

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

42
2013

педиатрия №4

Тема номера

Болезни мочевой системы

Профессор В.В. ДЛИН об актуальных вопросах педиатрической нефрологии

Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией: диагностика и лечение

Современный взгляд на инфекции органов мочевой системы у детей раннего возраста

Целесообразность интерферонотерапии у детей с первичным гормоночувствительным нефротическим синдромом

Применение препаратов L-карнитина в лечении нейрогенной дисфункции мочевого пузыря

Опыт применения сублингвального десмопрессина у детей с синдромом гиперактивного мочевого пузыря

Клинические исследования

Эффективность комбинаций вальпроата с леветирацетамом, топираматом или ламотриджином у детей с резистентной фокальной эпилепсией

Орфанные заболевания

Болезнь Ниманна – Пика, тип С



Идеальной пищей для грудного ребёнка является молоко матери, но, когда врач по медицинским показаниям рекомендует специальное питание, NAN Безлактозный может стать подходящей альтернативой.



Для питания детей с непереносимостью лактозы



- ▶ **Не содержит лактозу и сахарозу**
- ▶ **Мальтодекстрин — единственный углевод в смеси**
 - Легко усваивается даже новорождёнными детьми.
 - Легко переваривается при кишечных расстройствах.
 - Обеспечивает низкую осмолярность смеси.
- ▶ **Обогащена нуклеотидами**
 - Способствует более быстрому восстановлению слизистой кишечника.
- ▶ **Содержит ДПНЖК**
 - Снижает активность воспаления в кишечнике.
- ▶ **Оптимизированный белковый состав**
 - Максимально приближен по аминокислотному составу к белкам грудного молока.

Новая информация о детском питании — Институт питания НЕСТЛЕ www.nestlenutrition-institute.org.

NAN Безлактозный — для детей с рождения.

ООО «Нестле Россия». Вопросы и пожелания направлять по адресу: 109004, Москва, а/я 74.

Бесплатная горячая линия: 8-800-200-20-55. contact@ru.nestle.com

Информация только для медицинских работников. Товар сертифицирован. Реклама.

145 лет опыта
в детском питании



ВАЖНОЕ ЗАМЕЧАНИЕ: В соответствии с рекомендацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ*), беременных и рожениц необходимо информировать о преимуществах грудного вскармливания, обращая особое внимание на то, что именно оно обеспечивает самое рациональное питание и иммунитет детей. Женщинам, родившим детей, нужно объяснить методы подготовки и поддержания лактации, делая акцент на необходимости сбалансированного питания самой женщины, как во время беременности, так и после родов. Следует убедить женщину в недопустимости необоснованного введения частичного питания детскими смесями из бутылочки или другой пищи и питья, так как это может отрицательно сказаться на грудном вскармливании. Кроме того, женщины должны знать о том, что возвращение к грудному вскармливанию очень сложно. Давая совет молодой матери об использовании детской смеси, необходимо обратить её внимание на социальные и финансовые последствия этого решения. Так, если ребёнок находится исключительно на искусственном вскармливании, то в неделю требуется более 1 упаковки (400 г) смеси. Поэтому при принятии решения об искусственном вскармливании женщина должна учитывать затраты и финансовые обстоятельства семьи. Женщинам необходимо напомнить, что грудное молоко не только самое лучшее, но и самое экономичное питание для грудных детей. Если принимается решение об искусственном вскармливании, очень важно обучить женщину методам правильного приготовления смеси. При этом особое внимание следует обратить на то, что использование некипячёной воды, нестерилизованных бутылочек, а также неправильное разведение смеси могут стать причиной заболевания ребёнка.

*См. Международный кодекс по маркетингу заменителей грудного молока, одобренный Всемирной ассамблеей здравоохранения в резолюции WHA 34.22 в мае 1981 года.



Эффективная
фармакотерапия. 42/2013
Педиатрия. № 4

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия:

докт. мед. наук, проф. В.В. АЛЕКСЕЕВ

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук, проф. И.М. КОРСУНСКАЯ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления

«Педиатрия»:

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

Редакционный совет направления

«Педиатрия»:

М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, Н.А. ГЕППЕ,

О.В. ЗАЙЦЕВА, Е.П. КАРПОВА,

И.Я. КОНЬ, А.Г. РУМЯНЦЕВ

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Педиатрия»

В. ЛОПАТКИНА (medbiz@webmed.ru)

Шеф-редактор О. ПАРПАРА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж: 17 500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

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.

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.eftj.ru.

Содержание

Тема номера: заболевания мочевой системы у детей

- Актуальное интервью. Профессор В.В. ДЛИН:
«Главный вектор развития нефрологии детского возраста
определяют генно-инженерные методы терапии
наследственных болезней почек» 4
- В.В. ДЛИН, И.М. ОСМАНОВ
Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией 8
- А.А. ЛЫНДИН, В.В. ДЛИН, В.В. МАЛИНОВСКАЯ,
Е.А. РУЖИЦКАЯ, Т.Г. ШАП, Т.С. ГУСЕВА, О.В. ПАРШИНА
Вирусассоциированный гломерулонефрит
и эффективность терапии Вифероном у детей с первичным
гормоночувствительным нефротическим синдромом 18
- Н.Б. ГУСЕВА, В.В. ДЛИН, С.Л. МОРОЗОВ, К.В. БУЯНОВА
Клиническое значение выявления никтурии
для обоснования патогенетической терапии у детей с синдромом ГАМП 26
- В.В. ДЛИН, Н.Б. ГУСЕВА, С.Л. МОРОЗОВ
Гиперактивный мочевой пузырь у детей.
Перспективы энерготропной терапии 32
- О.Л. ЧУГУНОВА, М.В. ШУМИХИНА, С.В. ДУМОВА
Современные представления об инфекции органов
мочевой системы у новорожденных и детей раннего возраста 38

Клиническая эффективность

- С.В. ХАЛИУЛЛИНА, В.А. АНОХИН
Эффективность симптоматической терапии при острой диарее у детей 48
- Е.Д. БЕЛОУСОВА, И.В. ШУЛЯКОВА, А.Ю. ЕРМАКОВ
Эффективность комбинаций вальпроата с леветирацетамом,
топираматом или ламотриджином у детей с резистентной
фокальной эпилепсией – открытое наблюдательное исследование 56

Лекции для врачей

- П.В. НОВИКОВ
Болезнь Ниманна – Пика типа С:
диагностика, динамическое наблюдение и лечение больных в России 64

Editor-in-chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. ALEKSEYEV, MD, DMSci, Prof.

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific editor

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

M.R. BOGOMILSKY,

N.A. GEPPE,

Ye.P. KARPOVA,

I.Ya. KON,

A.G. RUMYANTSEV,

O.V. ZAYTSEVA

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

V. LOPATKINA

medbiz@webmed.ru

Managing editor

O. PARPARA

o.parpara@webmed.ru

Contents

Issue subject: Urinary system diseases in children

Spotlight interview. Professor V.V. DLIN: 'Principal evolution trends of pediatric nephrology are governed by genetically engineered therapies for hereditary kidney diseases' 4

V.V. DLIN, I.M. OSMANOV
Dysmetabolic nephropathy with calcium oxalate crystalluria 8

A.A. LYNDIN, V.V. DLIN, V.V. MALINOVSKAYA,
Ye.A. RUZHITSKAYA, T.G. SHAP, T.S. GUSEVA, O.V. PARSHINA
Virus-associated glomerulonephritis and efficacy of Viferon in children with primary steroid-dependent nephrotic syndrome 18

N.B. GUSEVA, V.V. DLIN, S.L. MOROZOV, K.V. BUYANOVA
Detection of nycturia as a background for pathogenetical treatment of overactive bladder in children 26

V.V. DLIN, N.B. GUSEVA, S.L. MOROZOV
Overactive bladder in children: perspectives of energotropic therapy 32

O.L. CHUGUNOVA, M.V. SHUMIKHINA, S.V. DUMOVA
Current overview of the urinary system infection in newborns and infants 38

Clinical efficacy

S.V. KHALIULLINA, V.A. ANOKHIN
Symptomatic therapy efficacy in acute diarrhea in children 48

Ye.D. BELOUSOVA, I.V. SHULYAKOV, A.Yu. YERMAKOV
Efficacy of valproate combinations with lamotrigine, or topiramate, or levetiracetam in children with drug resistant focal epilepsy. An open-label observational study 56

Clinical lecture

P.V. NOVIKOV
Niemann-Pick type C disease: diagnosis, follow-up and therapy in Russia 64

III ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ДЕТСКИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ПАРАЛИЧ И ДРУГИЕ НАРУШЕНИЯ ДВИЖЕНИЯ У ДЕТЕЙ»

31 октября – 1 ноября 2013 года
г. Москва, Проспект Мира, 150, м. ВДНХ, гостиница «Космос»

Организаторы конференции:

- Департамент здравоохранения города Москвы
- Всероссийское общество неврологов
- Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы
- Институт инновационной реабилитации
- Национальная ассоциация экспертов по проблемам детского церебрального паралича и сопряженных заболеваний
- Благотворительный фонд помощи детям, больным ДЦП, «ШАГ ВМЕСТЕ»

В конференции примут участие ведущие специалисты в области неврологии, ортопедии, нейрохирургии, нейрофизиологии, неонатологии, лечебной физкультуры, психологии, психиатрии, дефектологии и других специальностей. Особое внимание будет уделено теме ранних предикторов формирования детской неврологической инвалидности, редким болезням нервной системы у детей, пароксизмальным состояниям эпилептического и неэпилептического генеза у детей, психосоматической патологии детского возраста и патологическим состояниям, сопутствующим поражению нервной системы у детей и подростков.

С отчетным докладом об итогах работы за 2012–2013 год НК «Национальная ассоциация экспертов по детскому церебральному параличу и сопряженным заболеваниям» выступит главный детский специалист – невролог ДЗМ, директор НПЦ детской психоневрологии, проф. Т.Т. Батышева.

В рамках конференции планируется проведение круглого стола с участием организаторов здравоохранения, ученых, практических врачей, представителей общественности, родителей и самих пациентов.

По окончании конференции состоится брифинг для СМИ.

Основные темы научной программы конференции:

- Поиск оптимальной модели реабилитации детей с двигательными нарушениями
- Медицинские, психологические и социальные аспекты взаимодействия с семьей ребенка с поражением нервной системы
- Современные взгляды на патофизиологию расстройств движения
- Современные методы диагностики патологии движения у детей
- Соматические аспекты курации ребенка с хронической патологией нервной системы
- Ортопедические проблемы у неврологических больных
- Нейрохирургическое лечение детей с нарушениями движения
- Урологические аспекты курации детей с патологией нервной системы
- Место нейропротекторной терапии у детей с нарушениями движения
- Инновационные методы лечения нарушений движения у детей
- Пароксизмальные состояния эпилептического и неэпилептического генеза у детей и подростков
- Редкие болезни нервной системы в педиатрии
- Когнитивные и нейропсихологические нарушения у детей с заболеваниями нервной системы
- Психосоматические нарушения у детей с патологией нервной системы и методы их коррекции
- Вопросы социализации и образования детей с хроническими заболеваниями ЦНС
- Роль общественных и родительских организаций в помощи детям и подросткам с неврологическими заболеваниями
- Методы доказательной медицины в оценке эффективности лечения детей с патологией нервной системы
- Правовые аспекты деятельности детского невролога
- Приверженность к лечению в семье ребенка с хроническими неврологическими заболеваниями

В рамках конференции будет проведена медицинская выставка. Планируется издание сборника тезисов.

Прием тезисов до 25 августа 2013 года. После указанного срока тезисы приниматься не будут.

Оргкомитет оставляет за собой право редактирования тезисов и отказа в публикации работы.

По окончании конференции сборник тезисов будет доступен на сайте НПЦ детской психоневрологии <http://dpcb18.ru>

Оргкомитет конференции:

телефон **8 (495)430-80-77**, e-mail: npconf2013@gmail.com

Вся актуальная информация о подготовке к конференции будет размещена на сайте <http://dpcb18.ru>



Профессор В.В. ДЛИН: «Главный вектор развития нефрологии детского возраста определяют генно-инженерные методы терапии наследственных болезней почек»

В рамках XII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», который пройдет в конце октября с.г., впервые в Москве будет проведена Международная школа по детской нефрологии. Ведущие мировые и отечественные эксперты представят современные подходы к диагностике и лечению заболеваний мочевой системы у детей. В преддверии этого события актуальные вопросы сегодняшнего и завтрашнего дня нефрологии детского возраста в нашей стране мы обсудили с заместителем директора по научной работе Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, заведующим отделением наследственных и приобретенных болезней почек Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, президентом Ассоциации педиатров-нефрологов России, д. м. н., заслуженным врачом РФ, профессором Владимиром Викторовичем ДЛИНОМ.





Актуальное интервью

– Одним из приоритетных направлений возглавляемого Вами отделения на протяжении всех лет его существования являются вопросы организации детской нефрологической службы в стране. В чем особенность современной системы оказания нефрологической помощи детям и насколько она соответствует потребностям пациентов?

– Еще в 70–80-х гг. прошлого столетия основные принципы организации детской нефрологической службы были обоснованы сотрудниками нашего научного отдела, который 36 лет возглавляла заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор Майя Сергеевна Игнатова. Под ее руководством в 1970 г. была разработана модель организации нефрологической помощи детям в Российской Федерации. Эта модель, отмеченная золотой медалью ВДНХ, была внедрена во многих российских регионах. В эти же годы впервые была предложена модель дневного нефрологического стационара и доказана ее экономическая эффективность. В последующем и эта система была взята на вооружение Министерством здравоохранения и широко тиражирована при различной патологии не только у детей, но и у взрослых.

К сожалению, в последние десятилетия в нашей стране наблюдается устойчивая тенденция к разрушению налаженной системы нефрологической помощи детям. Во многих регионах уменьшается количество нефрологических коек без замены альтернативными дневными стационарами, ликвидируются нефрологические санатории и специализированные детские сады по оздоровлению детей с почечной патологией, была даже упразднена должность главного детского нефролога страны. Отвечая за детскую нефрологию вменили в обязанность главному нефрологу-терапевту – под воздействием общественности

эта должность не так давно была восстановлена. Между тем именно главный детский нефролог мог бы существенно повлиять на сложившуюся весьма непростую ситуацию с оказанием высококвалифицированной этапной помощи детям с патологией органов мочевой системы. Таким образом, к одним из приоритетов в организации современной детской нефрологической службы следует отнести возрождение должности главного детского нефролога Российской Федерации.

– Интеграция с мировым сообществом – это уже факт, а не осознанная необходимость. Как в этой связи происходит ориентация отечественного нефрологического сообщества на международные рекомендации?

– Отечественное нефрологическое сообщество постоянно находится в курсе новейших международных рекомендаций по всем аспектам нефрологии и заместительной терапии, регулярно публикуемых в журнале «Нефрология и диализ», изучает, обсуждает и внедряет эти рекомендации в клиническую практику. Так, например, на протяжении ряда лет в нашей стране вводилось понятие «хроническая болезнь почек». Этому предшествовала масштабная дискуссия в печати, были предложены отечественные критерии этого заболевания, разработанные ведущими нефрологами страны. В последние годы активно обсуждается вопрос о введении нового термина – «острое поражение почечной паренхимы»...

Подчеркну, что российское нефрологическое сообщество не только идет в кильватере зарубежных исследований и рекомендаций, но и бережно сохраняет и развивает отечественные подходы к лечению заболеваний органов мочевой системы, в основе которых лежит ранняя диагностика и предупреждение прогрессирования заболеваний.

Российское нефрологическое сообщество не только идет в кильватере зарубежных исследований и рекомендаций, но и бережно сохраняет и развивает отечественные подходы к лечению заболеваний органов мочевой системы, в основе которых лежит ранняя диагностика и предупреждение прогрессирования заболеваний.

– В развитии хронической почечной недостаточности у детей немаловажную роль играют наследственные заболевания почек. Каков вклад отечественных педиатров-нефрологов в разработку современных подходов к их диагностике и лечению?

– Безусловно, проблема хронической почечной недостаточности является одной из злободневных для педиатрической нефрологии. Однако в плане изучения именно наследственных заболеваний почек отечественные исследования заметно отстают от зарубежных. Это связано с отсутствием высокотехнологичного оборудования, недостаточностью фундаментальных исследований. Тем не менее отечественные традиции в этой области глубокие. В нашем отделе наследственный нефрит изучался на протяжении десятилетий, были открыты новые, неизвестные ранее мутации. Надеюсь, что в самое ближайшее время, в связи с внедрением у нас в институте современных генетических технологий, мы сможем выйти на новые рубежи в изучении наследственной патологии.

– Участвуют ли сотрудники вашего отделения в клинических исследованиях по изучению эффективности новых лекарственных препаратов для лечения заболеваний почек у детей?



Актуальное интервью

нефрология

– Изучать эффективность новых лекарственных препаратов при различных заболеваниях почек, разработанных как отечественными, так и зарубежными учеными, – задача клинического отдела. Ежегодно мы участвуем в двух-трех международных клинических исследованиях по изучению эффективности того или иного лекарственного средства. В текущем году, например, мы исследуем ренопротективную активность блокаторов рецепторов ангиотензина II и эффективность нового препарата для лечения детей с гиперактивным мочевым пузырем. Мы также активно исследуем эффективность новейших лекарственных препаратов у детей с гломерулонефритом, прежде всего с нефротическим синдромом, и эти данные идут в общую копилку мировых знаний.

– **Какие особенности лечения нефропатий Вы могли бы выделить в связи с современными фармакотерапевтическими возможностями?**

– Заболевания органов мочевой системы имеют разный генез – это и врожденные, и наследственные, в том числе хромосомные, заболевания, это и приобретенные болезни. Общей чертой ряда этих заболеваний является фенотипическое сходство клинико-лабораторных проявлений. В этой связи важно в случае назначения активной, прежде всего иммуносупрессивной, терапии тщательно обследовать ребенка для верификации диагноза. Возьмем, к примеру, такие наследственные патологии, как синдромы Фрайзера и Дениса – Драша. В большинстве случаев детям с этими заболеваниями ошибочно ставился диагноз «гломерулонефрит, стероидрезистентный нефротический синдром», им упорно проводилась стероидная и иммуносупрессивная терапия. А ведь даже новейшие препараты для лечения первичного нефротического синдрома, такие как цикло-

При нефропатиях, особенно обусловленных генетическими и тератогенными факторами, надежда возлагается именно на ренопротективные средства. В настоящее время мы ограничены в препаратах, обладающих ренопротективным свойством, и разработка различных групп этих препаратов, несомненно, приведет к снижению скорости прогрессирования нефропатий.

спорин А и такролимус, могут вызывать существенные нежелательные явления, вплоть до развития тубулоинтерстициального фиброза. В результате ложный диагноз и, соответственно, неправильно назначенное лечение приводят к раннему развитию у ребенка почечной недостаточности и необходимости проведения заместительной терапии.

– **Каковы перспективы развития нефрологии детского возраста? Какие новые фармакотерапевтические подходы помогут не только реально влиять на уже развившуюся болезнь почек, но и предупреждать нефропатию?**

– Накапливающиеся год от года сведения о молекулярных механизмах возникновения и прогрессирования многих заболеваний почек предполагают разработку новых подходов к их лечению. Уже появились генно-инженерные методы терапии, применяемые при ряде наследственных болезней, в частности при болезни Фабри. Думаю, что основной вектор развития нефрологии детского возраста определяют генно-инженерные методы терапии наследственных болезней почек. При нефропатиях, особенно обусловленных генетическими и тератогенными факторами, надежда возлагается именно на ренопротективные средства. В настоящее время мы ограничены в препаратах, обладающих ренопротективным свойством, и разработка различных групп этих препаратов,

несомненно, приведет к снижению скорости прогрессирования нефропатий.

– **Впервые в Москве в рамках XII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» состоится Международная школа по детской нефрологии при поддержке Международной ассоциации педиатров-нефрологов (IPNA) и Европейского общества педиатров-нефрологов (ESPN). Какие темы будут там затронуты?**

– Программа Международной школы в целом очень интересно составлена и позволит врачам не только систематизировать знания в области инфекции мочевой системы, гломерулонефрита, но и получить сведения о новых наследственных заболеваниях, которые плохо представлены в отечественной литературе. Большой раздел посвящен проблемам заместительной терапии. Запланировано обсуждение вопросов, касающихся хронической болезни почек, в этой связи я представлю доклад, посвященный критериям данного заболевания. Будет также затронута проблема острого поражения почечной паренхимы. В рамках школы запланировано проведение интерактивного опроса участников по актуальным и спорным проблемам педиатрической нефрологии, разбор сложных клинических случаев. В общем, будет интересно и очень познавательно. ♦



Национальная Ассоциация
Диетологов и Нутрициологов

Международный конгресс Питание и здоровье

Health & Nutrition

13–15 декабря 2013 года

ГОСТИНИЦА "РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ" (МОСКВА, ПЛОЩАДЬ ЕВРОПЫ, 2)

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА
ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ
И ФИТНЕС-ОБОРУДОВАНИЯ

Соорганизаторы конгресса

- Национальное общество диетологов (Россия)
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов (Россия)
- Российская академия естественных наук
- Национальное научное общество инфекционистов (Россия)
- Общество детских гастроэнтерологов (Россия)
- Федерация педиатров стран СНГ
- Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины
- Ассоциация педиатров и детских хирургов (Республика Кыргызстан)
- Ассоциация педиатров и неонатологов Республики Молдова
- Ассоциация педиатров Таджикистана
- Ассоциация педиатров Узбекистана
- Ассоциация педиатров Украины
- Научное общество акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь
- Союз педиатров Казахстана
- Глобальная инициатива по консенсусу в педиатрии и детскому здоровью (Consensus in Pediatrics)
- Европейская ассоциация по изучению ожирения (European Association for Study of Obesity)
- Европейская группа по изучению ожирения у детей (European Childhood Obesity Group)
- Российская группа по изучению ожирения
- Медицинская клиника «Питание и Здоровье» (Россия)
- Медицинское Маркетинговое Агентство (Россия)
- Медицинское агентство «МедФорум» (Россия)

Председатель организационного комитета конгресса

Б.С. Каганов – заведующий кафедрой диетологии Российской медицинской академии последипломного образования, исполнительный директор Национальной ассоциации диетологов и нутрициологов, президент Федерации педиатров стран СНГ, член-корреспондент РАМН

Председатель организационного комитета международной конференции детских диетологов и гастроэнтерологов

А.И. Хавкин – руководитель отделения гастроэнтерологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, сопредседатель Общества детских гастроэнтерологов, профессор

Научная программа

- Оптимизация питания здорового человека
- Вопросы лечебного питания в клинической практике
- Алиментарно-зависимая патология в теории и практике
- Повышение образовательного уровня врачей и медицинского персонала в области диетологии

- Проблемные вопросы детской диетологии и нутрициологии
- Здоровое питание и инновационные технологии в пищевой индустрии
- Функциональные пищевые продукты и здоровое питание
- Биологически активные пищевые добавки в клинической практике

**Заявки на доклады принимаются
до 10 октября 2013 года
E-mail: congress@nadr.ru**

Тезисы

Тезисы должны быть высланы **не позднее 10 ноября 2013 г.** через сайт www.congress-pitanie.ru (правила оформления размещены на сайте).

Тезисы публикуются бесплатно.

**Из тезисов, поданных в оргкомитет
до 10 октября, научным комитетом
будут выбраны материалы для включения
в научную программу в форме доклада**

Выставка

Выставка **Health&Nutrition** – это первый в России проект, который собирает вместе производителей продукции для качественного питания, здоровья и красоты, широкий круг медицинских специалистов и конечных потребителей. Тематические разделы выставки охватывают полный спектр продуктов, товаров и услуг для активной, здоровой жизни, которые будут представлены зарубежными и российскими компаниями-участниками:

- диагностическая и физиотерапевтическая медицинская техника
- лекарственные средства и биологически активные добавки
- лечебное, специализированное и диетическое питание
- детское питание
- здоровая кухня
- фитнес

ВХОД НА КОНГРЕСС И ВЫСТАВКУ – СВОБОДНЫЙ!

Регистрационный взнос для специалистов

Участники конгресса, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на получение именного бэйджа участника и комплекта официальных материалов конгресса (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская и популярная литература и др.).

Возможна оплата с помощью банковских карт на сайте конгресса www.congress-pitanie.ru

В период проведения конгресса возможна оплата за наличный расчет.

Дополнительная информация

Сафронова Анна Николаевна (участие специалистов в научной программе конгресса): Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: congress@nadr.ru

Макарова Татьяна Владимировна (участие коммерческих компаний в выставке и научной программе конгресса):

Тел.: +7 (495) 517-7055, тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: mtv@nadr.ru

Карпинская Елена Александровна (оплата регистрационного взноса): Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: dietology@mm-agency.ru

Соловьева Татьяна Викторовна (размещение в гостинице): Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: med@mm-agency.ru

www.congress-pitanie.ru



ФГБУ «Московский
НИИ педиатрии
и детской хирургии»
Минздрава России,
Москва

Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией

В.В. Длин, И.М. Османов

Адрес для переписки: Владимир Викторович Длин, vvdlin@mail.ru

В статье приведены современные представления о патогенезе, методах диагностики, лечения и профилактики дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией. Указаны лечебно-профилактические средства, используемые на разных стадиях дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией.

Ключевые слова: дети, дисметаболическая нефропатия, оксалатно-кальциевая кристаллурия, лекарственные препараты, фитотерапия

Повышение биосинтеза оксалатов всегда сопровождается поражением почек, нефропатиями с оксалурией. Все случаи таких нефропатий можно разделить на четыре четко различающиеся по этиологии и патогенезу группы [1].

Классификация оксалатных нефропатий

К первой группе относятся первичные гипероксалурии – относительно редкие моногеннонаследуемые аутосомно-рецессивные заболевания, обусловленные отсутствием ферментов обмена глиоксиловой кислоты, что вызы-

вает резкое усиление внепочечного биосинтеза оксалатов.

Во вторую, значительно более многочисленную группу входят вторичные гипероксалурии, для которых характерно умеренное повышение биосинтеза и экскреции оксалатов, оксалатно- и/или фосфатно-кальциевая кристаллурия и снижение стабилизирующих свойств мочи. Сюда не включается транзиторное повышение экскреции оксалатов, возникающее при избыточном поступлении оксалатов с пищей или при гиповитаминозах (А, В₁, В₆), – все они легко устраняются после коррекции диеты, исключения причин

гиповитаминозов и назначения соответствующих витаминов в комплексе лечебных мероприятий.

Третья группа – это развивающаяся оксалурия и/или оксалатно-кальциевая кристаллурия (ОКК) у детей с самостоятельным заболеванием органов мочевой системы (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, пиелонефрит и др.), обусловленная вторичным мембранопатологическим процессом в почках, вызванным основным заболеванием почек. Вторичный мембранопатологический процесс может быть обусловлен окислительным стрессом, активацией моноаминоксидаз, нарушением местной антиоксидантной защиты, активацией фосфолипаз, что приводит к ускоренному обмену мембранных фосфолипидов и развитию нестабильности цитомембран.

Четвертую группу составляют нефропатии, обусловленные вторичным мембранопатологическим процессом, развивающимся под воздействием неблагоприятных экологических факторов. Клинически такие нефропатии проявляются оксалурией и/или ОКК



с появлением мочевого синдрома в виде персистирующей гематурии и/или протеинурии.

Первичная гипероксалурия (оксалоз)

Это наследственное заболевание включает три редких вида генетически обусловленных нарушений метаболизма глиоксильной кислоты, которые характеризуются повышенной экскрецией оксалатов, рецидивирующим оксалатно-кальциевым уролитиазом и/или нефрокальцинозом и прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с развитием хронической почечной недостаточности (ХПН) [2].

Первичная гипероксалурия 1-го типа (80% случаев, OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man – онлайн-каталог генетических маркеров у человека) # 259900, 2q36-q37) обусловлена мутациями в гене аланин-глиоксилатаминотрансферазы (AGTX), кодирующем пероксисомный фермент AGT, локализирующийся в печени [3–5]. Снижение активности фермента AGT, катализирующего превращение глиоксилата в глицин, приводит к повышенному образованию из глиоксилата оксалатов. Заболеваемость первичной гипероксалурией 1-го типа в Европе составляет 1:120 000 новорожденных в год [6], а распространенность колеблется от 1,05 до 2,9 случаев на 1 млн населения [6–8].

Первичная гипероксалурия 2-го типа (10% случаев, OMIM # 260000) обусловлена мутациями в гене глиоксилатредуктазы/гидроксипируватредуктазы (GRHPR) – цитозольного фермента, катализирующего превращение глиоксилата в гликолат и гидроксипирувата в D-глицерат в печени [9–11], что приводит к повышенному образованию оксалатов и L-глицерата.

Первичная гипероксалурия 3-го типа (10% случаев, OMIM # 613616) обусловлена мутациями в гене DHDPSL, кодирующем белок, который преимущественно экспрессируется в печени и почках и по своей структуре сходен с митохондриальным ферментом

дигидродипиколинатсинтазой или 4-гидрокси-2-оксоглутаратальдозой. Метаболические реакции при этом типе пока неизвестны [5, 12].

Вторичная гипероксалурия

Проблема sporadic нефропатий является весьма актуальной в педиатрии и нефрологии детского возраста. Это обусловлено высокой частотой заболевания в популяции, а также возможностью его прогрессирования вплоть до развития мочекаменной болезни и/или интерстициального нефрита. Эффективное решение проблемы вторичной гипероксалурии возможно при объединении достижений в области нормальной и патологической физиологии, клинической медицины, патологической анатомии, биохимии, фармакологии, иммунологии и нефрологии. Использование такого комплекса знаний современной медицины определяется необходимостью изучения сложных процессов, обуславливающих роль почек в поддержании вместе с энтероцитами кишечника и другими системами постоянства внутренней среды организма, а также их значения в регуляции кровообращения и кроветворения, углеводного и липидного обменов. При этом обеспечивается ауторегуляция режима работы как самих почек, так и организма в целом.

Терминология

Под дисметаболическими нефропатиями понимают большую группу нефропатий с различной этиологией и патогенезом, но объединенных тем, что их развитие связано с нарушениями обмена. Патология обмена приводит к изменениям функционального состояния почек или к структурным сдвигам на уровне различных элементов нефрона.

Дисметаболические нефропатии в широком значении объединяют заболевания, связанные с тяжелыми нарушениями водно-солевого обмена, которые развиваются при желудочно-кишечных заболева-

ниях с токсическим синдромом и нарушениями гемодинамики. К ним могут быть отнесены поражения почек, протекающие на фоне нарушений фосфорно-кальциевого обмена при гиперпаратиреозе, гипервитаминозе D и других заболеваниях.

Термин «дисметаболическая нефропатия», употребленный в узком смысле, обозначает полигеннонаследуемую (мультифакториально развивающуюся) нефропатию, которая связана с нарушением обмена щавелевой кислоты и проявляется в условиях семейной нестабильности цитомембран [13].

С клинической точки зрения речь идет о дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией (ДНОКК) и ее различных вариантах: вторичной тубулопатии с минимальными клинико-морфологическими проявлениями патологии, интерстициальном нефрите, развивающемся вследствие нарушения метаболизма оксалатов, и мочекаменной болезни. По своей патогенетической сущности ДНОКК является вариантом почечной мембранопатии. В последние годы установлено, что так называемая вторичная оксалатная нефропатия в отличие от первичной гипероксалурии, обусловленной нарушением метаболизма глиоксильной кислоты, включает гетерогенную группу полигеннонаследуемых заболеваний почек, связанных с патологией обмена щавелевой кислоты и развивающихся в условиях нестабильности клеточных мембран [13, 14]. При этом в генезе мембранодестабилизирующих процессов в тканях важная роль принадлежит процессам интенсификации перекисного окисления липидов, активации эндогенных фосфолипаз и окислительного метаболизма гранулоцитов [15].

Патогенез ДНОКК

Патогенетически ДНОКК представляет собой гетерогенную группу заболеваний, развитие которых может быть обусловлено следующими факторами [13]:

нефропатия



- усилением синтеза гликозилата из глицина и пролина в условиях окислительного стресса, активации моноаминоксидаз при наличии дефектов местной антиоксидантной защиты (оксидантная гипотеза);
- недостаточностью мембранных механизмов защиты клетки от ионов кальция (неполноценностью системы кальций-магниевой АТФазы и др.) (кальциевая гипотеза);
- возможной частичной недостаточностью фермента аланин-гликозилаттрансаминазы (гипотеза полигенных вариаций метаболизма гликоксилевой кислоты);
- активацией фосфолипаз и ускоренным обменом мембранных фосфолипидов: фосфатидилсерина и фосфатидилэтанол-амина как источников серина и этаноламина, метаболизирующихся через гликолат-гликозилат в щавелевую кислоту (гипотеза нестабильности цитомембран);
- дефицитом или разрушением биологических и химических стабилизаторов ионов щавелевой кислоты и кальция (гипотеза дефицита ингибиторов образования оксалатов);
- повышенной кристаллизацией оксалата кальция в условиях повышенной концентрации в крови и моче мочевой кислоты (гипотеза эпитакии).

Большинство оксалатов, выводимых с мочой, образуются в процессе обмена веществ из аминокислот – серина, глицина, оксипролина, частично из аскорбиновой кислоты; незначительное количество поступает из кишечника при приеме с пищей оксалогенных продуктов (морковь, шпинат, помидоры, шоколад, кофе и др.). Повышение синтеза оксалатов (кроме наследственной патологии обмена) может быть связано с избыточным образованием в организме их предшественников, дефицитом пиридоксина, отравлением этиленгликолем. Оно отмечается также при подагре и после операций на кишечнике (илеостомия). В последние

годы исследователи акцентируют внимание на том, что оксалаты могут образовываться в почках, что связано с разрушением фосфолипидов клеточных мембран, вследствие чего формируются предшественники оксалатов (серин), а также фосфаты, с которыми кальций образует нерастворимые соли.

Непосредственными причинами распада мембранных фосфолипидов являются ишемия почек, активизация эндогенных или появившиеся бактериальных фосфолипаз, воздействие мембранотоксических соединений и, возможно, токсические формы кислорода (кислород с неспаренным электроном, супероксиданион, гидроксильный радикал). Нестабильность мембранных структур клеток наследуется как полигенный признак.

В формировании оксалатной нефропатии установлен различный вклад генетических и средовых факторов. Выявлено сцепление признаков оксалатного диатеза и оксалатной нефропатии с антигенами тканевой принадлежности I класса, о чем свидетельствует достоверное преобладание у этих детей фенотипа В7 и менее достоверное – А28. Наследование оксалатного диатеза и оксалатной нефропатии соответствует модели полигенного наследования, коэффициент наследуемости составляет 40 и 46% соответственно [16].

Морфология ДНОКК

При морфобиоптическом исследовании определяются деструкция щеточных каемок проксимальных и изменения дистальных канальцев с отрывом части из них и заполнением просвета канальцев ШИК (реакция Шифф-йодная кислота)-положительным веществом. В случае развития интерстициального процесса у детей с ДНОКК выявляется выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция, явления фокального склероза, иногда отмечается мезангиопротиферативная реакция гломерул. В просвете канальцев и интерстиции нередко обнаруживаются кристаллы оксалата кальция [13].

Клиническая картина и дифференциальная диагностика ДНОКК

Первые признаки ДНОКК чаще выявляются случайно в возрасте 3–4 лет. Клинически ДНОКК маломанифестна и проявляется незначительными признаками интоксикации, артериальной гипотонией в 50% случаев, а также симптомами вегетососудистой дистонии – частые головные боли, лабильность пульса и артериального давления. В ряде случаев отмечаются симптомы, свидетельствующие о заинтересованности гипоталамо-диэнцефальной области, в виде избыточного веса (+2 сигмы), потливости и снижения диуреза в отсутствие отеков. Нередко выявляется уменьшение объема мочи в течение суток, наблюдается ее насыщенный характер и высокий удельный вес (осмолярность).

Для ДНОКК характерен смешанный мочевой синдром с наличием гематурии различной степени выраженности в сочетании с протеинурией, чаще в виде микропротеинурии. Лейкоцитурия при данном варианте нефропатии носит абактериальный, преимущественно мононуклеарный характер. Обязательное наличие в моче кристаллов оксалатов, чаще в виде крупных и/или мелких агрегированных. У всех больных ДНОКК имеются признаки нестабильности цитомембран, которые проявляются не только ОКК, но и гипероксалурией, повышением экскреции с мочой этаноламина и липидов; характерно снижение антикристаллообразующей способности мочи, связанное с уменьшением в моче количества естественных стабилизаторов (пирофосфатов, полифосфатов, аденозинтрифосфата и др.).

Практически у всех детей при сохранной клубочковой фильтрации имеет место никтурия и даже при нормальном диурезе – гиперстенурия (до 1030 и выше) в отсутствие глюкозурии. Прогрессирование ДНОКК может привести к формированию абактериального тубулоинтерстициального нефрита, а также осложниться инфекцией мочевой системы [17].



Для вторичной гипероксалурии (независимо от стадии клинического континуума) характерны гипероксалурия и/или ОКК (крупные агрегированные кристаллы более 12 мкм) при снижении антикристаллообразующей способности мочи, повышенной экскреции с мочой липидов, этаноламина, фосфоэтанолamina. Для вторичной гипероксалурии, связанной с полигенно-наследуемой мембранопатией, характерно наличие аналогичной картины у нескольких членов семьи [13, 17].

Оксалатный диатез диагностируется в случае вышеперечисленной лабораторной симптоматики при отсутствии мочевого синдрома и нарушений со стороны функции почек. Для ДНОКК характерно появление мочевого синдрома в виде минимальной гематурии, протеинурии и/или абактериальной лейкоцитурии. Существует корреляция между размерами кристаллов, их агрегированностью и выраженностью клинических проявлений оксалатной нефропатии, а также отсутствие такой корреляции между величиной экскреции щавелевой кислоты и развитием оксалатной нефропатии. Оксалатный диатез – распространенное состояние у детей. Проведенные в конце XX века популяционные исследования среди детского населения в эндемичном по мочекаменной болезни регионе с использованием селективного скрининга методом спонтанной кристаллурии и кристаллометрии установили высокую частоту оксалатного диатеза, которая составила 160:1000. Распространенность оксалатной нефропатии была значительно ниже и составила 31,7 на 1000 детей [16].

Часто сложно провести грань между ДНОКК и тубулоинтерстициальным нефритом метаболического генеза, так как при последнем снижении тубулярных функций почек наступает только на достаточно поздней стадии заболевания. Основой для диагностики может явиться выраженность мочевого синдрома, и прежде всего гемат-

Таблица 1. Вклад наследственных и средовых факторов в развитие эконефропатии и дисметаболической нефропатии

Заболевания	Наследственные факторы	Средовые факторы
Дисметаболическая нефропатия	55%	45%
Эконефропатия	47%	53%

урии и протеинурии. Подтверждением развития интерстициального процесса является выявление повышенной экскреции ферментов с мочой (щелочная фосфатаза, гамма-глутаматтрансфераза, лактатдегидрогеназа и др.), микроальбуминурии и микроглобулинурии (альфа-1-микроглобулин и бета-2-микроглобулин), а при определении селективности протеинурии характерен тубулярный тип протеинограммы.

Развитие тубулоинтерстициального процесса у детей с ДНОКК может происходить по двум направлениям. Первое предполагает развитие абактериального воспалительного тубулоинтерстициального процесса за счет влияния кристаллов оксалата кальция и других на активацию системы комплемента по альтернативному пути, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов и активации фактора Хагемана. Кроме того, *in vitro* была установлена возможность образования токсических форм кислорода лейкоцитами под воздействием кристаллов оксалата кальция. Вторым путем является развитие бактериального тубулоинтерстициального процесса у больных с ДНОКК. При этом важную роль играет активация фосфолипаз А и С. Нередко эти два процесса сочетаются.

Максимум выраженности дисметаболических нарушений может обусловить возникновение мочекаменной болезни, причем даже в первые годы жизни. В других случаях заболевание чаще выявляется «случайно».

Отдельно остановимся на так называемой эконефропатии. В регионах, где наблюдается длительное воздействие на организм детей тяжелых металлов, выявляются фенокопии ДНОКК, которые клинически неотличимы: на-

блюдается гематурия, ОКК и/или гипероксалурия [18]. Поражение почек при хроническом действии тяжелых металлов (кадмий, хром и некоторые другие) обусловлено длительным периодом полувыведения металлов из организма и их способностью образовывать депо в корковом слое почек [19], то есть по сути это токсические нефропатии.

Исследования, проведенные в ряде регионов с повышенным уровнем тяжелых металлов (прежде всего кадмия), показали, что различия между этими состояниями – эконефропатией и ДНОКК – можно выявить только при тщательном обследовании. Эконефропатия, связанная с хроническим действием тяжелых металлов (кадмий, хром), характеризуется следующими признаками [18]:

- латентной микрогематурией с ОКК и/или гипероксалурией;
- нарушением стабильности канальцевых цитомембран;
- снижением функций проксимальных канальцев почек на ранних этапах болезни;
- комбинированными функциональными нарушениями почек на более поздних стадиях заболевания.

Установлено, что эконефропатия является мультифакториальным заболеванием, при котором доля средовых факторов в развитии (по модели J. Edwards) преобладает над наследственными [20]. При дисметаболической нефропатии значимость наследственных факторов выше, чем при эконефропатиях (табл. 1).

Лечение ДНОКК

Лечебная диета и питьевой режим
В основе лечения ДНОКК лежит регулярное использование лечебной диеты, которая включает рациональное смешанное пи-

недидиатрия



тание, исключающее функциональную нагрузку для активной части нефрона – тубулярного аппарата. Диета получила название картофельно-капустной, так как состоит в основном из приготовленных разными способами картофеля, капусты и других овощей. Следует исключить из рациона экстрактивные бульоны и оксалогенные продукты, в том числе листовые овощи, крепкий чай, какао; разрешаются белый хлеб, свежее свиное сало, растительное и сливочное масло, сметана. Для «подщелачивания» организма, предотвращения гипокалиемии и гипомagneмией вводится большое количество несладких фруктов (груши, чернослив, курага). Учитывая растущие потребности детского организма в животном белке, мясо в диете не ограничивается, но рекомендуется только в отварном виде и в первую половину дня. Соотношение основных ингредиентов (белки, жиры, углеводы) в пище поддерживается в пределах возрастных потребностей. Применение картофельно-капустной диеты в течение 2–3 недель сопровождается статистически достоверным снижением экскреции оксалатов, что сочетается с улучшением мочевого синдрома. Картофельно-капустная диета назначается на 3 недели с трехнедельными перерывами, во время которых ребенок получает диету № 5 по Певзнеру. В обычной диете содержится от 97 до 930 мг оксалатов, но только 2,3–4,5% из них в норме адсорбируются в кишечнике. В физиологических условиях 10% экскретируемых с мочой оксалатов образуются из аскорбиновой кислоты и 40% – из глицина. Картофель содержит умеренное количество щавелевой кислоты, которая почти не всасывается из желудочно-кишечного тракта, так как в этом продукте имеются значительные количества кальция, удерживающего оксалаты в нерастворенном состоянии и обеспечивающего практически полное выведение их с калом. В продуктах животного происхождения, как

правило, имеется низкое содержание щавелевой кислоты. Однако значительные ее количества содержатся в соединительной ткани: сухожилиях, хрящах, богатых коллагеном и, следовательно, ближайшими предшественниками оксалатов аминокислотами ОН-пролином и глицином. Для увеличения диуреза рекомендовано потребление большого количества жидкости (2 л на 1,73 м² поверхности тела). Высокожидкостный режим очень важно поддерживать в ночное время, когда моча более концентрирована, что создает условия для кристаллизации различных солей. Из минеральных вод применяются «Бжни», «Нафтуся», «Славяновская», «Смирновская» и некоторые другие по 3–5 мл/кг/сут на 3 приема длительностью до 1 месяца 2 раза в год [24].

Витамино-, фито- и фармакотерапия при ДНОКК

При лечении ДНОКК показано применение средств, стабилизирующих клеточные мембраны: антиоксидантов, димефосфона, Ксидифона, солей калия и магния, повторных курсов витаминов В₆, А, Е.

Для предотвращения образования кристаллов оксалатов, наряду с диетотерапией и высоководным режимом, назначаются мембранотропные препараты и антиоксиданты – витамины В₆, А, Е.

Мембраностабилизирующее действие витамина В₆ (пиридоксальфосфат) обусловлено участием в обмене жиров в качестве антиоксидантов, а также в обмене аминокислот потенцированием их декарбоксилирования и переаминирования. Препараты витамина В₆ назначаются в дозе 1–3 мг/кг/сут в первую половину дня в течение 3–4 недель ежеквартально.

Мембраностабилизирующее действие витамина А обусловлено способностью встраиваться в липидный слой и участвовать во взаимодействии белков и липидов в мембране. Витамин А назначается в дозе 1000 ЕД/год жизни в сутки в течение 3–4 недель ежеквартально.

Витамин Е (токоферола ацетат) – природный антиоксидант, который ответственен за белково-липидные связи в мембранах и участвует в ряде важнейших процессов клеточного метаболизма. Назначается вместе с витамином А в дозе 1–1,5 мг/кг/сут, но не более 15 мг/сут курсами по 3 недели в квартал. Использование витамина Е ограничено у детей в пубертатный период.

С мембраностабилизирующей целью назначается также димефосфон. Препарат способен восстанавливать дыхательное фосфорилирование в мембранах митохондрий, что приводит к снижению процессов перекисидации липидов. Назначается в дозе 1 мл на каждые 5 кг веса или 30 мг/кг в 3 приема в течение 2–4 недель, проводится 3 курса в год.

У детей с ДНОКК применяются препараты магния, поскольку магний является естественным физиологическим антагонистом кальция и препятствует его накоплению в тканях и жидкостях. Однако применять препараты магния следует с осторожностью, так как при их передозировке возможно образование магниевых солей в мочевых путях. Из препаратов магния используется окись магния (до 7 лет – 100 мг в 2 приема, от 7 до 10 лет – 150 мг в 3 приема, старше 10 лет – 200 мг в 2 приема) в течение 3–4 недель ежеквартально.

В лечении детей с ДНОКК широко используются фитопрепараты и лекарственные растения, обладающие литолитическим действием, улучшающие обменные процессы, способствующие выведению продуктов обмена не только через мочевыделительную систему, но и через желудочно-кишечный тракт, а также антиоксиданты, особенно содержащие флавоноиды. Фитотерапия должна проводиться регулярно с использованием сборов трав, включающих не более трех, по 1 месяцу ежеквартально – спорыш, укроп, золотая розга, земляника лесная, хвощ полевой, мята перечная, пырей, кукурузные рыльца (табл. 2).



Из комбинированных фитопрепаратов рекомендуется применение Цистона, Фитолизина или Канефрона Н.

В клинической практике очень удобно использовать Канефрон Н. Канефрон Н – лекарственное средство, содержащее экстракты золототысячника, любистока и розмарина. Поскольку этот препарат выпускается в двух лекарственных формах – капли и драже, его можно использовать для лечения спорадической дисметаболической нефропатии даже у детей раннего возраста. Препарат оказывает комплексное действие: диуретическое, противовоспалительное, спазмолитическое, противомикробное (тем самым увеличивая эффективность антибиотикотерапии), антиоксидантное и нефропротективное, уменьшает проницаемость капилляров. Эффективность и безопасность препарата доказана в ряде зарубежных и российских клинических исследований. В частности, в ходе исследования, в которое были включены пятьдесят детей с дисметаболической нефропатией, было установлено, что терапия Канефроном Н по сравнению с лечением комплексом витаминов (А, Е, В₆) более эффективна и приводит у этих пациентов к более быстрому и значимому снижению частоты и выраженности гематурии, гипероксалурии, кальциурии и липидурии [21].

Терапевтические свойства Канефрона Н обусловлены входящими в его состав эфирными маслами (любисток, розмарин), фенолкарбоновыми кислотами (розмарин, любисток, золототысячник), флавидами (любисток), горечами (золототысячник), аскорбиновой, пектиновой, лимонной и яблочной кислотами, витаминами. Как известно, основные проявления воспалительной реакции связывают с так называемыми медиаторами воспаления (брадикинин, простагландины, гистамин, серотонин и др.). Противовоспалительные свойства Канефрона Н обусловлены в основном антагонизмом розмариновой кислоты в отношении медиаторов воспа-

Таблица 2. Прописи лекарственных сборов для лечения детей с обменными нефропатиями

Сбор № 1	<ul style="list-style-type: none"> ■ брусника, лист ■ спорыш, трава ■ береза, лист 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2 части ■ 2 части ■ 1 часть
Сбор № 2	<ul style="list-style-type: none"> ■ толокнянка, лист ■ кукурузные рыльца 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 часть ■ 1 часть
Сбор № 3	<ul style="list-style-type: none"> ■ укроп, семя ■ земляника лесная, плоды и лист ■ петрушка, лист ■ смородина черная, лист 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 часть ■ 2 части ■ 2 части ■ 2 части
Сбор № 4	<ul style="list-style-type: none"> ■ фенхель, плоды ■ брусника, лист ■ одуванчик, корень ■ шиповник, плоды ■ кукурузные рыльца 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 часть ■ 2 части ■ 1 часть ■ 1 часть ■ 1 часть

ления. Механизм действия связан с блокированием неспецифической активации комплемента, липооксигеназы и циклооксигеназы с последующим угнетением синтеза лейкотриенов и простагландинов. Широкий спектр антимикробного действия препарата обусловлен фенолкарбоновыми кислотами, эфирными маслами и т.д. Противомикробный эффект фенолкарбоновых кислот опосредован воздействием на бактериальный белок. Липофильные флавоноиды и эфирные масла способны разрушать клеточные мембраны бактерий. Диуретическое действие препарата определяется в основном сочетанным действием эфирных масел и фенолкарбоновых кислот. Эфирные масла расширяют сосуды почек, что увеличивает их кровоснабжение. Фенолкарбоновые кислоты при попадании в просвет почечных канальцев создают высокое осмотическое давление, что снижает реабсорбцию воды и ионов натрия. Таким образом, увеличение выведения воды происходит без нарушения ионного баланса (калийсберегающий эффект). Спазмолитический эффект Канефрона Н обусловлен флавоноидной составляющей препарата. Аналогичное действие проявляют флавоиды (любисток), розмариновое масло. Слабыми спазмолитическими свойствами обладают фенолкарбоновые кислоты. Обнаружена высокая эффективность флавоноидной составляющей препарата

в уменьшении протеинурии (влияние на проницаемость мембраны). Благодаря антиоксидантным свойствам флавоноиды способствуют защите почек от повреждения свободными радикалами. По клиническим данным, Канефрон Н увеличивает выделение мочевой кислоты и способствует поддержанию рН мочи в диапазоне 6,2–6,8, что чрезвычайно важно в лечении и профилактике уратного и кальций-оксалатного уролитиаза. Флавоноиды и розмариновая кислота могут связывать кальций и магний в хелатные комплексы, а наличие мочегонной составляющей позволяет быстро выводить их из организма. Некоторые исследователи рекомендуют применять Канефрон Н и для улучшения отхождения фрагментов конкрементов после литотрипсии [22, 23].

Препарат выпускается в виде капель и драже. У взрослых Канефрон Н применяют по 2 драже или по 50 капель 3 раза в сутки. Для детей доза препарата уменьшается в 2–3 раза в зависимости от возраста: по 15–25 капель или по 1 драже 3 раза в день в течение 6–8 недель. Препарат особенно показан при наличии вторичного пиелонефрита метаболического генеза, эффективен при оксалатной и/или уратной кристаллурии, так как изменяет рН мочи. Может использоваться как в активной стадии в комбинации с антибактериальными средствами, так и в виде монотерапии в качестве под-

недуга



Таблица 3. Основные лечебно-профилактические средства, используемые при различных нарушениях обмена оксалатов [1]

Лечебные и диетические средства	Дозы, период и длительность приема		
	Оксалатный диатез	ДНОКК	ТИН метаболического генеза
Антиоксалурическая диета	По 6 недель весной и осенью	6 недель ежеквартально или 3 недели с трехнедельными перерывами	6 недель ежеквартально или 3 недели с трехнедельными перерывами
Повышенный питьевой режим (2 л / 1,73 м ² в сутки)	+	+	+
Минеральные воды типа «Бжни», «Нафтуса», «Славяновская», «Смирновская»	3–5 мл/кг/сут по 3–4 недели весной и осенью	3–5 мл/кг/сут 6 недель ежеквартально	3–5 мл/кг/сут 6 недель ежеквартально
Витамин В ₆	1–3 мг/кг/сут 3–4 недели весной и осенью	1–3 мг/кг/сут 3–4 недели ежеквартально	1–3 мг/кг/сут 3–4 недели ежеквартально
Витамин А	1000 ЕД/год/сут 2–3 недели весной и осенью	1000 ЕД/год/сут 2–3 недели ежеквартально	1000 ЕД/год/сут 2–3 недели ежеквартально
Витамин Е	1–1,5 мг/кг/сут (не более 15 мг/сут) 2–3 недели весной и осенью	1–1,5 мг/кг/сут (не более 15 мг / 24 ч) 2–3 недели ежеквартально	1–1,5 мг/кг/сут (не более 15 мг/сут) 2–3 недели ежеквартально
Оксид магния <ul style="list-style-type: none"> ▪ до 7 лет – 100 мг/сут в 2 приема ▪ 7–10 лет – 150 мг/сут в 3 приема ▪ старше 10 лет – 200 мг/сут в 2 приема 	2–3 недели весной и осенью	3–4 недели ежеквартально	3–4 недели ежеквартально
Димефосфон 15% или Курантил	–	1 мл на каждые 5 кг веса в 3 приема 3–4 недели ежеквартально	6–8 мг/кг/сут в 3 приема 3–4 мес. 2 курса в год
Канефрон Н <ul style="list-style-type: none"> ▪ для детей дошкольного возраста (старше 1 года) – по 15 капель 3 раза в день ▪ для детей школьного возраста – по 25 капель или 1 драже 3 раза в день 	2–3 недели весной и осенью или длительно (по назначению врача)	6–8 недель 2–3 курса в год или длительно (по назначению врача)	6–8 недель 2–3 курса в год или длительно (по назначению врача)
Цистон по 1 табл. 2–3 раза в день	2–3 недели весной и осенью	3–4 недели ежеквартально	2–3 месяца 2–3 курса в год
Фитолизин по 1/4–1 чайной ложке 2–3 раза в день	2–3 недели весной и осенью	3–4 недели ежеквартально	3–4 недели ежеквартально
Сборы трав (не более трех)	2–3 недели весной и осенью	3–4 недели ежеквартально	3–4 недели ежеквартально

ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит.

держивающего противоречивого лечения.

При развитии тубулоинтерстициального нефрита метаболического генеза дополнительно применяются Курантил (дипиридамола) 6–8 мг/кг/сут в 3 приема на протяжении 3–6 месяцев, более длительные курсы мембраностабилизирующих препаратов (димефосфон) и комбинированные фитопрепараты, прежде всего цистон и Канефрон Н.

В табл. 3 суммированы лечебно-профилактические средства, ис-

пользуемые при различных нарушениях обмена оксалатов.

При наложении микробно-воспалительного процесса проводят курсы лечения антибиотиками и уросептиками.

Диспансерное наблюдение

В связи с длительным, нередко прогрессирующим течением ДНОКК у детей необходимо проведение систематической диспансеризации в условиях этапного наблюдения. С этой целью желательно в систему этапного

лечения больных ДНОКК включить местный нефрологический санаторий и бальнеолечение. Для профилактики ДНОКК и кальциевого нефролитиаза рекомендуется диспансерное наблюдение детей из семей, в которых имеется наследственная предрасположенность к мочекаменной болезни, с проведением регулярного профилактического лечения, включающего диетотерапию, питьевой режим, витаминотерапию (А, Е, В₆) и другие виды лечения, прежде всего фитотерапию. ❖



Bionorica®

Лекарственный растительный препарат

Канефрон® Н

При цистите, пиелонефрите, МКБ

Рег. уд. П № 01.4244/01; П № 01.4244/02



- ✔ Повышает эффективность антибактериальной терапии
- ✔ Уменьшает количество повторных обострений
- ✔ Способствует уменьшению болей и резей при мочеиспускании
- ✔ Способствует отхождению конкрементов и препятствует их образованию

Природа. Наука. Здоровье.

РЕКЛАМА

www.bionorica.ru





Литература

1. Длин В.В., Османов И.М., Приходина Л.С., Юрьева Э.А. Обменные нефропатии у детей // Диагностический справочник нефролога / под ред. Э.А. Юрьевой, В.В. Длин. М.: Оверлей, 2007. С. 173–194.
2. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. Руководство для врачей. Л.: Медицина, 1989.
3. Danpure C.J., Purkiss P., Jennings P.R., Watts R.W. Mitochondrial damage and the subcellular distribution of 2-oxoglutarate:glyoxylate carboligase in normal human and rat liver and in the liver of a patient with primary hyperoxaluria type I // Clin. Sci. (Lond.). 1986. Vol. 70. № 5. P. 417–425.
4. Purdue P.E., Lumb M.J., Fox M. et al. Characterization and chromosomal mapping of a genomic clone encoding human alanine:glyoxylate aminotransferase // Genomics. 1991. Vol. 10. № 1. P. 34–42.
5. Hoppe B., Langman C.B. A United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria // Pediatr. Nephrol. 2003. Vol. 18. № 10. P. 986–991.
6. Cochat P., Deloraine A., Rotily M. et al. Epidemiology of primary hyperoxaluria type 1. Société de Néphrologie and the Société de Néphrologie Pédiatrique // Nephrol. Dial. Transplant. 1995. Vol. 10. Suppl. 8. P. 3–7.
7. Kopp N., Leumann E. Changing pattern of primary hyperoxaluria in Switzerland // Nephrol. Dial. Transplant. 1995. Vol. 10. № 12. P. 2224–2227.
8. Van Woerden C.S., Groothoff J.W., Wijburg F.A. et al. Clinical implications of mutation analysis in primary hyperoxaluria type 1 // Kidney Int. 2004. Vol. 66. № 2. P. 746–752.
9. Mistry J., Danpure C.J., Chalmers R.A. Hepatic D-glycerate dehydrogenase and glyoxylate reductase deficiency in primary hyperoxaluria type 2 // Biochem. Soc. Trans. 1988. Vol. 16. P. 626–627.
10. Rumsby G., Cregeen D.P. Identification and expression of a cDNA for human hydroxypyruvate/glyoxylate reductase // Biochim. Biophys. Acta. 1999. Vol. 1446. № 3. P. 383–388.
11. Cramer S.D., Ferree P.M., Lin K. et al. The gene encoding hydroxypyruvate reductase (GRHPR) is mutated in patients with primary hyperoxaluria type II // Hum. Mol. Genet. 1999. Vol. 8. № 11. P. 2063–2069.
12. Belostotsky R., Seboun E., Idelson G.H. et al. Mutations in DHDPSSL are responsible for primary hyperoxaluria type III // Am. J. Hum. Genet. 2010. Vol. 87. № 3. P. 392–399.
13. Игнатова М.С. Соматические болезни у детей. М.–Оренбург: Южный Урал, 2002. 672 с.
14. Вельтищев Ю.Е., Юрьева Э.А. Дисметаболические нефропатии // Детская нефрология / под ред. М.С. Игнатовой, Ю.Е. Вельтищева. Л.: Медицина, 1982. С. 309–331.
15. Ананенко А.А., Спектор Е.Б., Политова Л.Н. Значение исследования ПОЛ при воспалительных процессах у детей // Проблемы мембранной патологии в педиатрии. М., 1984. С. 162–172.
16. Балтаев У.Б. Роль мембранопатологических процессов и наследственного предрасположения при вторичных оксалатных нефропатиях у детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1990. 41 с.
17. Харина Е.А., Юрьева Э.А., Курбанова Э.Г. Гематурия при дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией у детей // Материалы Первого конгресса «Современные методы диагностики и лечения нефро-урологических заболеваний у детей». М., 1998. С. 20–22.
18. Игнатова М.С. Терапевтические подходы к эктопатологии у детей // Игнатов С.И., Игнатова М.С. Лечение соматических заболеваний у детей. Педиатрический семинар II. М.: Стар'Ко, 1996. С. 40–45.
19. Gonick H.C. Nephropathies of heavy metal intoxication // Textbook of nephrology / ed. by S.G. Massry. 1983. Vol. I. P. 6.184–6.194.
20. Османов И.М. Клинико-патогенетические особенности и тактика лечения поражений почек у детей в экологически неблагоприятных регионах: дисс. ... докт. мед. наук. М., 1996.
21. Длин В.В., Шатохина О.В., Османов И.М., Юрьева Э.А. Эффективность Канефрона Н у детей с дисметаболической нефропатией с оксалатно-кальциевой кристаллурией // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. 2008. Т. 5. № 4. С. 66–69.
22. Амосов А.В. Растительный препарат Канефрон в урологической практике // Врач. 2000. Т. 6. С. 38–39.
23. Дзеранов Н.К., Бешилев Д.А. Лечение мочекаменной болезни – комплексная медицинская проблема // Consilium medicum. 2003. Приложение «Урология». С. 18–22.
24. Чистякова А.И. Фитотерапия // Лечение заболеваний почек у детей / под ред. И.В. Марковой, М.В. Неженцева, А.В. Папаяна. СПб.: Сотис, 1994. С. 344–381.

Dysmetabolic nephropathy with calcium oxalate crystalluria

V.V. Dlin, I.M. Osmanov

Federal State Budgetary Institution 'Federal Research Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery' of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Contact person: Vladimir Viktorovich Dlin, vvdlin@mail.ru

The article addresses current concepts of pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention of dysmetabolic nephropathy with calcium oxalate crystalluria. Therapies are specified according to the stage of dysmetabolic nephropathy with calcium oxalate crystalluria.

Key words: children, dysmetabolic nephropathy, calcium oxalate crystalluria, drugs, herbal medicine



Министерство здравоохранения
Российской Федерации



Министерство здравоохранения
Республики Татарстан



Ассоциация врачей общей практики
(семейных врачей)
Российской Федерации



Образовательный центр
высоких медицинских технологий.
Казань



IV ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ (СЕМЕЙНЫХ ВРАЧЕЙ)

**14-15 НОЯБРЯ 2013 г.
г. КАЗАНЬ, КРК «КОРСТОН»**

**РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТЕ
KAZANMEDCENTER.COM**



¹ ФГБУ «Московский
НИИ педиатрии
и детской хирургии»
Минздрава России,
Москва

² ФГБУ «НИИ
эпидемиологии
и микробиологии
им. Н.Ф. Гамалеи»
Минздрава России,
Москва

Вирусассоциированный гломерулонефрит и эффективность терапии Вифероном у детей с первичным гормоночувствительным нефротическим синдромом

А.А. Лындин¹, В.В. Длин¹, В.В. Малиновская², Е.А. Ружицкая¹,
Т.Г. Шап¹, Т.С. Гусева², О.В. Паршина²

Адрес для переписки: Владимир Викторович Длин, vdlin@pedklin.ru

В статье дан обзор публикаций, посвященных вирусассоциированному гломерулонефриту (ГН). Существенным фактором, способствующим вирусной персистенции у больных ГН, являются нарушения в системе интерферона. На основании данных собственного исследования обосновывается включение в комплекс терапии детей с первичным гормоночувствительным нефротическим синдромом интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного (препарат Виферон®).

Ключевые слова: вирусы, дети, гломерулонефрит, противовирусная терапия, иммуномодулирующая терапия, Виферон®

Гломерулонефрит (ГН) – двустороннее диффузное воспаление почек с преимущественным поражением клубочков. Наиболее часто иммунопатогенетическим механизмом развития ГН является иммунокомплексный (70–80% от общего

числа больных ГН). В последние десятилетия изменились наши представления о вирусной инфекции в целом и о роли вирусов в патогенезе ГН в частности [1–3]. Вирусассоциированным называется ГН, при котором установлена этиологическая или

патогенетическая роль вирусной инфекции.

В подавляющем большинстве случаев ассоциации ГН с вирусом гепатита В (ВГВ) отмечается бессимптомное или малосимптомное течение гепатита, проявляющееся преимущественно в виде изолированного повышения активности трансаминаз. Существует зависимость между клинической активностью ГН и титром антител ВГВ, сероконверсией антител к НВсAg, а также уровнем специфических циркулирующих иммунных комплексов, содержанием антигенов ВГВ в почечной ткани [1, 4, 5].

Хотя по клиническим проявлениям и морфологическим признакам ГН, связанный с ВГВ-инфекцией, зачастую не отличается от вариантов ГН, при которых этот вирус не был обнаружен, в то же время многие исследова-



тели [1, 6] отмечают, что для ГН, ассоциированного с ВГВ-инфекцией, характерны:

- высокая частота обострений;
- нефротический синдром со смешанным мочевым синдромом у большей части больных;
- преимущественное развитие заболевания у мальчиков в дошкольном возрасте;
- склонность к торпидному течению;
- недостаточный ответ на стероидные и иммуносупрессивные препараты.

В последние 10–15 лет частота выявления маркеров ВГВ у детей с ГН снизилась на порядки. Таким образом, в результате проводимой вакцинации роль ВГВ как этиопатогенетического фактора при ГН резко уменьшилась.

Однако вирус гепатита С (ВГС) по-прежнему нередко выявляется у детей с тяжелыми формами ГН. После открытия ВГС в 1989 г. и установления тесной связи смешанной криоглобулинемии с ВГС-инфекцией стала активно изучаться роль этого вируса в патогенезе ГН. Частота выявления смешанной криоглобулинемии среди больных с ВГС составляет 34–54% [7–9]. Смешанные криоглобулины состоят из иммуноглобулинов (Ig) разных классов, чаще IgG и IgM, со свойствами ревматоидного фактора – моноклонального IgM-каппа (II тип) и поликлонального IgM (III тип). Наиболее высокой нефритогенностью обладает II тип криоглобулинемии [7]. Морфологически ГН, ассоциированный с ВГС, в том числе и протекающий с криоглобулинемией, близок к идиопатическому мезангиокапиллярному ГН. Однако морфологические изменения в почках при криоглобулинемическом мезангиокапиллярном ГН имеют особенности, отличающие его от идиопатического мезангиокапиллярного ГН I типа:

- внутрикапиллярные тромбы, состоящие из преципитатов криоглобулинов и имеющие вид фибриллярных или кристаллоидных структур при электронной микроскопии;

- гиперклеточность клубочков из-за массивной инфильтрации лейкоцитами, главным образом моноцитами;
- выраженное удвоение и утолщение базальной мембраны клубочков почек;
- васкулит с поражением артерий мелкого и среднего калибра с участками фибриноидного некроза и моноцитарной инфильтрацией стенки.

Связь криоглобулинемического мезангиокапиллярного ГН с ВГС-инфекцией была подтверждена в исследованиях, проведенных в Европе (Италия, Франция, Испания), США и Японии. В настоящее время выявляют структурные белки ВГС в иммунных отложениях в клубочке и интерстиции [10]. По данным О.В. Чумаковой [11], небольшая и умеренно выраженная криоглобулинемия (+, ++) выявлялась у 44,4% детей с ГН, ассоциированным с ВГС-инфекцией. Однако исследования проводились в условиях иммуносупрессивной терапии, что не исключает более высоких исходных уровней криоглобулинов у данных пациентов. Клинико-лабораторные проявления ГН в сочетании с ВГС-инфекцией мало отличались от таковых при ВГВ-ассоциированном ГН и в большей степени отличались от ГН без поражения печени. При сочетании ГН с ВГС-инфекцией у большинства больных наряду с поражением почек и печени отмечались изменения со стороны других органов и систем (кожная сыпь, суставной синдром, поражение сердца, энцефалопатии, офтальмологические изменения) в разных комбинациях. Резистентность к стероидам была выявлена у всех детей при ГН в сочетании с ВГС [11].

Менее изучен вопрос о роли герпесвирусной инфекции в этиологии и патогенезе ГН. Основная и наиболее характерная особенность этой группы вирусов – их способность к развитию латентной персистенции с присутствием вирусного генома. Инфекционный вирус образуется только в период реактивации инфекции.

В целом современная противовирусная терапия эффективно уменьшает клинические проявления герпесвирусной инфекции, однако не предотвращает рецидивов заболевания.

В связи с этим предпринимаются попытки непосредственного воздействия на иммунную систему с целью стимуляции ее специфических и неспецифических факторов.

Вирус обладает тропизмом к эпителиальным и нервным клеткам, кератотропен. Рецидивированию герпесной инфекции способствуют факторы, снижающие иммунную защиту, в частности интеркуррентные инфекции, особенно пневмококковая и вирусная, ультрафиолетовое облучение, гормональные изменения и иммуносупрессивные лекарства. Защита организма против вируса простого герпеса (ВПГ) связана с клеточным иммунитетом, в первую очередь с моноклеарными клетками, которые участвуют в специфическом blastогенном ответе и антителозависимой цитотоксичности, а также с естественными киллерными клетками. Гуморальный иммунитет не дает защиты против рецидивов инфекции [12].

Герпесвирусы чаще всего выявляют в биологических жидкостях (кровь, моча и/или слюна) методом культуральной диагностики или полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для исследования антител классов IgG и IgM к герпесвирусам (цитомегаловирус (ЦМВ), ВПГ, вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ)) применяют иммуноферментный анализ (ИФА).

У детей с ГН отмечается высокая инфицированность вирусами, особенно из семейства *Herpesviridae*. ВПГ I типа определяется у половины больных с острым течением ГН, причем чаще – у детей с нефротическим



Включение длительной (до 3 месяцев) терапии Вифероном в комплекс лечения пациентов с гормоночувствительным нефротическим синдромом, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией, позволяет снизить частоту рецидивов нефротического синдрома.

синдромом ($q=0,64$), чем с нефритическим ($q=0,2$). Очень редко у детей с остропротекающим ГН определяются ЦМВ и ВПГ II типа. ВПГ I типа чаще выделяется из крови, реже из мочи и лишь в единичных случаях – из слюны [13]. Существенным фактором, способствующим вирусной персистенции у больных ГН, являются нарушения в системе интерферона (ИФН).

Исследования по изучению роли ИФН при ГН у детей редки. Так, на примере небольшой группы детей V. Stefanović и соавт. описывали снижение уровня индуцированной продукции ИФН-гамма клетками периферической крови при рецидиве и на фоне стероидной терапии гормоночувствительного нефротического синдрома (ГЧНС), однако в ремиссии ГЧНС уровни индуцированного ИФН-гамма не отличались от контрольных [14]. Об определенном снижении интерферообразования у детей, страдающих ГН, неоднократно писали и отечественные исследователи [1, 2, 15]. Так, В.В. Длин [1] выявил достоверное снижение интерферообразования у 83 детей, страдающих различными формами ГН, причем достоверных различий в зависимости от клинической формы ГН получено не было. Изучение интерферонового статуса в двух группах детей с гормонорезистентным нефротическим синдромом (ГРНС) и ГЧНС показало значительное снижение продукции ИФН-альфа и ИФН-гамма относительно нормативных показателей, при

этом уровень сывороточного ИФН был повышен по сравнению с нормой. И хотя изменения были однотипны, в группе детей с ГРНС наблюдались достоверно более выраженные нарушения интерферонового статуса (ИФН-альфа, -гамма и сывороточный), чем у детей с ГЧНС [2].

Предположительно, при участии вирусной инфекции в патогенезе ГН на фоне эффективного использования противовирусной терапии может наблюдаться улучшение течения и уменьшение выраженности клинических проявлений заболевания. Гломерулонефрит, ассоциированный с экстраренальными вирусными инфекциями, обычно инициализируется посредством сложных реакций компонентов иммунной системы. Например, иммуноглобулины циркулирующих иммунных комплексов могут повреждать гломерулярные клетки при активации Fc-рецепторов, но способствуют ли комплексы вирусных нуклеиновых кислот гломерулярному воспалению, неизвестно. Молекулярные патологические механизмы, при помощи которых вирусные инфекции могут вызывать ГН, пока не выявлены [16, 17].

Лечение герпесвирусной инфекции представляет сложную задачу. Все разнообразие методов лечения и профилактики герпесвирусных инфекций в конечном счете сводится к трем основным подходам: иммунотерапии (препараты внутривенных иммуноглобулинов, ИФН и вакцинация), химиотерапии (с применением препаратов аномальных нуклеозидов) либо их комбинации [18, 19]. В литературе трудно найти единое мнение относительно применения противовирусных препаратов в нефрологии, в частности при различных клинкоморфологических вариантах ГН [1, 13, 18, 20]. В целом современная противовирусная терапия эффективно уменьшает клинические проявления герпесвирусной инфекции, однако не предотвращает рецидивов заболевания [18]. В связи с этим предпринимаются

попытки непосредственного воздействия на иммунную систему с целью стимуляции ее специфических и неспецифических факторов. Учитывая сказанное выше, можно предположить, что комбинированное применение противовирусных препаратов будет способствовать снижению частоты и интенсивности герпесвирусных инфекций и, как следствие, приведет к положительной динамике течения ГН.

Цель исследования – изучить состояние системы ИФН-альфа и -гамма и оценить эффективность включения рекомбинантного ИФН-альфа-2 (Виферон®) в комплекс лечения первичного ГЧНС у детей.

Материалы и методы

Было обследовано 38 детей, страдающих первичным нефротическим синдромом (НС), в том числе 7 детей с дебютом НС, 8 – с рецидивирующим течением ГЧНС, 23 – с гормонозависимым вариантом нефротической формы ГН. Фильтрационная функция почек у всех пациентов была сохранна. Среди обследованных преобладали мальчики – 29 (76%). Возраст детей был от 2 до 17 лет, средний возраст составил $9,9 \pm 0,7$ года. Степень активности НС определялась согласно следующим критериям [21, 22]: III степень – выраженный отечный синдром, вплоть до анасарки, выраженные биохимические признаки НС (гипопротеинемия, гипоальбуминемия < 25 г/л, гиперхолестеринемия), протеинурия нефротического уровня (больше 3 г/сут); II степень – отечный синдром отсутствует, биохимические признаки НС минимальны (альбумин крови > 25 г/л), протеинурия < 3 г/сут; I степень – отеков нет, биохимические признаки НС отсутствуют (альбумин крови > 30 г/л, возможна остаточная гиперхолестеринемия), протеинурия менее 1 г/сут; 0 степень – клинико-лабораторная ремиссия, отсутствие экстраренальных, биохимических признаков НС и мочевого синдрома (белок в моче отсутствует).



Все пациенты были разделены на 3 группы по степени активности НС: в первую группу вошли 12 детей с активностью НС II–III степени, в том числе 8 (67%) мальчиков и 4 (33%) девочки, средний возраст – $9,9 \pm 1,3$ года; во вторую группу – 20 детей с активностью гормоночувствительного НС I степени, в том числе 16 (80%) мальчиков и 4 (20%) девочки, средний возраст – $10,2 \pm 0,9$ года; в третью группу – 6 детей с НС в ремиссии более 4 месяцев, в том числе 5 (83%) мальчиков и 1 (17%) девочка, средний возраст – $9,0 \pm 1,6$ года. Контрольную группу составили 8 практически здоровых детей, в том числе 6 (75%) мальчиков и 2 (25%) девочки, средний возраст – $8,78 \pm 0,86$ года. Таким образом, изучаемые группы по полу и возрасту достоверно не различались ($p > 0,05$).

Всем детям основных групп исследования и группы контроля определяли уровни ИФН-альфа и -гамма в сыворотке крови (в том числе сывороточный уровень и уровни спонтанной и индуцированной продукции). Для определения интерферонового статуса использовалась венозная кровь, постановку тестов производили в день забора крови. Инкубацию разведенной средой крови осуществляли при 37°C в атмосфере 5% CO_2 в течение 24 часов. Для индукции ИФН-альфа использовался раствор, содержащий вирус болезни Ньюкасла. Концентрацию ИФН-альфа в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с применением тест-системы « α -Интерферон – ИФА – БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск-117). Результаты оценивали, используя иммуноферментный анализатор Anthos-2020 (“Anthos Labtec Instruments GmbH”, Австрия). Большинству детей ($n = 23$), принявших участие в исследовании, и всем детям группы контроля проводилось исследование лейкоконцентрации крови и осадка мочи на наличие ЦМВ, ВЭБ и ВПГ методом ПЦР с применением соответствующих наборов “Herpes simplex virus 1 type”, “Human cytomegalovirus”

Таблица 1. Уровень ИФН-альфа (нкг/мл) у детей с первичным ГЧНС в зависимости от активности процесса ($M \pm m$)

Группы	Сывороточный ИФН-альфа	Спонтанная продукция ИФН-альфа	Индукцированная продукция ИФН-альфа
I ($n = 12$)	$3,79 \pm 1,80$	$2,22 \pm 0,99$	$543,05 \pm 166,69$
II ($n = 20$)	$3,58 \pm 2,22$	$2,98 \pm 1,02$	$407,97 \pm 86,97$
III ($n = 6$)	$29,03 \pm 9,80$	$9,42 \pm 7,44$	$425,45 \pm 147,48$
Контрольная ($n = 8$)	$0,87 \pm 0,87$	$3,61 \pm 2,12$	$1511,51 \pm 521,91$
<i>Достоверность различий между группами</i>			
P_{I-II}	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
P_{I-III}	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
$P_{I-контроль}$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
P_{II-III}	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
$P_{II-контроль}$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
$P_{III-контроль}$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$

и “Epstein-Barr virus” (НПФ «Гентех», Москва). Наличие антител классов М и G определяли с помощью ИФА с применением коммерческих иммуноферментных наборов и тест-систем для выявления соответствующих иммуноглобулинов (НПО «Диагностические системы», Москва).

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы Statistica 6.0. Проверка нормальности распределения осуществлялась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. При отличном от нормального распределении признаков использовались непараметрические статистические методы. Изучение различий двух несвязанных групп проводилось с применением критерия Манна – Уитни. Для определения корреляции применялся непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. При проверке статистических гипотез наличие статистической значимости определялось при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования

У детей с первичным ГЧНС независимо от активности процесса средний уровень сывороточного

ИФН-альфа был выше по сравнению с группой контроля, но только у детей в ремиссии НС выявлена достоверная разница ($p < 0,05$; табл. 1). Средний уровень спонтанной продукции ИФН-альфа не зависел от активности НС и достоверно не отличался от показателей контрольной группы ($p > 0,05$). Средний уровень индуцированной продукции ИФН-альфа у детей с первичным ГЧНС вне зависимости от активности НС был достоверно ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Корреляции между уровнями сывороточного ИФН-альфа, спонтанной продукции, индуцированного ИФН-альфа и степенью активности НС не выявлено ($p > 0,05$).

Участники основной группы, которым проводилось вирусологическое обследование для выявления ЦМВ, ВПГ и ВЭБ-инфекции методом ПЦР (23 ребенка), были разделены на три подгруппы. Подгруппу А составили 14 детей с отрицательными результатами определения ЦМВ, ВПГ, ВЭБ в крови и моче, в том числе 11 (79%) мальчиков и 3 (21%) девочки (средний возраст – $9,14 \pm 0,97$ года); подгруп-



Таблица 2. Уровень ИФН-альфа (пкг/мл) у детей с первичным ГЧНС в зависимости от персистенции герпесвирусов ($M \pm t$)

Подгруппы	Сывороточный ИФН-альфа	Спонтанная продукция ИФН-альфа	Индукцированная продукция ИФН-альфа
А (n = 14)*	6,64 ± 4,16	5,94 ± 3,24	504,04 ± 141,50
Б (n = 9)**	6,75 ± 4,60	0,84 ± 0,50	447,24 ± 235,21
В (n = 8), контрольная	0,87 ± 0,87	3,61 ± 2,12	1511,51 ± 521,91
<i>Достоверность различий между подгруппами</i>			
P_{A-B}	> 0,05	> 0,05	> 0,05
P_{A-B}	> 0,05	> 0,05	< 0,05
P_{B-B}	> 0,05	> 0,05	< 0,05

* – дети с ГЧНС без активной герпесвирусной инфекции по данным ПЦР; ** – дети с ГЧНС с выявленной активной герпесвирусной инфекцией по данным ПЦР.

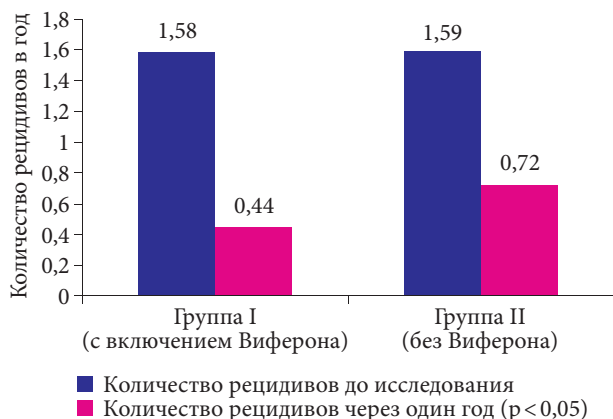


Рисунок. Частота рецидивов НС в год в зависимости от применения в составе комплексной патогенетической терапии препарата Виферон® у детей с ГЧНС

пу Б – 9 детей с положительной реакцией хотя бы на один из определяемых герпесвирусов в крови и/или моче, в том числе 5 (56%) мальчиков и 4 (44%) девочки (средний возраст – 6,72 ± 0,95 года); подгруппу В (контроль) – 8 практически здоровых детей, в том числе 6 (75%) мальчиков и 2 (25%) девочки (средний возраст – 8,78 ± 0,86 года) с отрицательными результатами тестов на ЦМВ, ВПГ и ВЭБ в крови и моче. Независимо от установления факта инфицирования герпесвирусами (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ) средний уровень сывороточного ИФН-альфа у детей с первичным ГЧНС был выше, чем в контрольной группе. Средний уровень спон-

танной продукции ИФН-альфа достоверно не зависел от наличия персистирующей герпесвирусной инфекции и не отличался от показателя группы контроля. Средний уровень индуцированной продукции ИФН-альфа не зависел от наличия персистирующей герпесвирусной инфекции, но был достоверно ниже, чем в группе контроля (табл. 2).

Затем 36 детей, включенных в исследование (2 ребенка из 38 выбыли по возрасту), были разделены на 2 группы. Первую группу составили 18 детей, в том числе 13 (72%) мальчиков и 5 (28%) девочек (средний возраст – 6,7 ± 0,7 года), которые в составе комплексной терапии НС получали препарат ИФН-альфа-2b (Виферон®) с противовирусной и иммуномодулирующей целями (1 суппозиторий 2 р/сут с интервалом 12 часов в течение 10 дней, затем – 3 раза в неделю через день в течение 4–6 месяцев (до 7 лет – 150 тыс. МЕ 2 раза в день, старше 7 лет – 500 тыс. МЕ 2 раза в день)). Во вторую группу были включены 18 детей, в том числе 13 (72%) мальчиков и 5 (28%) девочек (средний возраст – 9,3 ± 1,1 года), не получавших Виферон® в комплексной терапии НС. Группы достоверно не различались по проводимой патогенетической иммуносупрессивной терапии (глюкокортико-

иды, Хлорбутин, циклоспорин А, микрофенолата мофетил в стандартных дозировках).

В первой группе среднее количество рецидивов НС до и после включения препарата Виферон® составило 1,58 ± 0,24 и 0,44 ± 0,17 в год соответственно. Во второй группе (без включения в терапию Виферона) количество рецидивов НС до включения в исследование и спустя год наблюдения составило 1,59 ± 0,26 и 0,72 ± 0,21 в год соответственно (p < 0,05; рисунок). На основании этих данных можно заключить, что включение Виферона способствует снижению частоты рецидивов НС. Однако, учитывая небольшую численность групп исследования, трудно оценить различие во влиянии данного препарата на течение заболевания у детей с рецидивирующим гормоночувствительным и гормонозависимым НС.

Таким образом, у детей с ГЧНС, независимо от активности заболевания, отмечался более высокий уровень сывороточного ИФН-альфа и значительное снижение уровня индуцированного ИФН-альфа по сравнению с контрольной группой, что указывает на нарушение системы ИФН и ослабление противовирусной защиты. Это соответствует данным литературы [4, 5]. У детей с выявленной персистенцией герпесвирусов имеется тенденция к более низкому уровню спонтанной и индуцированной продукции ИФН-альфа. Отметим, что аналогичные изменения интерферонового статуса в виде повышения сывороточного ИФН и значительного снижения индуцированной продукции ИФН-альфа были показаны И.В. Лутошкиным [2] у детей с ГРНС.

Включение длительной (до 3 месяцев) терапии Вифероном в комплекс лечения пациентов с ГЧНС, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией, позволяет снизить частоту рецидивов, что косвенно указывает на значение персистирующей вирусной инфекции в рецидивировании НС. *

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

реклама



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции и вирусные гепатиты В, С и D).

- ✓ Разрешен детям, начиная с первого дня жизни и будущим мамам — с 14 недели беременности
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами
- ✓ Высокая терапевтическая эффективность, обусловленная оригинальной формулой препарата, сочетающей интерферон-α2b и антиоксиданты



Блокирует размножение вируса



Защищает здоровые клетки от заражения



Восстанавливает баланс иммунной системы



ферон

(499) 193 30 60

viferon.su



Литература

1. Длин В.В. Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей в обосновании противовирусной и иммуномодулирующей терапии: дис. ... д-ра мед. наук. М., 1993. 542 с.
2. Лутюшкин И.С. Персистирующая герпесвирусная инфекция у детей с гломерулонефритом // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2005. Т. 50. № 4. С. 32–37.
3. Лындин А.А. Клинико-иммунологическая характеристика нефротической формы гломерулонефрита, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией, у детей и повышение эффективности его лечения: автореф. ... дис. канд. мед. наук. М., 2012. 24 с.
4. Shin H.I. Clinicopathological study on membranous nephropathy in 16 children // XVII International Congress of Pediatrics, November 7–12, 1983: Abstracts. Manila, 1983. Vol. 1. P. 139.
5. Zhang J.H., Li L.S., Zhou H. Is there a hepatitis B virus-associated glomerulonephritis? Identification of HBsAg, HBeAg and HBeAg in kidney with monoclonal antibodies // Chin. Med. J. 1989. Vol. 102. № 7. P. 496–504.
6. Nammalwar B.R., Sankar V.S., Ramesh S. et al. Hepatitis B virus infection and glomerulonephritis // Indian J. Pediatr. 1987. Vol. 54. № 5. P. 759–763.
7. Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., Малышко Е.Ю. и др. Криоглобулинемическое поражение почек: особенности течения и лечение // Нефрология и диализ. 2002. Т. 4. № 1. С. 4–8.
8. Мухин Н.А., Игнатова Т.М., Козловская Л.В. и др. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С // Терапевтический архив. 2000. № 6. С. 5–9.
9. Agnello V., Romain P.L. Mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection // Rheum. Dis. Clin. North. Am. 1996. Vol. 22. № 1. P. 1–21.
10. Sansonno D., Gesualdo L., Manno C. et al. Hepatitis C virus related proteins in kidney tissue from hepatitis C virus infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis // Hepatology. 1997. Vol. 25. P. 1237–1244.
11. Чумакова О.В. Особенности течения сочетанных болезней почек и печени у детей: дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999. 300 с.
12. Leigh I.M. Management of non genital herpes simplex virus infections in immuno-competent patients // Am. J. Med. 1988. Vol. 85. № 2A. P. 34–38.
13. Горчакова Л.Н. Роль герпес-вирусной инфекции в прогрессировании остропротекающего гломерулонефрита и обоснование использования альфа-2-рекомбинантного интерферона: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. 24 с.
14. Stefanović V., Golubović E., Mitić-Zlatković M. et al. Interleukin-12 and interferon-gamma production in childhood idiopathic nephrotic syndrome // Pediatr. Nephrol. 1998. Vol. 12. № 6. P. 463–466.
15. Лутюшкин И.С. Клинико-патогенетическое значение и тактика лечения персистирующей герпесвирусной инфекции у детей с гормонорезистентным и гормоночувствительным вариантами нефротического синдрома: автореф. ... дис. канд. мед. наук. М., 2005. 26 с.
16. Hägele H., Allam R., Pawar R.D., Anders H.J. Double-stranded RNA activates type I interferon secretion in glomerular endothelial cells via retinoic acid-inducible gene (RIG)-1 // Nephrol. Dial. Transplant. 2009. Vol. 24. № 11. P. 3312–3318.
17. Allam R., Lichtnekert J., Moll A.G. et al. Viral RNA and DNA trigger common antiviral responses in mesangial cells // J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 20. № 9. P. 1986–1996.
18. Герпесвирусная инфекция / под ред. В.П. Малого. М.: Эксмо, 2009. 304 с.
19. Yu Z., Manickan E., Rouse B.T. Role of interferon-gamma in immunity to herpes simplex virus // J. Leukoc. Biol. 1996. № 60. № 4. P. 528–532.
20. Зайцева О.В., Зайцева С.В. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // Лечащий врач. 2008. № 8. С. 53–57.
21. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология: руководство для врачей. Л.: Медицина, 1989. 455 с.
22. Практическое руководство по детским болезням. Т. 6: Нефрология детского возраста / под ред. В.А. Таболина, С.В. Бельмера, И.М. Османова. М.: ИД Медпрактика-М, 2005. 712 с.

Virus-associated glomerulonephritis and efficacy of Viferon in children with primary steroid-dependent nephrotic syndrome

A.A. Lyndin¹, V.V. Dlin¹, V.V. Malinovskaya², Ye.A. Ruzhitskaya¹, T.G. Shap¹, T.S. Guseva², O.V. Parshina²

¹ Federal State Budgetary Institution 'Federal Research Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery' of the Ministry of Health of Russia, Moscow

² Federal State Budgetary Institution 'N.F. Gamaleya Research Institute for Epidemiology and Microbiology' of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Contact person: Vladimir Viktorovich Dlin, vdlin@pedklin.ru

Literature data on virus-associated glomerulonephritis (GN) are presented. Interferon system abnormalities promote virus persistence in GN patients. Basing on the results of own study, the authors recommend using of human recombinant interferon alfa-2b (Viferon) as add-on therapy for primary steroid-dependent nephrotic syndrome.

Key words: viruses, children, glomerulonephritis, antiviral therapy, immunomodulatory therapy, Viferon



Российская академия медицинских наук
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН
Научный совет Российской Федерации
по неврологии
Международная Ассоциация организаций
в области неврологии и нейронаук



III Всероссийская конференция с международным участием

16 - 17 декабря
2013 года

НЕЙРОИНФЕКЦИИ

ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ, ПРИОННЫЕ И ВИРУСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Основные направления научной программы:

1. Демиелинизирующие заболевания нервной системы у взрослых и детей.
2. Полиневропатии.
3. Прионные заболевания.
4. Вирусные заболевания нервной системы: новые возможности диагностики, лечения и вакцинопрофилактики.
5. Комплексная реабилитация пациентов, перенесших нейроинфекции.
6. Фармакотерапия: 1) Лечение болевых синдромов
2) Лечение симптоматических эпилепсий
3) Нейропротекция
4) Антибиотики
5) Иммуномодуляторы

В конференции запланированы доклады ученых ведущих научных и клинических центров России. Программа включает пленарные и научные сессии, школы и специальные симпозиумы. Конференция имеет междисциплинарный характер и соберет широкий круг специалистов – неврологов, инфекционистов, эпидемиологов, вирусологов, педиатров, реабилитологов, врачей функциональной диагностики, занимающихся вопросами нейроинфекций.

Материалы конференции (аннотированные доклады в виде статей и тезисы) будут опубликованы в Сборнике статей и тезисов по материалам конференции «Нейроинфекции. Демиелинизирующие, прионные и вирусные заболевания нервной системы».

Научные работы принимаются Оргкомитетом через регистрационную форму по ссылке **РЕГИСТРАЦИЯ ПУБЛИКАЦИЙ**, представленной на сайте www.neurology.ru, с соблюдением правил оформления публикаций, указанных в регистрационной форме.

Место проведения: Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36/9)

ОРГКОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ:

Тел: (499) 740 8079

e-mail: nko@neurology.ru, www.neurology.ru

Научно-координационный отдел ФГБУ «НЦН» РАМН

Князева Наталья Михайловна.

Молькова Екатерина Леонидовна

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:

ООО «ДИАЛОГ»

Тел./факс: (495) 631 7383

e-mail: dialog2008@inbox.ru, tv_press@inbox.ru

www.expodialog.ru



ФГБУ «Московский
НИИ педиатрии
и детской хирургии»
Минздрава России,
Москва

Клиническое значение выявления никтурии для обоснования патогенетической терапии у детей с синдромом ГАМП

Н.Б. Гусева, В.В. Длин, С.Л. Морозов, К.В. Буянова

Адрес для переписки: Сергей Леонидович Морозов, mser@list.ru

В статье дан обзор результатов клинического исследования эффективности применения сублингвального десмопрессина (Минирин таблетки подъязычные) у детей с синдромом гиперактивного мочевого пузыря. Показано, что введение в комплекс терапии Минирин в лекарственной форме подъязычных таблеток существенно повышает эффективность лечения пациентов.

Ключевые слова: никтурия, гиперактивный мочевой пузырь, дети, сублингвальный десмопрессин

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) – часто встречающееся заболевание у детей старше 5 лет. В странах Северной Европы, например, ГАМП диагностируется у 17% детей 5–12 лет [1]. В настоящее время этиология и патогенез ГАМП до конца не изучены, тем не менее установлено, что ГАМП может быть следствием как нейрогенных, так и ненейрогенных поражений [2].

В связи с многофакторным патогенетическим механизмом (морфофункциональная незрелость, угнетение вегетативной нервной системы, дефицит регионарного кровоснабжения) синдром ГАМП у детей представляет собой полиэтиологическое заболевание. Симптомами ГАМП являются ургентное мочеиспускание, императивное недержание мочи и никтурия [3].

Никтурия – контролируемое (приводящее к пробуждению) или неконтролируемое (во время сна) мочеиспускание два и более раз за ночь. Ключевыми факторами этого патологического симптома, существенно снижающего качество жизни пациента, являются ночная полиурия и недостаточность резервуарной функции мочевого пузыря. Полиурия в сочетании с малым объемом мочевого пузыря создают устойчивую «конфликтную ситуацию». Суть конфликта – в нарушении баланса между интенсивностью продукции мочи и способностью мочевого пузыря к ее накоплению в ночные часы. В этих случаях диурез ночью превышает функциональную емкость мочевого пузыря, что принципиально меняет привычный ход процесса выведения мочи на уровне нижнего отдела мочевого тракта, провоцирует частые мочеиспускания в ночное время [4].



Учитывая незрелость вегетативной регуляции функции нижних мочевых путей у детей вследствие неравномерности развития органов и структур в процессе роста, неоднократное ночное опорожнение носит неконтролируемый характер. До последнего времени это явление однозначно квалифицировалось одним термином – «энурез».

Однако нарушения на уровне «рецептор/детрузор» следует рассматривать с точки зрения патогенеза ГАМП. Способность детрузора адекватно отвечать на нервный импульс возможно лишь при условии нормального энергетического обеспечения (биоэнергетики) гладкомышечных структур [5].

Обследование пациентов с синдромом ГАМП (16 578 человек), проведенное в центре «Патология мочеиспускания детей и подростков» в 2007–2011 гг., выявило наличие никтурии и полиурии в виде двух и более эпизодов энуреза за ночь у 40% (6458 человек). Результаты клинических наблюдений детей с синдромом ГАМП послужили основанием для проведения предметного исследования частоты встречаемости ночной полиурии у таких пациентов.

Целью исследования являлось выявление ночной полиурии у детей с ГАМП и оценка эффективности применения сублингвального десмпрессина (Минирин таблетки подъязычные) в комплексном лечении.

Материалы и методы

Обследовано 150 детей 5–17 лет с синдромом ГАМП. В протокол исследования включены данные дневника мочеиспускания, календаря эпизодов недержания мочи, результаты общего анализа мочи и пробы по Зимницкому, урофлоуметрии с определением объема остаточной мочи, ультразвукового исследования (УЗИ) почек и мочевого пузыря. Для стандартизации данных и последующего статистического анализа клиническая оценка нарушений мочеиспускания проведена по таблице квалиметрии Е.Л. Вишневого [6]. В таблице систематизированы

основные симптомы ГАМП, а степень их выраженности измерена в баллах.

При обследовании 150 пациентов выяснилось, что 88 (58%) детей имели только императивный синдром, а 60 (40%) детей 5–17 лет – императивный синдром и ночную полиурию. У двух пациентов был выявлен ювенильный сахарный диабет, и они были исключены из исследования и направлены к эндокринологу.

У 50 пациентов с императивным синдромом и никтурией проведено углубленное обследование. Дизайн исследования соответствовал уровню доказательности 2(B), то есть было проведено рандомизированное, контролируемое исследование, при котором статистический анализ осуществляется на основании данных небольшого количества больных (не более 50) [7].

На этапе первичного скрининга были купированы микробно-воспалительные процессы нижних мочевых путей. Исходно расстройств мочеиспускания были выражены, что подтверждалось оценкой в 27–30 баллов методом квалиметрии, количеством энурезов в сутки – более 1 эпизода за ночь, объемом ночного диуреза – 50% и более суточного, состоянием императивного синдрома – значительным уменьшением возрастной емкости мочевого пузыря, частотой спонтанных мочеиспусканий – более 12 в сутки, эпизодами дневного неудержания мочи – более 2 раз в сутки. Наблюдение проводилось в течение 3 месяцев.

Статистическую обработку результатов этого углубленного исследования проводили с использованием методов описательной статистики и расчетом доверительных интервалов. Номинальный уровень значимости – $\alpha = 0,05$. Проверку статистических гипотез проводили с использованием методов непараметрической статистики:

- гипотезу однородности математических ожиданий для независимых выборок (групп) проверяли критерием Краме-

ра – Уэлча [8], гипотезу однородности при множественном сравнении средних – непараметрическими аналогами двухфакторного дисперсионного анализа (дизайн с повторными измерениями) критерием Фридмана (Friedman's test, 1937) и критерием Квейд (Quade's test, 1979) [9];

- апостериорные (post hoc) сравнения в дисперсионном комплексе проверяли согласно рекомендациям Сольяни (Soliani, 1995) [10].

С помощью данных статистических инструментов была достоверно доказана исходная однородность клинических признаков расстройств мочеиспускания у пациентов обеих групп. Распределение пациентов по возрасту представлено на рис. 1.

Результаты исследования

Участники исследования были рандомизированы в две группы терапии. Пациенты первой группы, в которую вошли 20 детей (возрастной состав указан на рис. 2), получали базовую терапию, стабилизирующую детрузор, в соответствии с мировым стандартом –

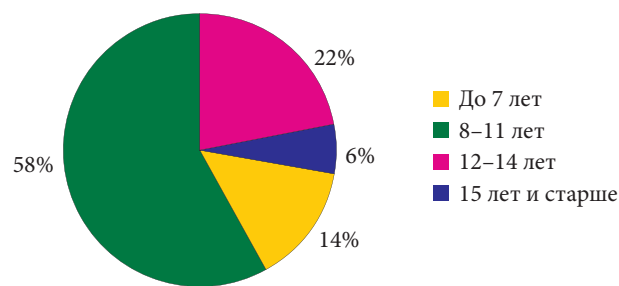


Рис. 1. Распределение пациентов с ночной полиурией по возрастным группам

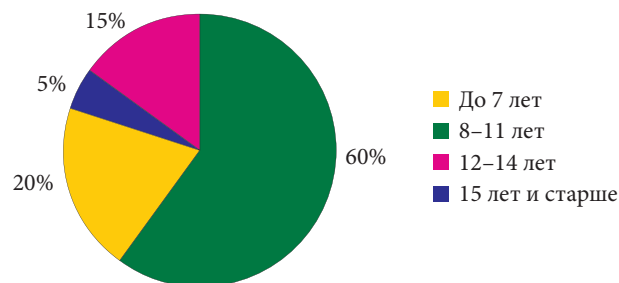


Рис. 2. Возрастной состав первой группы (20 пациентов)



оксибутинин и Минирин таблетки подъязычные на ночь. Оксibuтинин (Дриптан 5 мг) назначался детям до 7 лет по 1/2 таблетки 2 раза в день; 8–11 лет – по 1/2 таблетки 3 раза в день; 12–14 лет – по 1 таблетке 2 раза в день и старше 15 лет – по 1 таблетке 3 раза в день [11–12].

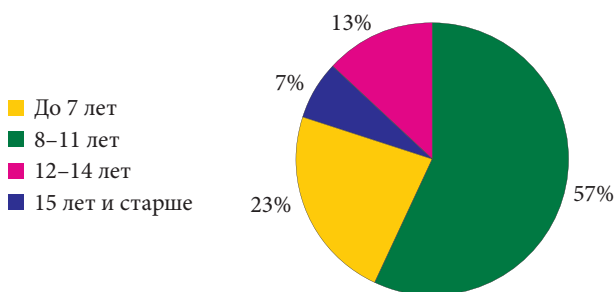


Рис. 3. Возрастной состав второй группы (30 пациентов)

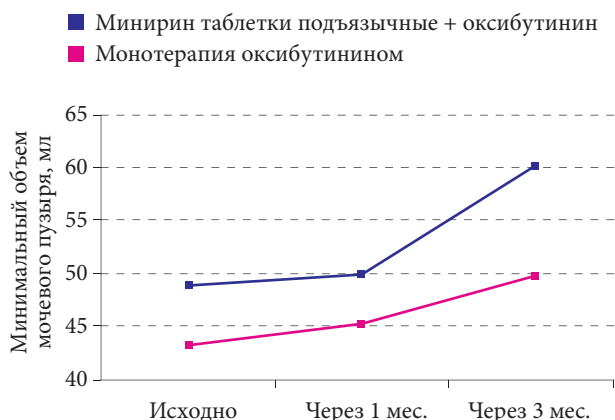


Рис. 4. Динамика минимального объема мочевого пузыря на фоне комбинированной и базовой терапии у детей с синдромом ГАМП

Прием Минирин таблеток подъязычных у всех детей был начат с дозы 60 мкг (1 таблетка). Но у 12 детей в возрасте 8–11 лет начальную дозу 60 мкг пришлось увеличить до 120 мкг через 1 месяц приема, поскольку при сравнении суммарного балла выраженности расстройств мочеиспускания через месяц терапии статистической разницы с исходным уровнем получено не было (28–26 баллов). Увеличение дозы Минирин таблеток подъязычных до 180 мкг было проведено 5 больным в возрасте 12–16 лет после 1 месяца приема в связи с сохранением клинической симптоматики в прежнем объеме (26–27 баллов).

Вторую группу составили 30 пациентов (возрастной состав указан на рис. 3), получавших только базовую терапию оксibuтинином в той же дозировке, что и в первой группе, в зависимости от возраста. Побочные явления, связанные с приемом оксibuтинина, в виде сухости слизистых оболочек были отмечены только у одного пациента.

В первой группе в течение следующего периода наблюдения – 2-го и 3-го месяцев лечения – клиническая картина статистически значимо изменилась в сторону улучшения за счет сокращения объема ночной полиурии до $38 \pm 8\%$ в сутки и увеличения эффективного объема мочевого пузыря на 31%. Клиническая квалиметрия улучшилась до 21–22 баллов, что являлось статистически достоверным по сравнению с исходными показателями. Во второй группе клиническая оценка нарушений мочеиспускания по Е.Л. Вишневскому была на таком же, как и в первой группе, исходном уровне – 25–28 баллов (императивные позывы, недержание мочи на высоте позыва, энурез 2–3 раза за ночь, снижение эффективного объема мочевого пузыря). При контроле эффективности лечения через 1 месяц оценка изменилась за счет увеличения объема мочевого пузыря до 25–26 баллов, но в целом результат был статистически сомнительным, поскольку не уда-

лось достичь сокращения частоты энуреза за одну ночь (то есть из категории «20 баллов» перейти в категорию «15 баллов»). К 3-му месяцу у больных этой группы (базовая терапия оксibuтинином) максимальный объем мочевого пузыря увеличился на 28%. Оценка квалиметрическим методом в этот период изменилась по разделам императивных позывов, императивного недержания мочи и эффективного объема, составив в целом 23–25 баллов, однако это различие не достигло уровня статистической значимости по сравнению с исходным значением. Более того, полученный результат был хуже по сравнению с результатами первой группы на аналогичном этапе контроля (рис. 4). За счет сохраняющейся в первой группе никтурии количество эпизодов ночного недержания мочи достоверно не изменилось. При этом у 17 детей (57%) сократилось количество эпизодов ночного недержания с 2 до 1 за ночь, что позволило перевести их в другой разряд (с 20 до 15 баллов).

Таким образом, установлено, что при наличии ургентного синдрома и ночной полиурии наилучшие результаты получены при комплексном назначении оксibuтинина и Минирин таблеток подъязычных. Базовая терапия в виде оксibuтинина увеличивает емкость мочевого пузыря почти на треть, но поскольку существенная доля спонтанного опорожнения мочевого пузыря приходится на ночные мочеиспускания, сохраняющаяся полиурия провоцирует неконтролируемое рефлекторное опорожнение пузыря в ночное время, что не улучшает функцию удержания мочи и, как следствие, не приводит к повышению самооценки пациента.

Результаты наблюдений пациентов первой группы позволили сделать вывод о том, что сокращение эпизодов недержания мочи ночью через 4–6 недель приема Минирин таблеток подъязычных до 1 раза за ночь (исходно 2–3–5 раз) существенно повысило самооценку детей и улучшило качество жизни всей семьи.

Простой Подход к Лечению Энуреза у детей



Энурез – небольшая
проблема для человечества,
но огромная проблема
для ребенка.
В наших силах ему помочь!

- ✓ Мгновенно растворяется во рту
- ✓ Не нужно запивать водой
- ✓ Высокая биодоступность
- ✓ Эффективен в меньших дозировках

доза 60 мкг Минирина таблеток подъязычных эквивалентна дозе 0,1 мг Минирина таблеток
доза 120 мкг Минирина таблеток подъязычных эквивалентна дозе 0,2 мг Минирина таблеток

Применяется по назначению врача. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией. Информация для специалистов здравоохранения.



ООО ФЕРРИНГ ФАРМАСЕТИКАЛЗ, 115054, Москва, Космодамианская наб., д.52, стр. 4, б/ц «Риверсайд Тауэрз»
Тел.: (495) 287-03-43, факс: (495) 287-03-42, E-mail: info@ferring.ru, www.ferring.ru

U/21/07/2012

Реклама

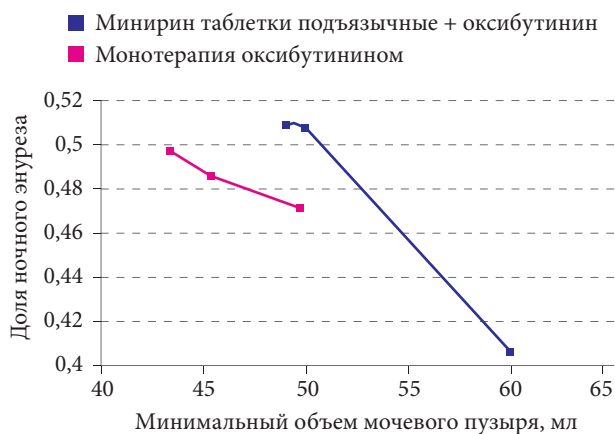


Рис. 5. Сравнительный анализ минимального объема мочевого пузыря и доли ночного энуреза на фоне комбинированной и базовой терапии у детей с синдромом ГАМП

В ходе исследования нами была изучена динамика минимального объема мочевого пузыря и доли ночного энуреза через месяц и три месяца терапии в обеих группах. Однородность групп по изучаемым

показателям устанавливали на основании критерия Крамера – Уэлча. Через месяц терапии результаты были статистически неразличимы ($p = 0,049$), но через три месяца различия достигли уровня статистической значимости для таких параметров, как объем ($p = 0,00088$) и ночной энурез ($p = 0,000017$) в первой группе в отличие от второй (рис. 5). Таким образом, эффективность лечения детей с синдромом ГАМП с никтурией была выше при использовании в составе комплексной терапии Минирин таблеток подъязычных. На фоне комплексного лечения с применением Минирин таблеток подъязычных отмечалось увеличение продолжительности периодов жизни без эпизодов ночного и дневного недержания мочи, а также эффективного объема мочевого пузыря, чего не наблюдалось у детей, получавших только базовую терапию оксибутинином.

Заключение

При обследовании 150 пациентов с жалобами на энурез и императивные расстройства мочеиспускания полиурия была выявлена у 40% больных 5–17 лет. Такая высокая частота встречаемости никтурии у пациентов с ГАМП требует ее обязательного определения в диагностическом комплексе и введения Минирин таблеток подъязычных как базового лекарственного средства в стандарт лечения наряду с терапией, стабилизирующей детрузор. Применение препарата Минирин таблетки подъязычные требует увеличения начальной дозы на 100 и 200% в 1/4 случаев у пациентов старше 12 лет. Введение в комплекс терапии Минирин таблеток подъязычных существенно повышает эффективность лечения пациентов с ГАМП, приводя к увеличению минимального объема мочевого пузыря и снижению частоты энуреза. *

Литература

- Sureshkumar P., Bower W., Craig J.C., Knight J.F. Treatment of daytime urinary incontinence in children: a systematic review of randomized controlled trials // J. Urol. 2003. Vol. 170. № 1. P. 196–200.
- Abrams P., Blaivas J.G., Fowler C.J. et al. The role of neuromodulation in the management of urinary urge incontinence // BJU Int. 2003. Vol. 91. № 4. P. 355–359.
- Вишневецкий Е.Л. Гиперактивный мочевой пузырь у детей // Сборник тезисов Пленума Российского общества урологов. Тюмень, 2005. С. 71–72.
- Raes A., Dehoorne J., Hoebeke P. et al. Abnormal circadian rhythm of diuresis or nocturnal polyuria in a subgroup of children with enuresis and hypercalciuria is related to increased sodium retention during daytime // J. Urol. 2006. Vol. 176. № 3. P. 1147–1151.
- Вишневецкий Е.Л., Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Петров С.Б. Обструктивная ноктурия. М.: АНМИ, 2007. 162 с.
- Вишневецкий Е.Л., Лоран О.Б., Вишневецкий А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. М., 2001. 95 с.
- Glazener C.M., Evans J.H. Desmopressin for nocturnal enuresis in children // Cochrane Database Syst. Rev. 2000. № 2. CD002112.
- Орлов А.И. Прикладная статистика. М.: Экзамен, 2006. 671 с.
- Warne R., Lazo M., Ramos T., Ritter N. Statistical methods used in gifted education journals, 2006–2010 // Gifted Child. Quarterly. 2012. Vol. 56. № 3. P. 134–149.
- Дрейтер Н., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ. Множественная регрессия М.: Диалектика, 2007. 912 с.
- Bauer S.B. Special considerations of the overactive bladder in children // Urology. 2002. Vol. 60. № 5. Suppl. 1. P. 43–48.
- Nijman R.J. Role of antimuscarinics in the treatment of nonneurogenic daytime urinary incontinence in children // Urology. 2004. Vol. 63. № 3. Suppl. 1. P. 45–50.

Detection of nycturia as a background for pathogenetical treatment of overactive bladder in children

N.B. Guseva, V.V. Dlin, S.L. Morozov, K.V. Buyanova

Federal State Budgetary Institution ‘Federal Research Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery’ of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Contact person: Sergey Leonidovich Morozov, mser@list.ru

Efficacy of sublingual desmopressin (Minirin sublingual tablets) was studied in children with overactive bladder syndrome (OAB). Adding Minirin sublingual tablets to oxybutynin therapy significantly improved efficacy of OAB treatment.

Key words: nycturia, overactive bladder, children, sublingual desmopressin

XII Конгресс детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» 11–13 декабря 2013 года

Российская академия Государственной службы при Президенте РФ
Москва, проспект Вернадского, 84, 2 корпус

Основные научные направления Конгресса

1. Инфекции и болезни органов дыхания. Проблема кори в России и мире.
2. Инфекционные заболевания печени и желудочно-кишечного тракта.
3. Клинические маски паразитарных заболеваний.
4. Оппортунистические инфекции: особенности диагностики и фармакотерапия
5. TORCH-инфекции.
6. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика.
7. Пневмококковая инфекция и вакцинальные программы.
8. Ротавирусные гастроэнтериты. Первые шаги на пути массовой вакцинопрофилактики.
9. Лечебное питание детей с кишечными инфекциями. Пробиотики.
10. Герпесвирусная инфекция: от теории к практике.
11. Природно-очаговые инфекции у детей.
12. РС-инфекция: профилактика и лечение.
13. Часто болеющие дети. Специфическая и неспецифическая профилактика.

Регистрационный взнос в размере 900,00 (Девятьсот) рублей (включая НДС) должен быть переведен на расчетный счет Ассоциация педиатров-инфекционистов: Московский банк Сбербанка России ОАО, г. Москва, ИНН 7715357788, КПП 771501001, р/с 40 703 810 038 250 119 984 в ОАО «Сбербанк России» г. Москва, к/с 30 101 810 400 000 000 225, БИК 044525225.

Копия платежного поручения об оплате регистрационного взноса должна быть выслана в адрес кафедры детских инфекций РНИМУ по *e-mail*. В регистрационный взнос входит: присутствие на всех заседаниях, получение бейджа и портфеля участника Конгресса, размещение тезисов в сборнике Конгресса.

Тезисы принимаются до 20 октября 2013 года. Тезисы должны быть высланы в адрес Кафедры детских инфекций РНИМУ по *e-mail* (факт отправки подтвердить по почте. Работы, присланные по факсу, приниматься не будут.

Правила оформления тезисов: редактор: MS Word. Шрифт: Times New Roman 12, через 1,5 интервала. Отступы: сверху, снизу, слева, справа — 2,5 см. Объем не более одной страницы. Параметры страницы: А4 (портрет). Название работы печатается в верхнем регистре жирным шрифтом без сокращений прописными буквами, далее надо обязательно указать фамилии авторов, организацию, город и страну.

Оплата тезисов: для публикации тезисов необходимо заплатить 250 рублей (в том числе НДС) на расчетный счет Ассоциации педиатров-инфекционистов, либо оплатить регистрационный взнос, куда уже входит сбор на публикацию тезисов (30 долларов США). Копия платежного поручения об оплате сбора за публикацию тезисов должна быть выслана в адрес Кафедры детских инфекций РГМУ (по *e-mail*) с указанием на бланке платежного поручения фамилии первого автора и названия мероприятия.

Конкурс молодых ученых: В рамках Конгресса пройдет конкурс молодых ученых в виде постерной сессии. В конкурсе могут принять участие лица до 35 лет (студенты, ординаторы, аспиранты и др.). По всем вопросам обращаться в организационный комитет Конгресса.

Выставка: параллельно с заседанием Конгресса проводится Международная медицинская выставка, в ходе которой российские и зарубежные компании представляют современное медицинское оборудование, новые лекарственные препараты, продукты питания для детей.

Гостиница: по вопросам размещения в гостинице обращаться к Ким Нелли Юрьевне — chinf-tezis@mail.ru. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

Организатор выставки — Ассоциация педиатров-инфекционистов

Контактные данные Организационного комитета chinf-tezis@mail.ru

www.detinf.ru



ФГБУ «Московский
НИИ педиатрии
и детской хирургии»
Минздрава России,
Москва

Гиперактивный мочевой пузырь у детей. Перспективы энерготропной терапии

В.В. Длин, Н.Б. Гусева, С.Л. Морозов

Адрес для переписки: Сергей Леонидович Морозов, mser@list.ru

В статье рассматривается одна из наиболее актуальных уронефрологических проблем у детей – гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП). В настоящее время активно изучаются новые звенья патогенеза развития ГАМП у детей. Ведутся разработки патогенетических подходов к лечению. До настоящего времени не уделялось нужного внимания исследованию уровня карнитина и его соединений у детей с ГАМП. В статье приводятся данные о состоянии карнитинового обмена у детей с ГАМП, показана его взаимосвязь с тяжестью клинической картины заболевания.

Ключевые слова: дети, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, гиперактивный мочевой пузырь, карнитин, ацилкарнитины, L-карнитин

Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря у детей встречается значительно чаще, чем принято считать. По данным ряда исследователей, нарушения мочеиспускания встречаются у 10% детей [1–3]. По результатам многоцентрового исследования, проведенного экспертами Международного общества по проблеме недержания мочи у детей (International Children's Continence Society – ICCS) в странах Северной Европы, эти нарушения наблюдаются у 17% детей 5–12 лет (www.i-c-s-s.org). Среди нефрологических и урологических больных эта цифра достигает 50–60% [4–5]. Термин «гиперактивный мочевой пузырь» (ГАМП) был введен

в 1997 г. Международным обществом по проблеме недержания мочи (International Continence Society – ICS) и широко использовался во взрослой урологической практике [6]. В детской урологии понятие «синдром ГАМП» применяется с 2004 г. [7].

Гиперактивный мочевой пузырь – специфическая дисфункция мочевого пузыря, клинически проявляющаяся полным или неполным синдромом императивного мочеиспускания (поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи и никтурия) [8]. Клинический симптомокомплекс ГАМП у детей и взрослых отличается. В педиатрической практике ГАМП представляет собой син-

дром, который при одинаковых клинических проявлениях – поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи и др. – может быть следствием надсегментарных поражений как с детрузорным компонентом, так и без него [9], что требует проведения клинического уродинамического обследования как метода дифференциальной диагностики. В большинстве наблюдений детских урологов ГАМП клинически проявляется не только ургентным синдромом, но и эпизодами ночного энуреза, сопровождается и сокращением возрастной емкости пузыря, и никтурией [8]. ГАМП представляет собой серьезную проблему педиатрической практики, так как длительно существующая внутрипузырная гипертензия способствует развитию осложнений. Физиологический синергизм гладких мышц детрузора и поперечно-полосатых мышц сфинктерного механизма заключается в их поочередном сокращении и расслаблении для обеспечения накопления, хранения и полной эвакуации мочи. При физиологической норме изменения внутрипузырного давления наполнения между пустым и полным мочевым пузырем обычно меньше 10–15 см водного столба [10, 11]. У пациентов с ГАМП вследствие надсегмен-



тарных поражений различного генеза нарушение содружественной деятельности мускулатуры детрузора и сфинктеров отрицательно сказывается на его функции. В анамнезе таких детей, как правило, присутствуют внутриутробная гипоксия, перинатальная энцефалопатия, морфофункциональная незрелость. Симптомы ГАМП у детей старше 5 лет сопровождаются различными вегетативными расстройствами.

В последние годы ряд исследователей [10, 11] выделяют низкие и высокие группы риска по возникновению вторичных осложнений на основе уровня внутрипузырного давления. В том случае когда внутрипузырное давление превышает 40 см водного столба, происходит снижение клубочковой фильтрации, ухудшается дренаж мочи по мочеточнику, чашечно-лоханочной системе, что приводит к обструктивным гидронефрозам или пузырно-мочеточниковому рефлюксу. Даже в отсутствие рефлюкса или расширения верхних мочевых путей высокое внутрипузырное давление нарушает пассаж мочи в мочевой пузырь. Любые патологические процессы, которые вызывают постоянное или интермиттирующее повышение давления в мочевом пузыре выше 40 см водного столба, помещают ребенка в группу высокого риска по развитию вторичных осложнений, таких как пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рецидивирующие инфекции мочевой системы, обструктивные гидронефрозы, что в конечном итоге приводит к формированию почечной недостаточности [11, 12].

Диагностика ГАМП базируется на данных анамнеза, клинической оценке мочеиспускания методом квалитметрии и клинического уродинамического обследования для подтверждения ведущей роли дисфункции мочевых путей в формировании синдрома.

Клиническая оценка состояния нижних мочевых путей по таблице Е.Л. Вишневого является количественным методом прикладной квалитметрии. Таблица включает 6 разделов, которые заполняются

на основании дневника спонтанных мочеиспусканий, календаря энурезов и анализов мочи. Суммарный балл, указывающий на выраженные расстройства (дневные и ночные проявления дизурии, недержания мочи, ночная полиурия, микробно-воспалительный процесс), находится в пределах 40–30 баллов. Средняя степень выраженности расстройств характеризуется купированием микробно-воспалительного процесса

и сокращением симптомов дизурии; оценивается от 30 до 20 баллов. Менее выраженная, легкая степень, как правило, наблюдается при полном или частичном восстановлении резервуарной функции мочевого пузыря, полном или частичном купировании ургентного синдрома; оценивается от 20 баллов и ниже (таблица) [9].

Клиническое уродинамическое обследование включает урофлоуметрию и ретроградную цисто-

Таблица. Оценка синдрома императивного мочеиспускания (ГАМП)

Симптомы	Состояние	Баллы		
1. Императивный позыв на мочеиспускание	Нет	0		
	Не каждый день	1		
	Каждый день – 1–2 раза	2		
	Каждый день – несколько раз	3		
2. Императивное недержание мочи	Нет	0		
	Не каждый день	1		
	Каждый день – 1–2 раза	2		
	Каждый день – несколько раз	3		
3. Непроизвольное мочеиспускание во время сна	Нет	0		
	Не каждый месяц	1		
	Несколько раз в месяц	5		
	Несколько раз в неделю	10		
	Каждую ночь – 1 раз	15		
	Каждую ночь – несколько раз	20		
4. Ритм спонтанных мочеиспусканий	А) Число мочеиспусканий в сутки			
	5–8	0		
	9–10	1		
	11–12	2		
	13–14	3		
	15–16	4		
	17–18	5		
	19–20	6		
	20 и более раз	7		
	Б) Средний эффективный объем мочевого пузыря в мл			
	Средний объем мочевого пузыря, мл	Возраст, лет		
		4–7	8–11	12–14
	До 50	4	5	6
	51–75	3	4	5
	76–100	2	3	4
	101–125	1	2	3
	126–150	0	1	2
151–175	–	0	1	
176–200	–	–	0	
5. Диурез с 18 до 6 часов в % (по отношению к суточному)	До 40%	0		
	От 41–50%	1		
	От 51–60%	2		
	От 61% и больше	3		
6. Лейкоцитурия	Нет	0		
	По Нечипоренко	1		
	По клиническому анализу мочи	2		



метрию с оценкой цистометрического объема мочевого пузыря, внутрипузырного давления покоя, комплаентности детрузора и его порогового давления потери мочи. Указанные методы позволяют оценить работу детрузора в фазе накопления и эвакуации мочи. Задача полного выявления причин возникновения ГАМП у детей еще далека от окончательного решения. Дисфункция такого рода имеет полиэтиологический характер и в большей мере связана с дисбалансом вегетативной регуляции. В последнее время все больше внимания уделяется нарушениям биоэнергетики детрузора и ее связи с холинергическими системами организма. Одним из наиболее важ-

ных биохимических процессов, обеспечивающих сократительную способность гладкомышечных клеток детрузора, является тканевое дыхание, метаболизм аденозинтрифосфата (АТФ) и внутриклеточный транспорт ионов кальция [13]. Учитывая, что процессы ослабления и сокращения гладкой мускулатуры в целом и детрузора в частности осуществляются с большими затратами энергии, нарушение тканевого дыхания влияет на функцию детрузора, в том числе и на его биоэнергетику [14]. В ряде исследований показано нарушение общего энергетического обмена при различных нефроурологических заболеваниях у детей [14–16, 19–20].

Так, в работах С.А. Ершовой и М.С. Игнатовой показана связь нарушений клеточного энергообмена с различными заболеваниями почек [15]. В.И. Вербицкий и соавт. [17], Л.Б. Меновщикова и соавт. [18] показали изменение активности митохондриальных ферментов при пузырно-мочеточниковом рефлюксе и обструктивных нефропатиях, а также эффективность энерготропной терапии препаратом Элькар в комплексном лечении этих состояний.

И.С. Белоусова и соавт. (2004) установили, что митохондриальные дисфункции оказывают заметное влияние на формирование, клинические проявления и динамику расстройств мочеиспускания, а также показали высокую эффективность энерготропной терапии с применением препарата Элькар при лечении нейрогенных дисфункций мочевого пузыря [14, 15]. Согласно полученным авторами данным, у 83% детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря как со сниженной, так и с сохранной резервуарной емкостью мочевого пузыря выявлена высокая эффективность препарата Элькар независимо от степени тяжести нарушения мочеиспускания. По квалитетической таблице Е.Л. Вишневого суммарный балл расстройств мочеиспускания снизился на 56%, увеличение среднеэффективного объема мочевого пузыря составило 31% при нарушениях мочеиспускания легкой степе-

ни, 28% – средней и 58% – тяжелой [15].

Таким образом, проведенные исследования показали наличие нарушений клеточного энергообмена у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, а высокая эффективность препаратов карнитина (Элькара) в монотерапии указывает на нарушения со стороны карнитинового системы.

Карнитин был открыт в 1905 г. В.С. Гулевиным и Р. Кримбергом в экстракте из мышц млекопитающих, а в середине прошлого столетия установлено его витаминоподобное действие. Метаболические функции карнитина связаны с транспортом жирных кислот в митохондрии с их последующим окислением и выделением энергии АТФ, модуляцией внутриклеточного гомеостаза кофермента А в матриксе митохондрий, дезинтоксикацией избытка уксусной и ряда органических кислот, а также участием в процессах гликолиза, обмене кетоновых тел и холина [19, 20]. Биологически активным является природный L-стереоизомер карнитина, поэтому в качестве лекарственного средства, по мнению ряда авторов, должен применяться только L-карнитин, который может обеспечить оптимальную физиологическую потребность. В настоящее время препараты L-карнитина (Элькар) находят все более широкое применение в педиатрии, как при первичных митохондриальных заболеваниях, так и при коррекции вторичных митохондриальных нарушений, вызванных различными заболеваниями и патологическими состояниями [19, 20].

Параллельно продолжается поиск новых звеньев патогенеза развития ГАМП у детей и разработка патогенетических подходов к лечению.

До настоящего времени изучению уровня карнитина и его соединений у детей с ГАМП уделялось недостаточно внимания, поэтому выявление нарушений обмена карнитина будет способствовать оптимизации лечения детей, страдающих этим заболеванием.

Целью работы являлось определение состояния карнитинового

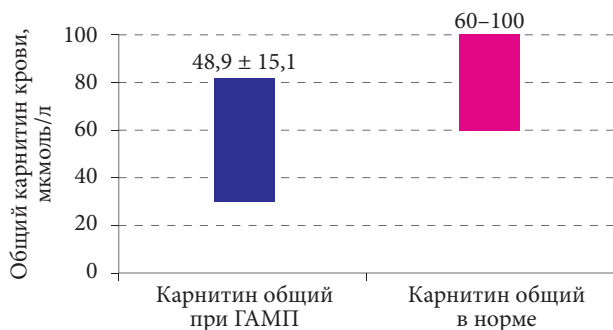


Рис. 1. Уровень общего карнитина у детей с ГАМП

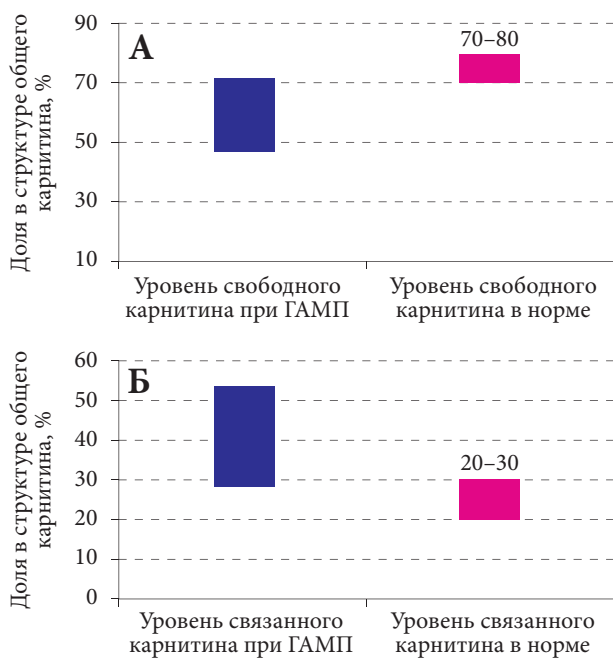


Рис. 2. Соотношение свободного (А) и связанного карнитинов (Б) в структуре общего карнитина у детей с ГАМП



обмена у детей с ГАМП и установление взаимосвязи соответствующих метаболических параметров с тяжестью клинической картины заболевания.

Клиническая характеристика групп и методы обследования

Было обследовано 30 детей с ГАМП (21 девочка – 70% и 9 мальчиков – 30%) в возрасте от 5 до 14 лет (средний возраст составил 8 ± 2 года). Диагноз ГАМП ставился на основании данных анамнеза, клинической картины заболевания. Для оценки степени выраженности нарушений мочеиспускания использовалась квалитетрическая таблица Е.Л. Вишневого (см. таблицу), в которой перечислены основные симптомы ГАМП, оцененные в баллах. Дети с клиническими проявлениями ГАМП были разделены на 3 группы в зависимости от тяжести нарушений мочеиспускания. В первую группу вошли 10 (33%) детей с легкой степенью нарушений мочеиспускания (менее 20 баллов), во вторую группу – 11 (37%) детей со средней степенью нарушения мочеиспускания (от 30 до 20 баллов), в третью группу – 9 детей (30%) с выраженным нарушением мочеиспускания (от 30 до 40 баллов). Всем больным проводилась функциональная оценка состояния нижних мочевых путей на уродинамической установке (Medtronic DUET, США). По данным уродинамического обследования оценивались цистометрический объем мочевого пузыря, внутрипузырное давление покоя, порог чувствительности мочевого пузыря, детрузорное пороговое давление потери мочи. Проведено исследование в капиллярной крови общего, свободного (C_0) и связанного карнитина (ацилкарнитина, АК) методом хромато-масс-спектрометрии (Agilent 6410 QQQ, США), вычислялся коэффициент «ацилкарнитина/свободный карнитин» (AK/C_0) [20, 21].

Результаты

У детей с ГАМП уровень общего карнитина варьировал от 31,085 до 83,443 мкмоль/л ($48,9 \pm 15,1$ мкмоль/л; норма

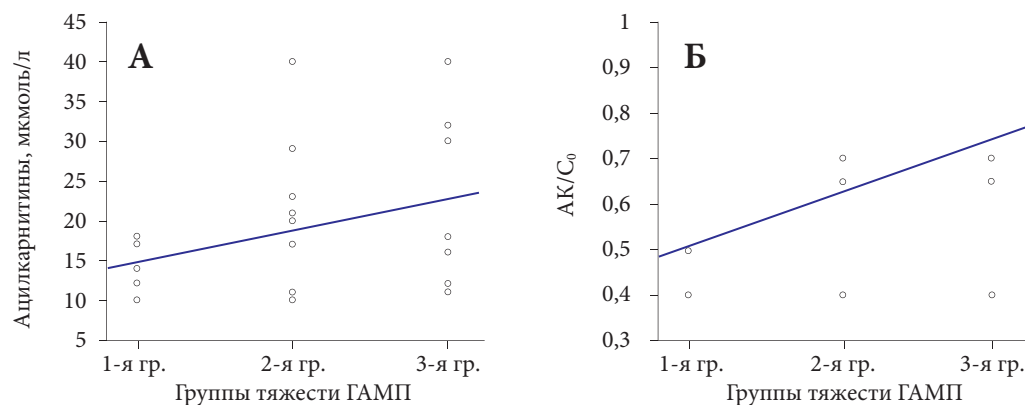


Рис. 3. Зависимость уровня ацилкарнитинов (АК, А) и значения коэффициента «ацилкарнитина/свободный карнитин» (AK/C_0 , Б) от степени выраженности ГАМП

60–100 мкмоль/л) [21–23] и был снижен у 80% обследованных (рис. 1).

Значения свободного карнитина колебались в пределах нормальных значений (19–45 мкмоль/л) – от 19,1 до 42,1 мкмоль/л ($29,9 \pm 7,3$ мкмоль/л; норма 20–60 мкмоль/л). У 7 детей (23%) с выраженными нарушениями мочеиспускания уровень C_0 находился на нижней границе нормы (менее 25 мкмоль/мл).

У 96% детей с ГАМП отмечались нарушения соотношения свободного карнитина и ацилкарнитинов в структуре общего карнитина: выявлено относительное снижение уровня C_0 в среднем до 59% при норме 70–80% и отмечено относительное повышение содержания АК в структуре общего карнитина в среднем до 40% (норма 20–30%) (рис. 2).

Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем АК в крови и степенью выраженности ГАМП ($r = 0,4$; $p < 0,05$). Кроме того, наблюдалась прямая, средней силы корреляционная связь между тяжестью ГАМП и соотношением AK/C_0 ($r = 0,6$; $p < 0,05$). У детей с ГАМП соотношение AK/C_0 было повышено в 72% случаев ($0,69 \pm 0,2$ при норме $< 0,6$) (рис. 3).

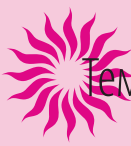
Таким образом, для детей с ГАМП характерно нарушение карнитинового обмена в виде умеренного снижения уровня общего карнитина на фоне дисбаланса между содержанием свободного карнитина (C_0) и ацилкарнитинов (АК)

Полученные данные подтверждают обоснованность использования препаратов L-карнитина (Элькара) как в качестве монотерапии, так и в комплексном лечении нейрогенной дисфункции мочевого пузыря.

у 96% больных ($AK/C_0 = 0,69 \pm 0,2$ при норме $< 0,6$).

Установлена прямая корреляционная связь тяжести ГАМП с уровнем связанного карнитина в крови и значением коэффициента AK/C_0 . Для более тяжелых вариантов ГАМП характерно увеличение коэффициента AK/C_0 , что указывает на относительную недостаточность свободного карнитина и обосновывает включение в терапию для детей с ГАМП препаратов L-карнитина.

Полученные данные подтверждают обоснованность использования препаратов L-карнитина (Элькара) как в качестве монотерапии, так и в комплексном лечении нейрогенной дисфункции мочевого пузыря [14]. Важным является дальнейшее изучение динамики карнитинового обмена у детей с ГАМП и активности митохондриальных ферментов энергообмена на фоне применения препаратов L-карнитина. Не менее важным при этом является миографическое изучение сфинктерного аппарата мочевого пузыря. ◉



Литература

1. Вишневский Е.Л. Гиперактивный мочевой пузырь у детей // Материалы пленума Российского общества урологов (Тюмень, 24–27 мая 2005 г.). Тюмень, 2005. С. 322–351.
2. Зоркин С.Н., Гусарова Т.Н., Борисова С.А. Нейрогенный мочевой пузырь у детей. Возможности фармакотерапии // Лечащий врач. 2009. № 1. С. 37–44.
3. Морозов С.Л. Современные представления о нейрогенной дисфункции мочевого пузыря // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013. Т. 58. № 4. С. 24–29.
4. Аляев Ю.Г. Расстройства мочеиспускания. М.: Литтерра, 2006. 208 с.
5. Вишневский Е.Л., Казанская И.В., Игнатъев Р.О., Гусева Н.Б. Эффективность лечения гиперактивного мочевого пузыря у детей дриптаном // Врачебное сословие. 2005. № 4–5. С. 32–35.
6. Abrams P.A., Wein A.J. Introduction: Overactive bladder and its treatments // Urology. 2000. Vol. 55. № 5A. Suppl. P. 12.
7. Raes A., Hoebeke P., Segaert I. et al. Retrospective analysis of efficacy and tolerability of tolterodine in children with overactive bladder // Eur. Urol. 2004. Vol. 45. № 2. P. 240–244.
8. Вишневский Е.Л. Синдром гиперактивного мочевого пузыря у детей // Вопросы современной педиатрии. 2007. Т. 6. № 2. С. 63–70.
9. Вишневский Е.Л., Панин А.П., Игнатъев Р.О., Никитин С.С. Дневник мочеиспусканий у практически здоровых детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. Т. 55. № 1. С. 65–69.
10. Вишневский Е.Л. Диагностика и лечение нейрогенных дисфункций мочевого пузыря у детей // Педиатрия. 1997. № 3. С. 27–30.
11. Verpoorten C., Buysse G.M. The neurogenic bladder: medical treatment // Pediatr. Nephrol. 2008. Vol. 23. № 5. P. 717–725.
12. Athanasopoulos A., Gyftopoulos K., Giannitsas K. et al. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study // J. Urol. 2003. Vol. 169. № 6. P. 2253–2256.
13. Джавад-Заде М.Д., Державин В.М., Вишневский Е.Л. и др. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. М.: Медицина, 1989. 384 с.
14. Белоусова И.С., Вишневский Е.Л., Сухоруков В.С., Шабельникова Е.И. Обоснование и эффективность применения L-карнитина в лечении детей с гиперактивным мочевым пузырем // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2004. Т. 51. № 1. С. 51–55.
15. Белоусова И.С. Обоснование и эффективность метаболической терапии у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2005. 27 с.
16. Нижегородцева Т.В., Ершова С.А., Игнатова М.С., Новиков П.В. Митохондриальные дисфункции при наследственных и приобретенных заболеваниях почек у детей // I Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2002. С. 471–472.
17. Вербицкий В.И., Чугунова О.Л., Яковлева С.В. и др. Изменение клеточной энергетики у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией // I Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2002. С. 460–461.
18. Меновицкова Л.Б., Донгак А.А., Николаев С.Н., Шабельникова Е.И. Дисфункция митохондриальных ферментов дыхательной цепи при обструктивной нефропатии у детей // I Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2002. С. 470–471.
19. Брин И.Л. Элькар в педиатрии. Научный обзор. НЦЗД РАМН, 2006. 28 с.
20. Копелевич В.М. Чудо карнитина. М.: Генезис, 2003. 80 с.
21. Николаева Е.А., Ледяев М.Я., Ключников С.О. Недостаточность карнитина у детей: причины возникновения, профилактика и лечение // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008. Прил. 2. С. 1–44.
22. Леонтьева И.В., Николаева Е.А., Алимину Е.Г., Золкина И.В. Клиническое значение оценки показателей карнитинового обмена при кардиомиопатиях у детей // Практика педиатра. Октябрь 2012. С. 74–79.
23. Николаева Е.А., Золкина И.В., Харабадзе М.Н. и др. Коррекция недостаточности карнитина у детей с митохондриальными заболеваниями // Практика педиатра. Октябрь 2011. С. 2–6.

Overactive bladder in children: perspectives of energotropic therapy

V.V. Dlin, N.B. Guseva, S.L. Morozov

Federal State Budgetary Institution 'Federal Research Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery' of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Contact person: Sergey Leonidovich Morozov, msr@list.ru

Overactive bladder is one of burning issues of children urology. Currently, pathogenesis of overactive bladder is being extensively investigated in children. Pathogenetical therapies are under development. Levels of carnitine and its derivatives have been understudied in children with overactive bladder. In this article, authors present the results of assessment of carnitine metabolism and its relation to the severity of symptoms of overactive bladder in children.

Key words: children, neurogenic bladder dysfunction, overactive bladder, carnitine, acylcarnitine, L-carnitine



*Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России приглашает:*

- педиатров и аллергологов-иммунологов,
- детских дерматологов,
- детских пульмонологов,
- детских отоларингологов,
- а также всех специалистов, работающих в смежных областях

16–17 *принять участие в работе*
ноября *V Всероссийской Координационной конференции*
2013

Гостиница Holiday Inn (Сокольники).

*По вопросам участия в программе и выставке конференции
обращаться в Оргкомитет: тел.: (495) 518-31-09.*

Информация о конгрессе в интернете: на сайте www.adair.ru

Электронная почта: adair@adair.ru

V ВСЕРОССИЙСКАЯ КООРДИНАЦИОННАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ И АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ»

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- ~ Только **НОВИНКИ**
- ~ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- ~ Ежедневное обновление
- ~ Без регистрации
- ~ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- ~ Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- ~ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!



ГБОУ ВПО
«Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России,
Москва

Современные представления об инфекции органов мочевой системы у новорожденных и детей раннего возраста

О.Л. Чугунова, М.В. Шумихина, С.В. Думова

Адрес для переписки: Ольга Леонидовна Чугунова, ol_chugunova@mail

Своеобразие течения многих заболеваний, в частности болезней почек, у новорожденных и детей раннего возраста связано с морфологической и функциональной незрелостью всех органов и систем.

Особенности организма новорожденного способствуют нередко быстрому прогрессированию воспалительного процесса с развитием некротических и склеротических изменений в почечной ткани и других органах. Однако у новорожденных наблюдается и высокая пластичность, позволяющая при ранней диагностике и своевременном вмешательстве предотвратить неблагоприятные последствия, если они не определяются генетическими факторами. У детей от 2 месяцев до 2 лет жизни с лихорадкой всегда необходимо помнить о возможности развития инфекции органов мочевой системы (частота этого заболевания в этой группе около 5%) из-за возможности более быстрого повреждения почечной ткани, чем у детей старшего возраста. Стратегия диагностики и лечения зависит от врача, который будет назначать антибактериальную терапию незамедлительно или дожидаться результатов посева. Диагноз базируется на результатах посева мочи при условии тщательного соблюдения правил ее сбора и посева, общий анализ мочи помогает лишь заподозрить диагноз. Визуализирующие методы необходимо применять всем детям с инфекцией органов мочевой системы. Спорным остается вопрос, нуждаются ли дети с перенесенным пиелонефритом, но имеющие нормальные результаты цистографии и реносцинтиграфии, в длительной профилактике антимикробными препаратами.

Ключевые слова: новорожденные, дети раннего возраста, инфекция органов мочевой системы, диагностика, лечение, профилактика, антимикробная терапия

Возникновению нарушений органов мочевой системы у детей раннего возраста способствует морфофункциональная незрелость почек, особенно при наличии у ребенка обструктивных уропатий, инфекции, гипоксических состояний, предшествующих реанимационных мероприятий [1, 2]. Малосимптомность и неспецифичность клинических проявлений заболеваний почек и мочевыводящих путей у новорожденных и детей первых трех лет жизни затрудняет своевременную диагностику, что способствует хронизации процесса из-за позднего проведения адекватной терапевтической коррекции [3, 4, 5]. Особенностью заболеваний почек у новорожденных и грудных детей является своеобразный фон – морфологическая незрелость почечной ткани и недифференцированность нефронов в функциональном отношении [6, 7]. У новорожденных детей стали чаще встречаться латентные формы нефропатий, поздно диагностируемые и рано приводящие к развитию хронической болезни почек и инвалидизации пациентов. Гипоксия и наступающие вследствие этого расстройства микроциркуляции в почечной ткани являются одним из ведущих факторов развития инфекционно-воспалительного процесса в почках [3]. На долю инфекционно-воспа-



лительных заболеваний органов мочевой системы приходится большинство нозологических форм нефропатий в детском возрасте. Данные ежегодных популяционных исследований свидетельствуют о неуклонном нарастании частоты инфекции органов мочевой системы в детском возрасте. Среди детей раннего возраста (первых трех лет жизни) эта патология встречается чаще, чем острая респираторная инфекция [1, 8, 9].

Определение и классификация инфекции органов мочевой системы

Сложностями в определении локализации патологического процесса, особенно у новорожденных и детей раннего возраста, обусловлено появление в отечественной и зарубежной литературе термина «инфекция органов мочевой системы», под которым понимается инфицированность и воспалительные изменения любых отделов мочевой системы без специального указания на ее уровень (мочевыделительный тракт или почечная паренхима) [1]. Инфекция органов мочевой системы, объединяющая пиелонефрит, инфекцию мочевыводящих путей, цистит, уретрит и асимптоматическую бактериурию, обнаруживается у новорожденных наиболее часто из всех нефропатий (в 37% случаев) [10]. *Пиелонефрит* – инфекционно-воспалительное заболевание почек с преимущественным поражением чашечно-лоханочной системы, канальцев и интерстиция; с клинической картиной инфекционного заболевания, особенно у детей раннего возраста; характеризуется лейкоцитурией и бактериурией и обязательным нарушением функционального состояния почек. По данным J. Winberg (1988) [11], в перечне наиболее значимых заболеваний почек в индустриально развитых странах пиелонефрит занимает первое место и встречается у детей первого года жизни с частотой 1:100. В последние годы пиелонефрит относят к инфекционному (бактериальному) варианту тубулоинтерстициального нефрита, что нашло отражение

в шифрах Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) «Болезни мочеполовой системы».

Цистит – воспалительное заболевание мочевого пузыря. У детей раннего возраста возникновению цистита способствуют особенности анатомического строения стенки мочевого пузыря, а именно:

- малый объем мочевого пузыря;
- более тонкая слизистая оболочка и меньшее (по сравнению со взрослыми) развитие железистого слоя;
- богатая васкуляризация стенки;
- разрастание интерстициальной ткани;
- слабое развитие мышечной оболочки и сфинктеров;
- короткий интрамуральный отдел мочеточников.

Эквивалентом дизурических явлений у новорожденного ребенка могут быть выраженное беспокойство перед мочеиспусканием и во время него, плач, натуживание, покраснение лица, прерывистость мочеиспускания, слабость мочевой струи [12].

Асимптоматическая бактериурия – бактериурия в отсутствие лейкоцитурии и выраженной клинической манифестации – характеризуется течением инфекционно-воспалительного процесса в нижних отделах мочевой системы преимущественно у новорожденных детей, нередко диагностируется у относительно здоровых новорожденных. При асимптоматической бактериурии большое значение имеет иммунный статус. Патогенез асимптоматической бактериурии достаточно сложен, в последнее время высказывается предположение об ее эндогенном происхождении. Источником бактериурии может быть кишечник. Асимптоматическая бактериурия является фактором риска развития пиелонефрита и других инфекционных заболеваний органов мочевой системы [13].

Общепринятой признана классификация инфекции мочевой системы по J. Winberg (1987):

- ✓ Уровень поражения:
 - инфекция верхних мочевых путей (пиелонефрит);

- инфекция нижних мочевых путей (цистит, уретрит).

✓ Клинические проявления:

- симптоматическая;
- бессимптомная (изолированная бактериурия).

✓ Наличие факторов, осложняющих течение и способствующих рецидивированию инфекций мочевых путей:

- осложненная;
- неосложненная.

✓ Течение:

- острое;
- хроническое:
 - а) редко рецидивирующее;
 - б) часто рецидивирующее;
 - в) непрерывно рецидивирующее.

В периоде новорожденности пиелонефрит чаще встречается у мальчиков, в грудном возрасте частота заболевания у детей обоего пола примерно одинакова. В дальнейшем пиелонефрит встречается у девочек в 6–10 раз чаще, чем у мальчиков, что объясняется особенностями мочевых путей девочек [1, 13].

Этиология

По данным разных авторов, этиологическим фактором развития пиелонефрита у детей первых трех лет жизни чаще всего являются различные штаммы кишечной палочки (до 75%), реже обнаруживаются клебсиелла, протей, энтерококки, стафилококк и другие бактерии. Однако развитие пиелонефрита определяется не только количественными характеристиками бактериурии, но и особенностями микро- и макроорганизма. Уропатогенные штаммы микробов отличаются способностью к адгезии (прилипанию) к эпителию мочевыводящих путей. Для них характерны высокие темпы роста. Затяжное и рецидивирующее течение пиелонефрита может быть связано с воздействием микоплазм, хламидий, грибов рода *Candida*.

У детей раннего возраста пиелонефрит развивается, как правило, при нарушении уродинамики или нестабильности цитомембран. Дисрегуляция системы кишечного микробиоценоза со снижением колонизационной резистентности

недуга



кишечника и увеличением условно-патогенной флоры считается одним из научно обоснованных механизмов инфицирования мочевого тракта у детей первых трех лет жизни [1, 8, 13–18]. Особенности макроорганизма в известной степени определяют высокий риск инфекционно-воспалительных заболеваний мочевой системы. Прежде всего это наличие малых или больших врожденных аномалий органов мочевой системы и нарушения уродинамики. Установлено, что в 90,3% случаев в основе развития пиелонефрита лежат морфологические аномалии развития мочевого тракта. В связи с этим понятен интерес исследователей к изучению врожденных пороков развития органов мочевой системы, составляющих от 1/10 до 1/3 всех аномалий органов в популяции [1, 13].

Однако наличие обструкций в мочевой системе реализуется в пиелонефрит только в условиях неблагоприятных внешних воздействий [19]. Известно огромное разнообразие различных мутагенов, тератогенов, включая ряд лекарственных препаратов, оказывающих губительное влияние на развитие плода в целом и органов мочевой системы в частности. На возникновение пиелонефрита у новорожденных влияют такие предрасполагающие факторы, как позднее прикладывание к груди, ранний перевод на смешанное и искусственное вскармливание. Исследованиями последних лет доказано, что бактериальные инфекции органов мочевой системы у новорожденных чаще возникают при нарушении микрофлоры кишечника. Большое значение в возникновении пиелонефрита у детей имеет нейрогенная дисфункция мочевого пузыря [1, 8, 12, 16].

Патогенез

Наиболее характерным для детского возраста является восходящий путь проникновения инфекции в мочевую систему. Гематогенное инфицирование свойственно новорожденным и детям первых месяцев жизни со сниженным иммунитетом. Убедительных данных о наличии лимфогенного пути пе-

редачи инфекции до настоящего времени нет. Важным фактором, способствующим развитию инфекции мочевой системы, является периуретральная колонизация. Периуретральная флора, представленная в основном грамотрицательными бактериями, включает микроорганизмы, преимущественно вызывающие инфекцию мочевыводящей системы у детей раннего возраста: *Escherichia coli* – 40–60–90%, *Klebsiella* – 7–20%, *Proteus mirabilis* – 9–16%. Грамположительная кокковая флора (энтерококки, стафилококки, стрептококки) при симптоматической бактериурии определяется в 10–20% случаев. Нередко встречаются ассоциации микроорганизмов (*E. coli* + *Proteus*, *E. coli* + *Klebsiella*, *E. coli* + *Enterococci*), вирусная инфекция (аденовирусы, энтеровирусы Коксаки В и др.) [13, 15]. Микроорганизмы также могут проникать в мочевой пузырь, минуя уретру, путем так называемой транслокации из кишечника [20]. Исследования последних лет свидетельствуют о генетической предрасположенности к воспалительным заболеваниям органов мочевой системы. Мутации генов *Rax2* и *AT2* приводят к формированию врожденных аномалий мочевой системы как на органном, так и на тканевом уровне, что, в свою очередь, снижает местную резистентность к инфекции и способствует развитию воспаления [20–23]. Тем не менее ведущую роль в развитии микробно-воспалительного процесса в почках играют нарушения уродинамики, из них наиболее часто встречается пузырно-мочеточниковый рефлюкс [12, 24, 25].

Клиническая картина

Наиболее часто пиелонефрит у детей раннего возраста протекает латентно, без явных клинических проявлений или малосимптомно, что приводит к поздней диагностике, когда уже имеют место тяжелые повреждения почечной паренхимы и формируется хроническая почечная недостаточность [1, 10, 26, 27]. Возможность латентного течения пиелонефрита во многом объясняется слабостью иммун-

ной системы детского организма. В раннем возрасте ребенок склонен к генерализации инфекции. Поскольку инфекция органов мочевой системы у детей первого года жизни характеризуется малосимптомностью течения, а также более высоким уровнем потенциального развития повреждения почечной ткани, чем у детей старшего возраста, врач должен проявлять повышенную осторожность. Быстрая и значительная деструкция ткани у новорожденных происходит вследствие даже острого воспалительного пиелонефритического процесса. Рядом авторов показано, что ранняя диагностика и адекватная терапия инфекционно-воспалительного заболевания у новорожденных и детей первого года жизни предотвращают дальнейшее повреждение почек и тем самым уменьшают вероятность хронизации процесса и инвалидизации пациентов [1, 4, 28, 29].

Инфекция органов мочевой системы в неонатальном периоде редко течет изолированно, и клиническая картина у новорожденных обычно обусловлена сопутствующими нарушениями. В клинической картине у большинства новорожденных доминируют неспецифические признаки: симптомы интоксикации, субфебрилитет, слабое сосание, недостаточная прибавка массы тела, дисфункция кишечника. Клиническая картина пиелонефрита у детей раннего возраста достаточно полиморфна (табл. 1). Первые симптомы чаще появляются на 2–4-й неделе жизни. У новорожденных детей в постреанимационном периоде заболевания органов мочевой системы редко бывают изолированными. Яркая клиническая картина возникает обычно только при грубых пороках развития почек. На первый план выступают симптомы поражения центральной нервной системы, явления дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности [1, 3, 5, 13, 16].

Диагностика

Основными лабораторными анализами, подтверждающими диагноз пиелонефрита, являются:



1) общий анализ мочи, в котором выявляются лейкоцитурия от 15–20 лейкоцитов в поле зрения (что более характерно для патологии дистальных отделов мочевой системы) до покрытия лейкоцитами сплошь всего поля зрения (наиболее часто встречается при пиелонефрите), бактериурия, а также отмечается нейтральная или щелочная реакция мочи, мутность мочи, наличие солей, умеренная протеинурия от следовой до 0,06 г/л (однако при пороках развития почек, наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса протеинурия может быть более выраженной); 2) посев мочи, в котором наиболее часто высеваемым возбудителем является кишечная палочка, реже встречаются клебсиелла, синегнойная палочка, протей; 3) общий анализ крови, в котором подтверждается воспалительный характер патологического процесса: лейкоцитоз и увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Для инфекции органов мочевой системы прежде всего характерна бактериурия. Рост более 100 000 колониеобразующих единиц (КОЕ) в свежесобранной моче является основным отличием истинной бактериурии от простой контаминации.

Назовем основные принципы оценки результатов посева мочи у детей раннего возраста:

- ✓ За рубежом у детей первого года жизни распространено исследование мочи, полученной путем надлобковой пункции мочевого пузыря. Любой рост бактерий, выявляемый при данном методе забора мочи, считается значимым в отношении развития инфекции мочевой системы. В России данный метод не нашел широкого распространения.
- ✓ Диагностически значимым является выделение 10^2 КОЕ/мл мочи, полученной при катетеризации мочевого пузыря.
- ✓ При выделении микроорганизма в монокультуре из свежесобранной мочи (собранной в стерильную емкость при свободном мочеиспускании) в титре $> 10^5$ КОЕ/мл этот возбудитель может считаться этио-

Таблица 1. Особенности клинической картины пиелонефрита у детей

Признаки	Дети первого года жизни	Дети старшего возраста
Дебют заболевания	Преобладание симптомов общепаразитарного характера	Сочетание симптомов общепаразитарного характера, болевого и дизурического синдромов
Симптомы интоксикации	Выражены вплоть до нейротоксикоза	Зависят от характера течения, возраста, наличия обструкции
Менингеальные знаки	Возможны	Крайне редко
Лихорадка	Фебрильная, реже субфебрильная, возможны беспричинные подъемы температуры	Фебрильная, реже субфебрильная, часто беспричинные подъемы температуры
Срыгивание, рвота	Частые срыгивания, возможна рвота	Рвота при выраженной интоксикации
Боли в животе, поясничной области	Эквивалент боли – беспокойство	Присутствуют
Нарушение мочеиспускания	Учащенное или редкое, вплоть до острой задержки мочи	Недержание мочи, редкое или учащенное, безболезненное
Кишечный синдром	Нередко, чаще в дебюте заболевания	Редко
Гепатолиенальный синдром	У 1/3 детей	Редко

логически значимым, даже в случае отсутствия характерной клинической картины инфекции мочевой системы.

- ✓ Если образец взят у ребенка с симптомами инфекции органов мочевой системы или на фоне приема антибактериальных препаратов, то выделение возбудителя даже в титре $> 10^2$ КОЕ/мл может считаться этиологически значимым.
- ✓ У новорожденных этот уровень не достигается по причине более короткого времени присутствия бактерий в моче. В этой связи повторный высеив одного и того же возбудителя у детей первых трех месяцев жизни, независимо от количества, должен рассматриваться как бактериурия, особенно при наличии других симптомов инфекции органов мочевой системы [28, 30, 31].

Необходимым условием достоверности результатов бактериологического исследования мочи является сбор анализов до начала антибактериальной терапии. Отсутствие бактериурии при проведении посевов может быть связано с влиянием антибактериальной терапии, образованием L-форм, наличием микроорганизмов, не выявляемых при обычном

микробиологическом исследовании [14, 16].

К дополнительным методам обследования детей относят выявление более редких возбудителей инфекции (хламидии, микоплазма, уреаплазма, грибы, микобактерии туберкулеза), исследование гуморального и клеточного иммунитета. Пиелонефритический процесс позволяют определить и такие дополнительные исследования, как биохимическое исследование мочи, выявляющее нарушения канальцевых функций почек (снижение ацидоаммиогенеза, оксалурия, уратурия, фосфатурия и кальциурия); биохимический анализ крови, благодаря которому можно определить степень активности воспалительного процесса и функцию почек (белок и белковые фракции, мочевины, С-реактивный белок); ультразвуковое исследование почек, позволяющее обнаружить аномалии развития почек. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) может выявляться увеличение почек, снижение (в острую фазу) или повышение эхогенности паренхимы почек, осуществляется оценка интрааренальной гемодинамики (дуплексное доплеровское сканирование и доплерография почечных сосудов). Высокая



чувствительность метода позволяет выявить инфильтративно-склеротические процессы в почечной паренхиме на ранних этапах и обеспечивает возможность длительного динамического наблюдения больных с пиелонефритом [20, 32, 33]. При цистографии устанавливается наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса и клапана задней уретры; по данным урографии и реносцинтиграфии почек определяется нарушение функции почек [16, 28, 30, 31, 34]. Результаты исследования А. Ноберман и соавт. [35], в частности, подтвердили высокую распространенность уродинамических нарушений у детей раннего возраста – у 39% детей с инфекцией органов мочевой системы был обнаружен пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Динамическая нефросцинтиграфия проводится для визуализации и оценки функционального состояния почек (степени перфузии органа, скорости клубочковой фильтрации, выделительной функции). Статическую скintiграфию рекомендуют для определения количества функционирующей паренхимы, наличия очаговых образований (рубцов) в почке, позволяющих диагностировать рефлюкс-нефропатию [35, 36].

Ряд исследователей обратили внимание на значительное повышение уровня прокальцитонина (procalcitonin, PCT) в плазме у детей с инфекцией органов мочевой системы [37]. При этом для инфекции мочевой системы этот метод является высокоспецифичным – 89,7%; для сравнения: специфичность метода определения С-реактивного белка составляет 18,5%. PCT также может использоваться как высокочувствительный маркер формирования нефросклероза. У детей с нефросклерозом концентрация PCT в плазме в 1,5 раза превышает таковую у больных без структурных изменений в почках.

Наибольшие трудности у новорожденных детей представляет дифференциальная диагностика пиелонефрита с инфекцией мочевыводящих путей. Важную роль здесь играет определение ферментурии и уровня бета-2-микрогло-

булина (Б-2-МГ) в крови и моче, поскольку без вовлечения в процесс почечной ткани активность ферментов и нарастание значений Б-2-МГ у пациентов с инфекцией мочевыводящих путей выражены незначительно. При пиелонефрите повышается активность всех ферментов мочи, за исключением холинэстеразы. Наиболее значительно повышен уровень лактатдегидрогеназы (в 6 раз превышает норму), а также гамма-глутамилтрансферазы (в 3 раза выше нормы). Наблюдается также значительное увеличение содержания Б-2-МГ в моче (в 20–25 раз), при этом в сыворотке крови уровень Б-2-МГ повышается только в 1,3 раза [10]. Следовательно, инфекцию мочевыводящих путей (как инфекционно-воспалительное заболевание нижних отделов мочевой системы, не затрагивающее почки) можно предположить у детей неонатального периода при выявлении только мочевого синдрома в виде лейкоцитурии, протеинурии и бактериурии и в отсутствие изменений по данным рентгенологических и ультразвуковых методов исследования, метаболических нарушений, изменения воспалительного характера в анализе крови, а также нарастания ферментурии и увеличения уровня Б-2-МГ в крови и моче. В случае обнаружения нарушения уродинамики, наличия аномалий развития почек, воспалительных изменений в крови, мочевого синдрома, бактериурии, метаболических изменений, снижения концентрационной функции почек, выявления значительной ферментурии и повышения Б-2-МГ в моче можно предположить развитие вторичного (обструктивного) пиелонефрита. Еще раз подчеркнем: по причине недостаточно выраженных клинических проявлений инфекции органов мочевой системы у детей раннего возраста, а также учитываемая более высокий риск развития повреждения почечной ткани, чем у старших детей, дети раннего возраста с инфекцией органов мочевой системы должны находиться под пристальным наблюдением педиатров и нефрологов.

Американская академия педиатров (American Academy of Pediatrics – AAP) разработала следующие рекомендации по диагностике и лечению инфекции органов мочевой системы у новорожденных и детей раннего возраста (1999):

- наличие инфекции органов мочевой системы должно быть заподозрено у всех детей в возрасте от 2 месяцев до 2 лет с необъяснимой лихорадкой, у таких детей должно быть проведено обследование;
- детям раннего возраста с необъяснимой лихорадкой (без катаральных явлений) рекомендуется достаточно быстро назначать антимикробную терапию (до получения результатов посева мочи), а при выраженной степени интоксикации, дегидратации и снижении способности перорального усвоения питания – парентеральное введение антибактериальных средств;
- сбор мочи для посева у детей первого года жизни рекомендовано осуществлять через катетеризацию мочевого пузыря, а также методом надлобковой пункции (данный метод используется за рубежом, но не нашел широкого применения в нашей стране – *Прим. авт.*);
- при отсутствии положительного клинического ответа у детей раннего возраста с инфекцией органов мочевой системы на проводимую в течение 2 суток антимикробную терапию необходимо повторное исследование мочи;
- дети в возрасте от 2 месяцев до 2 лет с инфекцией органов мочевой системы, получившие парентеральное введение антибиотика, должны после этого пройти 7–14-дневный курс пероральной антибактериальной терапии;
- после 7–10-дневного курса антибактериальной терапии и санации мочи детям раннего возраста с инфекцией органов мочевой системы необходимо назначить прием антимикробных препаратов в терапевтических или профилактических дозах в течение 3–4 недель [28].



Лечение инфекции органов мочевой системы у детей раннего возраста

Инфекции мочевой системы рецидивируют у большей части пациентов в ближайшие 3 месяца после первого эпизода, в связи с чем нередко требуется проведение повторных курсов антибактериальной терапии. От того, насколько правильно выбрана стартовая антимикробная терапия инфекции мочевой системы, в конечном итоге зависят эффективность лечения и прогноз болезни [38]. Основное место в терапии инфекции органов мочевой системы занимают антибактериальные препараты широкого спектра действия, способные подавлять как грамотрицательную, так и грамположительную флору – в первую очередь цефалоспорины II и III поколения и защищенные пенициллины [14, 16, 28, 30, 31, 38]. Цефиксим – это цефалоспорин III поколения для приема перорально, обладающий повышенной устойчивостью к гидролизу под действием бета-лактамаз. Характеризуется высоким проникновением в ткань почек, создает в ткани почек и моче концентрации, во много раз превышающие минимальную подавляющую концентрацию (МПК) в отношении *E. coli*. У детей возможно применение в виде гранул для приготовления суспензии и диспергируемых таблеток. Цефиксим (препарат Супракс®) обладает хорошими органолептическими свойствами, его можно принимать 1 раз в день, вне связи с приемом пищи. Дозы антибактериальных препаратов для лечения инфекции органов мочевой системы у детей раннего возраста указаны в табл. 2 и 3. Возможна «ступенчатая» схема лечения (один препарат назначается сначала парентерально, а затем перорально) [8, 16]. В последнее время, согласно результатам ряда недавних исследований, у детей раннего возраста преобладает грамотрицательная флора, малочувствительная к цефалоспорином II поколения, что диктует необходимость постоянного мониторинга микрофлоры мочи для

Таблица 2. Антибактериальные препараты для перорального применения при инфекции органов мочевой системы у детей первых 2 лет жизни

Антибактериальный препарат	Суточная доза
Амоксициллин	40 мг/кг/сут (в 3 приема)
Амоксициллин/клавуланат	40 мг/кг/сут по амоксициллину (в 2–3 приема)
Сульфаниламиды: триметоприм/сульфаметоксазол (детям старше 1 месяца жизни)	6–12 мг/кг триметоприма, 30–60 мг/кг сульфаметоксазола в сутки (в 2 приема)
Цефиксим	8 мг/кг/сут (в 1–2 приема)
Цефалексин	50–100 мг/кг/сут (в 4 приема)

Таблица 3. Антибиотики для парентерального введения, применяемые при инфекции органов мочевой системы у детей первых 2 лет жизни

Антибиотик	Суточная доза
Цефтриаксон	75 мг/кг/сут (кратность введения – каждые 24 ч)
Цефотаксим	75–150 мг/кг/сут (кратность – каждые 6 ч)
Цефтазидим	50–150 мг/кг/сут (кратность – каждые 6 ч)
Цефазолин	50 мг/кг/сут (кратность – каждые 8 ч)
Гентамицин*	5,5 мг/кг/сут (кратность – каждые 8 ч)
Тобрамицин	5 мг/кг/сут (кратность – каждые 8 ч)
Амоксициллин	50–100 мг/кг/сут (кратность – каждые 8 ч)
Амоксициллин/клавуланат	30 мг/кг/сут (кратность – каждые 12 ч)

* Гентамицин является нефро- и ототоксичным антибиотиком, применяется с большой осторожностью под контролем уровня креатинина сыворотки крови у детей, не имеющих нарушений почечных функций.

коррекции антибактериальной терапии. Необходимым звеном рациональной терапии инфекции мочевой системы является определение чувствительности выделенного возбудителя к антибактериальным препаратам. При необходимости производится смена антибактериального препарата. Курс лечения при пиелонефрите составляет 10–14 дней, при цистите – 7 дней [16, 30, 34].

Профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы

После окончания антибактериальной терапии и санации мочи рекомендуется назначение уроантисептиков. У детей раннего возраста наиболее часто применяется фуразидин в дозе 6–8 мг/кг/сут в течение 2–4 недель. При наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса большинство исследователей склоняются к длительной антимикробной терапии в профилактических дозах (например, нитрофурантоин 1–2 мг/кг однократно в сутки). Спорным остается вопрос о необходимости длительного назначе-

ния детям с атакой пиелонефрита, но имеющим нормальные результаты реносцинтиграфии и цистографии, профилактических доз антимикробных препаратов. Профилактика может быть рекомендована у детей младше 6 месяцев жизни с повторяющимися эпизодами инфекции органов мочевой системы и у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом [30, 31, 34, 38]. В табл. 4 указаны основные препараты, применяемые для профилактики инфекции органов мочевой системы у детей раннего возраста.

При антибактериальной терапии рекомендуется применение десенсибилизирующих препаратов и препаратов, способствующих восстановлению микрофлоры кишечника [16].

Детям старше 1 года жизни, при отсутствии аллергических реакций, назначается курс противорецидивной фитотерапии.

При развитии интеркуррентных заболеваний показано проведение противорецидивного курса уроантисептиками и фитотерапии [8]. Однако в ходе многоцентрового



Таблица 4. Препараты, наиболее часто применяемые для профилактики инфекции органов мочевой системы у детей раннего возраста

Препарат	Доза	Не применять
Нитрофурантоин	1–2 мг/кг/сут	
Триметоприм/сульфаметоксазол	2 мг/кг/сут по триметоприму	У детей младше 1 месяца жизни
Цефалексин	2–3 мг/кг/сут	

недуга

рандомизированного контролируемого исследования влияния первичного пузырно-мочеточникового рефлюкса и антибактериальной профилактики обострений пиелонефрита на формирование нефросклероза, проведенного E.H. Garin и соавт. (2006), были получены противоречивые данные. При обследовании 218 детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет через год после первой атаки пиелонефрита было установлено, что пузырно-мочеточниковый рефлюкс легкой и средней степени не влиял на частоту обострений воспалительного процесса в мочевой системе и не способствовал формированию нефросклероза. Не было получено убедительных данных и о положительном влиянии антибактериальной профилактики обострений инфекции на частоту рецидивов заболевания и образование рубцов в почечной паренхиме [39].

При лечении пиелонефрита у детей раннего возраста необходимо учитывать, что почти в 70% случаев болезнь дебютирует хроническим циститом, нередко с латентным течением, в 49% случаев – нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря по гипо- или гиперрефлекторному типу. В 45% случаев пиелонефрит развивается при пузырно-мочеточниковом рефлюксе и имеет затяжное или хроническое течение. При длительном или хроническом течении пиелонефрита в раннем возрасте рекомендуется проведение полного нефро-урологического обследования с целью выявления признаков функциональной или органической обструкции. УЗИ почек можно делать во время активности инфекционно-воспалительного процесса, при этом следует помнить, что нормальные результаты антенатальной со-

нографии не исключают наличия врожденных пороков развития органов мочевой системы. Микционная цистография и экскреторная урография проводятся не ранее, чем через 1–2 недели после стихания воспалительного процесса. Урографию можно проводить детям в возрасте не младше 3 недель. Если результаты обследования оказались отрицательными, рекомендуется исследование мочи на микоплазмы, уреоплазмы, хламидии с введением в терапию (при положительных результатах) антибиотиков из группы макролидов [28, 30]. Отметим, что идеального протокола для наблюдения детей после перенесенной инфекции органов мочевой системы нет. Так, к преимуществам «агрессивного протокола» (с проведением полного рентгеноурологического обследования) относят то, что с его помощью можно добиться высокого процента выявления пузырно-мочеточникового рефлюкса и предотвращения сморщивания почки, а к недостаткам – высокую стоимость и большую лекарственную нагрузку на пациента уросептиками [34].

Сократить риск возникновения инфекции мочевой системы у детей раннего возраста может помочь следование следующим правилам: 1) устранение расстройств мочеиспускания и запоров; 2) потребление адекватного количества жидкости; 3) режим принудительных мочеиспусканий. Терапия обструктивного пиелонефрита проводится совместно с детским урологом. Решается вопрос о показаниях к оперативному вмешательству. Дети с пузырно-мочеточниковым рефлюксом I–II и III степени в течение многих лет подлежат консервативному ведению, основанному, главным образом, на длительной профилактике уросептиками. Мероприятия, направленные на нормализацию функции нижних мочевых путей, являются частью лечения больного с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. В том числе проводится эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса трансуретральным

подслизистым введением различных материалов [40]. В последние годы показаниями к оперативному лечению пузырно-мочеточникового рефлюкса служат высокая степень рефлюкса (IV–V) и непрерывно-рецидивирующее течение пиелонефрита. Показанием к оперативному лечению в раннем возрасте считаются все виды обструктивных уропатий, приводящих к задержке созревания почечной ткани, развитию вторичного пиелонефрита, который может приводить к возникновению уросепсиса. Необходимо учитывать, что в раннем возрасте пиелонефрит протекает при выраженной нестабильности цитомембран и дисметаболических нарушений, поэтому уже через 3–4 дня после начала антибактериальной терапии целесообразно совместное назначение нижеперечисленных антиоксидантов и мембраностабилизаторов курсом не менее месяца:

1) витамин E 2 мг/кг 1 раз в сутки в дневное время; 2) витамин B₆ 1 мг/кг 1 раз в сутки в утреннее время; 3) Ксидифон (этидроновая кислота) 2%-ный раствор по 1 чайной ложке 3 раза в день перед едой; 4) Веторон (бета-каротин) по 1 капле на каждый год жизни.

Пробиотики применяются после окончания антибактериальной терапии, а специфические фаги – при длительном высеивании одноклеточного возбудителя из кишечника и мочи. Появление у детей неонатального периода, особенно у новорожденных с тяжелой перинатальной патологией, после реанимационного лечения даже малой грибковой инфекции (кожа, слизистые, грибы в моче) является показанием для назначения флуконазола в дозе 6 мг/кг для профилактики генерализации кандидозной инфекции. Наряду с этим следует проводить более углубленное обследование мочевой системы, включающее УЗИ почек и цистографию. Лечебные дозы флуконазола у новорожденных составляют 8–12 мг/кг/сут перорально или парентерально в течение 4–6 недель под контролем клинических и биохимических анализов крови, общих ана-



СУПРАКС®

цефиксим

**Пероральный
цефалоспорин III поколения**

Дети¹

- Инфекции дыхательных путей / ЛОР-органов
- Неосложненные инфекции мочевыводящих путей у детей



П N013023/02 от 09.06.2009

ЛСР-005995/10 от 25.06.2010

1. Адаптировано, инструкции по медицинскому применению препарата Супракс®, гранул для приготовления суспензии (ПН013023/02-010610), препарата Супракс® Солютаб® (ЛСР-005995/10-250610)

Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б. В.» (Нидерланды) г. Москва, 109147. Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. 737-07-55 факс 737-07-53.

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Реклама

Для специалистов здравоохранения



лизом мочи, результатов посева мочи [41].

Течение пиелонефритического процесса протекает наиболее благоприятно в случае ранней диагностики, адекватной терапии и в отсутствие грубых пороков развития почек (мультикистоза, поликистоза, гидронефроза). Так, по нашим данным, на фоне профилактических и лечебных мероприятий длительная клинико-лабораторная ремиссия пиелонефритического процесса наблюдалась у 76,5% пациентов с инфекцией органов мочевой системы [4, 10]. Проведение УЗИ почек детям начиная с рождения позволяет рано диагностировать пиеложатасию, гипоплазию и начинающуюся гидронефротическую трансформацию почек. В дальнейшем выявленный по данным цистографии пузырно-мочеточниковый рефлюкс, на фоне которого развился пиелонефрит, подвергается лечению еще на первом году жизни.

Приведем план диспансерного наблюдения детей с инфекцией органов мочевой системы:

- ✓ Осмотры:
 - педиатр – 1 раз в 1–2 месяца;
 - нефролог – 1 раз в 3 месяца.
 - ✓ Анализы мочи: клинический – 1 раз в 1 месяц и при интеркуррентных заболеваниях.
 - ✓ Лечение вульвиты, уретрита и др.
 - ✓ Длительность наблюдения – 6 месяцев.
- Ниже указана примерная схема диспансерного наблюдения детей с пиелонефритом:
- ✓ Осмотры:
 - педиатр – 1 раз в месяц в течение первого года, далее – 1 раз в 3 месяца;
 - нефролог – 1 раз в 3 месяца в течение первого года, далее – 1 раз в 6 месяцев (при снижении почечных функций – 1 раз в 3 месяца);
 - окулист – 1 раз в 6 месяцев.
 - ✓ Анализы мочи:
 - клинический – 1 раз в 10–14 дней в течение первых 6 ме-

сяцев, затем – 1 раз в месяц и при интеркуррентных заболеваниях;

- посев мочи – 1 раз в 3–6 месяцев;
 - биохимическое исследование мочи – 1 раз в 6–12 месяцев.
 - ✓ Анализы крови:
 - клинический – 1 раз в 6 месяцев и при интеркуррентных инфекциях;
 - биохимический – 1 раз в год.
 - ✓ Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря – по показаниям от 1 раза в месяц до 1 раза в 3–6 месяцев.
 - ✓ Рентгеноурологическое обследование – по показаниям.
- Основные пути оздоровления: режим, диета, этапный метод лечения, при интеркуррентных заболеваниях – курс уросептиков 5–7 дней.
- Снятие с учета не ранее чем через 5 лет полной клинико-лабораторной ремиссии после обследования в нефрологическом стационаре. *

Литература

1. *Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е.* Детская нефрология. Л.: Медицина, 1989. 456 с.
2. *Клембовский А.И.* Диспластические основы развития нефропатий в детском возрасте // Педиатрия. 1989. № 1. С. 53–60.
3. *Маковецкая Г.А., Козлова Т.В.* К вопросу о болезнях почек у новорожденных и детей первых месяцев жизни // Нефрология и диализ. 2000. Т. 2. № 1–2. С. 51–54.
4. *Чугунова О.Л., Думова С.В.* Особенности заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста и их лечение // Фармакотерапия детских болезней. Руководство для врачей / под общей ред. А.Д. Царегородцева. М.: МИА, 2010. С. 724–734.
5. *Чугунова О.Л., Чумакова О.В.* Заболевания почек и мочевой системы. Глава 34 // Неонатология. Национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 553–582.
6. *Антонов А.Г., Бадюк Е.Е., Тилькиджи Ю.А.* Гомеостаз новорожденного. Л.: Медицина, 1984. 184 с.
7. *Длоуга Г., Кришечек И., Наточин Ю.В.* Онтогенез почки. Л.: Наука, 1981. 184 с.
8. *Barratt M., Avner E., Harmon W.* Pediatric Nephrology. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1999. 1412 p.
9. *Zorc J.J., Kiddoo D.A., Shaw K.N.* Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections // Clin. Microbiol. Rev. 2005. Vol. 18. № 2. P. 417–422.
10. *Чугунова О.Л.* Поражение органов мочевой системы в перинатальном и неонатальном периоде (новые технологии в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозе): автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2001.
11. *Winberg J.* Clinical pyelonephritis of infancy – an often overlooked renal disease // Turk. J. Pediatr. 1988. Vol. 30. № 1. P. 69–79.
12. *Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г.* Детская урология. Руководство. М.: Медицина, 1986. 496 с.
13. *Папаян А.В., Стяжкина И.С.* Неонатальная нефрология. Руководство. СПб.: Питер, 2002. 448 с.
14. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения (АРМИД) / под ред. Л.С. Страчунского, Н.А. Коровиной. М., 2002. 22 с.
15. *Вялкова А.А., Бухарин О.В., Гриценко В.А. и др.* Современные представления об этиологии микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей // Нефрология и диализ. 2001. Т. 3. № 4. С. 463–469.
16. *Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Гаврюшова Л.П.* Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей. М.: Медпрактика-М, 2002. 72 с.
17. *Campanella S., Kara T.* Urinary tract infection. Starship Children's Health Clinical Guideline. 2007. P. 1–6.
18. *Chon C.H., Lai F.C., Shortliffe L.M.* Pediatric urinary tract infections // Pediatr. Clin. North Am. 2001. Vol. 48. № 6. P. 1441–1459.
19. *Кириллов В.И.* Клинико-патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии пиелонефрита у детей раннего возраста // Педиатрия. 1990. № 2. С. 24–31.
20. *Серова Г.А., Паунова С.С.* Инфекция мочевой системы у детей (обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2007. Т. 9. № 1. С. 86–91.



21. Dressler G.R., Woolf A.S. Pax2 in development and renal disease // *Int. J. Dev. Biol.* 1999. Vol. 43. № 5. P. 463–468.
22. Niimura F., Kon V., Ichikawa I. The renin-angiotensin system in the development of the congenital anomalies of the kidney and urinary tract // *Curr. Opin. Pediatr.* 2006. Vol. 18. № 2. P. 161–166.
23. Ruiz-Ortega M., Esteban V., Suzuki Y. et al. Renal expression of angiotensin type 2 (AT2) receptors during kidney damage // *Kidney Int. Suppl.* 2003. № 86. P. S21–S26.
24. Ismaili K., Hall M., Piepsz A. et al. Primary vesicoureteral reflux detected in neonates with a history of fetal renal pelvis dilatation: a prospective clinical and imaging study // *J. Pediatr.* 2006. Vol. 148. № 2. P. 222–227.
25. Sillén U. Vesicoureteral reflux in infants // *Pediatr. Nephrol.* 1999. Vol. 13. № 4. P. 355–361.
26. Van Dyck M., Sidler S., Proesmans W. Chronic renal failure in infants: effect of strict conservative treatment on growth // *Eur. J. Pediatr.* 1998. Vol. 157. № 9. P. 759–762.
27. Warady B.A., Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective // *Pediatr. Nephrol.* 2007. Vol. 22. № 12. P. 1999–2009.
28. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection // *Pediatrics.* 1999. Vol. 103. № 4. Pt 1. P. 843–852.
29. Таболин В.А., Кучинский И.Н. Современное состояние вопроса о перинатальной и неонатальной патологии почек // *Труды II МОЛГМИ.* 1980. Т. CLVi. Сер. Педиатрия. Вып. 31. С. 9–19.
30. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Urinary Tract Infection in Children: Diagnosis, Treatment and Long-term Management. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London: RCOG Press, 2007 Aug. 137 p.
31. Wan J., Skoog S.J., Hulbert W.C. et al. Section on Urology response to new Guidelines for the diagnosis and management of UTI // *Pediatrics.* 2012. Vol. 129. № 4. P. e1051–e1053.
32. Ольхова Е.Б., Копылова Е.М., Пачес О.А., Никитина С.Ю. Ультразвуковое исследование почек при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей // *Эхография.* 2001. № 2. С. 201–211.
33. Tsai J.D., Huang F.Y., Tsai T.C. Asymptomatic vesicoureteral reflux detected by neonatal ultrasonographic screening // *Pediatr. Nephrol.* 1998. Vol. 12. № 3. P. 206–209.
34. La Scola C., De Mutiis C., Hewitt I.K. et al. Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation // *Pediatrics.* 2013. Vol. 131. № 3. P. e665–e671.
35. Hoberman A., Charron M., Hickey R.W. et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. № 3. P. 195–202.
36. Vernon S.J., Coulthard M.G., Lambert H.J. et al. New renal scarring in children who at age 3 and 4 years had had normal scans with dimercaptosuccinic acid: follow up study // *BMJ.* 1997. Vol. 315. № 7113. P. 905–908.
37. Prat C., Domínguez J., Rodrigo C. et al. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2003. Vol. 22. № 5. P. 438–442.
38. Saadeh S.A., Mattoo T.K. Managing urinary tract infections // *Pediatr. Nephrol.* 2011. Vol. 26. № 11. P. 1967–1976.
39. Garin E.H., Olavarria E., Garcia Nieto V. et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study // *Pediatrics.* 2006. Vol. 117. № 3. P. 626–632.
40. Elmore J.M., Scherz H.C., Kirsch A.J. Dextranomer/hyaluronic acid for vesicoureteral reflux: success rates after initial treatment failure // *J. Urol.* 2006. Vol. 175. № 2. P. 712–715.
41. Самсыгина Г.А., Корнюшин М.А., Чечкова О.Б. Эволюция возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний новорожденных // *Педиатрия.* 1997. № 3. С. 10–14.

Current overview of the urinary system infection in newborns and infants

O.L. Chugunova, M.V. Shumikhina, S.V. Dumova

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov' of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Contact person: Olga Leonidovna Chugunova, ol_chugunova@mail.ru

In infants, many diseases, especially urinary system diseases, are characterized by atypical course due to morphological and functional immaturity of organs and systems. In newborns, rapid progression of inflammatory process is common resulting in tissues necrosis and sclerosis in kidneys and other organs. Nevertheless, in case of timely diagnosis and treatment, high tissues plasticity of newborns promotes complete recovery of lesions unless they are genetically based. In children aged from 2 months to 2 years with fever, urinary system infection should be always kept in mind (frequency about 5%) owing to the higher risk of kidney tissues involvement compared to older children. Antimicrobial therapy may be initiated immediately or after the urine culture results are ready. For the diagnosis, appropriate urine collection and culture are essential; clinical urinalysis is used for screening only. Diagnostic imaging is recommended in all children with urinary system infection. Indications for long-term antimicrobial prophylaxis in children with history of pyelonephritis but without changes in cystography and renal scintigraphy are disputable.

Key words: newborns, infants, urinary system infection, diagnosis, treatment, prevention, antimicrobial therapy



Эффективность симптоматической терапии при острой диарее у детей

С.В. Халиуллина, В.А. Анохин

Адрес для переписки: Владимир Алексеевич Анохин, anokhin56@mail.ru

В статье обсуждаются вопросы эффективности диетотерапии и симптоматической терапии (адсорбенты, антисекреторные, противорвотные и противодиарейные средства) при острых инфекционных диареях у детей с позиции медицины, основанной на доказательствах. Показано, что симптоматическая терапия при острых кишечных инфекциях все шире используется в качестве дополнения к регидратационной и антимикробной терапии, так как способствует купированию симптомов, беспокоящих больного и доставляющих ему дискомфорт, улучшению самочувствия и быстрому восстановлению. Важной составляющей комплекса терапевтических мероприятий при осмотическом типе диареи у детей является диетотерапия, способствующая более быстрому купированию диарейного синдрома и коррекции нарушенных процессов пищеварения.

Ключевые слова: острая инфекционная диарея, острые кишечные инфекции, диета, антиэметики, антисекреторные препараты, адсорбенты, соли цинка

Введение

Острая диарея – одно из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, представляющих собой серьезную медико-социальную проблему, изучению и решению которой уделяется много внимания. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и ЮНИСЕФ (United Nations International Children's Emergency Fund – Детский фонд Организации объединенных наций) [1], ежегодно в мире регистрируется около 2 млрд эпизодов острой диареи. Достаточно сказать, что каждые сутки в мире от этого заболевания погибает более 18 тысяч человек. Почти 78% из этих случаев смерти приходится на развивающиеся

страны [2]. По данным Роспотребнадзора, в Российской Федерации в 2012 г. заболеваемость острыми кишечными инфекциями (ОКИ) составила 528 на 100 тысяч населения; для сравнения: базовая частота гриппа и острых респираторных вирусных инфекций составляет 669 случаев на 100 тысяч населения [3].

Постоянно расширяющиеся возможности микробиологической лабораторной диагностики позволяют врачу использовать в своей работе множество разнообразных методов этиологической расшифровки ОКИ: начиная со стандартного бактериологического исследования и заканчивая достаточно сложными методами молекулярно-

генетического определения микроорганизмов. Естественно, что все это существенно увеличивает затраты на диагностику и лечение каждого больного. Ежегодно в США прямые затраты на диагностику и лечение острой инфекционной диареи у детей составляют примерно 250 млн долларов [4]. В России на стандартного пациента со среднетяжелой формой ОКИ в условиях стационара государство тратит около 8,5 тысяч рублей, причем на лабораторную диагностику приходится около 2/3 этой суммы, то есть в среднем 5,2 тысячи рублей. Большинство ОКИ – самокупирующиеся заболевания, завершающиеся чаще всего самостоятельно в течение 7–10 дней. Тем не менее для лечения острой инфекционной диареи существует огромное число препаратов, биологически активных добавок и терапевтических методик. Нужно признать, что терапевтическая значимость многих препаратов по меньшей мере сомнительна. Однако динамичность и яркость клинических проявлений, очевидный дискомфорт и те неудобства, которые доставляет инфекционная диарея, подталкивают пациента и его лечащего врача к активным действиям и попыткам купировать заболевание с первых часов его возникновения. Это неизбежно повышает стоимость лечения и ставит ОКИ в разряд наиболее затратных острых заболеваний человека.

Диетотерапия

В комплексе терапевтических мероприятий при ОКИ диетотерапия



занимает важное место. Мнение о необходимости серьезных ограничений пищевого рациона настолько устоялось, что как будто бы не требует специального обсуждения. Совершенно очевидно, что при ОКИ поражена слизистая оболочка кишечника, нарушены процессы пищеварения, изменен пассаж пищевого комка по кишке и пр. Именно поэтому в питании больного ребенка преобладают подвергшиеся термической и механической обработке молочные продукты с растительными компонентами, каши, слизистые супы, мясные блюда, приготовленные из фарша, и т.п. Однако принципиально повлиять на выраженность и продолжительность дисфункции кишечника с помощью диетотерапии можно лишь при осмотической диарее, то есть диарее, связанной с ферментативными расстройствами в кишечнике (мальабсорбцией). Наши исследования показали, что феномен так называемой дисахаридазной (лактазной) недостаточности неспецифичен и примерно с равной частотой наблюдается при ОКИ самой разной этиологии [5, 6]. Это подчеркивает целесообразность ограничений в питании на период острых проявлений любой кишечной инфекции. В данном случае речь идет о средне-тяжелых и тяжелых формах болезни, при которых патоморфологические изменения в кишечнике достаточно выражены, а проблема лактазной недостаточности имеет клиническую значимость [5].

По определению ВОЗ (2006) [7] и Всемирной организации гастроэнтерологов (World Gastroenterology Organisation, WGO) (2012) [1], клиническая картина лактазной недостаточности характеризуется увеличением объема фекалий, что способствует сохранению или даже нарастанию обезвоживания. Исходя из нашего опыта, назначение низколактозной диеты особенно эффективно у пациентов именно с затяжным течением ОКИ, когда купирование диарейного синдрома не укладывается в обычные сроки: длительно сохраняются жидкий стул, связанные с ним признаки обезвоживания, боли в животе

и пр. [5, 6]. Как показывают наблюдения, в этих случаях пациентам целесообразно назначать специализированные молочные смеси с низким содержанием молочного сахара. Наиболее предпочтительны в комплексе диетического питания детские смеси компании “Nestle” NAN® безлактозный и Nestogen® низколактозный. Эффект диетического лечения дополняется входящим в состав этих продуктов цинком, дефицит которого, как известно, – одна из главных причин затяжной диареи у детей. Анализ оценочной эффективности продуктов низко- и безлактозных смесей в комплексе лечения инфекционной диареи у детей первого года жизни подтвердил правильность принятой в настоящее время тактики ведения больных [6].

И еще один значимый аспект, на который считаем нужным обратить внимание. С участием дисахаридазной недостаточности формируется не только диарея, но и второй, не менее важный симптом болезни – боль в животе, или кишечная колика. И в данном случае грамотный терапевтический подход будет заключаться именно в коррекции пищевого режима ребенка. В таких ситуациях сухая молочная смесь NAN® Комфорт со сниженным содержанием лактозы может, на наш взгляд, считаться продуктом выбора в питании ребенка. Пробиотический компонент, входящий в состав смеси, способствует купированию абдоминального синдрома у больного.

Медикаментозная терапия

Одной из основ лечения ОКИ у детей в России является так называемая базовая симптоматическая терапия, которая обычно включает применение адсорбентов, ферментов, противорвотных и противодиарейных средств. Между тем данные отечественных исследований, посвященных оценке симптоматической терапии при острых инфекционных диареях и выполненных согласно принципам медицины, основанной на доказательствах, практически отсутствуют. При этом ВОЗ в своих рекомендациях по лечению диареи [7] призывает

не использовать препараты этой категории у детей. Более того, эксперты ВОЗ подчеркивают, что некоторые из этих препаратов могут быть опасны для здоровья ребенка. WGO также не рекомендует пользоваться данными лекарственными средствами в педиатрической практике [1, 8]. Попытаемся разобраться в сложившейся ситуации, опираясь на зарубежные публикации, в которых приводятся результаты исследования препаратов для лечения острых гастроэнтеритов как инфекционной, так и неинфекционной этиологии.

Противорвотные средства

Ранее в качестве противорвотных средств широко применялись препараты из группы нейролептиков прохлорперазин и хлорпромазин [7]. Неизбежность в данном случае побочного, а по сути – прямого психотропного действия этих препаратов сводит на нет их положительный противорвотный эффект. Выраженный антипсихотический эффект затрудняет использование необходимой оральной регидратационной терапии и оценку реального состояния больного ребенка [1, 7]. Сегодня широкое распространение за рубежом в качестве антиэметика у детей получил сравнительно новый в педиатрической практике препарат – ондансетрон гидрохлорид. Исследования эффективности данного препарата показали, что его пероральное применение уменьшает выраженность синдрома рвоты (относительный риск (ОР) составил 1,34; NNT (number needed to treat – число больных, которых необходимо лечить) 5; 95% доверительный интервал (ДИ) 3–7). При этом на фоне терапии ондансетрона гидрохлоридом сокращается число нуждающихся во внутривенной регидратации (ОР = 0,41; NNT 5; 95% ДИ 4–8), частота экстренных госпитализаций (ОР = 0,40; NNT 17; 95% ДИ 10–100) [4, 9–12]. Однако эксперты указывают на возможные (и, по-видимому, неизбежные) систематические ошибки в описаниях клинических эффектов препаратов, обусловленные тем, что исследования финансирова-

медикаментозная



лись фирмами-производителями, критерии включения пациентов в исследование не охватывали все возрастные группы, дети с тяжелыми формами заболевания в исследовании вовсе не включались, а данных по стационарному лечению было недостаточно [4, 11, 13]. Кроме того, уровень доказательности рекомендаций по применению ондансетрона гидрохлорида (однократно, внутривенно в дозе 32 мг) оказался сравнительно невысоким из-за возможных серьезных рисков воздействия препарата на сердечно-сосудистую систему (в частности, удлинение интервала Q – T на электрокардиограмме) [4, 13]. К. Al-Ansari и соавт. опубликовали данные двойного слепого рандомизированного исследования [14], в котором сравнивалась эффективность ондансетрона гидрохлорида и метоклопрамида у 167 детей с острым гастроэнтеритом. Рвота купировалась у 68 (81%) из 84 пациентов, получавших ондансетрона гидрохлорид, и у 60 (72%) из 83 детей, принимавших метоклопрамид ($p = 0,14$). Среднее время до полного прекращения рвоты составило 39 минут (стандартное отклонение (СО) 111) в группе больных, получавших ондансетрон, и 61 минуту (СО 110) при использовании препарата сравнения ($p = 0,2$). Средняя продолжительность госпитализации была примерно равной: 550 (СО 427) и 575 минут (СО 449) соответственно ($p = 0,71$). Никаких неблагоприятных реакций в сравниваемых группах не выявлено. Авторы делают вывод о том, что эффективность сравниваемых препаратов при лечении острых гастроэнтеритов у детей статистически значимо не различается. Сходные данные получены и в других исследованиях [10, 15–17], которые, к сожалению, имеют высокий риск упомянутых выше систематических ошибок [11]. В России исследования по оценке сравнительной эффективности противорвотных препаратов при острых диарейных заболеваниях у детей не проводились. В Стандарте специализированной медицинской помощи детям при острых

кишечных инфекциях и пищевых отравлениях средней степени тяжести рекомендованы к применению два противорвотных препарата: метоклопрамид и домперидон [18]. Сравнение этих двух препаратов показывает большую эффективность домперидона. Кроме того, домперидон не проникает через гематоэнцефалический барьер и практически не воздействует на психику и двигательную активность пациента, что важно при лечении больного с ОКИ (0,5–1,8% против 15–30% у метоклопрамида) [19–20].

Средства, тормозящие перистальтику кишечника

Доказана и многократно подтверждена эффективность лоперамида гидрохлорида при острых диареях у взрослых, особенно при нетяжелых формах диареи путешественников [1, 7, 21]. Это хорошо известный факт. Однако данный препарат противопоказан при инвазивных диареях, то есть при развитии клинических проявлений гемоколита, выраженном абдоминальном синдроме, высокой лихорадке [1, 8]. Лоперамида гидрохлорид нельзя использовать и при ОКИ, обусловленных продуцирующими шигатоксины *Escherichia coli* O157 [22]. В исследованиях было показано, что противодиарейные средства не предотвращают обезвоживания, не улучшают статус питания и в то же время могут увеличить длительность выделения микробовозбудителя [7].

В соответствии со шкалой GRADE (Grading of recommendations assessment, development and evaluation – Система классификации и оценки качества рекомендаций) было отобрано 20 систематических обзоров и рандомизированных клинических исследований (РКИ) [23], в которых оценивалась эффективность назначаемой терапии при гастроэнтеритах у детей. В шести РКИ ($n = 976$) было показано, что лоперамид способствует уменьшению выраженности диареи у детей в первые 48 часов после начала лечения (среднее снижение продолжительности – 0,8 дня, 95% ДИ 0,7–0,9). Однако после приме-

нения модели случайных эффектов в метаанализе РКИ разница в продолжительности диареи оказалась незначительной (в среднем –0,67 дня, 95% ДИ –1,35–0,1). Результаты исследования показали, что лечение лоперамидом было связано со значимым увеличением доли детей с неблагоприятными явлениями: 12 РКИ, 1691 ребенок; 94 (10%) из 927 больных, получавших лоперамид, против 16 (2%) из 764 группы плацебо; 95% ДИ 6,4–10,9% [23, 24]. В группе исследования чаще, чем в контрольной, регистрировались жалобы на вздутие живота и сонливость (21 (2%) из 927 и 4 (0,5%) из 764 больных соответственно; 95% ДИ 0,6–3,1%). При этом не обнаружено статистически значимых различий по числу серьезных побочных эффектов лечения (например, по частоте развития непроходимости кишечника, нарушениям сознания или смертельным исходам). Серьезные побочные эффекты наблюдали у детей в возрасте до 3 лет. Один больной брюшным тифом, принимавший лоперамид, погиб [23, 25]. Подчеркнем: ВОЗ и ЮНИСЕФ занимают жесткую позицию в отношении препаратов, тормозящих перистальтику кишечника: их нельзя назначать при лечении детей с диареей [7].

Антисекреторные препараты

Сегодня на фармацевтическом рынке представлен сравнительно новый антисекреторный препарат рацекадотрил – ингибитор энкефалиназы с антисекреторной активностью [1]. В настоящее время он лицензирован во многих странах. Положительной особенностью этого препарата является то, что он, не действуя на моторику кишки, активно подавляет кишечную секрецию [26, 27]. В исследованиях было показано, что у детей с тяжелой водянистой диареей добавление рацекадотрила к стандартной регидратационной терапии приводит к уменьшению объема стула, продолжительности диареи и количества потребляемых регидратационных растворов [28–30]. Опубликован метаанализ 9 РКИ по оценке эффективности раце-



кадотрила у пациентов с острыми гастроэнтеритами (общее число пациентов составило 1384) [31]. Доля выздоровевших была больше в группе больных, принимавших рацекадотрил, чем в группе плацебо ($OR = 2,04$; 95% ДИ 1,85–2,32; $p < 0,001$). Для стационарных исследований соотношение среднего объема стула (исследуемая группа/плацебо) составляло 0,59 (95% ДИ 0,51–0,74; $p < 0,001$), для амбулаторных исследований – 0,63 (95% ДИ 0,51–0,74; $p < 0,001$). Авторы делают вывод о том, что назначение рацекадотрила в дополнение к растворам для пероральной регидратации дает клинически значимое преимущество, а именно снижает длительность и выраженность диареи, причем независимо от исходных условий, таких как выраженность обезвоживания, этиология ОКИ, возраст больного и условия лечения (стационарного или амбулаторного) [31].

Британские ученые T. Rautenberg и соавт. [32] показали экономическую выгоду от назначения рацекадотрила в качестве адъювантной терапии (по сравнению с монотерапией пероральными регидратационными растворами) детям с острой диареей.

Опубликованы данные о сравнительной эффективности рацекадотрила и лоперамида у пожилых людей с гастроэнтеритом, живущих в домах престарелых (двойное слепое рандомизированное исследование) [33]. Было показано, что нормализация стула произошла в течение 36 ± 4 часа после начала приема рацекадотрила и через 63 ± 6 часов от начала лечения лоперамидом ($p < 0,01$). Короче была и медиана времени купирования абдоминального синдрома: 14 часов для рацекадотрила и 28 часов для лоперамида ($p < 0,01$). Побочные эффекты (тошноту и запоры) выявили у 12% пациентов, принимавших рацекадотрил, и у 60% пациентов в группе сравнения. Фармакоэкономический анализ, проведенный в рамках исследования, показал, что лечение гастроэнтеритов рацекадотрилом более рентабельно, чем лоперамидом ($p < 0,01$) [33]. Однако широкому

применению препарата препятствует сравнительно высокая цена. Еще один препарат из группы антисекреторных – висмута субсалицилат. При острых гастроэнтеритах он уменьшает частоту и объем стула у детей и взрослых, облегчает тошноту и боль в животе [1, 7, 34]. В научной литературе много публикаций, подтверждающих эффективность висмута субсалицилата при диарее путешественников [35]. Было также показано, что доза, необходимая для достижения терапевтического и профилактического эффекта (в целом достаточно высокая), может приводить к появлению шума в ушах и черному окрашиванию языка и стула [35, 36]. Опубликованы данные двух РКИ ($n = 422$) по изучению эффективности висмута субсалицилата у взрослых с острым гастроэнтеритом [36], согласно которым препарат демонстрирует более высокую эффективность, чем плацебо, но уступает лоперамиду [36–38]. В одном РКИ сообщается об основных побочных реакциях, развившихся на фоне терапии висмута субсалицилатом: черный язык (у 22% пациентов в исследуемой группе и у 4% в группе плацебо) и черный стул (у 69 и 11% пациентов соответственно) [39]. Этот препарат применяется и в педиатрической практике. Н. Chowdhury и соавт. [40] провели контролируемое рандомизированное двойное слепое исследование с целью изучения эффективности висмута субсалицилата при острой диарее у детей в возрасте 4–36 месяцев. По результатам исследования авторы сделали вывод о низкой эффективности этого препарата при острых гастроэнтеритах у детей. Практически все исследователи отмечают неудобство применения препарата (больному необходимо часто принимать большой объем лекарственного средства, в частности, при использовании жидкой формы), что серьезно затрудняет лечение висмута субсалицилатом [37–40]. В России это направление лечения ОКИ развито мало.

Адсорбенты

При лечении острых диарейных заболеваний адсорбенты получи-

ли широкое распространение [41], предположительно, благодаря широко разрекламированной способности связывать бактериальные токсины и обеспечивать защиту слизистой оболочки кишечника [7]. Тем не менее доказательства эффективности этой группы препаратов при острой диарее отсутствуют [1, 7, 8]. Очевидно, что представление о высокоселективном поглощении бактериальных токсинов в кишечнике этими неспецифическими адсорбентами механистическое и поэтому по меньшей мере наивное. Дезинтоксикация – достаточно сложный в патофизиологическом отношении процесс. Трудности контроля эффективности препаратов именно в этой части существенно ограничивают число исследований, результаты которых позволили бы адекватно определить место этих в целом перспективных препаратов в комплексе лечения ОКИ. В российский Стандарт специализированной медицинской помощи детям при острых кишечных инфекциях и пищевых отравлениях средней степени тяжести [18] включены два энтеросорбента: лигнин гидролизный и смектит диоктаэдрический.

Терапия солями цинка

Цинкдефицитные состояния широко распространены среди детей в развивающихся странах [1, 7, 8, 42]. Терапия цинком (20 мг/сут до исчезновения симптомов диареи) уменьшает длительность и тяжесть эпизодов диареи у детей. В опубликованном в 2012 г. исследовании представлены результаты метаанализа 24 испытаний ($n = 9128$) эффективности терапии цинком у детей с острой диареей [43]. Показано сокращение продолжительности диареи у детей старше 6 месяцев в среднем на 10 часов (среднее различие -10,44 часа, 95% ДИ -21,13–0,25; в исследовании участвовал 2091 ребенок, проведено 5 испытаний с низким уровнем доказательности). Констатируется сокращение количества пациентов с продолжительностью диареи до седьмого дня ($OR = 0,73$, 95% ДИ 0,61–0,88; обследовано

медиа



3865 детей, проведено 6 испытаний со средним уровнем доказательности). У детей с признаками умеренного недоедания эффект был более выражен: длительность диареи сокращалась уже на 27 часов (среднее различие -26,98 часов, 95% ДИ -14,62--39,34; обследовано 336 детей, проведено 3 испытания с высоким уровнем доказательности). Авторы делают вывод о необходимости назначения солей цинка при лечении инфекционных диарей у детей с 6 месяцев в странах с высокой распространенностью цинкдефицитных состояний. В 2013 г. М. Pieścik-Lech и соавт. [44] опубликовали большой обзор, посвященный лечению острых гастроэнтеритов у детей и использованию препаратов цинка в составе детского питания.

Заключение

Представление о симптоматической терапии как о чем-то сугубо дополнительном и непринципиальном сегодня уходит в прошлое. Такие критерии адекватности проводимого лечения, как улучшение самочувствия пациента, повышение качества его жизни, купирование симптомов, беспокоящих больного и доставляющих ему дискомфорт, быстрое восстановление и т.п., стали обязательными для всех современных комплексов терапевтических мероприятий. Более того, именно указанные симптомы в отсутствие лечения или при его неэффективности могут привести к развитию патологического состояния, напрямую угрожающего жизни пациента. Два базовых направления в терапии острой

инфекционной диарее – регидратация и антимикробная терапия (используется только при лечении отдельных ОКИ) – активно дополняются комплексом лекарственных препаратов, ориентированных на купирование отдельных симптомов болезни. Сюда же с полным основанием можно отнести и диетотерапию, которая эффективно купирует осмотический тип диареи и способствует коррекции нарушенных процессов пищеварения. Все вышеперечисленные терапевтические мероприятия способны оказывать эффект при самых разных по происхождению ОКИ. Именно универсальный характер названных терапевтических вмешательств делает их незаменимыми в практической деятельности врача-педиатра. *

Литература

1. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. WGO, February 2012 // <http://www.worldgastroenterology.org>.
2. Child mortality: By cause Diarrhoeal diseases. WHO. Global Health Observatory Data Repository. 2010 // <http://apps.who.int/gho/data/view.main.gbdc-CH3?lang=en>
3. Ситуация по гриппу в России и мире // http://www.influenza.spb.ru/system/epidemiological_situation/situation_on_a_flu/
4. Evidence-based care guideline for prevention and management of acute gastroenteritis (AGE) in children aged 2 months to 18 years // <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=35123&search=acute+diarrhea+and+acute+diarrhea>
5. Халиуллина С.В., Анохин В.А., Гутор И.А. и др. Вторичная лактазная недостаточность в клинике ротавирусных кишечных инфекций у детей // Практическая медицина. 2010. № 6. С. 110–113.
6. Халиуллина С.В., Анохин В.А., Николаева И.В., Урманчеева Ю.Р. Дисахаридазная недостаточность и острые кишечные инфекции у детей // Практическая медицина. 2012. № 7. С. 126–130.
7. Лечение диареи: учебное пособие для врачей и других категорий медработников старшего звена. ВОЗ, 2006.
8. WGO practice guideline: acute diarrhea. Munich, Germany: WGO, 2008 Mar. 28 p.
9. Fedorowicz Z., Jagannath V.A., Carter B. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. CD005506.
10. Levine D.A. Oral ondansetron decreases vomiting, as well as the need for intravenous fluids and hospital admission, in children with acute gastroenteritis // Evid. Based Med. 2012. Vol. 17. № 4. P. 112–113.
11. Carter B., Fedorowicz Z. Antiemetic treatment for acute gastroenteritis in children: an updated Cochrane systematic review with meta-analysis and mixed treatment comparison in a Bayesian framework // BMJ Open. 2012. Vol. 2. № 4. pii: e000622.
12. Freedman S.B., Adler M., Seshadri R., Powell E.C. Oral ondansetron for gastroenteritis in a pediatric emergency department // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 16. P. 1698–1705.
13. Bruzzese E., Lo Vecchio A., Guarino A. Hospital management of children with acute gastroenteritis // Curr. Opin. Gastroenterol. 2013. Vol. 29. № 1. P. 23–30.
14. Al-Ansari K., Alomary S., Abdulateef H. et al. Metoclopramide versus ondansetron for the treatment of vomiting in children with acute gastroenteritis // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2011. Vol. 53. № 2. P. 156–160.
15. Alhashimi D., Alhashimi H., Fedorowicz Z. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. CD005506.
16. Alhashimi D., Alhashimi H., Fedorowicz Z. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. CD005506.
17. Alhashimi D., Alhashimi H., Fedorowicz Z. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. CD005506.
18. Стандарт специализированной медицинской помощи детям при острых кишечных инфекциях и пищевых отравлениях средней степени тяжести // <http://medspecial.ru/forum/forum88/topic1682/>
19. Запруднов А.М. Моторно-эвакуаторные нарушения пищеварительного тракта и применение прокинетики в детском возрасте // Consilium medicum. Педиатрия. 2006. № 2. С. 73–77.
20. Багненко С.Ф., Назаров Е.В., Кабанов М.Ю. Методы фармакологической коррекции двигательного-эвакуаторных нарушений желудка и двенадцатиперстной



XII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ»

22–24 октября 2013 года

Организаторы конгресса:

- МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
- МОСКОВСКИЙ НИИ ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ
- РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА
- РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
- НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН
- НИ ДЕТСКИЙ ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. Г.И. ТУРНЕРА
- ВСЕРОССИЙСКИЙ ЦЕНТР МЕДИЦИНЫ КАТАСТРОФ «ЗАЩИТА»
- НИИ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА
- РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
- РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ
- ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
- НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
- ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
- СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ
- РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ

Включенные мероприятия:

Сателлитные конгрессы:

- VIII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ
- VI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ДЕТСКОЙ ЭПИЛЕПТОЛОГИИ
- МЕЖДУНАРОДНАЯ ШКОЛА по детской нефрологии под эгидой IPNA и ESPN

Всероссийские конференции:

- XI НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «Актуальные вопросы хирургии, травматологии и ортопедии детского возраста»
- V НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «Генетическое здоровье детей и современные возможности диагностики и лечения наследственных заболеваний детского возраста»
- II ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ по детской гастроэнтерологии и нутрициологии
- IV ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы»
- IX НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ЛОР-патология в практике врача-педиатра»
- IX НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «Стоматологическое здоровье ребенка»
- КОНФЕРЕНЦИЯ и ПОСТЕРНАЯ СЕССИЯ молодых ученых в области педиатрии, детской хирургии и стоматологии
- XII ВСЕРОССИЙСКАЯ ВЫСТАВКА «Современные диагностические, лекарственные и нутрициологические технологии в педиатрии и детской хирургии»

Информация о конгрессе, регистрация и прием тезисов – на сайте конгресса www.congress2013.pedklin.ru

Адрес оргкомитета:

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

Контактные телефоны:

тел./факс: (495) 484-58-02 (секретариат оргкомитета);
тел.: +7 (499) 487-05-69; факс: (495) 484-58-02; моб.: +7 (926) 525-16-83.
E-mail: congress@pedklin.ru

г. Москва, проспект Мира, д. 150 (Гостиничный комплекс «Космос»)

Вход для всех желающих свободный



- кишки // РМЖ. Болезни органов пищеварения. 2004. № 1. С. 19–23.
21. DuPont H.L. Systematic review: the epidemiology and clinical features of travellers' diarrhoea // Aliment. Pharmacol. Ther. 2009. Vol. 30. № 3. P. 187–196.
 22. Nelson J.M., Griffin P.M., Jones T.F. et al. Antimicrobial and antimotility agent use in persons with shiga toxin-producing Escherichia coli O157 infection in FoodNet Sites // Clin. Infect. Dis. 2011. Vol. 52. № 9. P. 1130–1132.
 23. Dalby-Payne J.R., Elliott E.J. Gastroenteritis in children // Clin. Evid. (Online). 2009. pii: 0314.
 24. Li S.T., Grossman D.C., Cummings P. Loperamide therapy for acute diarrhea in children: Systematic review and meta-analysis // PLoS Med. 2007. doi:10.1371/journal.pmed.0040098.sd001.
 25. Vesikari T., Matson D.O., Dennehy P. et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine // N. Eng. J. Med. 2006. Vol. 354. № 1. P. 23–33.
 26. Руденко Н.Н., Томаш О.В. Острая диарея с точки зрения терапевта // Новости медицины и фармации. 2011. № 358 (Гастроэнтерология).
 27. Eberlin M., Mück T., Michel M.C. A comprehensive review of the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical effects of the neutral endopeptidase inhibitor racecadotril // Front Pharmacol. 2012. Vol. 3. P. 93.
 28. Salazar-Lindo E., Santisteban-Ponce J., Chea-Woo E., Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 343. № 7. P. 463–467.
 29. Faure C. Role of anti-diarrhoeal drugs as adjunctive therapies for acute diarrhoea in children // Int. J. Pediatr. 2013. P. 612403.
 30. Tormo R., Polanco I., Salazar-Lindo E., Goulet O. Acute infectious diarrhea in children: new insights in antisecretory treatment with racecadotril // Acta Paediatr. 2008. Vol. 97. № 8. P. 1008–1015.
 31. Leheret P., Chéron G., Calatayud G.A. et al. Racecadotril for childhood gastroenteritis: an individual patient data meta-analysis // Dig. Liver Dis. 2011. Vol. 43. № 9. P. 707–713.
 32. Rautenberg T.A., Zerwes U., Foerster D., Aultman R. Evaluating the cost utility of racecadotril for the treatment of acute watery diarrhea in children: the RAWD model // Clinicoecon Outcomes Res. 2012. Vol. 2012. № 4. P. 109–116.
 33. Gallelli L., Colosimo M., Tolotta G.A. et al. Prospective randomized double-blind trial of racecadotril compared with loperamide in elderly people with gastroenteritis living in nursing homes // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2010. Vol. 66. № 2. P. 137–144.
 34. Guarino A., Bruzzese E. Which place for bismuth subsalicylate in the treatment of enteric infections? // Acta Paediatr. 2001. Vol. 90. № 6. P. 601–614.
 35. Connor B.A., Landzberg B.R. Prevention and treatment of acute traveler's diarrhea // Infect. Med. 2004. Vol. 21. № 1. P. 18–19.
 36. Gottlieb T., Heather C.S. Diarrhoea in adults (acute) // Clin. Evid (Online). 2011. Vol. 2011. pii: 0901.
 37. Johnson P.C., Ericsson C.D., DuPont H.L. et al. Comparison of loperamide with bismuth subsalicylate for the treatment of acute travelers' diarrhea // JAMA. 1986. Vol. 255. № 6. P. 757–760.
 38. DuPont H.L., Flores Sanchez J., Ericsson C.D. et al. Comparative efficacy of loperamide hydrochloride and bismuth subsalicylate in the management of acute diarrhea // Am. J. Med. 1990. Vol. 88. P. 15S–19S.
 39. Steffen R., Mathewson J.J., Ericsson C.D. et al. Travelers' diarrhea in West Africa and Mexico: fecal transport systems and liquid bismuth subsalicylate for self-therapy // J. Infect. Dis. 1988. Vol. 157. № 5. P. 1008–1013.
 40. Chowdhury H.R., Yunus M., Zaman K. et al. The efficacy of bismuth subsalicylate in the treatment of acute diarrhea and the prevention of persistent diarrhoea // Acta Paediatr. 2001. Vol. 90. № 6. P. 605–610.
 41. Uhlen S., Torsell F., Gottrand F. Treatment of acute diarrhea: prescription patterns by private practice pediatricians // Arch. Pediatr. 2004. Vol. 11. № 8. P. 903–907.
 42. Реализация новых рекомендаций по клиническому ведению диареи. Руководство для лиц, ответственных за принятие решений, и программных менеджеров. ВОЗ, 2006.
 43. Lazzerini M., Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. CD005436.
 44. Pieścik-Lech M., Shamir R., Guarino A., Szajewska H. Review article: the management of acute gastroenteritis in children // Aliment. Pharmacol. Ther. 2013. Vol. 37. № 3. P. 289–303.

Symptomatic therapy efficacy in acute diarrhea in children

S.V. Khaliullina, V.A. Anokhin

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Kazan State Medical University' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Vladimir Alekseyevich Anokhin, anokhin56@mail.ru

The article addresses efficacy of diet and symptomatic therapy (absorbing substances, antisecretory, antiemetic and anti-diarrheal drugs) in acute infective diarrhea from the position of evidence-based medicine. Currently, symptomatic treatment of diarrheal diseases is commonly used as add-on to rehydration and antimicrobial therapy; symptomatic agents improve symptoms and general well-being, decrease discomfort and promote recovery of the patients. In children with osmotic diarrhea, dietary measures result in faster improvement of diarrheal symptoms and correction of digestive disorders.

Key words: acute infective diarrhea, diarrheal diseases, diet, antiemetics, antisecretory drugs, absorbing substances, zinc salts

Всероссийское общество неврологов
Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений
Российская медицинская академия последипломного образования
Московское общество неврологов



25 октября 2013 г.

Научно-практическая конференция

35 лет

Центру экстрапирамидных
заболеваний

Экстрапирамидные расстройства: вчера, сегодня, завтра

Председатели конференции:

Гусев Евгений Иванович - академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук, председатель Всероссийского общества неврологов, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии РГМУ им. Н.И. Пирогова. Мошетова Лариса Константиновна - академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук, ректор Российской медицинской академии последипломного образования

Председатель оргкомитета:

Левин Олег Семенович - профессор, д.м.н., заведующий кафедрой неврологии ГОУ ДПО РМАПО МЗ РФ

Лекторы и докладчики:

академик РАМН Е.И. Гусев, академик РАМН Н.Н. Яхно, профессор В.Л. Голубев, профессор В.Н. Шток, профессор С.Н. Иллариошкин, профессор А.Б. Гехт, профессор О.С. Левин, специалисты из Украины, Белоруссии, Чехии, Сербии, Германии

Место проведения:

конференц-зал ГKB им. С.П. Боткина (корпус 22), Адрес: Боткинский 2-й пр., 5 (ст. метро Динамо).

Регистрация и более подробная информация

на сайте www.eesmedical.ru, по эл. почте: info@eesmedical.ru
или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29.

Начало конференции в 8.30. Участие бесплатное

ECC Medical
Educational Event Coordinator



Эффективность комбинаций вальпроата с леветирацетамом, топираматом или ламотриджином у детей с резистентной фокальной эпилепсией – открытое наблюдательное исследование

Е.Д. Белоусова, И.В. Шулякова, А.Ю. Ермаков

Адрес для переписки: Елена Дмитриевна Белоусова, ebelousova@inbox.ru

В настоящее время отсутствуют общепринятые международные рекомендации по выбору оптимальной комбинации противоэпилептических препаратов для лечения детей с резистентной симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсией. Целью нашего исследования являлась оценка эффективности и переносимости комбинаций «новых» противоэпилептических препаратов (леветирацетам, топирамат, ламотриджин) с вальпроевой кислотой (в качестве базисного препарата) в лечении резистентных фокальных эпилептических приступов у детей. Исследование носило открытый, проспективный, наблюдательный характер и было максимально приближено к реальной клинической практике. Длительность его составляла 12 месяцев. В исследование были включены 248 детей и подростков в возрасте до 18 лет (1–18 лет) с резистентной симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсией. Пациенты получали терапию двумя препаратами – вальпроевой кислотой в качестве основного антиэпилептического препарата и леветирацетамом, или топираматом, или ламотриджином в качестве дополнительного препарата. Основным критерием оценки эффективности являлась частота ремиссии через 6 месяцев; дополнительным – уровень удержания на препарате через 12 месяцев терапии. Безопасность оценивали путем регистрации спонтанных сообщений о побочных эффектах на протяжении всего исследования.

Через 6 месяцев частота ремиссии составляла 42,2% – в группе приема вальпроата с леветирацетамом (35/83); 13,4% – в группе комбинации вальпроата с топираматом (11/82); 21,6% – в группе комбинации вальпроата с ламотриджином (18/83) ($p < 0,05$). Уровень удержания на препарате через 12 месяцев исследования составлял 50,6% (42/83) – в первой группе (вальпроат и леветирацетам), 39% (32/82) – во второй группе (вальпроат и топирамат) и 53% (44/83) – в третьей группе (вальпроат и ламотриджин). Агравация эпилепсии отмечалась у 21,6% (4/83), 7,47% (6/82) и 5% (18/83) детей в 1, 2 и 3-й группах соответственно ($p < 0,01$). Толерантность по отношению к препарату развилась у 7,2% (6/83), 29,26% (24/82) и 9,6% (8/83) детей соответственно. Отмена препарата в связи с побочными эффектами (за исключением аггравации) чаще всего отмечалась при приеме ламотриджина – у 31,4% детей (26/83), реже при применении топирамата – у 25,6% (21/82) и леветирацетама – у 4,8% детей (4/83) ($p < 0,01$). Таким образом, у детей с резистентной фокальной эпилепсией без аггравации течения эпилепсии комбинация вальпроата и леветирацетама переносилась лучше, чем комбинации вальпроата с ламотриджином и топираматом.

Ключевые слова: резистентные фокальные приступы, дети, дополнительная терапия эпилепсии, антиэпилептические препараты (АЭП), вальпроат, ламотриджин, топирамат, леветирацетам



Введение

Разработка новых антиэпилептических препаратов (АЭП) позволяет надеяться на получение лучших результатов в лечении эпилепсии у детей. Однако растущее число лекарственных средств также затрудняет выбор оптимального препарата или комбинации препаратов. Только в немногих имеющихся клинических исследованиях проводилось сравнение различных АЭП при эпилепсии у детей. Многие контролируемые исследования АЭП не включают больных с педиатрическими синдромами.

Практически все зарегистрированные АЭП могут использоваться в лечении фокальной (парциальной) эпилепсии, поэтому выбор первого, второго препарата или комбинации АЭП в большой степени зависит от того, какие препараты являются наиболее привычными для врача. Два АЭП – вальпроат натрия и карбамазепин – уже давно признаны в качестве препаратов первого выбора. Так, недавно J. Jedrzejczak и соавт. показали, что вальпроат является эффективным и хорошо переносимым средством первого выбора для монотерапии при парциальной эпилепсии [1]. В соответствии с рекомендациями Консенсуса специализированной Рабочей группы Комиссии по стратегии лечения Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy – ILAE, Commission on Therapeutic Strategies, 2010), в случае неэффективности обоих препаратов первого выбора (в виде монотерапии или в комбинации) такую эпилепсию называют резистентной [2]. Какой АЭП будет оптимальным в качестве дополнительной терапии у ребенка, уже получающего вальпроатную кислоту? Фактически все новые АЭП – ламотриджин, топирамат, леветирацетам – эффективны как дополнительные препараты в лечении фокальной эпилепсии у детей [3]. Использование какой из этих комбинаций АЭП будет наиболее рациональным (эффективным и безопасным)? Меж-

дународный консенсус по этому вопросу отсутствует [3].

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности и переносимости «новых» антиэпилептических препаратов (леветирацетам, топирамат, ламотриджин) в комбинации с вальпроатной кислотой как основным препаратом в лечении детей с резистентной симптоматической или криптогенной фокальной эпилепсией.

Материал и методы

Дизайн исследования

Данное исследование было открытым, проспективным, наблюдательным и максимально приближенным к обычной клинической практике. Длительность его составляла 12 месяцев. Исследование проводилось на базе отделения психоневрологии и эпилептологии ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России, Москва.

Критерии включения/исключения

В исследование включали детей в возрасте до 18 лет (от 1 до 18 лет) с симптоматической или криптогенной эпилепсией. Диагноз эпилепсии устанавливали в соответствии с критериями Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy – ILAE) и Международного бюро по борьбе с эпилепсией (International Bureau for Epilepsy) [4]. Тип эпилептического приступа определяли в соответствии с Предлагаемой диагностической схемой для лиц с эпилептическими приступами и эпилепсией (Proposed Diagnostic Schema for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy) [5]. Кроме формы эпилепсии, критериями включения являлись:

- подтвержденная частота эпилептических приступов не менее 2 раз в месяц в течение 2 предшествующих месяцев;
- подтвержденная резистентность к препаратам (неэффективность первой и второй попытки монотерапии АЭП);
- комбинированная терапия вальпроатом в качестве основного противосудорожного средства и леветирацетамом

или топираматом или ламотриджином в качестве дополнительного.

Критерии исключения включали наличие противопоказаний, указанных в инструкции по применению препаратов; беременность; гиперчувствительность к вальпроату; заболевания печени; генерализованные формы эпилепсии и любые другие острые или хронические заболевания, способные повлиять на ход исследования.

Лечение

Все пациенты получали вальпроат натрия замедленного высвобождения в максимальных переносимых дозах. Дополнительные препараты (леветирацетам, топирамат, ламотриджин) распределялись в последовательном порядке (так, первый пациент получал терапию группы 1 – дополнительный препарат леветирацетам; второй – терапия группы 2 – топирамат; третий – ламотриджин; четвертый – вновь леветирацетам и т.д.). Дозы АЭП корректировали в зависимости от клинических проявлений (частота приступов, переносимость препарата) и результатов электроэнцефалографии (ЭЭГ); дозы варьировали от средних до максимальных переносимых. Терапию леветирацетамом начинали с 10–20 мг/кг/сут; дозу увеличивали на 20 мг/кг/сут каждые 2 недели. Начальная доза топирамата составляла 1 мг/кг/сут; дозу увеличивали каждую 1–2 недели на 1–3 мг/кг/сут также до достижения индивидуальной эффективной или максимальной переносимой дозы. Начальная доза ламотриджина в комбинации с вальпроатом составляла 0,15 мг/кг/сут; дозу увеличивали каждые 2 недели на 0,3 мг/кг в течение первых месяцев титрования, затем каждую неделю – до индивидуальной эффективной или максимальной переносимой дозы. Применение других АЭП не разрешалось. Лечение отслеживали в течение 1, 3, 6 и 12 месяцев (в эти временные промежутки проводили визиты последующего наблюдения).

недиджитализация



Таблица 1. Типы эпилептических приступов и этиология эпилепсии по группам терапии (n = 248)

Тип приступа	Группа терапии вальпроатом и леветирацетамом (n = 83)	Группа терапии вальпроатом и топираматом (n = 82)	Группа терапии вальпроатом и ламотриджином (n = 83)
Простые парциальные и сложные фокальные приступы	49 (59%)	47 (57%)	59 (71%)
Вторично-генерализованный тонико-клонический приступ	34 (41%)	35 (43%)	24 (29%)
Этиология эпилепсии			
■ криптогенная эпилепсия	12 (14,5%)	18 (22%)	14 (17%)
■ симптоматическая эпилепсия	71 (86,5%)	64 (78%)	69 (83%)

Оценка эффективности

Основным критерием оценки эффективности являлась частота ремиссии по эпилептическим приступам через 6 месяцев, которую определяли по доле пациентов, не имеющих приступов. Дополнительным критерием оценки эффективности служил уровень удержания на препарате, который определяли как долю пациентов, продолжающих лечение через 12 месяцев.

Критерии оценки безопасности

Безопасность оценивали путем регистрации спонтанных сообщений о побочных эффектах на протяжении всего исследования.

Статистический анализ

Компьютерный статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета программ STATISTICA (версия 6.0). Для оценки корреляции качественных показателей применяли таблицы сопряженности признаков. Значимость корреляции оценивали по критерию Пирсона (хи-квадрат). В качестве уровня значимости при оценке достоверности различий был выбран $p < 0,05$. При анализе количественных показателей рассчитывали средние значения и ошибку среднего.

Результаты

Исследуемая популяция

В исследование включили 248 детей. Средний возраст составил $8,8 \pm 3,7$ года. Доля пациентов мужского пола составляла 61%. 204 из 248 детей (82,3%) имели

симптоматическую фокальную эпилепсию, 44 из 248 (17,7%) – криптогенную фокальную эпилепсию. У 35% пациентов эпилепсия началась в течение первого года жизни, у 38% – в возрасте от 1 до 6 лет, у 27% – после 6 лет. Средняя частота судорожных приступов на фоне терапии вальпроатом перед добавлением леветирацетама, топирамата или ламотриджина равнялась $14,2 \pm 2,6$ в неделю. 72 из 178 (40%) детей имели изменения в неврологическом статусе, 92 (51%) – задержку двигательного и интеллектуального развития разной степени выраженности.

Пациентов разделили на 3 группы: в первой группе пациенты получали вальпроат и леветирацетам – как дополнительный препарат (n = 83), во второй группе дети получали вальпроат и топирамат (n = 82), в третьей группе – вальпроат и ламотриджин (n = 83). Группы были сопоставимы по возрасту, половому составу, продолжительности заболевания, частоте приступов (табл. 1), доле пациентов с нарушениями двигательного и интеллектуального развития и типам эпилептических приступов.

Дозы препаратов

Через 6 месяцев терапии средняя суточная доза вальпроата составила $39,6 \pm 2,2$ мг/кг/сут (от 20 до 55 мг/кг/сут), средняя доза леветирацетама – $48,11 \pm 2,6$ мг/кг/сут (от 25 до 75 мг/кг/сут). Средняя доза топирамата составляла $6,8 \pm 0,8$ мг/кг/сут (от 3,9 до 11 мг/кг/сут). Средняя доза ламотриджина, принимаемо-

го в комбинации с вальпроатом, равнялась $5,1 \pm 0,8$ мг/кг/сут (от 2,8 до 10 мг/кг/сут, дозы более 5 мг/кг/сут использовались редко и только у детей старше 12 лет).

Эффективность

Основным критерием оценки эффективности являлась частота ремиссии по эпилептическим приступам через 6 месяцев. Она составляла 42,2% (35/83) в группе приема вальпроата и леветирацетама; 13,4% (11/82) в группе комбинации вальпроата и топирамата и 21,6% (18/83) в группе комбинации вальпроата и ламотриджина. Таким образом, частота ремиссии в первой группе была статистически значимо выше, чем во второй и третьей группах ($p < 0,05$). Уменьшение частоты эпилептических приступов (более чем на 50%) отмечено у 15,66% (15/83) детей, получавших вальпроат и леветирацетам, у 14,6% (12/82) детей в группе вальпроата и топирамата и у 17,64% (15/83) детей, получавших вальпроат и ламотриджин. Следовательно, при анализе эффективности показано, что общее количество пациентов, ответивших на лечение в каждой группе (полная ремиссия или значительное клиническое улучшение), составило 57,86%, 28% и 39,2% соответственно.

В качестве дополнительного критерия оценки эффективности определяли уровень удержания на препарате через 12 месяцев для всех трех комбинаций АЭП. Уровень удержания на препарате через 12 месяцев исследования составлял 50,6% (42/83) в первой



группе (вальпроат и леветирацетам), 39% (32/82) во второй группе (вальпроат и топирамат) и 53% (44/83) в третьей группе (вальпроат и ламотриджин). Наиболее низкий уровень удержания через 12 месяцев отмечен во второй группе (терапия вальпроатом и топираматом), однако эти различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,4$).

Преждевременная отмена дополнительного препарата

Основные причины преждевременной отмены терапии включали исходную неэффективность, аггравацию течения эпилепсии, развитие толерантности к препарату и побочные эффекты (табл. 2). Аггравацию течения эпилепсии определяли как увеличение частоты и/или появление новых типов судорожных припадков в сочетании с увеличением количества эпилептиформных паттернов на ЭЭГ [6]. Толерантность к АЭП определяли как клиническую ситуацию, в которой реакция пациента на лекарственный препарат со временем уменьшалась, несмотря на то что доза или концентрация применяемого препарата оставались прежними. Это означало, что для достижения прежнего эффекта требовались более высокие дозы [7].

В первой группе (вальпроат и леветирацетам) количество детей, не ответивших на лечение, было статистически значимо ниже, чем в первых двух группах ($p < 0,01$). Факторами прогноза исходной неэффективности считались дебют эпилепсии в возрасте менее 5 лет ($p < 0,04$) и высокая (более 10 раз в неделю) частота судорожных припадков до начала лечения

($p < 0,02$). Еще одним фактором неблагоприятного прогноза при лечении леветирацетамом служит задержка развития ($p < 0,01$).

Аггравация эпилептических приступов отмечена у 18/83 (21,6%), 6/82 (7,47%) и 4/83 (5%) детей в 1, 2 и 3-й группах соответственно. Самое большое количество пациентов с аггравацией отмечалось в первой группе (вальпроат и леветирацетам) (различия со второй и третьей группами статистически значимы, $p < 0,01$). Обычно аггравация приступов наблюдалась в начале терапии (после добавления леветирацетама). Факторами, увеличивающими риск развития аггравации при применении леветирацетама, были высокая частота приступов и их вторично-генерализованный характер ($p < 0,01$). У детей, получавших топирамат, фактором риска развития аггравации могла являться вторичная билатеральная синхронизация на ЭЭГ (однако статистическая значимость этого фактора не была достигнута из-за малого количества случаев). Толерантность развилась у 6/83 (7,2%) детей в первой группе, у 24/82 (29,26%) детей во второй группе и у 8/83 (9,6%) детей в третьей группе. Таким образом, развитие толерантности достоверно чаще отмечалось у пациентов второй группы (терапия вальпроатом и топираматом), чем в первой и третьей группах ($p < 0,04$). У детей с задержкой развития толерантность наблюдалась значительно чаще при любой схеме терапии ($p = 0,02$).

Переносимость комбинаций

Наиболее частые побочные эффекты в начале терапии дополни-

тельными препаратами включали сыпь, симптомы нейротоксичности и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (табл. 3). Почти у 20% пациентов, получавших вальпроат и ламотриджин, развилась сыпь; это нежелательное явление не отмечено в других группах. Большинство побочных эффектов (кроме сыпи) были умеренно выраженными, дозозависимыми и не требовали отмены терапии. Серьезный побочный эффект развился у одного пациента (почечная недостаточность). Этот ребенок получал в качестве дополнительного средства топирамат; после развития побочного эффекта диагностирован порок развития почек, и топирамат был отменен. Чаще всего отмена препарата из-за развития нежелательных реакций произошла в группе ламотриджина – у 26 детей (31,4%), реже – в группе топирамата – у 21 (25,6%); наиболее редко из-за побочных эффектов отменялся леветирацетам – у 4 детей (4,8%) (различия с группами ламотриджина и топирамата статистически значимы, $p < 0,01$). Таким образом, согласно полученным результатам, леветирацетам в комбинации с вальпроатом обладает наилучшей переносимостью при длительном применении. Для этой комбинации была характерна наименьшая частота нежелательных реакций, за исключением аггравации эпилептических приступов ($p < 0,01$). Анализ данных позволил установить, что пациенты с побочными эффектами были младше, чем дети с хорошей переносимостью терапии. Так как наиболее частым побочным эффектом в группе ламотриджина была сыпь (у 19,3%

неэффективна

Таблица 2. Основные причины отмены дополнительного противосудорожного средства

Причина отмены	Количество детей, абс. (%)		
	Группа терапии вальпроатом и леветирацетамом (n = 83)	Группа терапии вальпроатом и топираматом (n = 82)	Группа терапии вальпроатом и ламотриджином (n = 83)
Исходная неэффективность	7 (8,4%)	21 (25,6%)	19 (22,8%)
Аггравация эпилепсии	18 (21,6%)	6 (7,47%)	4 (5%)
Толерантность	6 (7,2%)	24 (29,26%)	8 (9,6%)
Частота побочных эффектов	4 (4,8%)	21 (25,6%)	26 (31,4%)



Таблица 3. Побочные эффекты, отмеченные в группах исследования

Побочные эффекты	Количество детей, абс. (%)		
	Группа терапии вальпроатом и леветирацетамом (n = 83)	Группа терапии вальпроатом и топираматом (n = 82)	Группа терапии вальпроатом и ламотриджином (n = 83)
Нейротоксичность (тремор, сонливость, головокружение, головная боль)	4 (4,8%)*	22 (26,8%)	10 (12%)
Сыпь	0	0	16 (19,3%)
Желудочно-кишечные побочные эффекты (тошнота, рвота)	0	9 (10,9%)	6 (7,2%)
Всего	32 (38%)	31 (37,8%)	4 (4,8%)*

* Различия с группами сравнения статистически значимы ($p < 0,01$).

детей), мы сделали вывод о том, что возраст младше 3 лет является значимым фактором риска появления сыпи.

Обсуждение результатов

При принятии решений о назначении терапии пациенту с эпилепсией врач опирается на информацию из множества источников. Несмотря на широкое распространение принципов доказательной медицины, применение такого подхода в детской неврологии часто бывает затруднительным в связи с малым количеством двойных слепых исследований по эффективности и переносимости АЭП у детей. Всегда будут существовать вопросы, для ответа на которые пока не проведено рандомизированных контролируемых исследований, и при принятии решений приходится довольствоваться данными более низкого уровня доказательности, а именно данными открытых наблюдательных исследований. Настоящее исследование имеет ряд ограничений в том, что касается дизайна и интерпретации результатов. Определение резистентной эпилепсии требует уточнения. Это обусловлено тем, что врачи и исследователи пользуются разными критериями, а в некоторых случаях критерии и вовсе отсутствуют – все это затрудняет сравнение результатов исследований и выработку практических рекомендаций [2]. В нашей работе мы руководствовались следующим определением: «О резистентной эпилепсии говорят в том случае,

если две попытки адекватно подобранной и переносимой терапии АЭП (в виде монотерапии или комбинации) не позволили достичь устойчивого контроля эпилептических приступов» [2]. Однако мы хорошо понимаем, что этот подход является эмпирическим и требует проверки в проспективных исследованиях.

Данные неконтролируемых исследований могут вводить в заблуждение, так как уменьшение тяжести течения эпилепсии иногда бывает связано со спонтанными колебаниями частоты приступов и психогенными факторами. Именно поэтому полученные данные могут вызывать определенные сомнения. Так, например, для того чтобы доказать, что конкретный АЭП вызывает аггравацию эпилепсии, препарат должен назначаться дважды, и каждый раз должно регистрироваться увеличение частоты приступов и ухудшение картины ЭЭГ после начала приема и улучшение после отмены препарата (в нашем исследовании таких попыток не было предпринято). Кроме того, хорошо известно, что частота аггравации течения эпилепсии при применении АЭП нередко переоценивается. Прежде чем делать вывод о том, что увеличение частоты приступов после начала приема нового препарата отражает фармакодинамическую аггравацию, необходимо исключить другие возможные причины ухудшения. К ним относятся спонтанные колебания частоты приступов, влияние факторов, известных своей способ-

ностью ухудшать течение эпилепсии (например, дефицит сна, алкоголь и психотропные препараты), прогрессирование эпилепсии и др. [6]. Поскольку во время исследования не проводилось измерения концентраций вальпроата и других АЭП в сыворотке крови, нельзя с уверенностью говорить о том, что применялись достаточные дозы препаратов. В этой связи мы можем говорить только о «предположительно» резистентном характере эпилепсии, «предположительных» аггравации и толерантности. Тем не менее можно утверждать, что в нашем исследовании в группе детей с резистентной фокальной эпилепсией, наблюдавшихся в условиях реальной клинической практики, нам удалось показать сравнительную эффективность и переносимость терапии двумя препаратами – вальпроатом и одним из «новых» противоэпилептических средств. Частота ремиссии по эпилептическим приступам через 6 месяцев – основной критерий оценки эффективности, использовавшийся в нашей работе, – считается наиболее адекватным параметром оценки эффективности в клинических исследованиях АЭП [8]. Частота ремиссии через 6 месяцев составила 42,2% в группе комбинации вальпроата и леветирацетама; 13,4% в группе вальпроата и топирамата; 21,6% в группе вальпроата и ламотриджина. Таким образом, частота ремиссии (особенно в группе леветирацетама) намного превосходит частоту

ЛевеТИНОЛ®

Эффективен при различных формах эпилепсии
у впервые выявленных пациентов на стартовом этапе терапии¹ и
у пациентов, которым необходимо изменение терапии²

ЭПИЛЕПСИЯ –

НЕ ПОВОД ОТКЛЮЧАТЬСЯ

Международное непатентованное название

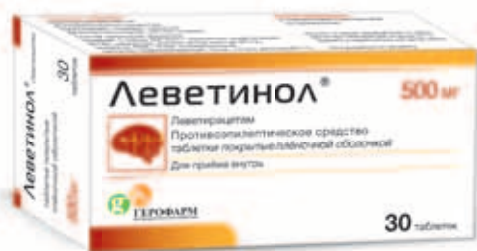
Леветирацетам

Формы выпуска

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой по 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг по 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой по 3 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачку картонную

Показания к применению

- В качестве монотерапии для лечения парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с 16 лет с впервые установленным диагнозом эпилепсия.
- В качестве вспомогательной терапии для лечения:
 - парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с эпилепсией с 6 лет;
 - миоклонических судорог у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией с 12 лет;
 - первично генерализованных тонико-клонических судорог у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией с 12 лет.



Рег. номер ЛП-002021
Реклама



1. Ben-Menachem E., Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group // *Epilepsia*. – 2000. – V. 41. – P. 1276–1283.

2. Boon P, Chauvel P, Pohlmann-Eden B. et al. Dose-response effect of levetiracetam 1000 and 2000 mg/day in partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2002; 48: 77–89.

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

www.geropharm.ru



в рандомизированных клинических исследованиях левитирацетама, топирамата и ламотриджина в качестве дополнительной терапии при парциальных припадках [9]. Эти данные также отчасти противоречат результатам обсервационных когортных исследований у взрослых [2, 10] и детей [11] с впервые выявленной эпилепсией, на основании которых возникло мнение о том, что вероятность достижения контроля эпилептических приступов у пациентов, которые ранее не ответили на адекватные попытки терапии двумя АЭП, очень невелика. Данные недавнего проспективного педиатрического исследования свидетельствовали о том, что, хотя у многих пациентов, безуспешно леченных в двух информативных исследованиях АЭП, могли отмечаться периоды без судорожных припадков в дальнейших исследованиях, возможность достижения длительной ремиссии оставалась спорной [12]. Однако у авторов некоторых других работ появились основания высказать предположение о том, что у части таких пациентов все же возможно достижение контроля над приступами путем дальнейшего подбора лекарственных препаратов [13, 14]. Уровень удержания на препарате является интегративным показателем, отражающим как эффективность АЭП, так и его переносимость. Уровень удержания на терапии в течение 12 месяцев исследования составил 50,6% в первой группе (вальпроат и левитирацетам), 39% во второй группе (вальпроат и топирамат) и 53% в третьей группе (вальпроат и ламотриджин). В целом комбинация вальпроата и топирамата имела наименьший уровень удержания при длительном применении, но различия между группами были статистически

не значимыми ($p = 0,4$). Не у всех пациентов в исследовании был достигнут контроль над эпилепсией, и многие продолжили принимать АЭП даже в случае их недостаточной эффективности. Таким образом, уровень удержания в большей степени отражает переносимость АЭП, чем их эффективность. Следовательно, выводы о том, что комбинация вальпроата с левитирацетамом превосходит по эффективности комбинацию вальпроата с топираматом, следует делать с большой осторожностью, особенно если эти выводы основаны только на указанных выше данных. Помимо сравнительной оценки уровней удержания, в исследовании получена и другая значимая информация. Частота аггравации эпилепсии в нашем исследовании была более высокой при добавлении левитирацетама к вальпроату (21,6%); дополнительная терапия ламотриджином сопровождалась аггравацией в 5% случаев, топирамата – в 7,47%. Парадоксальное усугубление судорожного синдрома при применении левитирацетама уже описано в литературе [15]. Нам представляется, что довольно высокий уровень аггравации при комбинировании вальпроата и левитирацетама был, по всей видимости, обусловлен быстрым темпом наращивания дозы второго препарата. Имеются данные, свидетельствующие о том, что более медленная титрация может уменьшить риск аггравации [15]. Более частое развитие толерантности отмечали в группе топирамата (29,3%) по сравнению с группами ламотриджина и левитирацетама (только 9,6% и 7,2% соответственно). У пациентов без аггравации комбинация вальпроата и левитирацетама переносилась лучше, чем две другие используемые схемы терапии. Как аггравация,

так и толерантность приводили к отмене дополнительного препарата. Чаще всего препарат отменяли из-за развития побочных эффектов в группе ламотриджина – у 31,4% детей (почти у каждого пятого пациента развивалась сыпь), реже в группе топирамата – у 25,6% детей; наименьшая частота отмены наблюдалась при приеме левитирацетама – у 4 детей (4,8%, $p < 0,01$). Характер наблюдавшихся побочных эффектов соответствовал данным, полученным в рандомизированных клинических исследованиях [9]; не отмечено незарегистрированных нежелательных явлений.

Выводы

Результаты исследования показали, что применение левитирацетама в качестве дополнительного препарата вместе с вальпроатом у детей с резистентной симптоматической и криптогенной эпилепсией сопровождалось более частым достижением ремиссии и меньшей частотой отмены препарата из-за побочных эффектов (по сравнению с другими исследуемыми препаратами). В этой же популяции добавление ламотриджина к вальпроату почти в 1/5 случаев приводило к появлению сыпи, которая являлась причиной отмены препарата и чаще отмечалась у детей в возрасте до 3 лет. Дополнительная терапия топираматом сопровождалась наименьшим уровнем удержания на терапии через 12 месяцев исследования, наибольшей частотой развития толерантности и относительно низкой частотой аггравации. Мы полагаем, что назначение топирамата (в дополнение к вальпроату) оправдано у пациентов, относящихся к группе высокого риска неэффективности ламотриджина или левитирацетама, или при резистентности к этим препаратам. *

Литература

1. Jedrzejczak J., Kunciková M., Magureanu S.; VIPe Study Group. An observational study of first-line valproate monotherapy in focal epilepsy // *Eur. J. Neurol.* 2008. Vol. 15. № 1. P. 66–72.
2. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies // *Epilepsia.* 2010. Vol. 51. № 6. P. 1069–1077.
3. Wheless J.W., Clarke D.F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European ex-



- pert opinion, 2007 // *Epileptic Disord.* 2007. Vol. 9. № 4. P. 353–412.
4. Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) // *Epilepsia.* 2005. Vol. 46. № 4. P. 470–472.
 5. Engel J. Jr.; *International League Against Epilepsy (ILAE).* A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology // *Epilepsia.* 2001. Vol. 42. № 6. P. 796–803.
 6. Somerville E.R. Seizure aggravation by antiepileptic drugs // *Curr. Treat. Options Neurol.* 2006. Vol. 8. № 4. P. 289–296.
 7. http://en.wikipedia.org/wiki/Drug_tolerance
 8. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // *Epilepsia.* 2006. Vol. 47. № 7. P. 1094–1120.
 9. French J.A., Kanner A.M., Bautista J. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // *Neurology.* 2004. Vol. 62. № 8. P. 1261–1273.
 10. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. № 5. P. 314–319.
 11. Arts W.F., Brouwer O.F., Peters A.C. et al. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood // *Brain.* 2004. Vol. 127. Pt 8. P. 1774–1784.
 12. Berg A.T., Levy S.R., Testa F.M., D'Souza R. Remission of epilepsy after two drug failures in children: a prospective study // *Ann. Neurol.* 2009. Vol. 65. № 5. P. 510–519.
 13. Callaghan B.C., Anand K., Hesdorffer D. et al. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy // *Ann. Neurol.* 2007. Vol. 62. № 4. P. 382–389.
 14. Luciano A.L., Shorvon S.D. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy // *Ann. Neurol.* 2007. Vol. 62. № 4. P. 375–381.
 15. Nakken K.O., Eriksson A.S., Lossius R., Johannessen S.I. A paradoxical effect of levetiracetam may be seen in both children and adults with refractory epilepsy // *Seizure.* 2003. Vol. 12. № 1. P. 42–46.

Efficacy of valproate combinations with lamotrigine, or topiramate, or levetiracetam in children with drug resistant focal epilepsy. An open-label observational study

Ye.D. Belousova, I.V. Shulyakov, A.Yu. Yermakov

Federal State Budgetary Institution 'Federal Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery' of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Contact person: Yelena Dmitriyevna Belousova, ebelousova@inbox.ru

There is no international pediatric consensus on optimal antiepileptic drugs combination for the treatment of resistant symptomatic and cryptogenic focal epilepsies in children. The aim of the study was to evaluate efficacy and tolerability of the "new" antiepileptic drugs (AED) lamotrigine, topiramate, levetiracetam in dual-therapy regimen with valproic acid as basic AED in children with resistant symptomatic and probably symptomatic focal epilepsies.

This was an open-label, prospective, observational study performed in real practice setting. The study duration was 12 months. 248 children under 18 years old (from 1 to 18 years) with resistant symptomatic and cryptogenic focal epilepsies were included. They were receiving the dual-therapy with valproate as a basic anticonvulsant and lamotrigine or topiramate or levetiracetam as an additional one. The primary efficacy outcome criterion was the remission rate at 6 months, secondary outcome criteria was the retention rate at 12 months of therapy. Safety was assessed by recording of spontaneously reported adverse events throughout the study.

The remission rate at 6 months was 21,6% in group of patients receiving combination of valproate and lamotrigine (18/83); 13,4% – in group with valproate and topiramate (11/82); 42,2% – in group with valproate and levetiracetam (35/83) ($p < 0,05$). The observed retention rate at the 12 months in the trial was 53% (44/83) in the first group (valproate and lamotrigine), 39% (32/82) in the second group (valproate and topiramate) and 50,6% (42/83) in the third group (valproate and levetiracetam). Aggravation of seizures was observed in 4/83 (5%), 6/82 (7,47%) and 18/83 (21,6%) children from 1, 2 and 3 groups, respectively ($p < 0,01$). Tolerance developed in 8/83 (9,6%), in 24/82 (29,26%) and in 6/83 (7,2%) children, respectively. Drug withdrawal due to adverse reactions (with exclusion of aggravation effect) was mostly related with lamotrigine – in 26/83 children (31,4%), less frequently with topiramate – in 21/82 (25,6%) and levetiracetam – in 4/83 children (4,8%) ($p < 0,01$). In those children with resistant focal epilepsies, who did not aggravate, combination of valproate and levetiracetam was better tolerated than valproate/lamotrigine and valproate/topiramate combinations.

Key words: resistant focal epilepsies, children, add-on therapy, antiepileptic drugs, AED's, valproate, lamotrigine, topiramate, levetiracetam

недугам



ФГБУ «Московский
НИИ педиатрии
и детской хирургии»
Минздрава России,
Москва

Болезнь Ниманна – Пика типа С: диагностика, динамическое наблюдение и лечение больных в России

П.В. Новиков

Адрес для переписки: Петр Васильевич Новиков, pnovikov@pedklin.ru

Болезнь Ниманна – Пика относится к группе лизосомных болезней накопления и характеризуется аутосомно-рецессивным наследованием. Для детских неврологов особый интерес представляет болезнь Ниманна – Пика типа С по причине несвойственного детскому возрасту полиморфизма клинической симптоматики, которая зависит от возраста манифестации заболевания (мышечная гипотония, задержка психомоторного развития, катаплексия, дисфагия, интеллектуальная недостаточность, атаксия и др.). Единственным методом патогенетического лечения болезни Ниманна – Пика типа С является субстратредуцирующая терапия миглустатом (препарат Завеска®). Доказана эффективность препарата в улучшении неврологической симптоматики (спонтанное движение глаз в вертикальной плоскости, нарушение глотательной функции, нарушение координации движений и др.), стабилизации заболевания или замедления его прогрессирования. Миглустат характеризуется благоприятным профилем безопасности. Для эффективности терапевтических вмешательств основополагающее значение имеет ранняя диагностика этого орфанного заболевания.

Ключевые слова: орфанные заболевания, болезнь Ниманна – Пика типа С, миглустат

За последние годы значительно повысилось внимание к редким (орфанным) болезням, и в частности к лизосомным заболеваниям. Прежде всего это связано с раскрытием сущности

многих лизосомных болезней. Не менее важным стимулом к изучению лизосомных заболеваний стало открытие возможности их патогенетического лечения с помощью ферментозамещающих

средств. К обширной группе лизосомных болезней накопления, включающей 45 нозологических форм, относится болезнь Ниманна – Пика типа С [1].

Определение, частота и этиология болезни Ниманна – Пика, тип С

Лизосомные болезни накопления характеризуются, как правило, ранней манифестацией заболевания, прогрессивностью течения, тяжелым поражением жизненно важных органов и систем организма, приводящим к ранней инвалидизации и преждевременным смертельным исходам, нередко начиная с неонатального периода. Болезнь Ниманна – Пика типа С четко отграничена от других форм лизосомных заболеваний, в том числе от болезни Ниманна – Пика типа А и типа В, является самостоятельным заболеванием и относится к категории редких (орфанных) болезней. Частота (заболеваемость) болезни Ниманна – Пика типа С составляет 1:100 000–1:120 000 живых новорожденных [2]. Распространенность болезни Ниманна – Пика типа С, оцененная расчетным путем, составляет 0,85 на 100 000 населения [3]. В действительнос-



ти распространенность, очевидно, выше, что может быть связано с наличием незарегистрированных случаев, неправильной постановкой диагноза, не доведенной до конца диагностикой и др. Заболевание носит панэтнический характер, распространено повсеместно. Высокая частота болезни Ниманна – Пика типа С1 отмечена среди некоторых генетических изолятов: французской колонии Акадия (Новая Шотландия), групп бедуинов в Израиле, испанских поселений в Колорадо и Нью-Мексико, что связано с эффектом основателя.

Среди других лизосомных болезней накопления по показателю распространенности болезнь Ниманна – Пика типа С занимает среднее положение. Сравнительные данные по распространенности отдельных форм лизосомных болезней представлены в табл. 1 [3].

В Российской Федерации диагностика болезни Ниманна – Пика типа С стала осуществляться с 2008 г. На начало 2013 г. диагностировано 11 больных, из них 2 иностранных гражданина. Среди диагностированных больных 10 детей от 3 до 18 лет и 1 взрослый (26 лет). Начало лечения 7 человек. Прогнозируемое количество больных – более 170 человек.

Болезнь Ниманна – Пика типа С – прогрессирующее аутосомно-рецессивное наследственное нейродегенеративное заболевание с гепатоспленомегалией, связанное с нарушением регуляции внутриклеточной транспортировки (англ. trafficking) липидов [4]. Характеризуется неблагоприятным прогнозом в отсутствие своевременного начатого адекватного специфического лечения (субстратредуцирующая терапия). Этиология заболевания связана с мутациями в гене NPC1 (в 95% случаев) или в гене NPC2 (около 5% случаев) – болезнь Ниманна – Пика, типы С1 и С2 соответственно [5], что ведет к нарушению внутриклеточного транспорта липидов и накоплению холестерина и гликофинго-

Таблица 1. Распространенность редких (орфанных) лизосомных болезней накопления [3]

Нозологические формы	Показатели распространенности (оценочные данные на 100 тыс. населения)
Мукополисахаридозы, тип I	1,3
Мукополисахаридозы, тип II	0,6
Мукополисахаридозы, тип III	1,1
Мукополисахаридозы, тип IV	0,4
Мукополисахаридозы, тип VI	0,16
Мукополисахаридозы, тип VII	< 40 опубликованных случаев
Болезнь Ниманна – Пика, тип А	0,25
Болезнь Ниманна – Пика, тип В	0,4
Болезнь Ниманна – Пика, тип С	0,85
Болезнь Фабри	1,75
Болезнь Гоше, тип I	0,94
Болезнь Гоше, тип II	0,01
Болезнь Гоше, тип III	0,05
Болезнь Помпе (гликогеноз II типа)	1,1

липидов в головном мозге и других тканях (табл. 2).

Оба типа болезни наследуются аутосомно-рецессивно. Ген NPC1 картирован на длинном плече хромосомы 18, в локусе q11-q12 – 18q11-q12. Ген болезни Ниманна – Пика NPC2 локализован на хромосоме 14, в области ее длинного плеча – q24.3 – 14q24.3 [5].

Патогенез

Болезнь Ниманна – Пика типа С развивается в результате наследственной недостаточности внутриклеточной (лизосомальной) транспортировки липидов (холестерина) и их этерификации (нарушение жирового обмена), что приводит к накоплению свободного неэтерифицированного холестерина в клетках различных тканей, вторичному накоплению сфингомиелина и гликофинголипидов (сфингомиелиновый

липидоз) в основном в головном мозге с глубокими функциональными и структурными изменениями нейронов, а также Gm2- и Gm3-ганглиозидов [6]. При этом заболевании почти постоянно вовлечены другие органы (в частности печень и селезенка).

Для болезни Ниманна – Пика типа С свойственен нормальный уровень лизосомного фермента сфингомиелиназы.

Клиническая картина и диагностика

Наиболее часто (в 70% всех случаев) заболевание манифестирует в возрасте от трех до восьми лет. Реже дебют патологии может наблюдаться между 10 и 15 годами жизни. Наряду с этим описаны единичные случаи начала болезни в неонатальном периоде с желтухой и спленомегалией и у взрослых (55 и более лет) лиц. Как пра-

Таблица 2. Молекулярная генетика болезни Ниманна – Пика, тип С

Ген	Локус	Частота мутаций	Размер белка
NPC1	18q11-q12	90–95% случаев > 250 вариантов	1278 аминокислот (трансмембранный белок)
NPC2	14q24.3	4% случаев > 5 вариантов	132 аминокислоты (растворимый белок)



вило, до манифестации основных клинических симптомов заболевания психомоторное развитие больных остается нормальным.

Ранными типичными признаками болезни Ниманна – Пика типа С у детей дошкольного возраста являются нарушения координации движений, атаксия, тремор, дизартрия, хореоатетоз. Дебют заболевания в школьном возрасте и у взрослых обычно проявляется расстройствами познавательной деятельности с формированием в дальнейшем умственной отсталости. Снижение интеллекта характерно для всех случаев болезни, но степень ее выраженности может быть различной. Патогномичным симптомом болезни является паралич взора при взгляде вверх и вниз. Довольно часто (примерно у одной трети больных) развиваются судорожные пароксизмы, носящие фокальный или генерализованный характер. Судороги обычно резистентны к противосудорожной терапии. Характерным признаком типов С1 и С2 считается гепатоспленомегалия, которая может проявляться как в начале заболевания, так и после развития неврологической симптоматики. Частота клинических проявлений заболевания отражена в табл. 3 [7].

Болезнь неуклонно прогрессирует, заканчиваясь летальным исхо-

дом, как правило, на 5–15-м годах жизни. Варианты с более поздним дебютом заболевания (в школьные годы и у взрослых) отличаются существенно более медленным прогрессирующим течением [8, 9, 10].

Типы С1 и С2 сходны по своим клиническим проявлениям.

Выделяют следующие клинические формы заболевания [11, 12].

Неонатальная форма манифестирует до трехмесячного возраста; нередко дебютирует внутриутробной водянкой плода. В периоде новорожденности основными признаками могут быть затажная желтуха, гепатоспленомегалия, асцит, мышечная гипотония.

Ранняя младенческая форма проявляется в возрасте от 3 месяцев жизни до 2 лет; характеризуется гепатоспленомегалией, задержкой психомоторного развития, мышечной гипотонией, прогрессирующими мозжечковыми расстройствами (атаксия).

Поздняя инфантильная форма манифестирует в 2–6 лет. Основные клинические проявления – прогрессирующая атаксия, дизартрия, нарушение поведения, гепатоспленомегалия, интеллектуальная недостаточность, вертикальный парез взора, эпилепсия, спастичность, катаплексия, дисфагия, дистония. Фатальный исход – в возрасте 7–12 лет.

Юношеская (ювенильная) форма манифестирует от 6 до 15 лет; характеризуется задержкой психоречевого развития, нарушением поведения, мозжечковыми (атаксия, интенционный тремор, дизартрия, изменение походки) и экстрапирамидными (мышечная гипотония, различные виды гиперкинезов) расстройствами, различными типами эпилептических приступов, иногда полинейропатией. Специфическим симптомом является вертикальный офтальмопарез.

Взрослая форма – начало заболевания в возрасте старше 15 лет, проявляется атаксией, дистонией, психиатрическими симптомами, гепатоспленомегалией, деменцией.

Для заболевания характерен широкий спектр клинических

проявлений. Средний возраст постановки диагноза составляет 10,4 года, ожидаемая продолжительность жизни – 16,2 года, продолжительность жизни – 38 лет.

Терапевтические перспективы повышают важность своевременной диагностики болезни Ниманна – Пика типа С, в основе которой должна лежать клиническая настороженность неврологов, педиатров, психиатров, терапевтов, генетиков и других специалистов, в чье поле зрения могут попадать больные с рассматриваемым заболеванием [13].

Для диагностики используются биохимические методы (накопление неэтерифицированного холестерина в лизосомах, Филлипин-окрашивание для выявления накопления липидов), гистологические методы (пенистые клетки в биоптатах костного мозга и селезенки, лазурные гистиоциты в биоптатах костного мозга, полиморфные тельца в цитоплазме клеток кожи, печени или мозга). Генетические методы (ДНК-диагностика) применяются для подтверждения диагноза, пренатальной диагностики, выявления гомозигот в семьях пробандов. Для выявления атрофических изменений мозговых структур используются магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография, протонная магнитно-резонансная спектроскопия.

Используются также данные лабораторных, функциональных и патоморфологических исследований. МРТ головного мозга диагностирует симметричную атрофию коры, мозжечка и гипоплазию мозолистого тела. В биоптатах печени, селезенки, лимфатических узлов, костного мозга, миндалин, почек, легких и гладкой мускулатуры выявляют «пенистые» клетки с липидными ШИК-положительными включениями. Световая микроскопия констатирует наиболее глубокие повреждения нейронов бледного шара, хвостатого ядра и черепных нервов с накоплением в них ШИК-позитивных липидов. В клетках глии также

Таблица 3. Частота клинических проявлений болезни Ниманна – Пика, тип С [7]

Клинические симптомы	Частота, %
Нарушения слуха	15
Психиатрические симптомы	28
Нарушения сна	42
Эпилепсия	52
Нарушения дыхания	52
Катаплексия	52
Дизартрия	70
Дисфагия	80
Вертикальная офтальмоплегия	81
Атаксия	83
Отставание при обучении	87
Неуклюжесть	87



фиксируют отложения жиров, холестерина и липидов. При электронной микроскопии в нейронах определяются концентрические пластинчатые тела, аналогичные по своей структуре включениям при Gm2-ганглиозидозах.

Дифференциальная диагностика, лечение и профилактика

Болезнь Ниманна – Пика типа С следует дифференцировать от других болезней накопления: Gm1-и Gm2-ганглиозидозов, мукополисахаридозов и болезни Гоше.

Очевидно, что при болезни Ниманна – Пика типа С наибольший эффект имело бы этиотропное лечение (генотерапия), однако оно пока не разработано.

Патогенетическая терапия

В связи с малой изученностью патогенеза заболевания патогенетические методы терапии болезни Ниманна – Пика типа С начали разрабатываться сравнительно недавно. Для успеха терапевтических вмешательств чрезвычайно важное значение имеет знание механизмов поражения нервной системы, в частности оценка количества жизнеспособных нейронов центральной нервной системы (ЦНС). Именно на этом основана таргетная терапия, применяющаяся при лечении наследственных нейродегенеративных заболеваний, одним из представителей которых является болезнь Ниманна – Пика типа С.

В клинических исследованиях изучалась эффективность использования гипохолестеринемических средств (снижающих внутриклеточный уровень холестерина) или ограничения приема холестерина. Несмотря на то что такая терапия вызывала снижение содержания холестерина в печени и плазме, улучшения неврологических проявлений отмечено не было [14, 15]. Предпринимались попытки трансплантации костного мозга или печени, что позволяло частично нормализовать накопление холестерина и сфингомиелина в тканях. Однако эти методы оказались неэффективны в лечении неврологических симп-

томов у пациентов с мутациями в гене NPC1 [16].

Поскольку болезнь Ниманна – Пика типа С, как правило, диагностируется поздно, у больных уже повреждена или погибла значительная часть нейронов ЦНС. В этом случае цель терапии – сохранить жизнеспособные нейроны, стабилизировать заболевание и снизить скорость прогрессирования патологического процесса. Тяжесть повреждения нервной системы у больных различна, поэтому выбор терапии должен быть индивидуальным [17].

Трудности в лечении болезни Ниманна – Пика типа С сохраняются до сих пор. В первую очередь это обусловлено малой изученностью патогенетических механизмов заболевания, поздней диагностикой и малочисленностью научных изысканий в этом направлении. Положение стало меняться после создания лекарственного средства нового поколения – миглустата (препарат Завеска®) и разработки нового направления в лечении лизосомных болезней – субстратредуцирующей терапии.

Установление молекулярно-генетической природы болезни Ниманна – Пика типа С, характера биохимических расстройств, идентификация мутантных генов и их хромосомной локализации дали возможность разработать новые подходы к лечению этого лизосомного заболевания, связанные с использованием средств, предупреждающих образование исходных продуктов (веществ), которые являются предшественниками накапливаемых субстратов. При болезни Ниманна – Пика типа С удалось уменьшить образование гликофинголипидов как исходных продуктов накопления за счет подавления фермента гликозилцерамидсинтазы (первого фермента синтеза большинства гликолипидов) с помощью специфического лекарственного препарата – миглустата. Соответственно, снижение синтеза исходных биохимических продуктов обмена (гликофинголипидов) приводит к уменьшению их накопления в органах и тканях организма.

При болезни Ниманна – Пика типа С удалось уменьшить образование гликофинголипидов как исходных продуктов накопления за счет подавления фермента гликозилцерамидсинтазы (первого фермента синтеза большинства гликолипидов) с помощью специфического лекарственного препарата – миглустата.

Субстратредуцирующую терапию можно назвать новым направлением патогенетического лечения, поскольку она направлена на прерывание начального патогенетического звена заболевания.

Миглустат (международное непатентованное название (МНН) – миглустат; торговое название – Завеска) разработан и внедрен для лечения больных с болезнью Ниманна – Пика типа С фирмой “Actelion” (Швейцария). По химической структуре миглустат – N-бутилдеоксиноджиримицин (NB-DNJ) и относится к иминосакхарам. Важнейшим свойством миглустата, который является ингибитором синтеза гликофинголипидов, является его способность проникать через гематоэнцефалический барьер [18]. Миглустат, наряду с ингибированием гликозилцерамидсинтазы, начального фермента образования гликофинголипидов, также ингибирует сукрозу-изомальтазу и другие дисахаридазы в тонком кишечнике, что лежит в основе побочных эффектов миглустата со стороны желудочно-кишечного тракта. Под влиянием миглустата предупреждается накопление токсических метаболитов (ганглиозидов GM2 и GM3, лактозилцерамида и гликозилцерамида) и их нейротоксическое действие. Однако миглустат не ингибирует синтез сфингомиелина и галактозилцерамида (основного компонента миелина), как и не вызывает аккумуляции церамида [11]. Препарат Завеска® (миглустат) был одобрен Управлением по контро-



лю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration – FDA) как первое медикаментозное лекарственное средство для лечения болезни Ниманна – Пика типа С, затем препарат был зарегистрирован в Европе (январь 2009 г.). Для применения на территории Российской Федерации препарат Завеска® зарегистрирован в ноябре 2009 г. (регистрационный номер: ЛСР-008892/09). Препарат выпускается в форме капсул (в 1 капсуле 100 мг) для приема внутрь.

В США в 2008 г. миглустату был присвоен статус редкого (орфанного) лекарственного средства.

На сегодняшний день Завеска® – первый и единственный препарат, зарегистрированный для лечения болезни Ниманна – Пика типа С. Учитывая механизмы действия миглустата, он применяется также при болезни Гоше в качестве субстратредуцирующей терапии.

В связи с появлением лекарственного средства для патогене-

тического лечения болезни Ниманна – Пика типа С возникли две острые проблемы: 1) необходимость ранней диагностики заболевания, 2) назначение лечения в наиболее ранние сроки. Пока, к сожалению, разработанный препарат рекомендован для применения у детей с болезнью Ниманна – Пика типа С начиная с четырехлетнего возраста. Ясно, что положительное решение о применении миглустата у детей раннего возраста не только вопрос времени, но и ранней диагностики заболевания, а также набора необходимой когорты больных и проведения соответствующих клинических испытаний.

Показаниями к применению препарата Завеска® являются:

- лечение прогрессирующих неврологических симптомов у взрослых и детей с болезнью Ниманна – Пика типа С, что может замедлять прогрессирование заболевания;
- пероральная терапия болезни Гоше I типа легкого и средне-тяжелого течения, в том числе при непереносимости или невозможности применения заместительной ферментной терапии у взрослых [19].

При болезни Ниманна – Пика типа С рекомендуемая доза препарата Завеска® для взрослых и детей старше 12 лет составляет 200 мг 3 раза в день, детям от 4 до 11 лет доза назначается исходя из площади поверхности тела (см. инструкцию к препарату, табл. 4).

Эффективность и безопасность миглустата (Завеска®) были продемонстрированы в ряде исследований. Оценка результатов многоцентровых исследований с участием 66 пациентов с болезнью Ниманна – Пика типа С показала, что у большинства больных после лечения миглустатом наблюдались стабилизация или улучшение состояния [19]. При этом скорость снижения суммарного индекса по модифицированной шкале инвалидизации значительно уменьшилась, и у 75% больных эффект от проводимой терапии был оценен как

«хороший». Важно подчеркнуть, что у больных с болезнью Ниманна – Пика типа С терапия миглустатом оказывает положительное влияние на неврологические нарушения. Кроме того, при использовании препарата Завеска® отмечается замедление прогрессирования заболевания. В исследовании М.С. Patterson и соавт. на фоне терапии препаратом Завеска® у большинства пациентов всех возрастных групп состояние либо улучшалось, либо стабилизировалось как минимум по 3 из 4 параметров (атаксия, дистония, дизартрия, дисфагия) [20].

Препарат характеризуется благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью как у детей, так и у взрослых (табл. 5) [21]. Как показано в исследовании М. Pineda и соавт., в котором среднее время использования препарата Завеска® у 67 больных составило 533 дня, у 45% больных отмечена минимум одна нежелательная реакция [21].

Существуют данные по эффективности лечения миглустатом у пациентов в возрасте от 7 месяцев до 44 лет (средний возраст 14,68 ± 10,84 года) при болезни Ниманна – Пика типа С1 и С2 [14]. На фоне терапии препаратом Завеска® у пациентов с мутациями в гене NPC1 отмечено улучшение функции глотания (воды, пюре, пасты, бисквита) (по данным видеомониторинга с использованием видеофлюороскопии (videofluoroscopic swallowing study, VFSS) – у 85% больных; стабилизация – у 81%; улучшение по параметру «дистония» – у 80%, «дисметрия» – у 74%, «дизартрия» – у 63%; возрастание DQ с 45 до 65 ед. (через 24 месяца лечения миглустатом). Через 36 месяцев лечения миглустатом улучшение состояния или стабилизация симптомов наблюдались у 22 пациентов с мутациями в гене NPC2. Так, улучшение по параметру «спонтанные движения глаз в вертикальной плоскости» отмечено у 7 пациентов на фоне терапии Завеской и у 1 пациента, не получавшего миглустат; отсут-

Таблица 4. Рекомендованная при болезни Ниманна – Пика, тип С доза препарата Завеска® в зависимости от площади поверхности тела

Поверхность 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

Таблица 5. Профиль безопасности препарата Завеска® [21]

Нежелательные реакции	Больные, абс. число (%)
Диарея	14 (20,9%)
Снижение массы тела	8 (11,9%)
Нейрокогнитивные нарушения (ухудшение)	6 (9,0%)
Нейрокогнитивные нарушения (новые)	3 (4,5%)
Тремор (новые)	5 (7,5%)
Тремор (ухудшение)	3 (4,5%)
Нейропатии (новые)	2 (3,0%)
Нежелательные явления/другие	23 (34,3%)

Новый веб-сайт «Индекс вероятности НП-С» для улучшения диагностики болезни Ниманна-Пика тип С **WWW.NPC-SI.RU**



Индекс вероятности Ниманна-Пика тип С

Болезнь Ниманна-Пика тип С (НП-С) – наследственная болезнь накопления липидов. Заболевание характеризуется различным возрастом манифестации и широким спектром клинических проявлений, включая вертикальный паралич зрения, атаксию, гепатоспленомегалию, психиатрические проявления.

Новый инструмент «Индекс вероятности НП-С» разработан с целью помочь врачам, мало знакомым с проблемой НП-С, выявлять пациентов, нуждающихся в диагностике данного заболевания.

При поддержке компании Актелион

Адрес представительства компании
Актелион Фармасьютикалз Лтд. (Швейцария) в России:
ООО Актелион Фармасьютикалз РУС
127055, Москва, ул. Новослободская, 23, офис 750
Тел: +7 495 258 35 94, факс +7 495 258 35 95





ствие изменения зарегистрировано у 8 и у 1 больного; ухудшение – у 2 и 3 соответственно. Улучшение со стороны глазодвигательной сферы отмечено и в исследовании M. Pineda и соавт.: после 12 месяцев использования препарата Завеска® показано улучшение или стабилизация проявления симптома «спонтанные вертикальные движения глаз» у пациентов 12 лет и старше [21].

По данным D. Bruschini и соавт., применение миглустата в течение 2 лет у 4 больных в возрасте 11 месяцев, 9, 10 и 12 лет (3 с мутацией в гене NPC1 и 1 с мутацией в гене NPC2) способствовало нормализации функции глотания у всех больных [18].

Симптоматическая терапия

Наряду с патогенетическим лечением большое значение при болезни Ниманна – Пика типа С имеет и симптоматическая терапия. Основные ее направления отображены в табл. 6. [11].

Симптоматические средства, хотя и обладают широкой вариабельностью своего действия, могут оказаться весьма полезными для улучшения состояния больных и повышения качества их жизни. Особое внимание следует обращать на питание больных и систематически оценивать способность глотать пищу (существуют специальные шкалы оценки глотания – глотание жидкой пищи, полужидкой, густой и т.д.). При лечении рекомендуется диета с низким содержанием холестерина и применение препаратов, снижающих его уровень в сыворотке

крови. При значительном нарушении функции глотания больным рекомендуется зондовое питание или накладывание гастростомы, что дает возможность обеспечить больных необходимым количеством питательных веществ, достаточным количеством жидкости и калоражем.

Для коррекции функции слюноотделения у больных может использоваться атропин в каплях в небольших дозах.

Дисфагия нередко осложняется вторичным поражением легких. В этих ситуациях могут назначаться антибиотики для профилактики пневмонии.

При развитии желудочно-кишечных расстройств, наиболее часто диареи, рекомендуются антидиарейные средства и специальная диета. Однако диарея может быть следствием применения миглустата. В этих случаях для устранения побочных эффектов на фоне терапии миглустатом и при развитии диарейного синдрома рекомендуется пересмотр диеты и уменьшение приема лактозосодержащих продуктов или прием других углеводов. Положительный эффект может оказать разделение по времени приема миглустата и пищевых продуктов. В ряде случаев возможно назначение антидиарейных препаратов типа лоперамида или отмена препарата Завеска® на короткое время.

Для решения возникающих вопросов могут потребоваться консультации соответствующих специалистов (гастроэнтеролога, невролога, психиатра и др.).

В целом повышение эффективности лечения пациентов с болезнью Ниманна – Пика типа С возможно при соблюдении ряда основополагающих принципов:

- точная диагностика (учреждения, методы, региональные и федеральные регистры и др.);
- квалифицированные врачебные заключения (консультант, региональный консилиум, федеральный консилиум и т.д.);
- разработанные и утвержденные стандарты лечения (финансово-экономические расчеты, финансирование и др.);
- разработанные и утвержденные клинические рекомендации (международные, федеральные и др.);
- эффективное взаимодействие при оказании лечебной помощи (дети – взрослые, учреждения, врачи, утвержденная документация);
- консультативная помощь в процессе лечения (учреждения, эксперты);
- своевременное пополнение перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (включение в него лекарственных препаратов, орфанных препаратов и др.).

Прогноз заболевания значительно улучшается при применении миглустата (препарата Завеска®).

Профилактика

Профилактика базируется на данных медико-генетического консультирования. Медико-генетический риск для sibсов пробанда составляет 25%. Если установлен генотип пробанда, типы мутаций у носителей, возможна пренатальная диагностика болезни Ниманна – Пика типов С1 и С2. Диагноз может быть установлен на 10–12-й неделе беременности при молекулярно-генетическом исследовании биоптатов ворсин хориона. В ряде случаев определенную помощь может оказать исследование активности сфингомиелиназы в амниоцитах и биоптатах хориона с помощью биохимических методов, однако для проведения подобного анализа нужна культура клеток. ❁

Таблица 6. Симптоматическое лечение больных с болезнью Ниманна – Пика, тип С [11]

Симптомы	Лечение
Катаплексия	Трициклические антидепрессанты или стимуляторы ЦНС
Дистония и тремор	Антихолинергические препараты
Двигательные нарушения	Физиотерапия
Эпилептоидные припадки	Антиэпилептические препараты
Нарушения сна	Мелатонин или седативные препараты на ночь
Нарушение глотания	Питание через зонд
Вовлечение легких	Физиотерапия с бронходилататорами; антибиотикотерапия



Литература

1. Lysosomal Storage Disorders / Ed. by J.A. Barranger, M.A. Cabrera-Salazar. New York: Springer, 2007. 562 p.
2. Vanier M.T. Niemann-Pick disease type C // Orphanet J. Rare Dis. 2010. Vol. 5. P. 16.
3. Orphanet Report Series – Prevalence of rare diseases: Bibliographic data – November 2011. Number 1 // www.orphanet.
4. Pineda M., Perez-Poyato M.S., O'Callaghan M. et al. 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.
5. Naureckiene S., Sleat D.E., Lackland H. et al. Identification of HE1 as the second gene of Niemann-Pick C disease // Science. 2000. Vol. 290. № 5500. P. 2298–2301.
6. Storch J., Xu Z. Niemann-Pick C2 (NPC2) and intracellular cholesterol trafficking // Biochim. Biophys. Acta. 2009. Vol. 1791. № 7. P. 671–678.
7. Garver W.S., Francis G.A., Jelinek D. et al. The National Niemann-Pick C1 disease database: report of clinical features and health problems // Am. J. Med. Genet. A. 2007. Vol. 143A. № 11. P. 1204–1211.
8. NP-C Guidelines Working Group. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C // Mol. Genet. Metab. 2009. Vol. 98. № 1–2. P. 152–165.
9. Vanier M.T., Millat G. Niemann-Pick disease type C // Clin. Genet. 2003. Vol. 64. № 4. P. 269–281.
10. Spiegel R., Raas-Rothschild A., Reish O. et al. The clinical spectrum of fetal Niemann-Pick type C // Am. J. Med. Genet. A. 2009. Vol. 149A. № 3. P. 446–450.
11. Wraith J.E., Imrie J. Understanding Niemann-Pick disease type C and its potential treatment. Oxford: Blackwell Publishing, 2007.
12. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases / Ed. by C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle. New York: McGraw-Hill, 2005.
13. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Букина Т.М. и др. Болезнь Нимана–Пика, тип С (ювенильный дистонический липидоз) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. № 5. С. 76–79.
14. Patterson M.C., Di Bisceglie A.M., Higgins J.J. 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.
15. Sylvain M., Arnold D.L., Scriver C.R. et al. Magnetic resonance spectroscopy in Niemann-Pick disease type C: correlation with diagnosis and clinical response to cholestyramine and lovastatin // Pediatr. Neurol. 1994. Vol. 10. № 3. P. 228–232.
16. Hsu Y.S., Hwu W.L., Huang S.F. et al. Niemann-Pick disease type C (a cellular cholesterol lipidosis) treated by bone marrow transplantation // Bone Marrow Transplant. 1999. Vol. 24. № 1. P. 103–107.
17. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболеваний у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. М.: Литтерра, 2012. С. 153–251.
18. Bruschini D., Fecarotta S., Astarita L. et al. Efficacy of miglustat on dysphagia in four Niemann Pick patients // J. Inherit. Metab. Dis. 2008. Vol. 31. Suppl. 1. P. 123.
19. Wraith J.E., Pineda M., Sedel F. et al. Miglustat in patients with Niemann-Pick Type C disease (NP-C): a multicentre retrospective survey // Proceedings of the 58th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Philadelphia, USA, 2008.
20. Patterson M.C., Vecchio D., Prady H. et al. Miglustat in Niemann-Pick type C disease (NPC): results of 24 months' treatment // Proceedings of the 57th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, San Diego, USA, 2007. P. 2253.
21. Pineda M., Perez-Poyato M.S., O'Callaghan M. et al. 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.

Niemann-Pick type C disease: diagnosis, follow-up and therapy in Russia

P.V. Novikov

Federal State Budgetary Institution 'Federal Research Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery' of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Contact person: Pyotr Vasilyevich Novikov, pnovikov@pedklin.ru

Niemann-Pick disease is a lysosomal storage disease with autosomal recessive pattern of inheritance. Niemann-Pick type C disease is of particular interest for pediatric neurologist due to marked clinical polymorphism (muscle hypotonia, psychomotor retardation, cataplexy, dysphagia, intellectual disability, ataxia etc.) depending on manifestation age. Substrate-reducing agent miglustat (Zavesca®) is the only pathogenetical therapy for Niemann-Pick type C disease. Studies have shown that treatment with miglustat effectively improved neurological symptoms (spontaneous vertical eyes movements, impaired swallowing and coordination disorder) and resulted in disease stabilization or delayed progression. Miglustat has good safety profile. To provide effective treatment of this orphan disease, early diagnosis is essential.

Key words: orphan diseases, Niemann-Pick type C disease, miglustat

недиагностируемая



Болезни сердца



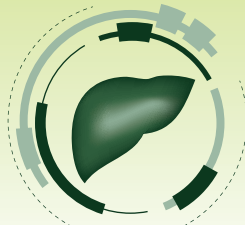
Сахарный диабет



Гипертония



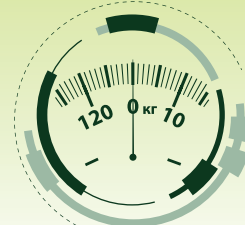
Неалкогольный
стеатогепатит



Деменция



Ожирение



МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
И СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

5-6 НОЯБРЯ 2013

ЗДАНИЕ МЭРИИ Г. МОСКВЫ,
УЛ. НОВЫЙ АРБАТ, Д. 36

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ КОНГРЕССА:

- Метаболический синдром: факторы риска, современный взгляд на патогенез, критерии диагностики.
- Неалкогольный стеатогепатит, его роль в возникновении нарушений метаболизма, подходы к лечению.
- Лечение ожирения - от диеты к здоровому питанию.
- Психологические аспекты развития ожирения.
- Медикаментозные методы лечения ожирения.
- Сахарный диабет 2 типа как ускоренная модель старения.
- Лечение сахарного диабета 2 типа: правильный старт и регулярный мониторинг – две составляющие успеха.
- Современные подходы в профилактике сахарного диабета 2 типа.
- Роль обучения в профилактике метаболического синдрома.
- Ночное апноэ и нарушения метаболизма – прочная ассоциативная связь.
- Физическая активность: безопасность и эффективность.
- Современные критерии здоровья.
- Метаболическая хирургия.
- **Специальное направление конгресса: Научная сессия «Активное долголетие с высоким качеством жизни».**



ОРГКОМИТЕТ: (495) 617-36-79; www.expodata.ru E-MAIL: expomap@inbox.ru
ТЕЛ./ФАКС: (495) 617-36-44; (495) 617-36-43; (499) 758-36-44; (499) 758-36-79

Генеральный спонсор:



Спонсор научной сессии:



Официальные спонсоры:

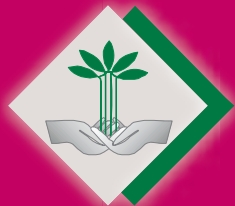


Технический организатор:



Информационная поддержка:





XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля 2014 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Мораль современного врачебного сообщества. Врачебные ошибки. Этика, деонтология ■ Современная стратегия Министерства здравоохранения России по диспансеризации населения и профилактике заболеваемости ■ Трансляционная медицина: внедрение достижений фундаментальных исследований в клиническую практику ■ Клинические рекомендации научно-практических медицинских сообществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека ■ Неотложные состояния в клинике внутренних болезней. Высокие медицинские технологии диагностики и лечения ■ Клинический диагноз с позиции врача-генетика. Рекомендации по профилактике генетических заболеваний ■ Редкие болезни. Особенности диагностики и лечения ■ Современные методы диагностики и терапии инфекционных заболеваний ■ Репродуктивное здоровье: проблемы, достижения и перспективы ■ Рациональная фармакотерапия хронических заболеваний у детей. Здоровье детей, рожденных в результате ЭКО ■ Терапия депрессивных расстройств в общемедицинской практике ■ Расстройства аутистического спектра: междисциплинарный подход к оказанию медицинской помощи

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

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология (аритмии)
- Кардиология (актуальные вопросы)
- Гастроэнтерология
- Внутренние болезни
- Дерматовенерология
- Инфекционные болезни
- Провизор
- Клиническая фармакология
- Психиатрия
- Педиатрия (гастроэнтерология)
- Педиатрия (догопитальная помощь)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (антибактериальная терапия)
- Педиатрия (скорая и неотложная помощь)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Клиническая фармакология

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» (XV выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.13	27.12.13
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	01.09.13	16.12.13
Конкурсные работы	01.09.13	19.01.14
Регистрационные карты	01.09.13	01.04.14
Заявки на участие в выставке	01.09.13	07.03.14

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
- ▶ патология эндокринной системы, ожирение
- ▶ заболевания сердечно-сосудистой системы
- ▶ патология почек и мочевой системы
- ▶ иммунодефицитные состояния
- ▶ митохондриальные болезни
- ▶ нервно-мышечные заболевания
- ▶ болезни соединительной ткани
- ▶ наследственные болезни обмена
- ▶ профилактическая медицина, спорт



Реклама
Рег. № ЛСР - 006143/10

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

пик-фарма