha piperíta* (мята), *Humulus lupulus* (хмель), *Passiflora incarnata* (пассифлора), *Matricaria chamomilla* (аптечная ромашка), *Leonurus cardiaca* (пустырник), *Raeonia anomala* (пион).

Валериана применяется в лечебной практике как в виде отдельных галеновых лекарственных форм, так и в составе многокомпонентных настоев и настоек. Механизм действия растения заключается в дозозависимой индукции высвобождения гамма-аминомасляной кислоты и ингибировании ее распада, что приводит к седативному эффекту [23].

До начала лечения синдрома беспокойных ног целесообразно исследовать уровень железа в крови, поскольку основной причиной симптоматического варианта СБН считается железодефицитная анемия. Соответственно, коррекция препаратами железа (Актиферрин – для детей до года и Мальтофер – для детей старше года из расчета элементарного железа 3 мг/кг/день) может оказаться достаточной.



Кроме того, один из компонентов валерианы (гидроксипиноресинол) обладает родством к бензодиазепиновым рецепторам [24]. В последние годы проводятся клинические исследования для оценки эффективности/безопасности валерианы при лечении больных, страдающих тревожными и сомнологическими нарушениями. В работе R. Adreatini и соавт. (2002) продемонстрирован сопоставимый эффект диазепама и валерианы в отношении редукции тревожного расстройства [25]. В нескольких рандомизированных плацебоконтролируемых испытаниях отмечено положительное влияние валерианы на характеристики сна у больных с экзогенной диссомнией. По данным полисомнографии выявлено достоверное уменьшение времени засыпания и увеличение доли медленноволнового сна [26].

Мелисса. Выявлено, что мелисса оказывает сильный ингибирующий эффект на ГАВА-трансаминазу [27]. Комбинация «мелисса – валериана» является оптимальной и доказанно эффективной и безопасной по сравнению с плацебо [28, 29]. По данным S.F. Muller и соавт. (2006), назначение мелиссы в сочетании с валерианой в максимальной дозе (320 мг и 640 мг) у детей приводит к достоверному уменьшению клинических проявлений СБН [29].

Мята. Известно, что компоненты растения обладают мягким спазмолитическим эффектом за счет влияния на кальциевые каналы в гладких мышцах. Недавно были также показаны сильные антиоксидантные свойства мяты [30]. Доказательных исследований, посвященных лечению нарушений сна мятой, в настоящее время нет, однако, учитывая радиопротективные и спазмолитические свойства растения, оно может быть показано при стресс-обусловленных сомнологических расстройствах. Сбалансированная комбинация экстрактов трех описанных трав содержится в препарате Персен, выпускающемся в виде таблеток и капсул (форте-формула). В детском возрасте наиболее предпо-

читительной является таблетированная форма, поскольку может быть рекомендована безопасно уже с трех лет; в 1 таблетке препарата содержится 50 мг экстракта валерианы и по 25 мг экстрактов мелиссы и мяты. Оптимальная доза для детей 3–12 лет, не вызывающая дневной сонливости, составляет до 3 таблеток в день.

Хмель. Растение используется как мягкое седативное средство при повышенной тревожности и диссомнии. В нескольких клинических испытаниях показана высокая эффективность препаратов хмеля в сочетании с другими седативными травами при лечении диссомнии. Так, назначение 500 мг экстракта валерианы в сочетании с 120 мг экстракта хмеля у взрослых достоверно сокращает время засыпания и количество ночных пробуждений [31].

Пассифлора. Пассифлора обладает анксиолитическим и снотворным эффектами благодаря взаимодействию компонентов растения с опиоидными и ГАВА/бензодиазепиновыми рецепторами [32]. В настоящее время имеются данные об одном пилотном двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании, где сопоставлялась эффективность оксазепам и пассифлоры при лечении тревожного расстройства в течение 4 недель. Польза от обоих вмешательств была сопоставима, а в отношении безопасности пассифлора оказалась более предпочтительной, так как не ухудшала работоспособность, в отличие от оксазепам [33].

Аптечная ромашка. При исследовании механизма действия компонентов растения выявлены анксиолитические и седативные свойства, в то время как спазмолитический эффект, приписываемый традиционно ромашке, не подтвердился [34]. При сравнении влияния пассифлоры и аптечной ромашки на время засыпания ромашка оказалась более предпочтительной [35].

Пустырник. Наиболее изученные эффекты: пролонгация интервалов PQ и QT, снижение артериального давления, подавление активности

Применение лекарств растительного происхождения в детском возрасте представляется достаточно перспективным. К наиболее употребляемым растениям седативного действия можно отнести следующие: *Valeriana officinalis* (валериана), *Melissa officinalis* (мелисса), *Méntha piperíta* (мята), *Humulus lupulus* (хмель), *Passiflora incarnata* (пассифлора), *Matricaria chamomilla* (аптечная ромашка), *Leonurus cardiaca* (пустырник), *Paeonia anomala* (пион).

свободных радикалов [36]. Традиционно растение используется как обладающее седативными свойствами, полезное при тревожных расстройствах, сопровождающихся артериальной гипертензией и нарушениями сна. Доказательных исследований эффективности/безопасности при расстройствах сна без артериальной гипертензии в настоящее время нет.

Пион. Также издавна используется в виде настоек и отваров как седативное средство. Однако механизм действия компонентов растения не вполне понятен, а клиническая польза и безопасность не изучены.

Таким образом, нарушения сна в детском возрасте встречаются достаточно часто и занимают важное место в практике детских неврологов и педиатров. Лечение нарушений сна у детей представляет собой определенную проблему. В силу ограниченного опыта использования в детстве синтетических снотворных препаратов большая роль отводится немедикаментозным (поведенческим) способам коррекции нарушений сна. В фармакотерапии средствами первого ряда являются растительные лекарственные препараты, поскольку они имеют достаточно высокий профиль безопасности, эффективны и могут быть рекомендованы при многих видах расстройства сна. ❀



Основы нейродиетологии для нейропедиатрии

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

В статье рассматриваются основные понятия и возможности нейродиетологии в неврологии детского возраста.

Нейродиетология – направление современной неврологии, основанное на знаниях нейронауки и диетологии, имеющее своей целью оптимизацию терапии психоневрологических заболеваний посредством качественного/количественного манипулирования составом рационов питания, алиментарную профилактику болезней нервной системы, когда последняя возможна, а также оптимизацию психомоторного развития и интеллектуальных функций.

Таким образом, нейродиетология находится на стыке немедикаментозных и медикаментозных методов (если витамины рассматривать в качестве лекарственных средств) терапии болезней нервной системы и ассоциированных с ними состояний.

Хотя отдельные пищевые вещества и специализированные рационы питания неоднократно рассматривались в медицинской литературе и даже получили сравнительно широкое распространение в профилактике и лечении некоторых болезней нервной системы, до последнего времени они не были систематизированы и доступны вниманию детских неврологов.

Основные понятия, используемые в нейродиетологии и науке о питании

Нутриенты – это все пищевые вещества (макро- и микронутриенты).

Макронутриенты. К ним относятся белки, жиры и углеводы.

Белки – незаменимые компоненты всех живых клеток, состоящие из аминокислот.

Аминокислоты – не только источник энергии; они выполняют роль нейромедиаторов или являются их предшественниками; они способствуют адекватной реализации функций минеральных веществ и витаминов, а также обеспечивают энергией мышечные ткани организма.

Известны 22 натуральных (естественные) аминокислоты, которые подразделяются на незаменимые (эссенциальные), необходимые для белкового синтеза и не могущие синтезироваться в организме, и неэссенциальные.

Эссенциальные аминокислоты: триптофан (составная часть практически всех специфических белков, кроме инсулина и коллагена; регулятор функций ЦНС, системы кровообращения и иммунитета; необходим для образования альбумина; источник синтеза в организме никотиновой кислоты, а также гормонов – серотонина и мелатонина); лизин (необходим для нормального формирования костей и роста детей, оксификации и развития костной ткани; способствует усвоению кальция и поддерживает нормального обмена азота в более старшем возрасте; участник синтеза антител, гормонов, ферментов; снижает уровень

триглицеридов в крови; участвует в формировании коллагена и регенерации тканей; обладает доказанным антивирусным действием); фенилаланин (структурный материал для синтеза гормонов щитовидной железы и меланина; участник процессов глюконеогенеза; в организме может трансформироваться в тирозин), треонин (играет важную роль в ассимиляции пищевых белков); валин (необходимый участник мышечного метаболизма, могущий использоваться мышцами в качестве источника энергии; играет важную роль в процессах тканевой регенерации; необходим для поддержания нормального обмена азота в организме); метионин (серовосодержащая аминокислота; переносчик метильных групп; участник реализации детоксической функции печени, синтеза гемоглобина, опосредует синтез таурина и цистеина; регулятор функции щитовидной железы; необходим для синтеза нуклеиновых кислот, коллагена и других белковых субстанций; обладает выраженным антиоксидантным действием; участвует в утилизации жиров); лейцин (кетогенная аминокислота, важная для ассимиляции в организме сывороточных глобулинов; активатор эндокринной системы: снижает уровень сахара в крови и стимулирует выделение гормона роста); изолейцин (играет ключевую роль в утилизации пищи; необходимым участником в синтезе гемоглобина; стабилизатор/регулятор уровня глюкозы в крови и процессов энергообеспечения; метаболизируется в мышечной ткани).



Кроме них, для детей незаменимыми считаются еще 2 аминокислоты: гистидин (регулятор синтеза фолиевой и нуклеиновой кислот, а также гемоглобина; стимулятор кровообращения; регулятор роста/регенерации клеток) и аргинин (источник азота, необходимый для нормального роста; играет важную метаболическую роль в образовании мочевины – предотвращает гипераммониемию).

Остальные 12 аминокислот являются неэссенциальными: аланин, аспарагин, аспарагиновая кислота, цистеин, глицин, цистин, глутаминовая кислота, пролин, гидроксипролин, тирозин, серин и глутамин. Один грамм белков обеспечивает пищевую энергию в количестве 4 ккал (или 17 кДж).

Жиры (липиды) – гетерогенная группа веществ (органических соединений), нерастворимых в воде (растворимых только в органических растворителях). Основным компонентом жиров являются триглицериды и липоидные вещества. В числе липидов: жирные кислоты, триглицериды, фосфолипиды, сфинголипиды, стеролы, воск, гликолипиды и липопротеины.

Жирные кислоты (ЖК) принято разделять на следующие разновидности: насыщенные (короткой цепи С2–С4: С2 – уксусная, С3 – пропионовая, С4 – масляная; средней цепи С6–С12: С6 – капроновая, С8 – каприловая, С10 – каприновая, С12 – лауриновая; длинной цепи С14–С24: С14 – миристиновая, С16 – пальмитиновая, С18 – стеариновая, С20 – арахидоновая, С22 – бегеновая, С24 – лигноцеровая); мононенасыщенные (омега-7: пальмитиновая – 16:1; 9, омега-9: эруковая – 22:1; 13, олеиновая – 18:1; 9); полиненасыщенные (омега-3: клупанононовая – 22:5, 7, 10, 13, 16, 19-докозапентаеновая, α-линоленовая – 18:3; 9, 12, 15-октадекатриеновая, а также тимидононовая – 22:5; 5, 8, 11, 14, 17-эйкозапентаеновая, цервононовая – 22:6; 4, 7, 10, 13, 16, 19-докозагексаеновая; омега-6: γ-линоленовая – 18:2; 9, 12-октадекадиеновая, γ-линоленовая – 18:3; 6, 9, 12-октадекатриеновая).

Триглицериды – основная форма сохранения липидов; состоят из одной

молекулы глицерина и трех и более жирных кислот (обычно – 3 различных типов). Триглицериды принято различать в зависимости от длины цепи следующим образом: с короткой длиной цепи – С 4–6, средней – С 8–12, длинной – С 12+.

Среднецепочечные триглицериды (СЦТ) улучшают абсорбцию жиров, являясь источником липидов, которые немедленно всасываются, легче гидролизуются по сравнению с жирами, содержащими длинноцепочечные жирные кислоты, уменьшают/ликвидируют стеаторею, способствуют повышению абсорбции кальция, а также усвоению азота в организме недоношенных и новорожденных детей. СЦТ используются в энтеральном и парентеральном питании на протяжении многих лет.

Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДЦПНЖК) – субстрат важных биологических молекул (простагландинов и других эффекторов), структурные компоненты клеточных мембран, а также регуляторы жирового метаболизма.

Незаменимые (эссенциальные) жирные кислоты – представители группы ненасыщенных ЖК, являющихся необходимыми для процессов роста и нормальной жизнедеятельности человека, но не синтезируемых в организме. Среди них выделяют три основные жирные кислоты (ДЦПНЖК): линолевую, линоленовую и арахидоновую (первые 2 разлагаются в организме до уровня последней – более сложной, высоконенасыщенной жирной кислоты). Из них только линоленовая кислота должна обязательно содержаться в рационе питания. Остальные две ЖК могут синтезироваться из линолевой в организме. Линолевая кислота в значительных количествах содержится в таких источниках пищевых жиров, как кукурузное и соевое масло, в нескольких меньшем количестве – в жирных сортах свинины.

Высоконенасыщенные жирные кислоты (ВНЖК, англ. highly unsaturated fatty acids, HUFA) – продукты метаболизма эссенциальных жирных кислот, представляющие длинноцепочечные ЖК,

сформированные в результате процессов десатурации (присоединение двойной связи) и элонгации (добавление двух атомов углерода к цепи ЖК).

Для адекватного развития и функционирования ЦНС особенно важными считаются четыре ВНЖК: дигомма-линоленовая кислота (омега-6), арахидоновая кислота (омега-6), эйкозапентаеновая кислота (омега-3), докозагексаеновая кислота (омега-3).

Один грамм (1 г) жиров обеспечивает пищевую энергию в количестве около 9 ккал (или 37 кДж).

Углеводы – группа альдегидных и кетонных производных многоатомных спиртов. Различают углеводы простые (моносахариды: гексозы и пентозы, дисахариды) и сложные (полисахариды: перевариваемые, частично перевариваемые и неперевариваемые – волокна). К гексозам относятся: глюкоза (син. декстроза), фруктоза (син. левулоза), галактоза, манноза; к пентозам: арабиноза, рибоза, рибулоза, ксилоза. Основные дисахариды: сахароза, мальтоза, лактоза (син. молочный сахар). Полисахариды перевариваемые: гликоген, крахмал, декстрин; частично перевариваемые: инулин, манносан, неперевариваемые: целлюлоза, гемицеллюлоза, камедь (высушенный сок растений, образующий с водой клееобразный раствор). К дериватам гексоз также относятся: сорбитол (D-глицитол), маннитол и инозитол (син. инозит).

Один грамм углеводов обеспечивает 4 ккал (17 кДж). Это значение является условным, поскольку группа углеводов сравнительно разнородна: 1 г сорбитола (сорбит) обеспечивает 2,4 ккал, 1 г глюкозы – 3,8 ккал, 1 г этанола – около 5,6 ккал. Последний в детском возрасте практически не используется.

В детской диетологии в качестве основного углевода принято рассматривать лактозу, поэтому при расчете энергетического вклада ориентируются на значения, достигаемые при сжигании в организме 1 г этого дисахариды.

Энергия (калории). Энергия (пищевая) не относится к макронутриентам, но традиционно рассма-

недидия



тривается в совокупности с ними, поскольку обеспечивается за счет основных пищевых веществ. Единицами измерения пищевой энергии являются килокалории (ккал) и джоули (Дж): 1 ккал = 4,18 Дж.

Микронутриенты. В число микронутриентов входят все пищевые вещества, не относящиеся к макронутриентам, а именно: витамины и минеральные вещества (макро- и микроэлементы). D. Benton (2001) указывает, что обеспеченность микронутриентами необходима для обеспечения у детей нормального уровня интеллектуального развития. **Витамины** – органические соединения (всего их 13), присутствующие в пищевых продуктах в минимальных количествах, необходимых для процессов нормального метаболизма. Витамины подразделяются на жирорастворимые и водорастворимые; они не имеют энергетической ценности.

Минеральные вещества. К ним относятся макро- и микроэлементы.

Макроэлементы. В нейродиетологии важнейшими из них являются кальций (Ca), фосфор (P), магний (Mg), натрий (Na) и калий (K).

Микроэлементы. Уникальная группа химических элементов, существующих в диапазоне ионных концентраций 10^{-8} – 10^{-10} mol.L⁻¹ и входящих в состав подавляющего большинства кофакторов ферментов, факторов транскрипции и ДНК-обслуживающего аппарата. Перечислим основные из них: медь (Cu), хром (Cr), кадмий (Cd), фтор (F), йод (I), железо (Fe), свинец (Pb), марганец (Mn), никель (Ni), селен (Se), цинк (Zn), олово (Sn), кремний (Si), бор (B).

Вода (H₂O). Важнейший и основной непитательный нутриент, необходимый для обеспечения нормальной жизнедеятельности человеческого организма. Потребность ребенка в питье необходимо удовлетворять начиная с первого дня (даже первых часов) постнатальной жизни. Объем питья (в сутки) соответствует объему одного разового питания, правильно рассчитанному с учетом потребностей ребенка. Идеальным питьем является вода, хотя при необходимости ребенку предлагают-

ся растворы глюкозы, фруктозы, отвары трав (ромашка аптечная и др.), а с 3-месячного возраста – соки (фруктовые, овощные, ягодные и смешанные).

Биофлавоноиды (рутин, витамин P). Группа неэссенциальных природных соединений растительного происхождения, поступающих в организм с пищей и являющихся мощными естественными антиоксидантами. Несмотря на название (витамин P), биофлавоноиды не являются витаминами («псевдовитамины»), но выступают в роли помощников витаминов. В частности, они обладают свойством усиливать действие витамина C. Их роль в организме не вполне ясна; предполагается, что они действуют как комплексоны металлов и антиоксиданты, а также регуляторы функции желез внутренней секреции.

Всего известно около 150 биофлавоноидов. Наиболее известны биофлавоноиды цитрусовых: цитрин, гесперидин, кверцетин, эриодиктиол, катехины, цианидин и др. Эти соединения преимущественно содержатся в кожуре/кожице большинства фруктов и овощей, а также в чае, кофе и некоторых других напитках.

Каротиноиды (каротины). Группа природных жирорастворимых пигментов (изопреноиды) желтого, оранжевого или красного цвета; они являются ненасыщенными углеводородами (собственно каротины) или их окисленными производными (ксантофиллы). Химически близки к важному хромофору – ретиналю. Каротиноиды обуславливают окраску плодов. В человеческом организме из каротинов, поступающих с пищей, образуется витамин A.

Органические кислоты. Эта группа веществ заслуживает отдельного упоминания, поскольку нарушение их метаболизма может обуславливать группу органических ацидемий, сопровождающихся поражением ЦНС (в частности, судорожным синдромом). Органические кислоты – низкомолекулярные соединения, являющиеся продуктами интермедиарного обмена аминокислот, липидов, углеводов, стероидов и биогенных аминов.

К числу органических аминокислот относятся: короткоцепочечные алифатические или жирные кислоты (пропионовая, изовалериановая и др.); длинноцепочечные алифатические или жирные кислоты (капроновая, пальмитиновая и др.); моногидроксиалифатические кислоты (3-гидроксимасляная, 3-гидроксиизовалериановая и др.); полигидроксиалифатические кислоты (D-глюконовая и др.); кетокислоты (ацетоуксусная, 2-кетоглутаровая и др.); ароматические кислоты (4-гидроксибензилуксусная, гомованилиновая и др.); дикарбоксильные алифатические кислоты (янтарная, адипиновая и др.); глициновые конъюгаты кислот (гипшуровая кислота, пропионилглицин и др.).

«Антинутриенты». Этот условный класс веществ включает предшествительную группу синтетических веществ (пищевых добавок), используемых в производстве продуктов питания (готовых или быстрого приготовления), а также ряд токсических и потенциально токсических веществ, попадание которых в организм может приводить к нежелательным воздействиям на различные органы и системы, а также препятствовать нормальному метаболизму питательных веществ.

Вообще пищевые добавки подразделяются по функциональным свойствам на следующие классификационные категории: E100–E180 – пищевые красители, E200–E290 – консерванты, E300–E322 – антиоксиданты, E400–E483 – эмульгаторы, стабилизаторы и подсластители, E905–E907 – минеральные углеводороды, E1400–E1442 – модифицированные крахмалы.

Пищевые добавки E500 и далее являются эмульгаторами (веществами, поддерживающими структуру продуктов питания), E600 и далее – усилителями вкуса и аромата, E700–E800 и далее – запасными индексами. Среди индексов после E1000 вновь представлена группа пищевых добавок, в которую входят подсластители соков и кондитерских изделий, а также добавки, препятствующие слеживанию сахара.



Естественно, что далеко не все перечисленные вещества относятся к антинутриентам. Так, например, E330 – это лимонная кислота, а E322 – лецитин. Некоторые основные пищевые добавки-антинутриенты перечислены ниже. Это искусственные пищевые красители: E102 (тартразин) – синтетическое желтое вещество класса азо, присутствующее во многих видах шипучих и прочих напитков, мороженого, конфет, в жевательной резинке, джемах и йогуртах; E110 («рассветлый желтый», sunset yellow) – синтетический желтый краситель (также класса азо), который может входить в состав пакетированных супов, рыбных консервов, а также цитрусовых желе, абрикосового джема и т.д.; E122 (кармоизин) – синтетический красный краситель (азо), могущий находиться в конфетах, джемах, соусах, йогуртах и т.д.; E124 (ponceau 4R) – еще один красный (азо) краситель, а также краситель/консервант; E211 (натрия бензоат), который не только обладает антибактериальным/противогрибковым действием, но и нередко используется для маскировки органолептических/вкусовых свойств пищи низкого качества; вступая в реакцию с витамином С, бензоат Na приводит к образованию агрессивного канцерогенного вещества – бензола (высокотоксичного углеводорода из каменноугольной смолы), а также ароматизатор и усилитель запаха/вкуса: E621 (моносодия глутамат, monosodium glutamate или MSG). К сожалению, различные пищевые добавки могут демонстрировать в организме эффект синергизма, если поступают с пищей одновременно. При этом их патологическое влияние может в несколько раз превышать нежелательный эффект каждой из них в отдельности (это относится и к некоторым из пищевых добавок, обычно рассматриваемых в качестве безопасных). Взаимосвязь синтетических пищевых красителей и нарушений поведения в настоящее время не вызывает сомнений. Многими исследователями, в частности, K.S. Rowe (1988), сообщается об их патологическом влиянии на ги-

перактивность. N.I. Ward и соавт. (1990) представили данные о неблагоприятном влиянии тартразина (E102) на цинковый статус у детей с СДВГ. Патологические эффекты искусственных пищевых красителей и бензоата (E211) при аналогичной патологии описаны В. Bateman и соавт. (2004).

Сульфиты. Серный диоксид и другие сульфитные вещества, применяемые в пищевой промышленности для консервирования многих продуктов питания. Сульфиты оказывают отрицательное влияние на ЦНС (состояние оглушенности, нейропатия, нарушения зрения и т.д.) и другие системы организма (обострение бронхиальной астмы, боли в желудке и др.), снижают содержание в крови уровня витамина B₁ (тиамина). Они также могут агgravировать симптомы болезни у детей с аутизмом и другими поведенческими нарушениями. Последний феномен является следствием того, что у пациентов затруднен процесс окисления сульфитов до сульфатов. Еще одним их нежелательным действием является нарушение деактивации возбуждающих нейротрансмиттеров, что приводит к явлениям гиперактивности. На упаковках продуктов промышленного производства эти вещества могут обозначаться различными терминами (например: сульфиты, серный диоксид, натрия метабисульфат и т.д.) или быть представленными в группе пищевых добавок E в ранжире от E220 до E228. Сульфиты также содержатся в кукурузном сиропе и кукурузном крахмале (они добавляются туда в процессе производства).

Искусственные заменители сахара («подсластители»). Если такие сахара, как ксилит, маннитол и сорбит, сравнительно безвредны и хорошо изучены, то с аспартамом ситуация выглядит не столь однозначной. Аспартам (E951) – частый компонент низкокалорийных напитков и так называемых «диетических» продуктов питания промышленного производства. Известно, что его использование сопряжено не менее чем с 92 различными нарушениями здоровья, включая психоневрологические. Среди последних фигу-

рируют гиперактивность, мигрень, агрессивность, депрессия и др.

Тяжелые металлы. К антинутриентам из их числа можно причислить, в первую очередь, свинец (Pb), ртуть (Hg), кадмий (Cd) и алюминий (Al).

Пестициды. Относятся к антинутриентам-токсинам. Имеются исследования, подтверждающие влияние пестицидов на развитие различных неврологических нарушений. Дети особенно подвержены патологическому воздействию пестицидов на ЦНС, поскольку, во-первых, они получают большее (чем взрослые) количество пищи и питья на единицу площади тела, а во-вторых, способность к детоксикации вредных веществ у них несовершенна и недостаточно развита. Наиболее вероятными алиментарными источниками пестицидов (их остаточных количеств) в современном обществе являются следующие виды растительной пищи (преимущественно ягоды/фрукты): клубника, персики, нектарины, яблоки, груши, вишня.

Транс-жиры (транс-жирные кислоты, trans-fatty acids). Побочные продукты гидрогенизации (промышленной переработки твердых концентрированных растительных масел). Если гидрогенизированные жиры относятся к искусственно насыщенным, то транс-жирные кислоты являются полиненасыщенными, но при этом достигли их статуса в ходе искусственной частичной гидрогенизации ненасыщенных жиров (масел). Они входят в состав чипсов, печенья, некоторых конфет, пирожных, соусов и майонезов, многих пищевых полуфабрикатов и «готовых к применению» продуктов питания и т.п. Транс-жиры являются потенциально токсичными для организма. Безопасный уровень алиментарного потребления транс-жиров равняется нулю.

Алкоголь (этанол). Типичный антинутриент. Его нейро- и гепатотоксичность, а также способность вызывать физическое и психическое привыкание предполагают необходимость практически полного отказа от его применения в детской диетологии (за исключением тех

недуга



незначительных количеств, которые могут содержаться в кислородных и некоторых других продуктах питания).

Клиническое питание. В современной медицине этим термином обозначают 2 терапевтические стратегии: энтеральное и парентеральное питание. Синонимом клинического питания является понятие «питательная (или нутритивная) поддержка». Подразумевается, что клиническое питание проводится в условиях стационара, хотя за последние десятилетия нередко парентеральное (внутривенное) и/или энтеральное (зондовое) питание осуществляется в домашних условиях – под регулярным контролем специалистов.

Диета. Базовый термин, имеющий 2 основных значения: питание и пищевой рацион в целом (в широком смысле); стол (ассортимент продуктов питания) или предписанный в лечебных/профилактических целях курс питания, при котором регламентируются количество и характер пищи (и жидкости), а также время и кратность их приема.

Диетология. Наука о питании здоровых и больных, обосновывающая также принципы питания при различных видах патологии.

Диететика. Несколько устаревший термин, обозначающий ранее науку об охране здоровья, теперь именуемую «гигиена питания».

Нутритивный статус. Показатели физического развития (антропометрические данные) в совокупности с клинико-лабораторными признаками обеспеченности различными пищевыми веществами (макро- и микронутриентами).

Основной обмен веществ (метаболизм). Количество энергии, затрачиваемое организмом на осуществление важнейших, текущих непрерывно, процессов, обеспечивающих жизнедеятельность индивида. Основной обмен зависит от пола и возраста, имеющегося типа конституции; он меняется на фоне острых и хронических заболеваний. **Дополнительный обмен веществ.** Объем энергии, затрачиваемый организмом при тех или иных физических усилиях (работа, упражнения и т.д.).

Специфическое динамическое действие пищи – физиологический феномен усиления основного обмена, возникающий вследствие приема пищи. Белки максимально увеличивают основной обмен – на 40%, а жиры и углеводы – примерно на 5%.

Влияние питания на когнитивные функции, настроение и поведение

К настоящему времени установлено, что питание влияет на развитие ЦНС и умственную деятельность. Особенное влияние питание оказывает на ЦНС детей грудного и раннего возраста, у которых головной мозг в этом периоде постнатального онтогенеза интенсивно развивается (вообще быстрое развитие мозга отмечается начиная от внутриутробного периода до 2–3-летнего возраста, хотя его объем достигает такового у взрослых лишь к 5 годам). Классические данные J. Dobbing и J. Sands (1973) свидетельствуют, что число клеток в головном мозге плода начинает стремительно нарастать через 10 недель после зачатия, а в дальнейшем указанная тенденция сохраняется вплоть до 20-й недели внутриутробного развития. Менее интенсивные темпы развития ЦНС свойственны периоду с 20-й недели внутриутробного развития до новорожденности. Объем головного мозга за период от рождения ребенка до достижения им 6-месячного возраста практически удваивается, а к двум годам утраивается (по сравнению с объемом при рождении).

Дефицит основных нутриентов, эссенциальных витаминов и минеральных веществ может оказывать неблагоприятное влияние на развитие, а впоследствии – функции головного мозга, уже внутриутробно. Это происходит несмотря на то, что мозг плода считается в определенной степени устойчивым к недостаточности отдельных пищевых веществ. В частности, дефицит йода способствует нарушению развития и формирования мозговых структур плода, а дефицит или избыток витамина А (ретинол) может обладать тератогенными свойствами в периоде эмбриогенеза.

A.J. Willats и J. Forsyth (2000) подчеркивают роль ДЦПНЖК в когнитивном развитии младенцев. В свою очередь, M. Makrides и R.A. Gibson (2002) указывают, что использование в питании беременных женщин пищевых добавок, содержащих ДЦПНЖК омега-3 и омега-6, впоследствии сопровождалось улучшением ряда неврологических функций и показателей психомоторного развития у детей. В этой связи вопрос о введении ДЦПНЖК с нейромодулирующей целью в заменители грудного молока для недоношенных детей, у которых практически в 100% случаев отмечаются признаки перинатального поражения нервной системы (ППНС), в настоящее время решен положительно, хотя продолжает обсуждаться необходимость аналогичного шага применительно к смесям для доношенных детей.

В первые месяцы и годы жизни головной мозг ребенка чрезвычайно чувствителен к дефициту белка, Fe, I, а также некоторых других нутриентов; одновременно может отмечаться повышенная чувствительность (гиперсенситивность) ЦНС к избыточному содержанию в питании отдельных нутриентов, в особенности аминокислот (например, при фенилкетонурии или тирозинемии). Чаще всего неспособность новорожденного или грудного ребенка усвоить в полном объеме необходимую ему пищу ограничивает поступление с питанием энергии, а также жиров и углеводов (наряду с белками). У новорожденных детей с некоторыми «врожденными ошибками метаболизма» отмечается накопление в крови высоких уровней аминокислот, поступление которых в головной мозг в высоких концентрациях может приводить к развитию необратимой умственной отсталости. Следует помнить, что маловесным младенцам, даже при отсутствии метаболических заболеваний, рекомендуется ограничивать потребление в избыточных количествах смесей, в которых преобладает казеиновая белковая фракция, поскольку при этом в крови могут возрастать уровни фенилаланина и/или тирозина, потенциально увеличивая риск



повреждения ЦНС. Такие состояния, как глубокая недоошенность (или выраженная морфофункциональная незрелость), дыхательные нарушения, внутричерепные кровоизлияния, способствуют усугублению отставания в психическом развитии в описываемой ситуации. P. Idjradinata и E. Pollitt (1993) использовали препараты Fe (в форме сульфата) из расчета 3 мг/кг/сутки, добившись у детей (возраст 12–18 месяцев) с дефицитом этого МЭ и железодефицитной анемией улучшения показателей умственного развития на 20% от исходного ($p < 0,001$).

Дефицит и нарушения обмена Ca, нередко сочетающиеся с недостаточностью витамина D, не менее значимы. Физиологические функции Ca, помимо прочего, включают раздражение нервов и проведение нервных импульсов, что не может не сказаться на показателях психомоторной сферы ребенка. На это обстоятельство указывается в работах Е.М. Мазуриной и соавт. (2005), исследовавшей влияние нарушений содержания и метаболизма этого МаЭ в организме детей раннего возраста с различными видами патологии нервной системы и с соматической патологией.

В настоящее время умственную деятельность, являющуюся продуктом функций мозга, можно исследовать, используя доступные современные методы, хотя объективная ее оценка возможна лишь по достижении детьми определенного возраста (принцип тестирования когнитивных функций заключается в предъявлении индивиду задания с последующей регистрацией параметров его выполнения). Влияние пищи на когнитивные функции (КФ) детей наиболее отчетливо проявляется в утреннее время. Нарастание уровня глюкозы после потребления углеводистой пищи улучшает время реакции. Считается, что потребление пищевых жиров, наоборот, способствует снижению времени реакции. Внимание – более стабильный показатель, который в меньшей степени зависит от углеводного компонента пищи в утреннее время; в более позднее время оно может снижаться

под воздействием углеводов в больших количествах.

«Чистые» углеводы (не содержащие примеси белков и жиров) улучшают память (преимущественно оперативную или краткосрочную), но могут вызывать ощущение усталости, а следовательно, ухудшать другие КФ, например, внимание и время реакции (эти эффекты зависят также от времени суток). Поскольку углеводы зачастую поглощаются одновременно с белками, исследования по изучению соотношения между углеводами и белками продемонстрировали, что при различных их сочетаниях может иметь место как дефицитарность, так и усиление памяти. Ухудшение памяти предположительно связано с нарушением доступности триптофана (аминокислотного предшественника нейротрансмиттера серотонина). Вообще память (как параметр КФ) чрезвычайно чувствительна к любым манипуляциям с пищей.

Результаты применения различных режимов витаминотерапии при неврологической патологии (у детей и взрослых) неоднократно приводились и обсуждались в доступной медицинской литературе. В частности, проблеме применения витаминов в лечении эпилепсии (различные аспекты) посвящен систематический обзор L.N. Ranganathan и S. Ramaratnam (2005). В свою очередь, R. Malouf и соавт. (2004) также представили 3 последовательных систематических обзора, в которых анализируется влияние на когнитивные функции витаминов B_6 , B_{12} и фолиевой кислоты (последняя в двух вариантах: в сочетании с витамином B_6 и без такового).

D. Benton и соавт. (1995, 1997) подчеркивают влияние регулярного приема витаминов на когнитивные функции, а тиамин – и на настроение. Ранее J. Kleijnen и P. Knipschild (1991) сообщали о влиянии ниацина и витамина B_6 на интеллектуальную деятельность. M.L. Wolraich и соавт. (1994) описали отрицательный эффект рационов с высоким содержанием сахара (сахарозы) и/или аспартама на КФ детей с СДВГ. Аналогичный феномен E. Kopofal и соавт. (2004) при

этой патологии склонны объяснять недостаточностью у детей железа, а T. Kozielles и соавт. (1997) – дефицитом в организме Mg.

В настоящее время в числе болезней ЦНС, при которых проводится диетологическая коррекция когнитивных функций, можно перечислить следующие: аутизм и синдром Аспергера, СДВГ, дислексия, диспраксия, эпилепсия, мигрень, болезнь Хантингтона (хорея Гентингтона) и т.д.

I. Colquhoun и S. Bunday (1981) предположили, что недостаточность ЭЖК является одной из причин дефицита внимания, а впоследствии G.L. Arnold и соавт. (1989) успешно использовали пищевые добавки, содержащие γ -линоленовую кислоту, при когнитивных дисфункциях у детей с СДВГ. J.R. Chen и соавт. (2004) также подтверждают зависимость между когнитивным дефицитом и уровнями ЖК в крови у детей с этим видом патологии, а J. Stordy и M.J. Nicholl (2000) предлагают использовать ДЦПНЖК для коррекции когнитивных нарушений у детей с СДВГ, дислексией и диспраксией. Английские исследователи A.J. Richardson и B.K. Puri (2002) сообщают об успешном опыте диетической дотации высокополиненасыщенных жирных кислот (ВПНЖК) при специфических нарушениях обучения у детей с СДВГ.

Известно, что эмоциональный фон зависит от уровня серотонина, поэтому многие исследования фокусируются преимущественно на изучении тех питательных веществ, которые оказывают явное влияние на уровень триптофана (предшественника серотонина). Для осуществления в ЦНС синтеза серотонина триптофан, представленный в пищевых белках в сравнительно малых пропорциях, должен попасть в головной мозг. Этот процесс происходит в условиях конкуренции с другими нейтральными аминокислотами. R.J. Wurtman (1981) высказал предположение, что чистые углеводы могут способствовать доставке триптофана в головной мозг, оказывая ему предпочтение в описываемой конкуренции. В соответствии с этой концепцией, питание

неднмдм



с высоким содержанием белкового компонента должно оказывать прямо противоположный эффект, хотя, несмотря на многочисленные исследования в этом направлении, явного подтверждения подобного влияния, зависящего от характера питания, пока получить не удалось. Уже в периоде новорожденности дети демонстрируют положительные реакции на пищевую стимуляцию, отдавая предпочтение продуктам, имеющим сладкий вкус. Пища с горьким (или горьковатым) вкусом вызывает у них отрицательные эмоции (об этом можно судить по их характерному гримасничанию). Поскольку грудное молоко имеет сладковатый вкус, а токсины естественного происхождения – горький, вполне естественно, что предпочтение, оказываемое сладкой пищей с рождения, сохраняется у детей и в последующие годы. В экспериментальных условиях неоднократно демонстрировалось, что сладкая пища, а также рационы питания с высоким содержанием жиров стимулируют высвобождение в организме эндорфинов (эндогенных опиоидов), что и определяет вкусовые предпочтения.

По достижении определенного возраста многие дети любят шоколад, обычно оказывающий положительное влияние на их настроение, хотя достоверного научного обоснования этому феномену пока нет. Все попытки продемонстрировать, что именно психоактивные вещества, присутствующие в шоколаде (теобромин, гистамин, триптофан, серотонин, фенилаланин, тирамин и др.), ответственны за описываемое действие, не увенчались успехом. Наиболее приемлемое объяснение описываемого эффекта шоколада – это влияние входящих в его состав сахара и жиров, поскольку именно они представлены в этом продукте в оптимальном соотношении, что, по-видимому, способствует высвобождению эндогенных эндорфинов. Влияние питания на настроение подростков и взрослых можно рассмотреть также на примере кофеина. Это вещество относится к числу самых распространенных пищевых психостимуляторов (входит в состав кофе, чая, напит-

ков типа колы и т.д.), а механизмы его действия сравнительно хорошо изучены. В основе указанных механизмов действия лежит конкуренция кофеина с аденозином (эндогенным веществом, вызывающим сонливость). Помимо чисто стимулирующего эффекта кофеину присуще восстановление умственной деятельности (например, при ее снижении вследствие дефицита сна). Тем не менее считается, что кофеин не оказывает стимулирующего эффекта на КФ. М. Маес и соавт. (2005) считают, что при синдроме хронической усталости снижение эмоционального фона и настроения у индивидов связано с уменьшением в крови концентрации омега-3 ПНЖК, что сопровождается снижением Zn и дефектами T-клеточной активации. На нарушения метаболизма эссенциальных жирных кислот у мальчиков с СДВГ указывают L.J. Stevens и соавт. (1995). A.J. Richardson (2000) констатировала положительное влияние оливкового масла на содержание в крови омега-3 жирных кислот и нарушения настроения. Об аналогичном эффекте сообщают В.К. Пури и соавт. (2000).

D.O. Rudin (1981) считает неврозы и психозы следствием дефицита омега-3 ЭЖК, а M.S. Wallin и A.M. Rissanen (1994) указывают на взаимосвязь между питанием, метаболизмом серотонина и настроением индивидов.

Интереснейшие данные о влиянии диеты на поведение представили A. Eves и С.В. Gesch (2003), наблюдавшие несовершеннолетних преступников в одном из исправительных заведений Великобритании. О наличии такой связи ранее сообщал S.J. Schoenthaler (1983). По мнению С.В. Gesch и соавт. (2002), антисоциальное поведение (включая насилие) у несовершеннолетних правонарушителей, получавших диеты с дефицитом эссенциальных нутриентов, успешно корректируется назначением витаминов, минеральных веществ и ЭЖК, что доказано результатами рандомизированного плацебоконтролируемого исследования. Японские исследователи Т. Hamazaki и соавт. (1996) также сообщали о

положительном влиянии питания с содержанием докозагексаеновой кислоты на уровень агрессии у молодых взрослых. В.Я. Kaplan и соавт. (2002) указывают, что витаминные и минеральные добавки являются (по их мнению) основой коррекции лабильности настроения и «вспышек ярости» у детей, а M.J. Taylor и соавт. (2003) рекомендуют фолиевую кислоту для коррекции депрессивных нарушений.

Е.И. Ткаченко и Ю.П. Успенский (2005) подчеркивают наличие у пищи когнитивных свойств (информационно-семантических). По их мнению, в настоящее время пища рассматривается «не только как вещественный субстрат, обладающий нутритивными, регуляторными и сенсорными свойствами, но и как носитель когнитивных свойств».

В свете приведенных выше данных не вызывает сомнений, что питание оказывает влияние на функции головного мозга, а следовательно, может оказывать разнонаправленный эффект на интеллект, умственную деятельность, КФ, настроение и поведение. В этой связи возможность реализации положительного влияния диеты на познавательные функции и поведение детей должна рассматриваться как одно из актуальных направлений когнитивной неврологии.

Разновидности диетотерапии

Диетотерапия – это больше чем назначение пациенту определенной диеты, предположительно обладающей положительным влиянием на организм. Возможности диетотерапии включают следующие основные направления: 1) обеспечение нормального состояния питания пациента (режим, количественные и качественные параметры диеты – в пределах физиологических потребностей здорового индивида); 2) применение специальных (лечебных) диет для коррекции нарушений деятельности ЦНС/метаболизма; 3) использование других диет, применяемых при соматических заболеваниях и патологических состояниях; 4) витаминотерапия; 5) применение минеральных ве-



ществ; 6) использование пищевых добавок и биологически активных веществ; 7) применение съедобных трав и растений, а также лекарственных препаратов на их основе; 8) клиническое питание; 9) различные сочетания приведенных выше стратегий. Все перечисленные разновидности диетотерапии в большей или меньшей степени используются в нейродиетологии.

Применение съедобных растений, трав и препаратов на их основе – неотъемлемая часть нейродиетологии. Исторически сложилось, что именно использование в пищу лечебных растений получило популярность на протяжении многих столетий. В современной неврологии с большей или меньшей регулярностью применяются такие лекарственные растения, как валериана (*Valeriana officinalis* L.), люцерна (*Medicago sativa* L., *M. falcate* L., *M. lupulina* L. и др.), иссоп (*Hyssopus officinalis* L.), шалфей (*Salvia officinalis* L.), лобелия (*Lobelia*), тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium* L.), эхинацея (*Echinacea purpurea*) и многие другие.

Заслуживает внимания то обстоятельство, что, по сути, часть лекарственных препаратов, регулярно используемых детскими неврологами, являются производными лекарственных растений или их основное действующее вещество оказывается нутриентом. К таким лекарственным средствам, в частности, относится широко употребляемый винпоцетин (Кавинтон) – полусинтетическое производное девинкана (алкалоида, содержащегося в растении барвинке, *Vinca minor* L. и *Vinca erecta* Rgl. и Schmalth, семейство Аросупасеае). В качестве другого примера можно рассмотреть фитопрепарат Персен, основой которого являются экстракты съедобных растений мелиссы лекарственной/мяты лимонной (*Melissa officinalis*), мяты перечной (*Mentha piperita* L.) и валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis* L.).

В свою очередь, использование Когитума, активным веществом которого является двукальциевая

соль N-ацетиламиносукцината – ацетиламиноянтарной кислоты, то есть синтетический аналог аспарагиновой кислоты, как и применение глицина, являются примерами использования неврологами пищевых стимулирующих аминокислот (заменимых).

При некоторых болезнях ЦНС диете принадлежит решающая роль (ФКУ и т.д.); при других она рассматривается сугубо в качестве дополнительного лечения.

Специальные диеты для больных с патологией ЦНС

К сожалению, за исключением некоторых сравнительно хорошо изученных метаболических заболеваний («врожденных ошибок метаболизма»), современный уровень знаний не позволяет предложить «болезнь-специфические диеты» (англ. *disease-specific diets*) для лечения многих видов патологии ЦНС.

При некоторых болезнях отмечается гиперчувствительность ЦНС к избыточному содержанию в питании отдельных нутриентов, в особенности аминокислот, как это происходит, например, при ФКУ. Элиминация или уменьшение содержания этих нутриентов (с максимально адекватной заменой другими пищевыми веществами) приводит к коррекции или ликвидации имеющегося неврологического и/или интеллектуального дефицита. Другие лечебные диетические режимы нацелены на то, чтобы воздействовать на изученные звенья патогенеза при патологии нервной системы. Частично лечебные «нейродиеты» являются чисто эмпирическими.

Если перечислить лишь те диеты, которые известны неврологам уже сравнительно давно, то в их числе окажутся следующие: кетогенные диеты (несколько их разновидностей) при фармакорезистентных формах эпилепсии; диета Роберта Аткинса (высокобелковая) – в различных клинических ситуациях (при эпилепсии и других видах психоневрологической патологии); низко-/малобелковая диета (с ограничением фенилаланина + тирозина) – для детей, страдающих тиро-

зинемией; низкофенилаланиновая диета – для пациентов с ФКУ; олигоантигенная диета (при мигрени и т.д.); диета Файнголда (при СДВГ); диета Красногорского – для детей с ночным энурезом и др.

В течение последнего десятилетия в некоторых странах широкое распространение получила практика использования при неврологической патологии ПНЖК в качестве компонентов диет и пищевых добавок. Эта терапевтическая стратегия связана с широкой распространенностью нарушений фосфолипидного спектра в неврологии и психиатрии, которую подчеркивают М. Peet и соавт. (2003). Так, R.G. Voigt и соавт. (2001) применяли добавки докозагексаеновой кислоты при СДВГ, K.S. Vaddadi и соавт. (1989, 2002) использовали эссенциальные жирные кислоты в лечении болезни Хантингтона (хорея Гентингтона) и при гардивной дискинезии. К.Е. Taylor и соавт. (2000), A.J. Richardson и F. Montgomery (2005), J. Stordy и соавт. (1995, 2000) и другие исследователи успешно проводили диетическую коррекцию при дислексии.

Внимания заслуживает одно из направлений нейродиетологии, нацеленное на коррекцию нарушений кишечной микрофлоры при аутизме. Его сторонники – N. Campbell McBride (2004) и A.J. Richardson (2006) и др. – связывают сложную цепь метаболических изменений, приводящих к психоневрологическому дефициту, с дисбиотическими нарушениями в ЖКТ пациентов с расстройствами аутистического спектра.

Лечебные диеты для соматических состояний

Нередко в практике детских неврологов возникает необходимость в использовании лечебных диет, разработанных и применяемых в терапии других (не неврологических) болезней. Они могут использоваться как для лечения состояний, сопутствующих основному диагнозу или вызванных лекарственной терапией, так и в отношении основного неврологического заболевания. Как и упомянутые выше специальные диеты, лечебные рационы для

неврология



лечения соматических (не неврологических) заболеваний бывают рестриктивными, элиминационными, щадящими и т.д.

В настоящее время известны и рутинно применяются не менее 19 вариантов лечебных диет, которые, при наличии соответствующих показаний, могут быть назначены пациентам с психоневрологической патологией.

Среди лечебных диет, используемых в педиатрической практике в условиях стационаров, фигурируют следующие их варианты: диета 1а (показания: язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в период обострения, острый гастрит, хронический гастрит и гастродуоденит в период обострения; химические ожоги пищевода); диета 1б (показания: язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронический гастрит и гастродуоденит в период стихания воспалительного процесса, рефлюкс-эзофагит; для питания хирургических больных после перенесения полостных операций, тонзиллэктомии); диета 1 (показания: язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронический гастрит, гастродуоденит с нормальной и повышенной секрецией в период реконвалесценции и ремиссии); диета 2 (показания: хронический гастрит с секреторной недостаточностью в период реконвалесценции и ремиссии); диета 3 (показания: функциональные запоры, хронические колиты с преобладанием запоров в период ремиссии); диета 4 (показания: острый энтерит, колит, хронический энтерит, колит в период обострения); диета 4б (показания: острый и хронический энтерит, колит в период реконвалесценции и ремиссии); диета 5 (показания: хронические гепатиты, хронический холецистит, желчекаменная болезнь, хронический панкреатит в период ремиссии, дискинезия желчных путей, цирроз печени, пиелонефрит – острый и хронический); диета 5а (показания: острые гепатиты, хронические гепатиты, хронический холецистит, желчекаменная болезнь в период обостре-

ния); диета 5п (показания: острый панкреатит, хронический панкреатит в период обострения); диета 7 (показания: острый гломерулонефрит, хронический гломерулонефрит в период обострения, хроническая почечная недостаточность – в начальной стадии, гиперуриемия); диета 8 (показания: ожирение); диета 9 (показания: сахарный диабет); диета 10 (показания: заболевания сердечно-сосудистой системы с недостаточностью кровообращения; гипертоническая болезнь II–III стадии; ревматизм, неспецифический полиартрит); диета 11 (показания: туберкулез легких и костей, истощение и/или астенизация после инфекционных болезней, операций; анемия); диета 13 (показания: острые инфекционные заболевания); диета 15 (показания: заболевания, не требующие специальных лечебных диет; период выздоровления при таких заболеваниях, как пневмония, ангина и др.) – для детей старше 1 года; а также диета гипоаллергенная (показания: бронхиальная астма, астматический бронхит, пищевая аллергия, аллергический ринит, атопический дерматит, обусловленный пищевой сенсibilизацией).

Как видно из представленных выше столов, некоторые из них имеют по несколько вариантов (например, диета 1а и 1б). Изначально М.И. Певзнер разработал 15 столов для пациентов с различными видами патологии. Среди диет, которые не были упомянуты выше в качестве рутинно используемых в педиатрической практике, выделяются еще несколько вариантов лечебных столов: диета 2а (показания: период выздоровления после перенесенных острых колитов, энтеритов, энтероколитов, гастритов, а также при хронических гастритах с секреторной недостаточностью или сохраненной секрецией); диета 4а (показания: при любых заболеваниях кишечника с преобладанием бродильных процессов); диета 5ц (показания: постхолецистэктомический синдром в стадии обострения); диета 5л/ж (показания: хронические заболевания печени, сопровождающиеся застоем желчи); диета 5р (показания: так называемый «демпинг-

синдром» после резекции желудка по поводу язвенной болезни); диета 6 (показания: подагра, мочекаменный диатез, оксалурия – разгрузка пуринового обмена и нормализация функций кишечника); диета 7а (показания: максимальное щажение почек, повышение мочеотделения, разгрузка белкового обмена – резкое ограничение белков, жидкости и поваренной соли); диета 7б (показания: максимальное щажение почечной паренхимы, увеличение мочеотделения и т.д.); диета 7в (показания: нефротический синдром); диета 7г (показания: терминальные состояния хронической почечной недостаточности); диета 7р (показания: гиперурикемия); диета 8а (показания: повышенный вес больного – на непродолжительное время); диета 8б (показания: ожирение без сопутствующих заболеваний органов ЖКТ и ССС); диета 10а (показания: заболевания ССС в состоянии декомпенсации); диета 10б (показания: ревматизм – с малой степенью активности/без нарушения кровообращения и в фазе затухания); диета 10с (показания: атеросклероз коронарных и мозговых сосудов, ИБС, артериальная гипертония II–III стадии); диета 10р (показания: ревматоидный артрит); диета 10г (показания: эссенциальная артериальная гипертония); диета 12 (показания: различные заболевания ЦНС, сопровождающиеся повышенной возбудимостью); диета 14 (показания: фосфатурия – для модуляции КЩС в сторону кислотности).

Тщательно изучены, детально разработаны и представлены в доступной литературе принципы построения лечебных диет для детей с железодефицитной анемией, гипотрофией и различными видами пищевой непереносимости (лактазная недостаточность, целиакия, галактоземия, тирозинемия, гомоцистинурия и др.).

Питание, иммунитет и нервная система

Современная нейроиммунология предусматривает наличие стойкой взаимосвязи между иммунной системой и ЦНС. В этой связи влияние нутриентов и пищевых рационов на



иммунные показатели представляется чрезвычайно большой интерес. Как видно из представленных выше данных, иммуногенным потенциалом обладают не только белки и липиды, но и целый ряд витаминов, а также многие минеральные вещества (макро- и микроэлементы).

В большей степени иммуногенный эффект считается присущим жирам и витаминам. Среди последних подтвержденным иммуномодулирующим действием обладают жирорастворимые (А, D) и водорастворимые (С, В₁, В₁₂) витамины, а потенциальная способность влиять на иммунитет предполагается для витаминов Е и К (жирорастворимые), а также В₂ и В₅ (водорастворимые).

Нутриенто-калорийная депривация детей нередко приводит к выраженным изменениям со стороны физического развития (задержка), иммунологических показателей в сочетании с нарушениями со стороны нервной системы. Само прогрессирующее течение болезней ЦНС в ряде случаев приводит ко всем трем проявлениям описанных групп симптомов. Подобный феномен, в частности, можно наблюдать при синдроме Сильвера – Рассела (Silver – Russell).

Грудное вскармливание занимает отдельное место в обеспечении взаимодействия иммунной и нервной систем. Это единственная известная разновидность естественного иммунного питания. При этом определенная роль принадлежит как иммунным (ненутритивным) компонентам молозива и грудного молока (Т-лимфоциты, секреторный IgA, лизоцим, лактоферрин, интерферон и др.), так и эффекту, оказываемому на иммунную систему реципиента (новорожденного/грудного ребенка) основными нутриентами продукта. Качественный состав белка, ДЦПНЖК, витамины и другие нутриенты обеспечивают уникальный состав продукта и реализацию многофакторных иммунологических свойств. Именно поэтому на протяжении первых 12 месяцев жизни важно обеспечить ребенка материнским грудным молоком хотя бы частично.

Кетогенные диеты (КД), основанные на преимущественной утилизации жирового субстрата (являющегося иммуногенным по определению), гипотетически также сопровождаются позитивным влиянием на состояние иммунного статуса (клеточного иммунитета), что частично было продемонстрировано в работе Н.Г. Звонковой (2006).

Рекомендуемые ограничения по потреблению насыщенных жиров с более интенсивным потреблением ПНЖК при рассеянном склерозе отражают воздействие на аутоиммунный компонент заболевания, приводя к уменьшению частоты и интенсивности обострений болезни.

Вообще диеты для лечения многих видов неврологической патологии, основанные на дотации эссенциальных жирных кислот, приобретают все большую популярность, что, по-видимому, также отражает иммунологические аспекты обеспечения пациентов питанием.

Р.С. Calder (2003) среди основных нутриентов, используемых в современном иммунном питании, перечисляет следующие: аргинин (предшественник полиаминов и нуклеиновых кислот и аминокислот, вовлеченных в процессы синтеза соединительной ткани; предшественник NO; амплификатор численности и функций Т-лимфоцитов); глутамин (предшественник пуринов, пиримидинов, нуклеотидов, аминокислот и глутатиона; метаболический субстрат для энтероцитов, колоноцитов и иммунных клеток; протектор структурной и функциональной целостности слизистых кишечника; амплификатор клеточных иммунных функций); аминокислоты с разветвленной цепью (предшественники глутамин); омега-3 ЖК (антагонисты выработки провоспалительных эйкозаноидов из омега-6 арахидоновой кислоты; предшественники альтернативного семейства эйкозаноидов – часто обладающих лишь слабыми биологическими эффектами; противовоспалительные субстанции; корректоры иммуносупрессии в некоторых клинических ситуациях); нуклеотиды (предшественники РНК и

ДНК, протекторы структурной и функциональной целостности слизистой кишечника, усилители клеточных иммунных функций).

«Иммунологический» вклад многих других диет и пищевых добавок в коррекцию патологических изменений со стороны ЦНС еще только предстоит изучить.

Нейродиетология и доказательная медицина

Можно сказать, что их взаимоотношения до последнего времени складывались не слишком хорошо. Дело в том, что требования доказательной медицины являются столь жесткими, что лишь данные весьма ограниченного числа проведенных исследований соответствуют их критериям. В результате диетотерапия лишь при некоторых болезнях психоневрологической сферы рассматривается в качестве доказательной и адекватно обоснованной стратегии (ФКУ и др.). Даже кетогенные диеты, известные уже свыше 90 лет, принято относить к так называемому «экспериментальному лечению».

Соответствие лечебных стратегий уровню доказательной медицины безусловно желательно, но никак не является самоцелью. Известно, что многие из представленных в РФ отечественных и зарубежных разновидностей нутрицевтиков претендуют на категорию лечебных пищевых добавок и/или функциональных продуктов питания, причем без должных оснований.

M. Slade и S. Priebe (2001) высказали точку зрения многих врачей, подчеркнув относительно одностороннее и не вполне обоснованное отношение сторонников доказательной медицины к исследованиям, не являющимся рандомизированными и контролируемыми, в том числе применительно к диетологическим методам коррекции при различных видах патологии психоневрологического спектра. Хотелось бы выразить надежду и даже определенную уверенность, что в ближайшем будущем доказательная медицина будет уделять диетологическим подходам к лечению патологии ЦНС не меньшее внимание, чем методам фармакотерапии. 🌸

медиа



X Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Энурез: новые достижения в исследовании проблемы

В рамках симпозиума были представлены материалы, основанные на рекомендациях Международного общества по проблемам недержания мочи у детей (ICCS) и собственном опыте выступающих как из России, так и из-за рубежа. Энурез – не обыденная ситуация, а патология, нуждающаяся в надлежащем внимании. Международный курс лекций, посвященный этой проблеме, и обмен опытом помогут начать применять доказательно обоснованные знания при лечении детей, страдающих этим расстройством. В основе базовой фармакотерапии моносимптомного ночного энуреза лежит Минирин (десмопрессин). В 2011 г. в России стала применяться новая форма препарата – Минирин таблетки подъязычные. Данная лекарственная форма позволяет добиться хорошего лечебного эффекта при меньшей дозе активного вещества и обладает рядом дополнительных преимуществ, о которых рассказали в своих выступлениях проф. Сергей Николаевич Зоркин, проф. Владимир Митрофанович Студеникин, Йенс Петер Норгаард и другие лекторы.



В рамках симпозиума выступил Триггве Невеус (Швеция) с докладом «Диагностический подход к лечению детей с недержанием мочи: первый шаг»



Марио де Джаннато (Италия) продолжил тему выступлением «Диагностический подход к лечению детей с недержанием мочи: второй шаг»



«Патогенез моносимптомного энуреза» – тема доклада Сорена Риттига (Дания)



Шарлотта Сиггаард (Дания) выступила с сообщением о сочетанной патологии мочевого пузыря и кишечника



С.Н. Зоркин, д.м.н., проф., заведующий урологическим отделением НЦЗД РАМН

Стандарты диагностики и лечения моносимптомного ночного энуреза в Российской Федерации

Доктор медицинских наук, профессор С.Н. ЗОРКИН (Научный центр здоровья детей РАМН, Москва) начал свое выступление с разъяснения вопроса о стандартах оказания медицинской помощи, внедрение которых началось в России в 2004 г. Стандарты представляют собой формализованное описание

в табличной форме того минимально необходимого объема медицинской помощи, которая должна быть оказана пациенту с конкретной нозологической формой (заболеванием), синдромом или в конкретной клинической ситуации. К 2008 г. было издано 600 таких стандартов, однако все они носили рекомендательный ха-



«Диагностика и лечение детей с расстройствами мочеиспускания»

актер. На основе этих федеральных стандартов регионы издавали свои собственные, которые могли различаться между собой. В настоящее время ведется работа по приведению этих стандартов к единому знаменателю, так как качество оказания медицинской помощи должно быть одинаковым во всех регионах страны.

Утвержденные на настоящем этапе стандарты распространяются на оказание помощи в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях. Стандарт может включать как одну, так и несколько моделей пациента.

Отдельного стандарта оказания медицинской помощи детям при моносимптомном ночном энурезе нет. Данная нозологическая форма входит в состав стандарта оказания медицинской помощи детям с непроизвольным мочеиспусканием. Этот стандарт охватывает многие формы недержания мочи. В будущем, как полагает профессор Зоркин, «будет создан и утвержден отдельный стандарт для такой модели пациента, как моносимптомный ночной энурез». В настоящее время родители большинства детей с ночным недержанием мочи обращаются за медицинской помощью в поликлиники и консультативно-диагностические центры к врачам различного профиля (урологам, нефрологам, педиатрам, гинекологам и др.). Названные специалисты имеют различные, а порой диаметрально противоположные точки зрения по поводу такого расстройства мочеиспускания. Это касается терминологии, объема обследования, последовательности применения диагностических методов, трактовки полученных данных, формулировки заключения и, главное, выбора специальных методов лечения. До недавнего времени ни о каком едином стандарте лечения больных детей с этой патологией говорить не приходилось. Важно отметить, что ночное недержание мочи у детей в ряде случаев сочетается с той или

иной урологической патологией. И на определенном этапе только ночное недержание мочи является единственным признаком возможного неблагополучия в мочевой системе. Именно поэтому при создании стандарта диагностики и лечения моносимптомного энуреза у детей в России, а эта необходимость назрела и была реализована в 2000 г., были учтены не только все возможности унифицировать действия врачей первичного звена, но и предусмотрены возможности выявить сопутствующие недержанию мочи заболевания.

Первичное обследование, которое должен уметь провести врач в условиях обычной поликлиники, включает: сбор анамнеза, оценку клинических признаков и минимальные лабораторные исследования, проведение дополнительных исследований.

Важность правильного диагноза

Сбор анамнеза – основное условие правильной постановки диагноза. Таким путем удастся избежать большого количества дорогостоящих исследований. Вопросы врача должны быть направлены на то, чтобы получить исчерпывающую информацию о проявлениях болезни. Преследует ли недержание мочи ребенка постоянно, каждую ночь, или встречается эпизодически? Был ли у ребенка длительный (более 6 месяцев) период сухих ночей (при его наличии можно говорить о вторичном энурезе)? Имеется ли у ребенка nocturia, т.е. просыпается ли ребенок часто для мочеиспускания? Положительный ответ на этот вопрос свидетельствует о нормальном пороге пробуждения и позволяет дать благоприятный прогноз об излечении от энуреза. Необходимо также выяснить, страдали ли энурезом ближайшие родственники. Врач, собирающий анамнез, также обязан оценить состояние мочеиспускания, причем как резервуарной, так и эвакуаторной его фазы. Дифференциальная диагностика моносимптомного и не-

Отдельного стандарта оказания медицинской помощи детям при моносимптомном ночном энурезе нет. Данная нозологическая форма входит в состав стандарта оказания медицинской помощи детям с непроизвольным мочеиспусканием. Этот стандарт охватывает многие формы недержания мочи.

моносимптомного ночного энуреза происходит практически уже на этой стадии. На стадии сбора анамнеза удастся также выявить детей с вторичным энурезом на фоне основного заболевания или с сопутствующими заболеваниями (синдром дефицита внимания и гиперактивности, запоры или недержание кала). В дальнейшем это позволяет правильно продолжить обследование и назначить адекватное лечение.

Очень важно уточнить наличие или отсутствие в прошлом или настоящем дневного недержания мочи. При его наличии следует выяснить, как часто оно встречается и в каких ситуациях, сопровождается ли симптомами ургентности, наличием движений и поз, которые принимает ребенок, пытаться удерживать мочу (скрещивание ног, поджимание пяткой промежности и т.п.). Необходимо узнать, и как часто ребенок мочится в течение дня, хотя сообщения родителей дают не совсем точные сведения. Более точную информацию врач в дальнейшем получит при анализе данных дневника регистрации мочеиспусканий. При оценке эвакуаторной фазы работы мочевого пузыря важно выявить наличие прерывистого мочеиспускания или слабой струи мочи, натуживания при мочеиспускании. Эти симптомы означают наличие у ребенка не моносимптомного



X Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Стандарт, включающий анализ данных анамнеза, физикального осмотра, результатов регистрации ритма спонтанных мочеиспусканий с учетом количества принятой жидкости, а также результатов простейших лабораторных методов диагностики, позволяет достоверно поставить диагноз и с большой долей вероятности уточнить его генез.

ночного энуреза, а иной патологии. В таких случаях больного необходимо сразу же направить в специализированный центр к урологу для более углубленного исследования. Функции мочевого пузыря и толстой кишки тесно связаны, поэтому при сборе анамнеза важно оценить и работу кишечника. Родителей обычно не очень волнует частота акта дефекации (чаще всего их беспокоит каломазание, если оно есть). Но на вопрос о частоте стула способен ответить уже и сам ребен-

Немедикаментозная терапия подразумевает различные методы обучения. В их число входит нормализация питьевого режима с тренировкой мочевого пузыря, рассчитанной на постепенное удержание большего количества мочи в течение дня. Применяются также метод биологической обратной связи и метод алармов (звуковых сигналов).

нок начиная с 6–7 лет. Если стул у ребенка бывает 1 раз в 2 дня и реже, консистенция каловых масс плотная, а сам кал напоминает овечий, то налицо все признаки хронического запора. Их надо обязательно принять во внимание.

Дальнейший сбор анамнеза направлен на получение информации об общем состоянии здоровья и развитии ребенка. Врач должен узнать, нет ли у ребенка повышенной усталости, отмечается ли у него потеря веса, не страдает ли он полидипсией, были ли у него признаки инфекции мочевых путей. Как указал доктор Зоркин, «ответы на эти вопросы могут помочь выявить детей с заболеваниями почек или диабетом».

Для выявления психоневрологических расстройств родителям ребенка может быть предложен специальный опросник, помогающий определить возможные отклонения в поведении. Все дети с СДВГ обязательно должны быть направлены на консультацию к психоневрологу.

Для оценки мотивации ребенка и родителей необходимо выяснить, считают ли они мокрую кровать неудобством. Если нет, дети не будут в дальнейшем подчиняться правилам лечения, а потому рассчитывать на хороший эффект терапии трудно.

Если установлено вторичное происхождение энуреза, то надо узнать у родителей, с каким значимым событием в семье или детском коллективе совпало его появление (это могла быть разлука, испуг и т.д.).

Многие специалисты усматривают связь патологии верхних дыхательных путей с моносимптомным ночным энурезом. Проявления ночного храпа, наличие ночного апноэ, аденоиды – вопросы, которые также требуют уточнения при сборе анамнеза.

В большинстве случаев при первой консультации диагноз моносимптомного ночного энуреза не вызывает сомнений. Это сильно экономит время для проведения последующих обследований и позволяет быстрее приступить к ле-

чению таких больных. Согласно стандарту, дальнейшее обследование заключается в оценке клинических признаков, ведении дневника мочеиспусканий, проведении лабораторных тестов.

Обычно у детей с таким диагнозом физикальное обследование не выявляет каких-либо патологий. Но все же осмотр пояснично-крестцовой области и наружных гениталий обязателен для исключения немоносимптомного ночного энуреза или инфекции мочевых путей. Анализы мочи при моносимптомном ночном энурезе обычно дают нормальные результаты. Тем не менее проводить их надо, поскольку выявление лейкоцитурии и протеинурии может потребовать исключения заболевания почек, а наличие глюкозурии – диабета.

Профессор Зоркин назвал спорным вопрос о необходимости и возможности ректального исследования у детей с энурезом. Максимум, что оно может дать – это убедительное подтверждение диагноза хронического запора.

Один из самых важных методов в стандарте диагностики моносимптомного ночного энуреза – ведение дневника спонтанных мочеиспусканий. На основании такого дневника получают объективные данные, характеризующие акт мочеиспускания. Они позволяют выявить детей с немоносимптомным ночным энурезом, с полидипсией и требующих дополнительного обследования. Дети с подтвержденной полидипсией нуждаются в обследовании у эндокринолога. Эти данные дают также прогностическую информацию и выявляют семьи, не желающие следовать рекомендациям по проведению программы исследований.

В дневнике мочеиспусканий регистрируются только спонтанные мочеиспускания, при этом в течение 3 дней фиксируется время мочеиспускания и объем выделенной мочи. А вот отмечать частоту эпизодов ночного энуреза, императивных позывов, дневного недер-



«Диагностика и лечение детей с расстройствами мочеиспускания»

жания мочи и других симптомов, связанных с функцией мочевого пузыря, а также частоту акта дефекации и каломазания необходимо в течение 7 дней. «Важно объяснить родителям, что не допускается ведение дневника только в выходные, так как режим дня в эти дни обычно отличается, и результаты могут быть недостоверными», – подчеркнул профессор.

Заполнение дневника мочеиспусканий всегда сопровождается регистрацией в отдельном разделе количества принятой жидкости и распределения ее приема по времени суток. Констатация нарушения режима приема жидкости (смещение основного приема на вечерние часы) объясняет ночную полиурию нарушением стереотипа поведения, что в дальнейшем помогает в выборе метода лечения.

Возможно дополнительное исследование мочевого пузыря с помощью ультразвука. Нормальная толщина его стенки является хорошим прогностическим признаком.

Из функциональных методов при моносимптомном ночном энурезе применяют урофлоуметрию. Объемная оценка эвакуаторной фазы работы мочевого пузыря с обязательным контролем количества остаточной мочи с помощью УЗ-исследования позволяет более дифференцированно подойти к больным с энурезом.

Таким образом, стандарт, включающий анализ данных анамнеза, физикального осмотра, результатов регистрации ритма спонтанных мочеиспусканий с учетом количества принятой жидкости, а также результатов простейших лабораторных методов диагностики, позволяет достоверно поставить диагноз и с большой долей вероятности уточнить его генез.

Фармакологические и иные способы лечения

«Лечение моносимптомного ночного энуреза зависит от его причины и состоит из медикаментозной и немедикаментозной терапии», – отметил профессор Зоркин. Неме-

дикаментозная терапия подразумевает различные методы обучения. В их число входит нормализация питьевого режима с тренировкой мочевого пузыря, рассчитанной на постепенное удержание большего количества мочи в течение дня. Применяются также метод биологической обратной связи и метод алармов (звуковых сигналов).

При ночной полиурии и уменьшении емкости мочевого пузыря в первую очередь надо стремиться восстановить его физиологический объем, затем начинают лечение полиурии. При наличии у ребенка единственного симптома – полиурии ночью и большой емкости мочевого пузыря – назначают фармакологическое лечение.

Одним из эффективных медикаментозных препаратов для лечения моносимптомного ночного энуреза является Минирин (десмопрессин) – аналог вазопрессина, антидиуретического гормона гипофиза. Вазопрессин действует через V1- и V2-рецепторы (первые расположены в гладких мышцах кровеносных сосудов и матки, вторые – в восходящей петле Генле и собирающих канальцах). Десмопрессин не действует на V1-рецепторы, но по сравнению с вазопрессином более мощно воздействует на V2-рецепторы почек и обладает более выраженным антидиуретическим эффектом, повышая реабсорбцию воды, причем эффект более длительный, в отличие от природного антидиуретического гормона.

Минирин назначают по 1 таблетке перед сном. Период его полураспада составляет до 4 часов, длительность курса лечения – 3 месяца. Через месяц после начала лечения по таблице определяют ритм спонтанных мочеиспусканий и отмечают сухие и мокрые ночи. Если диагноз моносимптомного ночного энуреза был поставлен правильно, то уже через месяц после начала лечения эффективность достигает 50%, а через 10–12 недель – 75–80%. Отмена препарата должна проходить постепенно с уменьшением дозы в течение недели. При успеш-

Одним из эффективных медикаментозных препаратов для лечения моносимптомного ночного энуреза является Минирин (десмопрессин) – аналог вазопрессина, антидиуретического гормона гипофиза.

ном лечении через 3 месяца делают перерыв в течение 1 месяца, затем повторяют курс лечения Минирин в течение 1–2 месяцев.

В России до настоящего времени использовалась таблетированная форма десмопрессина – Минирин таблетки, сейчас стали применять более современную форму препарата – Минирин таблетки подъязычные. Разовая доза десмопрессина при приеме таблеток составляет 0,2–0,4 мг, а при использовании таблеток подъязычных она меньше (120–240 мкг), при этом новая лекарственная форма обладает целым рядом дополнительных преимуществ. Дозировка не зависит ни от веса, ни от возраста ребенка.

«Диагностика и правильная тактика лечения в течение не менее одного года с подбором препаратов, их различных сочетаний позволяют ликвидировать энурез у ребенка уже перед школой», – подытожил свой доклад профессор Зоркин.

В России до настоящего времени использовалась таблетированная форма десмопрессина – Минирин таблетки, сейчас стали применять более современную форму препарата – Минирин таблетки подъязычные.



X Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



В.М. Студеникин,
д.м.н., проф.

Доктор медицинских наук, профессор Владимир Митрофанович СТУДЕНИКИН (Научный центр здоровья детей РАМН, Москва) отметил, что в мире число страдающих энурезом приближается к 10% населения и превышает 550 млн человек. Уже поэтому невроурология – актуальное направление современной неврологии. Докладчик выделил следующие основные нозологические формы и патологические состояния: энурез (первичный и вторичный), гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП), органический энурез, невротический энурез, недержание мочи другого происхождения.

Затем профессор Студеникин перечислил клинические ситуации, сопряженные с энурезом в неврологии:

- органический энурез (в большинстве случаев врожденный вследствие spina bifida или миеломенингоцеле и/или вследствие травм спинного мозга);
- ночной энурез при рассеянном склерозе (чаще наблюдается во время обострений или при дебюте);
- энурез при эпилепсии (в составе приступов или вследствие побочного эффекта антиэпилептических препаратов);
- ночной энурез при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) (частое коморбидное состояние);
- энурез при умственной отсталости и интеллектуальной недостаточности;

Неврологические аспекты лечения энуреза

- вторичный энурез, индуцированный фармакопрепаратами (вальпроаты, фенитоин, тиоридазин, баклофен, ботулинический токсин, сочетание диазепама с хлордиазепоксидом и т.д.);
- энурез и/или недержание мочи при пищевой непереносимости (целиакия, лактазная недостаточность, непереносимость белков коровьего молока и т.д.), рассматриваемой как соматоневрологическое состояние.

После этого докладчик перечислил способы лечения энуреза в неврологии:

- десмопрессин (Минирин);
- транквилизаторы со снотворным эффектом;
- стимуляторы ЦНС и средства тимолепгического действия;
- транквилизаторы-анксиолитики;
- препараты ноотропного и нейрометаболического действия;
- антиэпилептические препараты;
- оксибутинина гидрохлорид;
- психотерапия;
- нейродиеетология.

Медикаментозная терапия и нейродиеетология

«Минирин (десмопрессин) – препарат № 1 для лечения первичного ночного энуреза», – отметил профессор Студеникин. Впрочем, иногда он может применяться и для лечения вторичного энуреза. Этот высокотехнологичный фармакопродукт представляет собой синтетический аналог аргинина-вазопрессина. При этом десмопрессин – это улучшенный аналог вазопрессина, обладающий рядом терапевтических преимуществ.

Докладчик перечислил и другие препараты, используемые в лечение энуреза в неврологии: амитриптилин, имипрамин, гидроксизин, медазепам, триоксазин, мепротан, мезокарб (редко), нитразепам (редко), ноотропные препараты (гопантеновая кислота, глицин, пирацетам, фенибут и др.). Нейродиеетология – действенное средство борьбы с энурезом, под-

черкнул докладчик. Она включает различные подходы, в том числе общее ограничение потребления жидкости во второй половине дня, общеизвестную диету Красногорского. Полезно применение пищевых добавок эйкозапентаеновой/докозагексаеновой кислот – 500–1000 мг/сут, а также препаратов цинка – 10–15 мг/сут. Некоторые врачи рекомендуют и препараты магния – 100 мг/сут. Для лечения энуреза используется низкокальциевая диета в сочетании с гиперкальциурией. Если энурез сочетается с мигренью и/или СДВГ, применяют олигоантигенные диеты.

Лечение ночного энуреза с позиций доказательной медицины

Доктор Студеникин привел классификацию всех основных методов, применявшихся для лечения ночного энуреза, с точки зрения доказанности или сомнительности их лечебного эффекта. Твердо установлена эффективность десмопрессина (Минирин), а также применения алармов (датчиков с сигналом, которые будят ребенка, не удержавшего мочу).

Только предполагается эффективность индометацина и лазерной акупунктуры. Сопоставимы преимущества и недостатки при использовании трициклических антидепрессантов. Не установлена эффективность следующих методов: лечения карбамазепином, тренировки способности к самостоятельному пробуждению и опорожнению мочевого пузыря по ночам, опорожнения мочевого пузыря в определенное время, ультразвуковой терапии.

В заключение своего выступления профессор Студеникин остановился на эволюции лекарственных форм десмопрессина. Она шла в направлении: назальные капли → назальный спрей → таблетки → таблетки подъязычные. Благодаря более высокой биодоступности последняя форма позволяет снизить дозу: 1 та-



«Диагностика и лечение детей с расстройствами мочеиспускания»

блетка Минирина подъязычного в дозе 60 мкг эквивалентна 1 таблетке Минирина в дозе 100 мкг. Кроме того, таблетки Минирина подъязычного быстро растворяются, сведено

к минимуму их взаимодействие с пищей, что обеспечивает стабильность эффекта, нет необходимости запивать препарат. Это «снижает риск развития эпизодов недержа-

ния и способствует высокой приверженности лечению», подчеркнул профессор. По его оценке, около 90% пациентов хорошо отвечают на лечение десмопрессином.

Йенс Петер НОРГААРД (Лунд, Швеция) целиком посвятил свой доклад преимуществам подъязычных таблеток. Вначале он напомнил, что до 10% детей в возрасте до 10 лет страдают первичным ночным энурезом. Вследствие этого значительно снижается самооценка ребенка, развивается социальная дезадаптация. На родителей ложатся серьезные временные и финансовые затраты. Повышается риск раздражения и нетерпимости со стороны родителей.

После этого докладчик остановился на фармакокинетике десмопрессина. При пероральном введении в организм десмопрессин всасывается из полости пищеварительного тракта, а затем распределяется в большом кругу кровообращения. В дальнейшем 45% его выводится из организма через почки, а 55% – путем внепочечного метаболизма. Максимальная концентрация лекарства в организме наблюдается примерно через 2 ч после приема, она фактически сходит к нулю спустя сутки после приема препарата.

Затем гость из Швеции привел данные клинического исследования на 28 здоровых мужчинах, доказывающего биологическую эквивалентность Минирина таблеток подъязычных и Минирина в форме таблеток. В исследовании применялись два уровня дозировки: (2 × 200) мкг Минирина в форме таблеток и 240 мкг Минирина таблеток подъязычных (поскольку последний обладает более высокой биодоступностью). При разных дозировках концентрация лекарства в организме людей на протяжении 12 ч не различалась (незначительные расхождения в пределах ошибки

Новая форма препарата десмопрессина – таблетки подъязычные

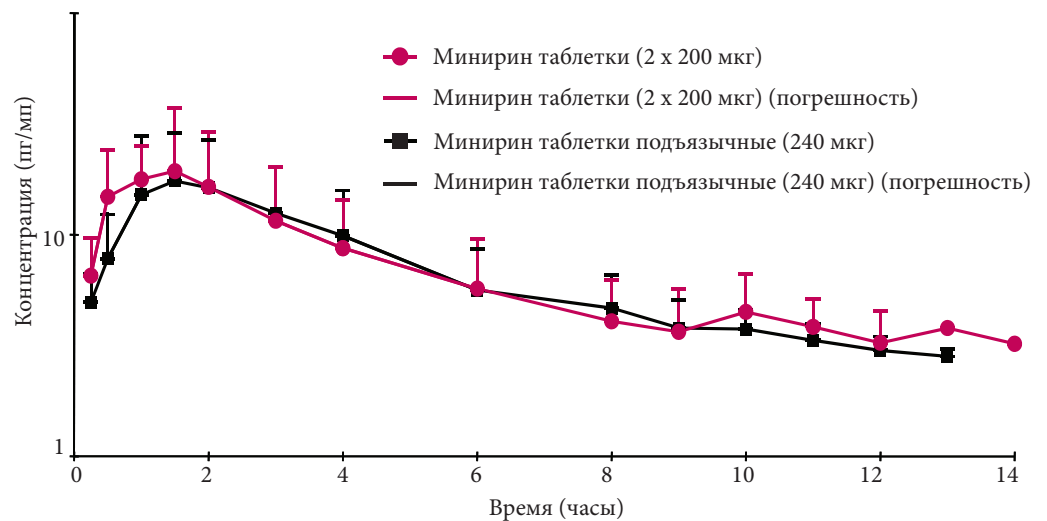


Рис. 1. Исследование биоэквивалентности двух форм Минирина

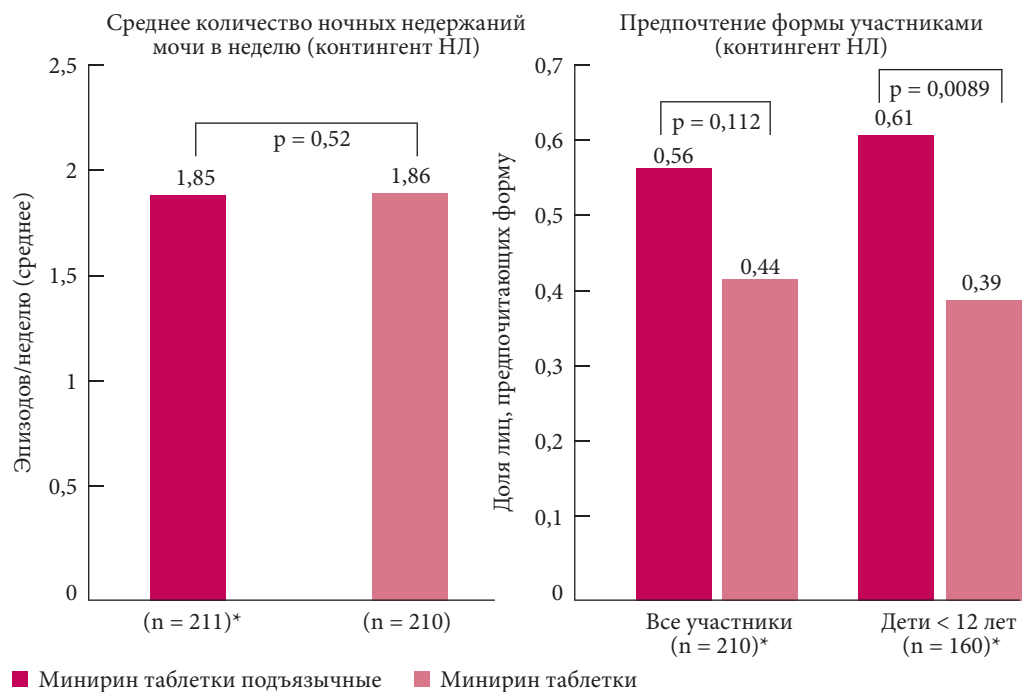


Рис. 2. Эффективность двух форм Минирина и предпочтения пациентов



X Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

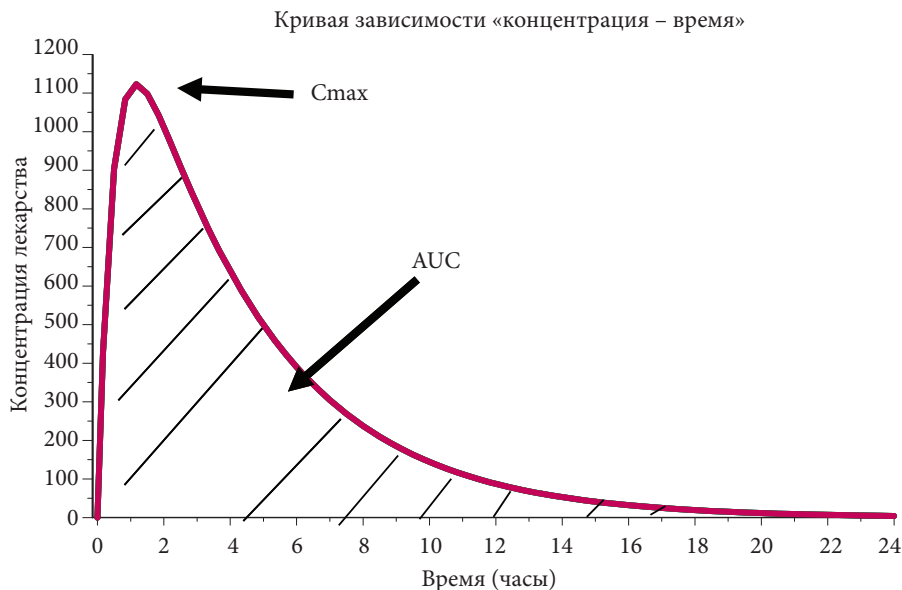


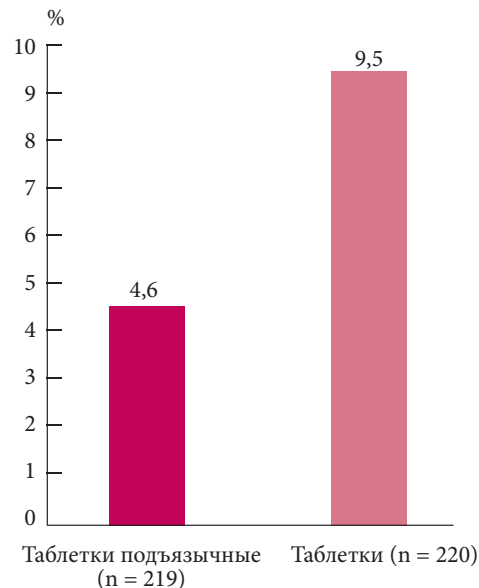
Рис. 3. Биодоступность: скорость и степень всасывания десмопрессина

опыта). Таким образом, биоэквивалентность двух форм лекарства твердо установлена (рис. 1, 2). Другое клиническое исследование проводилось у 87 детей от 6 до 12 лет с первичным ночным энурезом и включало 6 уровней дозировки Минирина таблеток подъязычных (30, 60, 120, 240, 360 и 480 мкг) и плацебо. В ходе этого опыта установлено, что

при приеме Минирина таблеток подъязычных в системное кровообращение попадает на 60% больше десмопрессина по сравнению с его количеством, попадавшим от такой же дозы «старых» таблеток. Скорость и степень всасывания десмопрессина у Минирина таблеток подъязычных и «старых» таблеток одинаковы (рис. 3). Именно поэтому дозы Минирина таблеток подъязычных 60, 120 и 240 мкг соответствуют дозам 100, 200 и (2 × 200) мкг «старых» таблеток Минирина.

Исследование доказало также отсутствие явной значимости возраста и массы тела для фармакокинетики Минирина таблеток подъязычных (десмопрессина). По сравнению со взрослыми, детям требуется больше времени для достижения более высокой концентрации в плазме после введения одинаковой дозы препарата.

Новый препарат десмопрессина – Минирин таблетки подъязычные обеспечивает высокий уровень эффективности и переносимости. При этом важно, что дети



Процент пациентов с уровнем соблюдения режима < 80%.

Рис. 4. Число пациентов, не соблюдавших режим при двух формах препарата Минирин

до 12 лет в большинстве (60,6%) отдадут предпочтение подъязычным таблеткам Минирина.

По этой причине Минирин таблетки подъязычные характеризуются существенно лучшим соблюдением режима по сравнению с таблетками. Приверженность соблюдению режима у пациентов, принимавших Минирин таблетки подъязычные, достигала 95,4%, а у больных, принимавших таблетки Минирина старого образца, – только 90,5% (рис. 4).

Таким образом, при моносимптомном первичном ночном энурезе новая удобная форма десмопрессина обеспечивает наилучшие клинические результаты при более низких дозах лекарства.

Включение в клиническую практику препарата Минирин таблетки подъязычные позволит добиться успехов в лечении моносимптомного ночного энуреза благодаря большей эффективности и биологической доступности новой формы препарата.

Подготовил И. Смирнов





Литература

В.П. ЗЫКОВ, Т.З. АХМАДОВ, С.И. НЕСТЕРОВА, Д.Л. САФОНОВ Диагностика и лечение двигательных расстройств у детей раннего возраста

1. Clinical Practice Guideline: Report of the Recommendations. Motor disorders: Assessment and Intervention for Young Children (0–3 years). USA, 2006. 322 p.
2. Скворцов И.А. Неврология развития. М.: Литтерра, 2008. 536 с.
3. Барашнев Ю.А. Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2001. 640 с.
4. Saudubray J.M., Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis/ algorithms // The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease / Ed. by C. Scriver, A. Beaudet, W. Sly, D. Valle. New York: McGraw-Hill, 2001. P. 1327–1403.
5. Klinger G., Beyene J., Shah P., Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. 2005. Vol. 90. № 1. P. 49–52.
6. Tabarki B.M., Boudhir S., Salem N., Mahjoub T., Trabeisi A., Yacoub M., Selmi H., Essoussi A.S. Neurological outcome of children born to antiphospholipid antibody-positive mothers // Brain Development. 2002. Vol. 24. № 6. Abstract FP-K-067.
7. Диагностика и лечение болезней нервной системы у детей / Под ред. В.П. Зыкова. М.: Триада-Х, 2009. 412 с.
8. Пальчик А.Б. Эволюционная неврология. СПб.: Питер, 2002. 382 с.
9. Volpe J.J. Neurology of the Newborn. 5 edition. Philadelphia, 2008. 1094 p.
10. Якунин Ю.А., Ямпольская Э.И., Кипнис С.Л., Сысоева И.М. Болезни нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста. М.: Медицина, 1979.
11. Журба Л.Т., Мастюкова Е.А. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. М. Медицина, 1999.
12. Einspieler C., Bos A.F., Ferrari F., Cioni G., Prechtl H.F.R. Prechtl's method on the qualitative assessment of general movements in preterm, term and young infants. London, UK: McKeith Press, 2004.
13. Иова А.С., Гармашов Ю.А., Андрущенко Н.В., Паутницкая Т.С. Ультрасонография в нейрорепедиатрии (новые возможности и перспективы): Ультрасонографический атлас. СПб., 1997. 160 с.
14. Ватолин К.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей. М.: Видар-М, 2000. 136 с.
15. Макарова Е.А., Здвижкова В.Н., Мартынюк В.Ю., Швейкина В.Б. Перивентрикулярная лейкомаляция: факторы риска и прогноза // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: Материалы II Российского конгресса. М., 2003.
16. Панов В.О. и др. Магнитно-резонансная томография в перинатальной неврологии и у детей раннего возраста // Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М., 2002. С. 522–524.
17. Velickovic P. New advances in treatment of cerebral palsy // Neuropediatrics. 2006. Vol. 26. P. 56.
18. Булахова С.А., Беликова Д.В. Лечение перинатальных поражений нервной системы у детей раннего возраста: фармакотерапевтический эффект гопантеновой кислоты // Consilium medicum. Приложение. Педиатрия. 2007. Т. 9. № 1.С. 11–13.
19. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.: Астра Фарм Сервис, 2007.
20. Романова Т.А., Азина О.Л., Сердюк М.А. Романова В.Д. Опыт применения пептидных препаратов кортексин и ретиналамин в комплексном лечении перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста // Материалы конгресса «Человек и лекарство». М., 2007.
21. Taub E., Ramey S.L., DeLuca S., Echols K. Efficacy of constraint-induced movement therapy for children with cerebral palsy with asymmetric motor impairment // Pediatrics. 2004. Vol. 113. № 2. P. 305–312.
22. Скворцов И.А., Хавкун Л.А., Устинова Е.В., Ильин Л.Б. Комплексная стимуляция статико-моторного и психоречевого развития детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1989. № 8. С. 23–27
23. Приходько О.Г., Моисеева Т.Ю. Дети с двигательными нарушениями: коррекционная работа на первом году жизни: Методическое пособие. М.: Полиграф. сервис, 2003. 95 с.
24. Семенова К.А. Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и детским церебральным параличом. М.: Закон и порядок, 2007. 612 с.

В.Н. ШАДРИН, В.П. ЗЫКОВ, Н.Н. САЗОНОВА, П.А. ВЛАСОВ Диагностика и лечение ушибов мозга тяжелой степени тяжести у детей в остром периоде черепно-мозговой травмы

1. Артарян А.А., Гаевой О.В., Банин А.В. Диагностические критерии ушибов головного мозга у детей. Методические рекомендации. М., 1985. 20 с.
2. Артарян В.А., Бродский Ю.С., Лихтерман Л.Б. и др. Классификация черепно-мозговой травмы у детей // Классификация черепно-мозговой травмы / Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. М., 1992. С. 50–68.
3. Банин А.В., Артарян А.А. Особенности черепно-мозговой травмы у детей раннего возраста // Вопросы современной педиатрии. 2004. № 3 (Приложение 3). С. 11.
4. Вахницкая В.В. Причины и лечение вторичных ишемических атак при черепно-мозговой травме и разрыве аневризм артерий головного мозга. Информационный сборник. Новости науки и техники. Мед. вып. Реаниматология. Интенсивная терапия. Анестезиология. ВНИИТИ. 2001. № 3. С. 1–13.
5. Володин Н.Н., Медведев М.И., Горбунова А.В. Компьютерная томография головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста. М.: ГЭОТАР-медиа, 2002. 120 с.
6. Кондаков С.Н., Кривецкий В.В. Черепно-мозговая травма. СПб.: Спец. Лит., 2002. 271 с.
7. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Т. 1. М.: Антидор, 1998. 550 с.
8. Корниенко В.Н., Васин Н.Я., Кузьменко В.А. Компьютерная томография в диагностике черепно-мозговой травмы. М.: Медицина, 1987. 228 с.
9. Simpson D., Reilly P. Pediatric coma scale // Lancet. 1982. Vol. 21 (2). P. 450.
10. Тайцлин В.И. Закрытая черепно-мозговая травма и ее последствия // Международный неврологический журнал. 2002. № 1. С. 58–61.



Литература

11. Интенсивная терапия в педиатрии: пер. с англ. / Под ред. Дж. М. Пеллока, Э.К. Майера. М.: Медицина, 1998. 576 с.
12. Куликова М.А., Ермолаева Т.П. Использование Актовегина при лечении травматических нарушений микроциркуляции острого периода черепно-мозговой травмы у детей // Материалы IX конгресса педиатров России. М., 2001. С. 542–543.
13. Старченко А.А. Справочное руководство по клинической нейрореаниматологии / под ред. В.А. Хилько. СПб.: Санкт-Петербургское мед. изд-во, 2002. 672 с.
14. Gremis B., Lamont D. Neurosonography in full-term cerebral hemorrhage // Br. J. Radiology. 1985. Vol. 58. P. 111–114.
15. Мументалер М., Маттле Х. Черепно-мозговая травма // Неврология: пер. с нем. / Под ред. О.С. Левина. М.: Медпресс-информ, 2009. С. 59–69.
10. Руденская Г.Е., Букина Т.М., Захарова Е.Ю. Болезнь Ниманна – Пика тип С: взрослая форма с преобладанием психических расстройств // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. № 7. С. 71–75.
11. Park W.D., O'Brien J.F., Lundquist P.A., Kraft D.L., Vockley C.W., Karnes P.S., Patterson M.C., Snow K. Identification of 58 novel mutations in Niemann – Pick disease type C: correlation with biochemical phenotype and importance of PTC1-like domains in NPC1 // Hum. Mutat. 2003. Vol. 22. № 4. P. 313–325.
12. Porter F.D., Scherrer D.E., Lanier M.H., Langmade S.J., Molugu V., Gale S.E., Olzeski D., Sidhu R., Dietzen D.J., Fu R., Wassif C.A., Yanjanin N.M., Marso S.P., House J., Vite C., Schaffer J.E., Ory D.S. Cholesterol oxidation products are sensitive and specific blood-based biomarkers for Niemann – Pick C1 disease // Sci. Transl. Med. 2010. Vol. 3. № 2. P. 56–81.
13. Jiang X., Sidhu R., Porter F.D., Yanjanin N.M., Speak A.O., te Vruchte D.T., Platt F.M., Fujiwara H., Scherrer D.E., Zhang J., Dietzen D.J., Schaffer J.E., Ory D.S. A sensitive and specific LC-MS/MS method for rapid diagnosis of Niemann – Pick C1 disease from human plasma // J. Lipid. Res. 2011. Vol. 52. № 7. P. 1435–1445.
14. Ko D.C., Gordon M.D., Jin J.Y., Scott M.P. Dynamic movements of organelles containing Niemann – Pick C1 protein: NPC1 involvement in late endocytic events // Mol. Biol. Cell. 2001. Vol. 12. № 3. P. 601–614.
15. Lloyd-Evans E., Morgan A.J., He X., Smith D.A., Elliot-Smith E., Sillence D.J., Churchill G.C., Schuchman E.H., Galione A., Platt F.M. Niemann – Pick disease type C1 is a sphingosine storage disease that causes deregulation of lysosomal calcium // Nat. Med. 2008. Vol. 14. № 11. P. 1247–1255.
16. Dietschy J.M., Turley S.D. Thematic review series: brain Lipids. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal // J. Lipid. Res. 2004. Vol. 45. № 8. P. 1375–1397.
17. Patterson M.C., Di Bisceglie A.M., Higgins J.J., Abel R.B., Schiffmann R., Parker C.C., Argoff C.E., Grewal R.P., Yu K., Pentchev P.G. et al. The effect of cholesterol-lowering agents on hepatic and plasma cholesterol in Niemann – Pick disease type C // Neurology. 1993. Vol. 43. № 1. P. 61–64.
18. Norris-Cervetto E., Callaghan R., Platt F.M., Dwek R.A., Butters T.D. Inhibition of glucosylceramide synthase does not reverse drug resistance in cancer cells // J. Biol. Chem. 2004. Vol. 279. № 39. P. 40412–40418.
19. Zervas M., Somers K.L., Thrall M.A., Walkley S.U. Critical role for glycosphingolipids in Niemann – Pick disease type C // Curr. Biol. 2001. Vol. 11. № 16. P. 1283–1287.
20. Patterson M.C., Vecchio D., Prady H., Abel L., Wraith J.E. Miglustat for treatment of Niemann – Pick C disease: a randomised controlled study // Lancet Neurol. 2007. V. 6. P. 765–772.
21. Pineda M., Wraith J.E., Mengel E. et al. Miglustat for treatment of Niemann – Pick C disease: a randomised controlled study // Lancet Neurol. 2007. Vol. 6. № 9. P. 765–772.
22. Madra M., Sturley S.L. Niemann – Pick type C pathogenesis and treatment: from statins to sugars // Clin. Lipidol. 2010. Vol. 5. № 3. P. 387–395.
23. Gelsthorpe M.E., Baumann N., Millard E., Gale S.E., Langmade S.J., Schaffer J.E., Ory D.S. Niemann – Pick type C1 I1061T mutant encodes a functional protein that is selected for endoplasmic reticulum-associated

С.В. МИХАЙЛОВА, Е.Ю. ЗАХАРОВА, Е.Б. ГУБИНА, Д.А. САВВИН, Е.С. ИЛЬИНА, С.В. ПИЛИЯ, Н.Л. ПЕЧАТНИКОВА, А.А. БОЛГОВ
Болезнь Ниманна – Пика тип С: молекулярные механизмы патогенеза и подходы к лечению

1. Carstea E.D., Morris J.A., Coleman K.G. et al. Niemann – Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis // Science. 1997. Vol. 277. № 5323. P. 228–231.
2. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Букина Т.М. Болезнь Ниманна – Пика тип С: клинические примеры // Педиатрическая фармакология. 2010. Т. 7. № 5. С. 48–53.
3. 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.
4. Iturriaga C., Pineda M., Fernández-Valero E.M., Vanier M.T., Coll M.J. Niemann – Pick C disease in Spain: clinical spectrum and development of a disability scale // J. Neurol. Sci. 2006. Vol. 249. № 1. P. 1–6.
5. Wraith J.E., Guffon N., Rohrbach M., Hwu W.L., Korenke G.C., Bembi B., Luzy C., Giorgino R., Sedel F. Natural history of Niemann – Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study // Mol. Genet. Metab. 2009. Vol. 98. № 3. P. 250–254.
6. NP-C Guidelines Working Group, Wraith J.E., Baumgartner M.R., Bembi B., Covanis A., Levade T., Mengel E., Pineda M., Sedel F., Topçu M., Vanier M.T., Widner H., Wijburg F.A., Patterson M.C. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann – Pick disease type C // Mol. Genet. Metab. 2009. Vol. 98. № 1–2. P. 152–165.
7. Oyama K., Takahashi T., Shoji Y., Oyamada M., Noguchi A., Tamura H., Takada G., Kanbayashi T. Niemann – Pick disease type C: cataplexy and hypocretin in cerebrospinal fluid // Tohoku J. Exp. Med. 2006. Vol. 209. № 3. P. 263–267.
8. Paciorkowski A.R., Westwell M., Ounpuu S., Bell K., Kagan J., Mazzarella C., Greenstein R.M. Motion analysis of a child with Niemann – Pick disease type C treated with miglustat // Mov. Disord. 2008. Vol. 23. № 1. P. 124–128.
9. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Букина Т.М., Волкова Э.Ю., Козлов А.С. Болезнь Ниманна – Пика тип С (ювенильный дистонический липидоз) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. № 5. С. 76–79.



Литература

- degradation due to protein misfolding // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283. № 13. P. 8229–8236.
24. Pineda M., Perez-Poyato M.S., O'Callaghan M., Vilaseca M.A., Pocovi M., Domingo R., Portal L.R., Pérez A.V., Temudo T., Gaspar A., Peñas J.J., Roldán S., Fumero L.M., de la Barca O.B., Silva M.T., Macías-Vidal J., Coll M.J. Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann – Pick disease type C: a case series // *Mol. Genet. Metab.* 2010. Vol. 99. № 4. P. 358–366.
 25. Kothare S.V., Kaleyias J. Narcolepsy and other hypersomnias in children // *Curr. Opin. Pediatr.* 2008. Vol. 20. № 6. P. 666–675.
 26. Santos M.L., Raskin S., Telles D.S., Löhr A. Jr, Liberalesso P.B., Vieira S.C., Cordeiro M.L. Treatment of a child diagnosed with Niemann – Pick disease type C with miglustat: a case report in Brazil // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2008. Vol. 31. Suppl. 2. P. S357–361.
 27. Chien Y.H., Lee N.C., Tsai L.K., Huang A.C., Peng S.F., Chen S.J., Hwu W.L. Treatment of Niemann – Pick disease type C in two children with miglustat: initial responses and maintenance of effects over 1 year // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007. Vol. 30. № 5. P. 826.
 28. Vrucyte D., Lloyd-Evans E., Veldman R.J. et al. Accumulation of glycosphingolipids in Niemann – Pick C disease disrupts endosomal transport // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. P. 26167–26175.
 29. Zarowski M., Steinborn B., Gurda B., Dvorakova L., Vlaskova H., Kothare S.V. Treatment of cataplexy in Niemann – Pick disease type C with the use of miglustat // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2011. Vol. 15. № 1. P. 84–87.
 8. Брин И.Л., Дунайкин М.Л., Шейнкман О.Г. Элькар в комплексной терапии нарушений нервно-психического развития детей с последствиями перинатальных поражений мозга // *Вопросы современной педиатрии.* 2005. № 1. С. 32–39.
 9. Ключников С.О. Перспективы применения L-карнитина в педиатрии // *Consilium medicum. Педиатрия.* 2007. № 2. С. 116–119.
 10. Коррекция метаболических нарушений при различных патологических состояниях у детей: опыт использования препарата Элькар / Под ред. А.Д. Царегородцева, Е.А. Николаевой, В.С. Сухорукова. М.: Медпрактика-М, 2006. 88 с.
 11. Диагностика и лечение наследственных заболеваний нервной системы у детей: руководство для врачей / Под ред. В.П. Зыкова. М.: Триада-Х, 2008. 224 с.
 12. Руководство по педиатрии / Под ред. А.А. Баранова, Б.С. Каганова, Р.Р. Шиляева. Т.: Врожденные и наследственные заболевания / Под ред. П.В. Новикова. М.: Династия, 2007. 544 с.
 13. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. М.: Litterra, 2011. 352 с.
 14. Encyclopedia of basic epilepsy research (Three-volume set) / Ed. by P. Schwartzkroin. Vol. 1–3. Philadelphia: Elsevier/Academic Press, 2009. 2496 p.
 15. Valproate / Ed. by W. Löscher. Series: Milestones in drug therapy / Ed. by M.J. Parnham, J. Bruinvels. Basel: Birkhauser Verlag, 1999.
 16. Каркашадзе М.З., Студеникин В.М., Маслова О.И., Баканов М.И., Шелковский В.И., Балканская С.В. Представления о побочных эффектах препаратов вальпроевой кислоты при лечении эпилепсии у детей // *Вопросы современной педиатрии.* 2003. Т. 2. № 3. С. 43–49.
 17. Каркашадзе М.З. Терапевтическая эффективность и побочные действия препаратов вальпроевой кислоты при эпилепсии у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004. 24 с.
 18. Студеникин В.М., Каркашадзе М.З., Маслова О.И. и др. Побочные эффекты вальпроевой кислоты при лечении эпилепсии у детей // *Вестник практической неврологии.* 2003. № 7. С. 184–191.
 19. 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.
 20. Böhles H., Sewell A.C., Wenzel D. The effect of carnitine supplementation in valproate-induced hyperammonaemia // *Acta Paediatr.* 1996. Vol. 85. № 4. P. 446–449.
 21. 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.
 22. The treatment of epilepsy / Ed. by S. Shorvon, E. Perucca, J. Engel Jr. 3rd ed. Chichester (UK): Wiley-Blackwell/A John Wiley & Sons, Ltd., 2009. 1076 p.
 23. De Vivo D.C., Bohan T.P., Coulter D.L., Dreifuss F.E., Greenwood R.S., Nordli D.R. Jr., Shields W.D., Stafstrom C.E., Tein I. L-carnitine supplementation in childhood epilepsy: current perspectives // *Epilepsia.* 1998. Vol. 39. № 11. P. 1216–1225.
 24. Основные методы лечения детей, страдающих митохондриальными заболеваниями: Метод. указания № 99/160 / Сост. Л.З. Казанцева, Э.А. Юрьева, Е.А. Николаева и др. М., 2001. 24 с.

**В.М. СТУДЕНИКИН, С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА, Л.А. ПАК,
В.И. ШЕЛКОВСКИЙ**
Левокарнитин (Элькар®) в эпилептологии и нейропедиатрии



Литература

25. Николаева Е.А., Циганкова П.Г., Байдакова Г.В., Захарова Е.Ю., Белоусова Е.Д., Шулякова И.В. Симптоматическая эпилепсия как проявление дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью у ребенка // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008. № 3. С. 87–91.
26. Николаева Е.А., Мамедов И.С. Диагностика и лечение наследственных дефектов обмена жирных кислот у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009. № 2. С. 51–65.
27. Николаева Е.А., Денисова С.Н., Курбатов М.Б., Шулякова И.В., Новиков П.В. Проблемы диагностики, пути диетической и медикаментозной коррекции метаболических расстройств при наследственных дефектах митохондриального β -окисления жирных кислот // Вопросы детской диетологии. 2010. Т. 8. № 2. С. 42–46.
28. Николаева Е.А., Денисова С.Н., Харабадзе М.Н., Новиков П.В. Тактика диетической и медикаментозной коррекции при наследственных болезнях обмена органических кислот у детей // Клінічна генетика. 2011. № 1–2. С. 74–81.
29. Николаева Е.А., Денисова С.Н., Харабадзе М.Н., Новиков П.В. Анализ фенотипических проявлений и эффективности комплексного лечения у детей с наследственными болезнями обмена органических кислот // Вопросы детской диетологии. 2011. Т. 9. № 1. С. 12–16.
12. Федунцова Г.В., Сысоева Е.Н. Опыт применения Кортексина при симптоматической эпилепсии у детей // Главный врач Юга России. 2008. № 4. С. 32.
13. Гузева В.И., Трубачева А.Н. Применение Кортексина в комплексном лечении эпилепсии у детей // Terra Medica. 2003. № 2. С. 19–21.
14. Долгих Г.Б. Использование рефлексотерапии в комплексном лечении судорожных состояний у детей // Альтернативная медицина. 2007. № 1. С. 20–23.
15. 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.
16. Савченкова А.Ю., Степанов И.Н., Захарова Н.С. Кортексин в комплексном лечении больных с глиомами височной доли головного мозга, страдающих эпилепсией // Terra Medica. 2004. № 4. С. 42–44.
17. 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.
18. Балканская С.В., Студеникин В.М., Кузенкова Л.М., Маслова О.И. Когнитивные нарушения и их коррекция у детей с эпилепсией // Практика педиатра. Неврология. 2008. № 3. С. 24–27.
19. Балканская С.В., Студеникин В.М., Кузенкова Л.М., Маслова О.И., Томилова А.Ю. Ноотропные препараты в коррекции когнитивных функций у детей с эпилепсией // Вопросы современной педиатрии. 2007. Т. 6. № 2. С. 92–96.
20. Balkanskaya S., Studenikin V., Kuzenkova L. et al. The effect of neuroprotective therapy on the cognitive status of children with epilepsy // Abstr. of the 4th European Congress of Paediatricians. Moscow, 2009. CD: R40.
21. 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.
22. 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.
23. Хоршев С.К., Поляков Ю.И., Бессмельцев С.С. Кортексин как корректор нейроиммунной составляющей эпилептогенеза // Материалы XI Всероссийской конференции «Нейроиммунология». СПб., 2002. С. 301–302.
24. Хоршев С.К., Корсакова Е.А., Столяров И.Д., Поляков Ю.И., Машиукова В.Е., Коляда А.А. Профилактическое лечение эпилепсии: возможности кортексина (нейроиммунофизиологическое и биохимическое исследование) // Нейроиммунология. 2008. Т. VI. № 1. С. 22–26.
25. Студеникин В.М., Пак Л.А., Балканская С.В., Шелковский В.И., Турсунхужаева С.Ш. Пептидные биорегуляторы и их применение: от неонатологии до геронтологии // Лечащий врач. 2010. № 6. С. 72–75.
26. Студеникин В.М., Пак Л.А., Турсунхужаева С.Ш. и др. Применение кортексина в неврологии: от перинатальной до геронтологической патологии // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2010. № 3. С. 246–249.
27. Турсунхужаева С.Ш., Студеникин В.М. «Глютенная» эпилепсия у детей: сочетание синдрома мальабсорбции с пароксизмальными нарушениями церебральных функций // Лечебное дело. 2010. № 3. С. 10–14.

**В.М. СТУДЕНИКИН, С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА, Л.А. ПАК,
В.И. ШЕЛКОВСКИЙ**
Роль и место нейропротекции в лечении эпилепсии

1. Соколова Л.В., Земляная А.А., Калинин В.В., Железнова Е.В. Кортексин в лечении эпилепсии // Российские аптеки. 2009. № 17. С. 28–29.
2. Студеникин В.М. Применение препарата Кортексин в нейропедиатрии // Медицинский вестник. 2006. № 37. С. 14.
3. 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. 40–44.
4. Новые возможности лечения эпилепсии // Медицинский вестник. 2010. № 15. С. 17.
5. Эпилепсия в нейропедиатрии (коллективная монография) / Под ред. В.М. Студеникина. М.: Династия, 2011. 430 с.
6. Королева Н.Ю., Воронкова К.В., Тарабрин П.А. Нарушения когнитивных функций у больных с эпилепсией, влияние антиэпилептической терапии и коррекция нарушений // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. 2010. № 4. С. 41–46.
7. 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.
8. 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.
9. Головкин В.И. Кортексин в лечении эпилепсии // Медико-фармацевтический вестник Татарстана. 2006. № 6. С. 15.
10. 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.
11. Цыган В.Н., Миролубов А.В., Богословский М.М., Федосеев В.М. Эффективность Кортексина при лечении эпилепсии // Terra Medica Nova. 2008. № 4. С. 20–24.



Литература

**В.М. СТУДЕНИКИН, Л.М. КУЗЕНКОВА, Л.А. ПАК,
В.И. ШЕЛКОВСКИЙ**
**Человеческие иммуноглобулины для внутривенного
введения в лечении рассеянного склероза у детей:
практическая неврология и доказательная медицина**

1. *Высоцкая Л.М., Маслова О.И., Студеникин В.М., Быкова О.В. и др.* Рассеянный склероз у детей // Вопросы современной педиатрии. 2004. Т. 3. № 6. С. 50–54.
2. *Cree B.A.C.* Multiple sclerosis & demyelinating disease. Chapter 17 // Current diagnosis & treatment / Ed. by J.C.M. Brust. New York – Chicago: Lange Medical Books/McGraw-Hill (Medical Publishing Division), 2007. P. 245–261.
3. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко М.: Миклош, 2004. 540 с.
4. *Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н.* Рассеянный склероз: руководство для врачей. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 272 с.
5. *Banwell B.L.* Pediatric multiple sclerosis // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2004. Vol. 4. № 3. P. 245–252.
6. Рассеянный склероз у детей и подростков: Методические рекомендации (№ 40) Департамента здравоохранения Правительства Москвы. М., 2003. 22 с.
7. *Chabas D., Strober J., Waubant E.* Pediatric multiple sclerosis // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2008. Vol. 8. № 5. P. 434–441.
8. *Yeh E.A., Chitnis T., Krupp L., Ness J., Chabas D., Kuntz N., Waubant E.; U.S. Network of Pediatric Multiple Sclerosis Centers of Excellence.* Pediatric multiple sclerosis // Nat. Rev. Neurol. 2009. Vol. 5. № 11. P. 621–631.
9. *Rostásy K.* Multiple sclerosis in children: clinical, diagnostic, and therapeutic aspects // Int. Rev. Neurobiol. 2007. Vol. 79. P. 269–279.
10. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XII. М.: Эхо, 2011. С. 324.
11. *Lublin F.* History of modern multiple sclerosis therapy // J. Neurol. 2005. Vol. 252. Suppl. 3. P. iii3–iii9.
12. *Hilas O., Patel P.N., Lam S.* Disease modifying agents for multiple sclerosis // Open Neurol. J. 2010. Vol. 4. P. 15–24.
13. *Banwell B., Bar-Or A., Giovannoni G., Dale R.C., Tardieu M.* Therapies for multiple sclerosis: considerations in the pediatric patient // Nat. Rev. Neurol. 2011. Vol. 7. № 2. P. 109–122.
14. *Greenberg B.M., Calabresi P.A.* Future directions in multiple sclerosis therapies // Semin. Neurol. 2008. Vol. 28. № 1. P. 121–127.
15. *Студеникин В.М., Маслова О.И., Быкова О.В., Высоцкая Л.М.* Опыт и перспективы нейромодулирующего лечения рассеянного склероза у детей // Альманах клинической медицины. Т. VIII. Ч. 3 / Под ред. В.И. Шумского. М.: МОНИКИ, 2005. С. 90–97.
16. *Pohl D., Waubant E., Banwell B., Chabas D., Chitnis T., Weinstock-Guttman B., Tenembaum S.; International Pediatric MS Study Group.* Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants // Neurology. 2007. Vol. 68. № 16. Suppl. 2. P. S54–S65.
17. *Castillo-Trivino T., Mowry E.M., Gajofatto A., Chabas D., Crabtree-Hartman E., Cree B.A., Goodin D.S., Green A.J., Okuda D.T., Pelletier D., Zamvil S.S., Vittinghoff E., Waubant E.* Switching multiple sclerosis with breakthrough disease to second-line therapy // PLoS One. 2011. Vol. 6. № 2. P. e16664.
18. *Achiron A., Cohen I., Lider O.R., Melamed E.* Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis // Isr. J. Med. Sci. 1995. Vol. 31. № 1. P. 7–9.
19. *Achiron A., Rotstein Z., Noy S., Mashiach S., Dulitzky M., Achiron R.* Intravenous immunoglobulin treatment in the prevention of childbirth-associated acute exacerbations in multiple sclerosis: a pilot study // J. Neurol. 1996. Vol. 243. № 1. P. 25–28.
20. *Achiron A., Rotstein Z., Barak Y., Sarova-Pinhas I.* Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis – the Israeli experience. MS Study Group // Mult. Scler. 1997. Vol. 3. № 2. P. 142–144.
21. *Achiron A., Gabbay U., Gilad R., Hassin-Baer S., Barak Y., Gornish M., Elizur A., Goldhammer Y., Sarova-Pinhas I.* Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses // Neurology. 1998. Vol. 50. № 2. P. 398–402.
22. *Achiron A., Miron S.* Intravenous immunoglobulin and multiple sclerosis // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2005. Vol. 29. № 3. P. 247–254.
23. *Mowry E.M.* Natural history of multiple sclerosis: early prognostic factors // Neurol. Clin. 2011. Vol. 29. № 2. P. 279–292.
24. *Renoux C., Vukusic S., Mikaeloff Y., Edan G., Clanet M., Dubois B., Debouverie M., Brochet B., Lebrun-Frenay C., Pelletier J., Moreau T., Lubetzki C., Vermersch P., Roulet E., Magy L., Tardieu M., Suissa S., Confavreux C.; Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group.* Natural history of multiple sclerosis with childhood onset // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 25. P. 2603–2613.
25. *Fazekas F., Gold R., Hartung H.P., Strasser-Fuchs S.* Immunoglobulins // Principles of treatments in multiple sclerosis / Ed. by C.P. Hawkins, J.S. Wolinsky. Oxford: Butterworth Heinemann, 2000. P. 95–113.
26. *Bykova O., Boiko A., Maslova O., Studenikin V. et al.* High dosage intravenous immunoglobulin G in children with multiple sclerosis // Mult. Scler. 2003. Vol. 9. Suppl. 1. P. S125.
27. *Clegg A., Bryant J., Milne R.* Disease-modifying drugs for multiple sclerosis: a rapid and systematic review // Health Technol. Assess. 2000. Vol. 4. № 9. P. 1–101.
28. *Elovaara I., Apostolski S., van Doorn P., Gilhus N.E., Hietaharju A., Honkaniemi J., van Schaik I.N., Scolding N., Soelberg Sørensen P., Udd B.; EFNS.* 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. № 9. P. 893–908.
29. *Fazekas F., Deisenhammer F., Strasser-Fuchs S., Nahler G., Mamoli B.* Treatment effects of monthly intravenous immunoglobulin on patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: further analyses of the Austrian Immunoglobulin in MS study // Mult. Scler. 1997. Vol. 3. № 2. P. 137–141.
30. *Ghezzi A.* Therapeutic strategies in childhood multiple sclerosis // Ther. Adv. Neurol. Disord. 2010. Vol. 3. № 4. P. 217–228.
31. *Gray O., McDonnell G.V., Forbes R.B.* Intravenous immunoglobulins for multiple sclerosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. № 4. CD002936.
32. *Lewanska M., Zajdal M.S., Selmaj K.* No difference in efficacy of two different doses of intravenous immunoglobulins in MS: clinical and MRI assessment // Eur. J. Neurol. 2002. Vol. 9. № 6. P. 565–572.



Литература

33. Rieckmann P, Toyka K.V., Bassetti C. et al. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis – new aspects and practical application // *J. Neurol.* 2004. Vol. 251. № 11. P. 1329–1339.
34. Schwarz S., Meinck H.M., Storch-Hagenlocher B. Intravenous immunoglobulins in multiple sclerosis. An update // *Nervenarzt.* 2009. Vol. 80. № 8. P. 918–928.
35. Soelberg-Sorensen P. Intravenous polyclonal human immunoglobulins in multiple sclerosis // *Neurodegener Dis.* 2008. Vol. 5. № 1. P. 8–15.
36. Sorensen P.S., Wanscher B., Jensen C.V., Schreiber K., Blinkenberg M., Ravnborg M., Kirsmeier H., Larsen V.A., Lee M.L. Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis // *Neurology.* 1998. Vol. 50. № 5. P. 1273–1281.
37. Sorensen P.S., Fazekas F., Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis // *Eur. J. Neurol.* 2002. Vol. 9. № 6. P. 557–563.
38. Sorensen P.S. Treatment of multiple sclerosis with intravenous immunoglobulin: review of clinical trials // *Neurol. Sci.* 2003. Vol. 24. Suppl. 4. P. S227–S230.
39. Быкова О.В. Особенности рассеянного склероза у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2002. 24 с.
40. Высоцкая Л.М. Особенности иммунологических и нейрофизиологических показателей у детей с рассеянным склерозом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007. 26 с.
41. Платонова А.Н. Качество жизни подростков с рассеянным склерозом на фоне терапии интерферонами-бета: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2010. 26 с.
42. Рассеянный склероз. Протокол ведения больных // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2006. № 2. С. 25–97.
43. Фесенко И.Д. Рациональное использование иммуноглобулина человеческого для внутривенного введения // *Педиатрическая фармакология.* 2007. Т. 4. № 1. С. 51–55.
44. Tenenbaum S.N. Therapy of multiple sclerosis in children and adolescents // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2010. Vol. 112. № 7. P. 633–640.
7. Akimoto H., Honda Y., Takahashi Y. Pharmacology in narcolepsy // *Dis. Nerv. Syst.* 1960. Vol. 21. P. 704–706.
8. Веб-справочник ВИДАЛЬ «Лекарственные препараты в России» – 2011 // www.webvidal.ru.
9. Murali H., Kotagal S. Off-label treatment of severe childhood narcolepsy-cataplexy with sodium oxybate // *Sleep.* 2006. Vol. 29. № 8. P. 1025–1029.
10. Aran A., Einen M., Lin L., Plazzi G., Nishino S., Mignot E. Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study of 51 children // *Sleep.* 2010. Vol. 33. № 11. P. 1457–1464.
11. Simakajornboon N., Kheirandish-Gozal L., Gozal D. Diagnosis and management of restless legs syndrome in children // *Sleep Med. Rev.* 2009. Vol. 13. № 2. P. 149–156.
12. Walters A.S., Mandelbaum D.E., Lewin D.S., Kugler S., England S.J., Miller M. Dopaminergic therapy in children with restless legs/periodic limb movements in sleep and ADHD. Dopaminergic Therapy Study Group // *Pediatr. Neurol.* 2000. Vol. 22. № 3. P. 182–186.
13. Picchetti M.A., Picchetti D.L. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in children and adolescents // *Semin. Pediatr. Neurol.* 2008. Vol. 15. № 2. P. 91–99.
14. Bruni O., Ferri R., Miano S., Verrillo E. L-5-hydroxytryptophan treatment of sleep terrors in children // *Eur. J. Pediatr.* 2004. Vol. 163. № 7. P. 402–407.
15. Glazener C.M., Evans J.H. Desmopressin for nocturnal enuresis in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002. № 3. CD002112.
16. Robson W.L., Nørgaard J.P., Leung A.K. Hyponatremia in patients with nocturnal enuresis treated with DDAVP // *Eur. J. Pediatr.* 1996. Vol. 155. № 11. P. 959–962.
17. Robson W.L., Leung A.K., Nørgaard J.P. The comparative safety of oral versus intranasal desmopressin for the treatment of children with nocturnal enuresis // *J. Urol.* 2007. Vol. 178. № 1. P. 24–30.
18. Rushton H.G., Belman A.B., Zaontz M.R., Skoog S.J., Sihelnik S. The influence of small functional bladder capacity and other predictors on the response to desmopressin in the management of monosymptomatic nocturnal enuresis // *J. Urol.* 1996. Vol. 156. № 2. Suppl. 2. P. 651–655.
19. De Guchtenaere A., Raes A., Vande Walle C., Hoebeke P., Van Laecke E., Donckerwolcke R., Vande Walle J. Evidence of partial anti-enuretic response related to poor pharmacodynamic effects of desmopressin nasal spray // *J. Urol.* 2009. Vol. 181. № 1. P. 302–309.
20. Nevés T. Oxybutynin, desmopressin and enuresis // *J. Urol.* 2001. Vol. 166. № 6. P. 2459–2462.
21. Neveus T., Eggert P., Evans J., Macedo A., Rittig S., Tekgül S., Vande Walle J., Yeung C.K., Robson L.; *International Children's Continence Society*. Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society // *J. Urol.* 2010. Vol. 183. № 2. P. 441–447.
22. Голубев В.Л., Вейн А.М. Неврологические синдромы: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 736 с.
23. Neuhaus W., Trauner G., Gruber D., Oelzant S., Klepal W., Kopp B., Noe C.R. Transport of a GABAA receptor modulator and its derivatives from *Valeriana officinalis* L. s. l. across an in vitro cell culture model of the blood-brain barrier // *Planta Med.* 2008. Vol. 74. № 11. P. 1338–1344.
24. Bodesheim U., Hölzl J. Isolation and receptor binding properties of alkaloids and lignans from *Valeriana officinalis* L // *Pharmazie.* 1997. Vol. 52. № 5. P. 386–391.

И.Б. КОМАРОВА, В.П. ЗЫКОВ

Фармакотерапия нарушений сна у детей

1. Armstrong K.L., Quinn R.A., Dadds M.R. The sleep patterns of normal children // *Med. J. Aust.* 1994. Vol. 161. № 3. P. 202–206.
2. Ottaviano S., Giannotti F., Cortesi F., Bruni O., Ottaviano C. Sleep characteristics in healthy children from birth to 6 years of age in the urban area of Rome // *Sleep.* 1996. Vol. 19. № 1. P. 1–3.
3. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2001.
4. Palm L., Blennow G., Wetterberg L. Correction of non-24-hour sleep/wake cycle by melatonin in a blind retarded boy // *Ann. Neurol.* 1991. Vol. 29. № 3. P. 336–339.
5. Van Geijlswijk I.M., van der Heijden K.B., Egberts A.C., Korzilius H.P., Smits M.G. Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2010. Vol. 212. № 3. P. 379–391.
6. Wise M.S., Arand D.L., Auger R.R., Brooks S.N., Watson N.F.; *American Academy of Sleep Medicine*. Treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin // *Sleep.* 2007. Vol. 30. № 12. P. 1712–1727.



Литература

25. *Andreolini R., Sartori V.A., Seabra M.L., Leite J.R.* Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study // *Phytother. Res.* 2002. Vol. 16. № 7. P. 650–654.
26. *Ziegler G., Ploch M., Miettinen-Baumann A., Collet W.* Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia – a randomized, double-blind, comparative clinical study // *Eur. J. Med. Res.* 2002. Vol. 7. № 11. P. 480–486.
27. *Awad R., Levac D., Cybulska P., Merali Z., Trudeau V.L., Arnason J.T.* Effects of traditionally used anxiolytic botanicals on enzymes of the gamma-aminobutyric acid (GABA) system // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2007. Vol. 85. № 9. P. 933–942.
28. *Kennedy D.O., Little W., Haskell C.F., Scholey A.B.* Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *Valeriana officinalis* during laboratory induced stress // *Phytother. Res.* 2006. Vol. 20. № 2. P. 96–102.
29. *Müller S.F., Klement S.* A combination of valerian and lemon balm is effective in the treatment of restlessness and dyssomnia in children // *Phytomedicine.* 2006. Vol. 13. № 6. P. 383–387.
30. *Baliga M.S., Rao S.* Radioprotective potential of mint: a brief review // *J. Cancer Res. Ther.* 2010. Vol. 6. № 3. P. 255–262.
31. *Füssel A., Wolf A., Brattström A.* Effect of a fixed valerian-Hop extract combination (Ze 91019) on sleep polygraphy in patients with non-organic insomnia: a pilot study // *Eur. J. Med. Res.* 2000. Vol. 5. № 9. P. 385–390.
32. *Grundmann O., Wang J., McGregor G.P., Butterweck V.* Anxiolytic activity of a phytochemically characterized *Passiflora incarnata* extract is mediated via the GABAergic system // *Planta Med.* 2008. Vol. 74. № 15. P. 1769–1773.
33. *Akhondzadeh S., Naghavi H.R., Vazirian M., Shayeganpour A., Rashidi H., Khani M.* Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam // *J. Clin. Pharm. Ther.* 2001. Vol. 26. № 5. P. 363–367.
34. *Viola H., Wasowski C., Levi de Stein M., Wolfman C., Silveira R., Dajas F., Medina J.H., Paladini A.C.* Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects // *Planta Med.* 1995. Vol. 61. № 3. P. 213–216.
35. *Shinomiya K., Inoue T., Utsu Y., Tokunaga S., Masuoka T., Ohmori A., Kamei C.* Hypnotic activities of chamomile and passiflora extracts in sleep-disturbed rats // *Biol. Pharm. Bull.* 2005. Vol. 28. № 5. P. 808–810.
36. *Milkowska-Leyck K., Filipek B., Strzelecka H.* Pharmacological effects of lavandulifolioside from *Leonurus cardiaca* // *J. Ethnopharmacol.* 2002. Vol. 80. № 1. P. 85–90.
3. *Громова О.А., Кудрин А.В.* Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии. М.: Алев-В, 2001. 272 с.
4. *Звонкова Н.Г.* Иммунологические показатели у детей с эпилепсией при использовании традиционных и альтернативных методов терапии: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006. 26 с.
5. *Клиническая диетология детского возраста: Руководство для врачей / Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо.* М.: МИА, 2008. 570 с.
6. *Кудрин А.В., Громова О.А.* Микроэлементы в неврологии (Обучающие программы ЮНЕСКО). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 304 с.
7. *Кэмпбелл-Макбрайд Д.Н.* Диета, необходимая детям с аутизмом // Аутизм и нарушения развития. 2003. № 1. С. 24–30.
8. *Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С.* Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. М.: Литтерра, 2011. 352 с.
9. *Нейродиетология детского возраста. Глава 13 // Лечение заболеваний нервной системы у детей / Под ред. В.П. Зыкова.* Изд-е 3-е, перераб. и дополн. М.: Триада-Х, 2009. С. 363–406.
10. *Нейродиетология неонатального, грудного и раннего возраста. Глава 21 // 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.
11. *Нетребенко О.К.* Питание как определяющий фактор охраны здоровья детей. М.: Nestle Nutrition – ООО «Нью Информ», 2004. 64 с.
12. *Нетребенко О.К.* Некоторые эссенциальные микронутриенты в питании недоношенных детей. М.: Nestle Nutrition, 2004. 136 с.
13. *Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации // Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08. – 3.2.1. Рациональное питание.* М., 2008. 40 с.
14. *Обоснование и разработка специализированных продуктов питания для детей с наследственными нарушениями аминокислотного обмена (тирозинемия, гомоцистинурия) и органическими ацидуриями (пособие для врачей).* М.: МЗ и СР РФ/ ФАЗ и СР/РАМН/ГУ НЦЗД РАМН, 2005. 80 с.
15. *Организация лечебного питания детей в стационарах (пособие для врачей) / Под ред. А.А. Баранова, К.С. Ладодо.* М.: Эвита-Проф, 2001. 240 с.
16. *Руководство по лечебному питанию детей / Под ред. К.С. Ладодо.* М.: Медицина, 2000. 384 с.
17. *Спиричев В.Б., Спиричева Т.В., Ладодо О.Б., Самсонова Т.В. и др.* Влияние витаминизированных продуктов на состояние здоровья и развитие детей // Вопросы детской диетологии. 2009. Т. 7. № 6. С. 67–68.
18. *Студеникин В.М.* Витаминно-минеральные комплексы для беременных: основа формирования неврологического здоровья матери и ребенка // *Лечащий врач.* 2009. № 3. С. 53–55.
19. *Студеникин В.М.* Влияние пищевых веществ на интеллект, поведение и настроение детей // *Справочник руководителя образовательного учреждения.* 2007. № 11. С. 109–110.
20. *Студеникин В.М., Курбайтаева Э.М., Балканская С.В., Боровик Т.Э. и др.* Нейродиетология: концепция и основные понятия (ч. 1) // *Справочник педиатра.* 2007. № 3. С. 41–58.
21. *Студеникин В.М., Курбайтаева Э.М., Балканская С.В., Боровик Т.Э. и др.* Нейродиетология: концепция и основные понятия (ч. 2) // *Справочник педиатра.* 2007. № 4. С. 35–48.

**В.М. СТУДЕНИКИН, С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА,
В.И. ШЕЛКОВСКИЙ, Л.А. ПАК**
Основы нейродиетологии для невропедиатрии

1. *Витамины в невропедиатрии, как антистрессорные факторы (справочное пособие для врачей) / Под ред. проф. В.М. Студеникина.* М., 2006. 32 с.
2. *Волегов А.И., Милыев Е.А.* К вопросу о вредности генетически модифицированных продуктов питания // *Научные труды I Съезда физиологов СНГ / Под ред. Р.И. Сепиашвили.* Т. 2. М.: Медицина-Здоровье, 2005. № 304. С. 108.



Литература

22. Студеникин В.М., Курбайтаева Э.М., Балканская С.В., Боровик Т.Э. и др. Нейродиетология: концепция и основные понятия (ч. 3) // Справочник педиатра. 2007. № 5. С. 68–79.
23. Студеникин В.М., Курбайтаева Э.М., Боровик Т.Э., Балканская С.В. Детская нейрореабилитология: проблемы и новые направления // Детская и подростковая реабилитация. 2007. № 2. С. 6–10.
24. Студеникин В.М., Курбайтаева Э.М., Боровик Т.Э., Балканская С.В. Нейродиетология – новое направление нейронауки // Вопросы детской диетологии. 2008. Т. 6. № 1. С. 40–44.
25. Студеникин В.М., Шелковский В.И., Турсунхужаева С.Ш., Горюнова А.В. и др. О нейродиетологии, нейропитании, нейронутрициологии и нейродиетике в детской неврологии и психоневрологии (ч. 1) // Справочник педиатра. 2010. № 5. С. 33–42.
26. Студеникин В.М., Шелковский В.И., Турсунхужаева С.Ш., Горюнова А.В. и др. О нейродиетологии, нейропитании, нейронутрициологии и нейродиетике в детской неврологии и психоневрологии (ч. 2) // Справочник педиатра. 2010. № 6. С. 48–58.
27. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит, 2006. 590 с.
28. Щеплягина Л.А., Нестеренко О.С., Курмачева Н.А. Значение микронутриентов в улучшении состояния здоровья критических групп населения // Здоровье населения и среда обитания: Информационный бюллетень. 2001. № 2. С. 7–9.
29. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients // JPEN. 2002. Vol. 26. Suppl. 1. P. 1–138(SA).
30. Balch P.A. Prescription for nutritional healing (A practical A-to-Z reference to drug-free remedies using vitamins, minerals, herbs & food supplements). 4th ed. New York: Avery/A member of Penguin Group (USA) Inc., 2006. 872 p.
31. Benton D. Micro-nutrient supplementation and the intelligence of children // Neuroscience Biobehav. Rev. 2001. Vol. 25. P. 297–309.
32. Borra S.T., Wear K.W. Nourishing the brain: supporting dietetic research opens doors for the entire profession // J. Am. Diet. Assoc. 2001. Vol. 101. P. 866.
33. Calder P.C. Immunonutrition // BMJ. 2003. Vol. 327. P. 117–118.
34. Campbell-McBride N. Gut and psychology syndromes. Cambridge: Medinform Publ., 2004.
35. Chaves-Carballo E. Dietas medicas en el tratamiento de las enfermedades neuropediatricas // Rev. Neurol. 2003. Vol. 37. P. 267–274.
36. Cubero J., Narciso D., Terrón P., Rial R., Esteban S., Rivero M., Parvez H., Rodríguez A.B., Barriga C. Chrononutrition applied to formula milks to consolidate infants' sleep/wake cycle // Neuro Endocrinol. Lett. 2007. Vol. 28. № 4. P. 360–366.
37. Nutrition and diagnosis-related care / Ed. by S. Escott-Stump. 5th ed. Philadelphia: Williams&Wilkins, 2002.
38. Gesch C.B., Hammond S.M., Hampson S.E., Eves A., Crowder M.J. Influence of supplementary vitamins, minerals and essential fatty acids on the antisocial behaviour of young adult prisoners. Randomised, placebo-controlled trial // Br. J. Psychiatry. 2002. Vol. 181. P. 22–28.
39. Gibson R.A., Makrides M., Colyer C.G. Essential role of fats throughout the lifecycle: summary and recommendations // Med. J. Aust. 2002. Vol. 176. Suppl. P. S107–S109.
40. Haug M. Essential fatty acids and the brain // Can. J. Psychiatry. 2003. Vol. 48. № 3. P. 195–203.
41. Holzer P., Schicho R., Holzer-Petsche U., Lippe I.T. The gut as a neurological organ // Wien Klin. Wochenschr. 2001. Vol. 113. № 17–18. P. 647–660.
42. Jackson L. A user guide to the GF/CF diet for autism, Asperger syndrome, and AD/HD. London: Jessica Kingsley Publ., 2003.
43. Jones R. Atkins diet proposed for epilepsy // Nature Rev. Neurosci. 2004. Vol. 5. P. 83.
44. Kaplan B.J., Crawford S.G., Gardner B., Farrelly G. Treatment of mood lability and explosive rage with minerals and vitamins: two case studies in children // J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2002. Vol. 12. № 3. P. 205–219.
45. Krause's food, nutrition & diet therapy / Ed. by L.K. Mahan, S. Escott-Stump. 11th ed. Philadelphia: Saunders/An Imprint of Elsevier, 2004. 1322 p.
46. Lau K., McLean W.G., Williams D.P., Howard C.V. Synergistic interactions between commonly used food additives in a developmental neurotoxicity test // Toxicol. Sci. 2006. Vol. 90. № 1. P. 178–187.
47. Lawrence F. Not on the label: what really goes into the food on your plate. London: Penguin Books Ltd., 2004.
48. Nelson textbook of pediatrics / R.M. Kliegman, R.E. Behrman, H.B. Jenson, B.F. Stanton. 18th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier Press – International Ed., 2007. 3148 p.
49. Parracho H.M., Bingham M.O., Gibson G.R., McCartney A.L. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children // J. Med. Microbiol. 2005. Vol. 54. № 10. P. 987–991.
50. Pediatric nutrition in chronic diseases and developmental disorders. Prevention, assessment, and treatment / Ed. by S.W. Ekvall, V.K. Ekvall. 2nd ed. Oxford/New York: Oxford University Press, 2005. 532 p.
51. Phospholipid spectrum disorders in psychiatry and neurology / Ed. by M. Peet, I. Glen, D.E. Horrobin. Carnforth.: Marius Press, 2003.
52. Ranganathan L.N., Ramaratnam S. Vitamins for epilepsy // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. № 2. CD004304.
53. Richardson A. They are what you feed them (How food can improve your child's behaviour, mood and learning). London: Harper Thorsons/Harper Collins Publ., 2006. 442 p.
54. Schemann M. Control of gastrointestinal motility by the "gut brain": the enteric nervous system // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2005. Vol. 41. Suppl. 1. P. S4–S6.
55. Schnoll R., Burshteyn D., Cea-Aravena J. Nutrition in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: a neglected but important aspect // Appl. Psychophysiol. Biofeedback. 2003. Vol. 28. № 1. P. 63–75.
56. Clinical paediatric dietetics / Ed. by V. Shaw, M. Lawson. 3rd ed. Oxford (UK): Blackwell Publishing/BDA Paediatric Group, 2007. 620 p.
57. Simopoulos A.P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids // Biomed. Pharmacother. 2002. Vol. 56. № 8. P. 365–379.
58. Slade M., Priebe S. Are randomized controlled trials the only gold that glitters? // Br. J. Psychiatry. 2001. Vol. 179. P. 286–287.
59. Valentini E. Cucina stupefacente. Nuovi stati alterati di coscienza: introduzione alla neurodieta. Series: Contatti Nuova serie. Roma: Castelvocchi, 2005. 192 p.
60. Willats P., Forsyth J.S. The role of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant cognitive development // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 2000. Vol. 63. № 1–2. P. 95–100.



XIX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

23–27 апреля 2012 года

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Реформирование здравоохранения. Основные вопросы ■ Порядок, стандарты и качество оказания медицинской помощи больным ■ Новые методы диагностики и фармакотерапии основных заболеваний человека ■ Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике болезней детского возраста ■ Стандарты и алгоритмы диагностики и лечения инфекционных болезней у детей и взрослых ■ Медикаментозная терапия неотложных состояний ■ Вопросы восстановительной медицины ■ Персонализированная медицина и лечение редких болезней ■ Генетические аспекты болезней человека ■ Биомедицина ■ Современные информационные технологии в системе образования врачей

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ФОРМЫ: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

- Кардиология / пульмонология (междисциплинарная школа)
- Гастроэнтерология
- Гепатология
- Химиотерапия и антибиотики
- Инфекционные болезни
- Эндокринология
- Клиническая фармакология
- Стоматология (для врачей общей практики)
- Наркология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Гематология (клиническая гемостазиология)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Стоматология
- Клиническая фармакология
- Провизор

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека

В рамках конгресса проходит выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIII выпуск)

<i>Прием документов</i>	<i>Дата начала</i>	<i>Дата окончания</i>
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.11	30.12.11
Тезисы	01.09.11	15.12.11
Конкурсные работы	01.09.11	20.01.12
Регистрационные карты	01.09.11	13.04.12
Заявки на участие в выставке	01.09.11	16.03.12

КОНТАКТЫ:

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы), reg@medlife.ru (регистрационные карты), trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы), stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 секретариат оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЭНЕРГОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

- ▶ недоношенность, гипотрофия
- ▶ вегетативные расстройства
- ▶ нарушения нервно-психического развития
- ▶ профилактика иммунодефицитных состояний
- ▶ заболевания сердечно-сосудистой системы
- ▶ патология почек и мочевой системы
- ▶ заболевания эндокринной системы
- ▶ митохондриальные болезни
- ▶ нервно-мышечные заболевания
- ▶ болезни соединительной ткани
- ▶ эпилепсии
- ▶ профилактическая медицина



Рег. № ЛСР - 006143/10
Росздрав

Элькар®

ЛЕВОКАРНИТИН

ФОРМА ВЫПУСКА:

- ✓ раствор для приема внутрь **300 мг/мл**
• 100 мл • 50 мл • 25 мл
- ✓ раствор для инъекций **100 мг/мл**

- ВОЗДЕЙСТВУЕТ НА ВАЖНЕЙШИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ
- ИМЕЕТ ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРИМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ
- ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Источник дополнительной энергии

ООО «ПИК-ФАРМА»
125047 Москва, Оружейный пер., д. 25, стр. 1
тел./факс: (495) 925-57-00
www.elkar.ru

