

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

4
2012

педиатрия

Тема номера: терапевтическая коррекция
митохондриальной дисфункции

Лекции для врачей

Возможности фармакотерапии в лечении
хронической сердечной недостаточности у детей

«Степовая» терапия функциональных нарушений ЖКТ
у детей первых месяцев жизни

Ночной энурез в невропедиатрии

Клинические исследования

Профилактика вирусно-респираторной инфекции
в педиатрических стационарах

Целесообразность включения козьего молока
в комплексную терапию у детей с синдромом Элерса – Данло

Фармакорезистентная эпилепсия: опыт применения
иммуноглобулинов для внутривенного использования

Эффективность эверолимуса в качестве патогенетической
терапии туберозного склероза



9–10
ноября
2012

IV ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОЙ ПЕДИАТРИИ



*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

принять участие в работе IV Всероссийской Конференции «Аллергология и иммунология для практической педиатрии»

Российская академия государственной службы при Президенте РФ, 2 учебный корпус.
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



Эффективная
фармакотерапия.
Педиатрия. 4/2012

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
Научный редактор номера
проф. В.С. СУХОРУКОВ

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

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Шеф-редактор
О. ПАРПАРА

Редактор
А. ЗИМЕНКОВА

Журналист
С. ЕВСТАФЬЕВА

Дизайнер
Т. АФОНЬКИН

Корректор
Е. САМОЙЛОВА

Подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

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

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

Тираж: 17 500 тыс. экз.

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

Содержание

Тема номера

Терапевтическая коррекция митохондриальной дисфункции

Профессор В.С. СУХОРУКОВ: «Наиболее эффективной в реальной
клинической практике представляется комплексная энерготропная терапия» 2

В.С. СУХОРУКОВ
Актуальные вопросы лечения митохондриальных нарушений 6

Клинические исследования

Е.П. КАРПОВА, А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ, Е.Е. ВАГИНА
Особенности терапии риносинусита у детей 14

Е.П. КАРПОВА, Э.Ф. ФЕЙЗУЛЛАЕВ
Эффективность консервативного лечения хронического тонзиллита у детей
с использованием антиоксидантов 22

Е.С. КЕШИШЯН, О.М. ЗЕНИНА
Эффективность профилактики респираторно-вирусной инфекции
в стационарах для детей раннего возраста 26

А.Н. СЕМЯЧКИНА, Е.А. НИКОЛАЕВА
Применение козьего молока в комплексном лечении детей с моногенным
заболеванием соединительной ткани – синдромом Элерса – Данло 30

А.И. КРАПИВКИН
Опыт применения иммуноглобулинов для внутривенного использования
у детей с резистентными к противосудорожным препаратам
формами эпилепсии и эпилептическими синдромами 34

Клиническая эффективность

В.М. СТУДЕНИКИН, С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА,
В.И. ШЕЛКОВСКИЙ, Л.А. ПАК
Ночной энурез в нейропедиатрии: современные подходы к лечению 44

М.Ю. ДОРОФЕЕВА, Е.Д. БЕЛОУСОВА
Возможности патогенетической терапии туберозного склероза 50

Лекции для врачей

И.В. ЛЕОНТЬЕВА
Современные представления о лечении хронической
сердечной недостаточности у детей 60

Е.С. КЕШИШЯН, Е.К. БЕРДНИКОВА
Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта
и их коррекция у детей первых трех месяцев жизни 68

Литература 74



Профессор В.С. СУХОРУКОВ: «Наиболее эффективной в реальной клинической практике представляется комплексная энерготропная терапия»



Митохондриальная медицина как область современной науки появилась полвека назад. По мере ее развития все более актуальным становится изучение и использование в реальной клинической практике возможностей энерготропной терапии для коррекции заболеваний и состояний, связанных с нарушением в работе энергообменных клеточных структур. Вопросы диагностики и лечения митохондриальной патологии мы обсудили с руководителем научно-исследовательской лаборатории общей патологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, доктором медицинских наук, профессором Владимиром Сергеевичем СУХОРУКОВЫМ.

– Какие вопросы практической педиатрии Вам представляются наиболее актуальными?

– В последнее время происходит активное развитие инновационной фармакотерапии, появилось огромное количество уникальных возможностей лечения. Это требует создания новых организационных стратегий, разработки эффективных алгоритмов ведения больных, а рациональные основы для применения новых лекарственных препаратов зачастую разработаны плохо, на практике лекарства применяются хаотично, без достаточных знаний об

их возможностях и особенностях. Таким образом, самые серьезные проблемы практической педиатрии так или иначе связаны с педиатрической фармакологией. На мой взгляд, это крайне важная область, именно к ней должно быть приковано самое пристальное внимание всех специалистов в области педиатрии. Одним из существенных аспектов, связанных с решением задачи по разработке рациональных лечебных подходов, является формирование ясного представления о том, какие категории больных и в каких случаях нуждаются в том или



ином виде лекарственной помощи. Это в полной мере относится и к лечению заболеваний, ассоциированных с нарушением клеточного энергообмена.

– Какие болезни включают в себя нарушения клеточного энергообмена?

– Поскольку клеточный энергообмен является обязательной составляющей физиологии организма человека, спектр патологических нарушений клеточного энергообмена чрезвычайно широк. «Ядро» митохондриальных заболеваний образуют наследственные синдромы, в основе которых лежат мутации генов, ответственных за митохондриальные белки. Понятие «митохондриальные болезни» сформировалось в конце XX века, а первое наследственное заболевание, характеризующееся митохондриальной недостаточностью, – гиперметаболизм щитовидной железы – было выявлено у взрослой больной шведскими врачами в 1962 г. Таким образом, в этом году мы отмечаем 50-летие митохондриальной медицины. Годом позже была открыта митохондриальная ДНК. Поскольку она имеет относительно простое строение, напоминающее хромосому бактерий, генетики довольно быстро ее исследовали. И уже в 1988 г. была доказана ведущая роль мутаций митохондриальной ДНК в развитии таких наследственных заболеваний, как синдромы Кернса – Сейра, MELAS, MERRF, Пирсона, Барта и других. Число описаний этих заболеваний неуклонно растет. Согласно последним эпидемиологическим данным, частота наследственных болезней, обусловленных мутациями митохондриальной ДНК, достигает высокого значения – 1:6000–8000. В меньшей степени изучены наследственные митохондриальные дефекты, связанные с повреждением ядерного генома. Однако, если учесть, что гены, кодирующие информацию 98% митохондриальных белков, находятся именно в ядре, число болезней должно быть намного больше, чем нам известно на данном этапе развития науки. Между тем класс состояний, характеризующихся митохондриальным дефицитом, отнюдь не ограничивается этими первичными митохондриальными заболеваниями. Огромное количество заболеваний включает в себя нарушения клеточного энергообмена в качестве вторичных звеньев патогенеза. Это синдром хронической усталости, мигрень, кардиомиопатии, диабет, рахит, гипопаратиреоз, печеночная недостаточность и многие другие. Так, мы впервые обнаружили наличие митохондриальных нарушений у детей при болезнях соединительной ткани, таких как синдромы Марфана и Элерса – Данло, при туберозном склерозе, а также при ряде неэндокринных синдромов, сопровождающихся задержкой роста.

– Вы в свое время описали феномен энергодефицитного диатеза. Если коротко, в чем он заключается?

– Основываясь на целом комплексе работ последних лет, мы постулировали наличие феномена энергодефицитного диатеза. Это скрытая форма относительной индивидуальной недостаточности цитозергетического статуса организма. Представляется вероятным, что данное состояние широко распространено и откладывает отпечаток на течение самых разных заболеваний. Для пациентов с энергодефицитным диатезом характерно своеобразие индивидуального течения многих болезней, что проявляется, в частности, неэффективностью традиционного лечения.

Например, в нашем институте было проведено исследование по диагностическому обследованию так называемых часто болеющих детей. Оказалось, что у таких детей содержание митохондриальных ферментов в лимфоцитах было снижено. Мы пришли к выводу, что именно при энергодефицитном диатезе у детей наблюдается повышенная частота заболеваемости ОРВИ, вегетативных дисфункций, нарушено заживление ран, когда отмечается келоидный тип рубцевания. По предварительным данным, порядка 10–15% детского населения имеют скрытые формы нарушений энергетики.

– По каким клиническим признакам врач может заподозрить митохондриальные нарушения у больного ребенка? Какие методы диагностики Вы считаете наиболее информативными?

– Врачи, опытные в курации больных с такими заболеваниями, имеют определенное представление о том, какие клинические признаки могут быть связаны с митохондриальными нарушениями у детей. Клиника, как правило, комплексная, большую роль играет чувствительность ткани к нарушениям энергообмена. И здесь на первом месте находится нервная ткань, на втором – мышечная ткань, причем и сердечная, и скелетная – в равной степени, затем идут эпителиальные органы (почки, печень и другие). В группу риска входят часто болеющие дети, пациенты с хроническими заболеваниями, резистентными к стандартному лечению, а также дети с заболеваниями, которые часто сопровождаются повышенной мышечной слабостью, головными болями и т.д. Важно учитывать, что очень часто полисистемные митохондриальные нарушения сопровождаются психосоматическими синдромами – мигренями, синдромом раздраженного кишечника, циклическими рвотами и т.д. Таким образом, если имеют место полиморфные нарушения, связанные с какими-то иногда очень небольшими, но выявляемыми врачом дефектами в центральной нервной системе, в сердце и других органах, то можно заподозрить наличие митохондриальных нарушений.

Возьмем, например, синдром повышенной утомляемости, которая может быть нейрофизиологической, а может быть физической. Пациент на приеме жалуется на нейрофизиологическую утомляемость, а не

недиагностика



Актуальное интервью

педиатрия

вролог при осмотре отмечает, что у больного снижен тонус мышц, а если еще у него слегка нарушено зрение или имеет место невральная тугоухость, то подобное сочетание должно вызвать настороженность специалиста в отношении нарушений клеточного энергообмена у больного. Подобное подозрение, безусловно, должно быть подтверждено данными лабораторных исследований. С точки зрения биохимии важна одновременная оценка уровня молочной кислоты в крови и уровня пировиноградной кислоты. Технически сделать одновременную оценку лактата и пирувата несложно, однако такое исследование делают лишь в нескольких московских лабораториях, в том числе и в нашем центре. Информативен также метод цитохимического выявления активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови, основы которого в свое время были заложены профессором Р.П. Нарциссовым. Выбор ферментного статуса лимфоцитов, как индикаторов воздействия, объясняется тем, что лимфоциты выполняют не только специальные функции иммунной защиты, но и являются элементами единой информационной системы, точно отражающей состояние организма.

Наконец, существуют два главных метода диагностики – молекулярно-генетический анализ и биопсия скелетной мышцы. Биопсия скелетной мышцы считается «золотым стандартом» диагностики, поскольку позволяет наиболее точно выявлять то или иное митохондриальное заболевание. К сожалению, этот метод не обладает стопроцентной чувствительностью, но она выше, чем у молекулярной генетики. Считается, что при первичных митохондриальных заболеваниях основные маркеры нарушения есть в 80–90% случаев, то есть «за кадром» все-таки остается довольно приличный процент. Таким образом, нам еще предстоит большая работа по созданию комплексных диагностических подходов.

– Какие методы диагностики применяются в вашем центре?

– Фактически мы используем весь комплекс методов диагностики: клинический, биохимический, гистологический, цитохимический и даже молекулярно-генетический метод, по которому работаем в сотрудничестве с Медико-генетическим научным центром РАМН. Постоянный поиск новых диагностических возможностей позволил нам разработать собственные технологии и методы. Например, сотрудниками нашего института разработан и запатентован метод неинвазивного определения системных митохондриальных нарушений с использованием транскутанного мониторинга газов крови. Сейчас чрескожные транскутанальные мониторы есть во всех роддомах и перинатальных центрах страны. Метод настолько прост и информативен, что с его помощью можно выявлять не только первичные и вторичные митохондриальные нарушения, но и энергодифицитный диатез.

– Какая терапия позволяет корректировать митохондриальные нарушения?

– На сегодняшний день существует много возможностей эффективной терапевтической коррекции митохондриальных нарушений с помощью энерготропных препаратов. Митохондрия является очень сложной структурой, синтез энергии в ней осуществляется в несколько этапов, и воздействовать можно на любой из них. Хотя спектр энерготропных препаратов довольно широк, далеко не всегда можно выявить конкретное точечное повреждение митохондрий и подобрать подходящий лекарственный препарат. В связи с этим наиболее эффективной в реальной клинической практике представляется комплексная энерготропная терапия. Многие из энерготропных препаратов, например, L-карнитин, коэнзим Q₁₀, янтарная кислота, витамины группы B, биофлавоноиды, действуют на митохондриальные процессы, что делает их незаменимыми. Однако при каждой нозологической форме должны разрабатываться отдельные специализированные комплексы, включающие патогенетически наиболее значимые компоненты клеточного энергообмена. Такие схемы коррекции разрабатываются и эффективно применяются сотрудниками нашего института.

– Будут ли рассматриваться проблемы, касающиеся нарушений клеточного энергообмена, на предстоящем XI Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»?

– Обязательно. Более того, этим вопросам посвящена целая конференция – III Всероссийская конференция с международным участием «Проблемы клеточной энергетики», которая будет проходить в рамках конгресса с 23 по 25 октября текущего года. Программа включает в себя пленарные заседания, семинары, симпозиумы, на которых выступят ведущие специалисты в области митохондриальных нарушений. Среди них – известные зарубежные ученые: профессор Ричард Боулс (Richard G. Boles), заведующий отделением медицинской генетики в Детской больнице Лос-Анджелеса (США), профессор психиатрии из Каролинского института (Стокгольм, Швеция) Анна Гарднер (Anne Gardner) и другие. Думаю, что их выступления будут содержать самую актуальную информацию. Например, профессор Р. Боулс в течение многих лет занимается разработкой и исследованием наиболее эффективных методов лечения функциональных состояний, связанных с нарушением клеточного энергообмена. С помощью комплексной терапии высокими дозами L-карнитина, коэнзима Q₁₀ он добивается излечения как минимум половины больных. В целом программа составлена с учетом последних научных и технических достижений, обсуждение которых послужит разработке новых рациональных рекомендаций по лечению заболеваний, связанных с нарушением клеточного энергообмена у человека. *



Уральский федеральный округ
Полномочный представитель
Президента России



Правительство
Свердловской
области



Законодательное
собрание
Свердловской области



Уральский медицинский форум «Здоровая семья – здоровая Россия»

г. Екатеринбург,
21–22 ноября 2012 года,
ЦМТЕ, ул. Куйбышева, 44

«Очень многое в здоровье человека зависит от семьи»

В.И. Скворцова,
Министр здравоохранения
Российской Федерации

Основные направления научной программы:

- Жизнеугрожающие состояния ребенка: роль и ответственность семьи
- Рождение здорового ребенка – превентивный подход
- Здоровье мальчика – основа здоровья мужчины
- Здоровье девочки – основа здоровья женщины
- Здоровый образ жизни как система формирования семейных ценностей
- Медицинские, организационные и образовательные технологии на службе охраны здоровья семьи
- Создание глобальной профилактической среды
- Вклад межведомственного взаимодействия в процветание семьи

Генеральный спонсор:

Baxter

Спонсоры:



DR. REDDY'S

TEVA

Информационная поддержка:

МЕДФОРУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

Организатор форума:

Молодая Мама
www.ymama.ru
межрегиональная
компания

Компания «Молодая мама» (ООО «ММ») –
организатор крупномасштабных мероприятий на Урале
Телефон: (343) 348-61-74, 348-45-81, E-mail: med@ymama.ru
www.ymama.ru



ФГБУ
«Московский
НИИ педиатрии
и детской
хирургии»
Минздрава России

Актуальные вопросы лечения митохондриальных нарушений

Д.м.н., проф. В.С. СУХОРУКОВ

В последнее время активно развивается учение о полисистемных нарушениях клеточного энергообмена. Ядро этой области медицины составляют сравнительно редкие наследственные заболевания, в основе которых лежат мутации генов, ответственных за митохондриальные белки (синдромы Кернса – Сейра, MELAS, MERRF, Пирсона, Барта и др.). Однако умеренные нарушения клеточной энергетики встречаются и при таких состояниях и болезнях, как синдром хронической усталости, мигрени, кардиомиопатии, гликогенозы, заболевания соединительной ткани, диабет, рахит, тубулопатии, панцитопения, гипопаратиреоз, печеночная недостаточность и др. В статье обсуждаются вопросы, актуальные с точки зрения разработки концепции рационального применения энерготропных препаратов. Опираясь на данные зарубежных и отечественных исследований, в том числе собственных, автор приводит примеры решения задач энерготропной коррекции.

Среди ярких событий современной медицинской науки одно из значимых мест занимает появление области, которую все чаще называют «митохондриальной медициной». Она интересна со многих точек зрения. Во-первых, как и полагается новому систематическому объединению, она знаменует собой выделение новых патологичес-

ких процессов и нозологических форм. Во-вторых, ее безусловное прикладное значение определяется наличием специфической, так называемой энерготропной, терапии.

Первичные и вторичные митохондриальные нарушения

Ключевая область этого раздела медицины – наследственные син-

дромы, в основе которых лежат мутации генов, ответственных за митохондриальные белки (синдромы Кернса – Сейра, MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes), MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibers), Пирсона, Барта и др.). Однако класс состояний, характеризующихся митохондриальной недостаточностью, отнюдь не ограничивается этими «первичными» митохондриальными заболеваниями. Огромное количество болезней включает в себя нарушения клеточного энергообмена в качестве «вторичных» звеньев патогенеза: синдром хронической усталости, мигрени, кардиомиопатии, гликогенозы, заболевания соединительной ткани, диабет, рахит, тубулопатии, панцитопения, гипопаратиреоз, печеночная недостаточность и др. Особое значение для практической медицины имеет изучение указанных нарушений в связи с разработкой в этой области эффективных методов терапевтической коррекции. К настоящему времени наиболее изучены дефекты, связанные с де-



фицитом различных комплексов дыхательной цепи и некоторых ферментов матрикса. Появляются клинические описания дефекта и других ферментов, например, наружной митохондриальной мембраны [1], так что до полного представления о тонких механизмах митохондриальной дисфункции еще далеко, и часто речь идет о недостаточности митохондриальной функции в целом.

Ткани и органы зависят от митохондриальной активности в различной степени [2–5]. В их ряду на первом месте стоят нервные элементы, затем сердечная и скелетная мышечная ткани, почки, эндокринные железы и печень. Увеличение количества митохондрий и их структурные нарушения широко определяются в эндотелиальных клетках, гладких миоцитах и перичитах различных сосудов [6].

К болезням, причиной которых являются мутации митохондриальных генов, относятся синдромы Кернса – Сейра (нарушения со стороны глаз, атаксия, мышечная слабость, нарушения сердечной проводимости и другие симптомы), Пирсона (вялость, нарушения со стороны крови, кишечника, поджелудочной железы), MELAS (энцефаломиопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды), оптическая нейропатия Лебера и многие другие. Причем описание таких синдромов продолжается и сейчас – так, в XXI веке уже опубликованы описания нескольких новых заболеваний.

Поскольку все митохондрии достаются новому организму только от цитоплазмы яйцеклетки, многие митохондриальные заболевания являются или спорадическими, или наследуются с нарушением законов Менделя – «внеядерное» или «цитоплазматическое» наследование по материнской линии. Распространенность этих болезней плохо изучена, но ясно, что они относятся к сравнительно редким наследственным заболеваниям. Отсюда и малый интерес широкого круга медиков к митохондриальной патологии.

Однако эти заболевания, хотя и создали ядро «митохондриальной медицины», отнюдь не составляют всего ее спектра. В последние годы внимание медиков начал все больше приковывать следующий факт: несмотря на наличие в митохондриях собственной ДНК, кодируются ею всего около 2% белков, используемых в митохондриях. Иными словами, 98% наследственной информации о митохондриальных белках заложено в ядре, а значит, количество наследственных митохондриальных нарушений, связанных с ядерными мутациями, должно быть несоизмеримо больше тех, о которых упоминалось выше. А известно их на сегодняшний день не так много (среди них различные формы младенческих миопатий, болезни Альперса, Лея, Барта, Менкеса, синдромы недостаточности карнитина, некоторых ферментов цикла Кребса и дыхательной цепи), что понятно – маленькую митохондриальную ДНК гораздо легче изучать, чем гигантский ядерный геном. Таким образом, значительное число таких состояний сейчас можно предсказать только гипотетически.

Интенсивное изучение признаков болезней клеточной энергетики приводит к еще более важному выводу: распространенность состояний, связанных с митохондриальной недостаточностью, не ограничивается наследственными синдромами, вызываемыми мутациями генов, непосредственно ответственных за митохондриальные белки. Умеренные нарушения клеточной энергетики могут не проявляться в виде самостоятельного заболевания, однако сказываются на характере течения других болезней. Широчайший круг других заболеваний включает в себя те или иные нарушения клеточной энергетики как вторичные звенья патогенеза. Проведенные недавно в нашем институте исследования группы из 100 детей, поступивших в генетическую клинику с недифференцированными нарушениями физического

и нервно-психического развития, показали, что у 49 из них отмечены нарушения клеточного энергообмена. Кроме того, нами выявлено влияние митохондриальной недостаточности на характер послежогового рубцевания у детей, течение тонзиллитов, некоторых кардиологических, наследственных соединительнотканых, урологических и других заболеваний. Изучение этих патологических состояний и распространение информации о важности анализа энергетических дисфункций тем более актуально, что в настоящее время существуют действенные методы коррекции митохондриальной недостаточности, которые помогают в лечении перечисленных выше, не всегда истинно «митохондриальных» заболеваний. Многие факторы окружающей среды и лекарственные препараты, вероятно, представляют собой существенную причину патологических изменений митохондрий. К этим факторам относится действие алкилирующих агентов (например, нитрозамины из окружающей среды), гидроксильных радикалов, высоких доз ультрафиолетового и ионизирующего излучений, лекарственных препаратов (бриостатин, азидотимидин), других химических агентов (аллоксан, цианиды, моноокись углерода и др.). Причиной митохондриального повреждения может быть и недостаточность некоторых микроэлементов, например селена. Во многих случаях чувствительность митохондриальной ДНК к действию повреждающих факторов окружающей среды в несколько раз выше по сравнению с чувствительностью ядерного генома.

В целом область патогенетически целесообразного использования препаратов, воздействующих на митохондрии, включает в себя:

✓ **Лечение:**

- митохондриальных болезней;
- «вторичных» (эндогенных и экзогенных) митохондриальных нарушений при других заболеваниях и состояниях.

недифференцированная



- ✓ **Профилактика:**
 - возможных осложнений различных заболеваний у пациентов с энергодифицитным диатезом;
 - преждевременных патологических нарушений, связанных с пожилым возрастом.
- ✓ **Реабилитационные мероприятия** при различных хронических заболеваниях.

Кроме того, целесообразно применение энерготропных препаратов в качестве стимуляторов адаптационных процессов при заболеваниях, не несущих митохондриальной дисфункции в качестве патогенетической составляющей. Эта область наименее изучена, однако, по нашим данным, повышенная митохондриальная пролиферация может обладать важным адаптационным потенциалом, компенсирующим функциональный дефект при некоторых заболеваниях (например, при врожденных структурных миопатиях).

Общая характеристика энерготропных препаратов

Потенциальные возможности лечения митохондриальных болезней распределяются по трем основным направлениям [7]:

1. Применение фармакологических препаратов и биологически активных добавок.
2. Модификация макронутриентной поддержки, диетотерапия.

3. Использование реабилитационных методов лечебной физкультуры.

Терапевтические подходы к лечению митохондриальных болезней подразделяются на семь категорий [8]:

- 1) паллиативная терапия;
- 2) удаление вредных метаболитов;
- 3) применение искусственных акцепторов электронов;
- 4) применение метаболитов и кофакторов;
- 5) применение поглотителей кислородных радикалов;
- 6) генная терапия;
- 7) генетическое консультирование.

Большая группа лекарственных препаратов, которые принято называть метаболическими, пользуется чрезвычайной популярностью у широкого круга врачей. Можно без преувеличения сказать, что лекарства и нелекарственные средства, в разных количествах и соотношениях содержащие аминокислоты и пептиды, витамины и витаминоподобные вещества, коферменты и микроэлементы, применяются во всех областях медицины и по любому поводу. Такая популярность, очевидно, может объясняться как их эффективностью при лечении разнообразных патологических состояний, так и относительной безвредностью. Это сочетание факторов приводит к тому, что врачу легче назначить тот или иной препарат «на всякий

случай», чем разбираться в целесообразности такого назначения. В результате из-за бездумного применения, из-за отсутствия методологической базы страдает эффективность лечения, что, в свою очередь, часто порождает сомнения в его принципиальной результативности. Все это диктует необходимость создания рациональной концепции применения лекарственных средств, относимых к метаболическим [9].

Важная группа таких препаратов представлена так называемыми энерготропными средствами, то есть средствами, усиливающими интенсивность обмена энергии на клеточном уровне. Наибольшее значение в контексте настоящей статьи имеют препараты (в таблице представлены некоторые из них), воздействующие на процессы, происходящие в универсальных клеточных органеллах – митохондриях. Митохондрии выполняют много функций, однако их основная задача – образование молекул аденозинтрифосфата (АТФ) в биохимических циклах клеточного дыхания. Накопленная энергия в последующем используется в других участках клетки. Нарушения функций митохондрий относятся к важнейшим (часто ранним) этапам повреждения клеток. Эти нарушения ведут к недостаточности энергообеспечения клеток, к нарушению многих других важных обменных процессов,

Таблица. Основные группы средств, перспективных для применения при нарушениях клеточного энергообмена

Антиоксиданты	Тролокс, витамин Е, витамин С
Митохондриотропы	Антиоксиданты в соединении с трифенилфосфониевым катионом (TPP): <ul style="list-style-type: none"> ■ митохинон (MitoQ), MitoVitE, MitoTEMPOL, ■ MitoPBN, смесь Sk (SKQs)
	SS-пептиды
Уменьшающие степень лактат-ацидоза	Дихлорацетат, димефосфон
Участники дыхательной цепи	Витамины K ₁ и K ₃ , коэнзим Q ₁₀ , янтарная кислота, цитохром С, биофлавоноиды
Кофакторы энергообмена	L-карнитин, витамины PP, B ₁ , B ₂ , липоевая кислота, биотин
Стимуляторы биогенеза митохондрий	PPAR-гамма, ресвератрол
Стабилизаторы дыхательных комплексов	Кардиолипин



к дальнейшему развитию клеточного повреждения, вплоть до гибели клетки. Для клинициста оценка степени митохондриальной дисфункции имеет существенное значение как для формирования представлений о сути и степени происходящих на тканевом уровне процессов, так и для разработки плана терапевтической коррекции патологического состояния. Степень выраженности патологического процесса в том или ином органе связана со степенью зависимости его тканевых элементов от эффективности аэробного окисления.

Несмотря на то что в основе митохондриальных заболеваний могут быть сотни первичных биохимических дефектов, основные изученные звенья патогенеза, на которых и основаны современные подходы к коррекции митохондриальной недостаточности, связаны с нарушением реакций окисления пирувата до ацетил-КоА с помощью пируватдегидрогеназного комплекса; окисления ацетил-КоА до углекислого газа и образования восстановленных носителей электронов NADH и FADH₂; реокисления восстановленного коэнзима Q ферментами электронно-транспортной цепи внутренней митохондриальной мембраны; транспорта свободных жирных кислот через мембрану митохондрии в виде эфиров карнитина; окислительного дезаминирования аминокислот с последующим поступлением их углеродного скелета в цикл Кребса; перекисного окисления и образования свободных радикалов.

Оценка достоверной эффективности энерготропных препаратов при митохондриальных болезнях сложна по многим причинам [7]. Вариабельность комплексных фенотипов затрудняет сравнение даже двух отдельно взятых больных с одним и тем же заболеванием. Поражение различных органов усложняет сравнительную оценку эффективности результатов в целом. Большой проблемой является отсутствие четких критериев оценки динамики заболевания, наиболее выраженные признаки

которого – это такие спорадические события, как инсультоподобные эпизоды или судороги.

Все это во многом объясняет тот факт, что, проанализировав в огромной работе 1335 источников о лечении митохондриальных болезней, Джералд Пфеффер (G. Pfeffer) и соавт. [7] смогли отобрать только 12 исследований, строго соответствующих критериям рандомизированного клинического исследования, причем в большинстве случаев они касались воздействия на нервнo-мышечные проявления митохондриальных заболеваний с возможностью долговременной оценки таких признаков, как мышечная сила.

Проблема выбора дозы энерготропных препаратов

Сложность проблемы определяется, в частности, двумя факторами: во-первых, бытующим требовательным ожиданием заместительного эффекта при терапии митохондриальных болезней, а во-вторых, недоверием многих клинических биохимиков и фармакологов к возможности легкого введения тех или иных органических молекул внутрь митохондрии. Исходя исключительно из подобных теоретических соображений, ставятся, например, под сомнение как обоснованность применения янтарной кислоты, одного из ключевых метаболитов митохондрий, так и достоверность наблюдаемых позитивных эффектов этого препарата. Однако недавними исследованиями М.Н. Кондрашовой и сотрудников ее школы показано, что терапевтический эффект янтарной кислоты основан не на заместительном принципе, а на сигнальном. Таким образом, чтобы получить эффект, совершенно не нужно заполнять все митохондрии во всех клетках организма янтарной кислотой путем искусственного введения в больших количествах, достаточно назначить микродозы (5–10 мг/кг/сут). В нашей работе, используя новые диагностические приемы с применением транскутанного мониторинга рО₂ и рСО₂, мы выявили наличие подобного эффекта

у L-карнитина. Вполне вероятно, что подобный же принцип может быть применен и к другим лекарственным веществам, используемым в терапии полисистемных нарушений цитоэнергетики.

Кроме того, в настоящий момент недоверие к возможности введения тех или иных молекул в митохондрию значительно поколеблено благодаря открытию большого и сложного комплекса транспортных систем, обслуживающих эти органеллы [10].

Нельзя не упомянуть о работах, показывающих эффективность применения энерготропных препаратов в достаточно высоких дозах. Так, в работе Р. Боулса [11] описана эффективность применения больших доз коэнзима Q₁₀ (10 мг/кг/сут, но не более 200 мг в сутки) и L-карнитина (100 мг/кг/сут, но не более 2 г в сутки) в лечении синдрома циклической рвоты и других состояний, предположительно связанных с митохондриальными дисфункциями, – мигренозной головной боли, миалгии и синдрома множественных локальных болей.

В настоящее время нет единого понимания, какая длительность курса может быть оптимальной при энерготропной терапии. Естественно, во многих случаях (например, при лечении хронических заболеваний) необходимо достаточно длительное лечение, особенно если принимать во внимание вероятность заместительного механизма действия. Однако, исходя из практического опыта многих клиницистов и с учетом рекомендаций патофизиологов, длительное постоянное применение энерготропных препаратов (во всяком случае некоторых) не нужно. Целесообразнее применять схемы с периодическими назначениями (1–3 месяца) и отменной (примерно на такой же или несколько больший период).

Таким образом, совершенно актуально использование как высокодозовых и длительных, так и низкодозовых кратковременных схем применения энерготропных препаратов. Поскольку выявление

недуга тифа



сигнальных и заместительных составляющих эффекта для большинства энерготропных препаратов – дело будущего, выбор схемы применения до сих пор зависит от искусства врача.

Коэнзим Q₁₀

Коэнзим Q (коэнзим Q₁₀, убихинон, витамин Q₁₀) – небольшая жирорастворимая молекула, непосредственно участвующая в транспорте электронов по дыхательной цепи митохондрий. Она свободно диффундирует в мембранном бислое и помимо электронов передает ферментному комплексу III также и протоны, которые захватывает из водной среды. Убихинону свойственны витаминоподобные функции. Будучи введенным в организм, он оказывает значительный антиоксидантный эффект, повышает продукцию АТФ и стабилизирует состояние кальциевых каналов.

Коэнзим Q – один из наиболее распространенных и эффективных энерготропных препаратов [12, 13]. В суточных дозах 300–1500 мг он эффективен при дефиците убихинона, дефектах второго и третьего ферментных комплексов дыхательной цепи, клинически выражающихся в синдроме MILS (maternally inherited Leigh syndrome), синдромах MERRF, MELAS и Кернса – Сейра. Его высокая клиническая эффективность в лечении атаксии Фридрейха и других нейродегенеративных заболеваний показана в нескольких работах [14].

Эффект высоких доз коэнзима Q₁₀ (600 мг 2 раза в день перорально в течение двух месяцев) у больных с синдромом MELAS, прогрессирующей наружной офтальмоплегией и некоторыми другими формами митохондриальных болезней был изучен в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [7, 15]. Было показано, что на фоне увеличения концентраций коэнзима Q₁₀ в крови снижался уровень лактата при кратковременной, но не при долгосрочной нагрузке. Достоверных изменений других биохимических показателей отмечено не было.

Так же как и для многих других энерготропных препаратов, примеры эффективного применения коэнзима Q₁₀ часто можно обнаружить в работах, посвященных терапии состояний, связанных с различными вторичными проявлениями тканевой гипоксии. Так, Д.М. Ароновым и соавт. [16] было проведено рандомизированное проспективное исследование коэнзима Q₁₀ (препарат Кудевита®) в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью II–III функционального класса. Пациенты основной группы принимали препарат в дозе 150 мг/сут: по 2 капсулы (60 мг) утром и 3 капсулы (90 мг) вечером. Одновременно пациенты основной и контрольной групп получали стандартную терапию, показанную при данном заболевании. В процессе исследования не назначали препараты, влияющие на метаболизм миокарда, кар-

диопротекторы и антиоксиданты (триметазидин, мельдоний, оксиметилэтилпиридина сукцинат, инозин, аденозинтрифосфат, кокарбоксилаза, витаминные и иные метаболические средства). Длительность наблюдения составила 3 месяца.

В результате было показано, что лечение больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и перенесенного инфаркта миокарда, находящихся на поликлиническом наблюдении, оказало за относительно небольшой отрезок времени существенное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы. При этом препарат способствовал снижению диастолического артериального давления, достоверному улучшению физической работоспособности, сократительной функции сердца и гемодинамики по данным ультразвукового исследования (УЗИ), улучшению картины электрокардиограммы (ЭКГ), указывающей на положительные сдвиги в метаболизме миокарда, липидного профиля плазмы крови. Клинически отмечалось уменьшение количества и выраженности приступов боли в груди; уменьшалась частота приема нитроглицерина. Препараты, содержащие коэнзим Q₁₀, хорошо знакомы врачам разных специальностей, но до недавнего времени они не могли широко применяться в лечебной практике, так как были представлены в России в виде БАД. Кудевита® в настоящее время является единственным зарегистрированным в России безрецептурным лекарственным препаратом с активным действующим веществом убидекаренон (коэнзим Q₁₀) и, несомненно, поможет более успешно лечить различные заболевания у детей.

L-карнитин

Карнитин – низкомолекулярное соединение, производное аминокислоты. В тканях млекопитающих присутствует только L-стереоизомер (левокарнитин), именно он биологически эффективен. Карнитин принимает непосредственное участие в катаболиз-

NB

Кудевита® – безрецептурный лекарственный препарат коэнзима Q₁₀

Учитывая высокую потребность в безопасных и высокоэффективных препаратах при лечении различных заболеваний у детей, компания ПИК-ФАРМА, производитель известных лекарственных препаратов Элькар® и Пантогам®, в апреле 2012 г. выпустила новый лекарственный препарат на основе коэнзима Q₁₀ – Кудевита® (МНН: убидекаренон) капсулы 30 мг № 60.

Лекарственный препарат Кудевита® рекомендуется для профилактики и устранения недостаточности коэнзима Q₁₀, улучшения адаптации к повышенным физическим нагрузкам; для профилактики и в составе комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

В составе комплексной терапии Кудевита® назначается детям старше 12 лет в дозировке 30–90 мг (1–3 капсулы) в сутки после еды, с целью профилактики – по 30 мг (1 капсула) в сутки.

Препарат имеется в наличии в аптеках, отпускается без рецепта.



ме липидов, обеспечивая перенос длинноцепочечных жирных кислот в виде сложных эфиров (ацилкарнитин) из цитоплазмы через наружную и внутреннюю митохондриальные мембраны в матрикс митохондрий. Внутри митохондрий транспортированные жирные кислоты подвергаются бета-окислению с образованием ацетил-КоА, который служит субстратом для цикла трикарбоновых кислот Кребса и последующего синтеза АТФ в организме. Наряду с этим окисление жирных кислот – главный путь кетогенеза, а кетоновые тела являются дополнительным энергетическим источником для периферических тканей и головного мозга. Влияние карнитина на жировой обмен осуществляется также его участием в цитоплазматическом синтезе жирных кислот путем обратного переноса необходимых для этого ацетильных групп митохондриального ацетил-КоА через митохондриальную мембрану в цитоплазму. Помимо перечисленного, карнитин регулирует отношение «ацил-КоА/свободный КоА» в митохондриях. Связывая ацильный радикал, он высвобождает КоА и тем самым активирует интенсивность энергетического метаболизма в тканях. Исключительное значение карнитина становится очевидным в условиях высокого расходования энергетических ресурсов – при заболеваниях, усиленных физических или эмоциональных нагрузках, а также при недостаточном питании. После истощения запасов углеводов липиды становятся главным источником синтеза АТФ в организме. Другая важная функция карнитина заключается в его способности образовывать соединения с различными органическими кислотами, являющимися промежуточными продуктами окислительных процессов. Данные вещества, накапливаясь в митохондриях и цитоплазме клеток, оказывают мембранотоксическое действие и ингибируют активность ряда ферментов. Выведение этих токсичных органических соединений из организма происходит через

почки в виде ацилкарнитин. Левокарнитин высокоэффективен при лечении как первичных форм дефицита карнитина, так и широкого круга заболеваний, связанных со вторичным снижением его содержания в организме. Кроме того, занимая уникальное положение относительно митохондрии и стимулируя приток в нее энергосубстратов, карнитин является универсальным стимулятором тканевого энергообмена, что актуально не только в отношении компенсации энергодефицита, но и в отношении компенсаторной адаптации практически к любым структурно-функциональным дефектам.

Данные об эффективности применения препаратов L-карнитина у больных митохондриальными заболеваниями достаточно многочисленны [13, 17], хотя чаще описывают их применение в комплексе с другими энерготропными средствами (см. ниже).

Отдельно следует упомянуть о важности применения L-карнитина при формах его наследственной недостаточности. В качестве примера упомянем работу Е.А. Николаевой и соавт. [18], в которой была показана эффективность применения препарата Элькар® в дозе 800 мг/сут с двухлетнего возраста у больного с *первичным системным дефицитом карнитина*. Динамическое наблюдение в течение 2 лет показало выраженное улучшение самочувствия и состояния мальчика на фоне терапии Элькаром. Ребенок и его родители не предъявляли жалоб, связанных с лечением препаратом, физическое развитие в возрасте 4 лет было средним (вырос на 19 см), мышечный тонус физиологическим. В результате лечения отмечены положительные изменения со стороны сердца, улучшились биохимические показатели крови.

Креатин

Моногидрат креатина представляет собой дополнительный источник энергии. В отличие от нестабильных форм – чистого креатина и фосфата креатина, – моногидрат креатина прекрасно всасывается

и с успехом применяется в спортивной медицине. Отмечена его эффективность в лечении различных митохондриальных болезней: синдромов Лея, Кернса – Сейра, MELAS и др. [14, 19–21]. Однако существуют и противоположные данные, не подтверждающие его эффективность при митохондриальных болезнях [12].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [7, 22, 23] эффективности моногидрата креатина, применяемого в течение трех недель (4–10 г в сутки) у больных синдромом MELAS и митохондриальной миопатией, отмечено достоверное увеличение мышечной силы и снижение уровня лактата после нагрузки. В двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях у больных с прогрессирующей наружной офтальмоплегией и митохондриальной миопатией [24] (20 г в сутки в течение месяца) и у больных с хронической прогрессирующей наружной офтальмоплегией и с синдромом Кернса – Сейра [25] (150 мг/кг в течение 6 недель) клиническая

NB

Элькар® (МНН: левокарнитин): лечение и профилактика энергодефицитных состояний

- ✓ Элькар® является эффективным средством коррекции карнитиновой недостаточности и улучшения процессов клеточного энергообмена.
- ✓ Препарат прошел многочисленные научно-практические исследования в ведущих медицинских НИИ, вузах и педиатрических клиниках России.
- ✓ Эффективность и безопасность препарата Элькар® подтверждены многолетним опытом клинического применения, в том числе у новорожденных и детей первого года жизни.



эффективность моногидрата креатина не выявлена.

Дихлорацетат

Дихлорацетат – активатор пируватдегидрогеназы – уже значительное время активно изучается в качестве возможного средства исправления митохондриальных функций [12]. В ряде работ показана его эффективность при лечении синдрома MELAS [26, 27], дефицита пируватдегидрогеназного комплекса [28], а также при исправлении митохондриальных функций в опухолевых клетках, ведущем к позитивному эффекту при лечении рака. Некоторые исследователи столь высоко оценивают его лечебный потенциал, что назначают этот препарат несмотря на то, что применение дихлорацетата (в частности в суточных дозах 25 мг/кг) может вызывать развитие периферических полиневропатий [29].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности дихлорацетата у больных с различными митохондриальными заболеваниями [7, 30] (50 мг/кг в сутки в течение недели двумя курсами с интервалом три месяца) было отмечено значительное снижение концентрации лактата, пирувата и аланина в крови (в покое и после нагрузки), а в мозге – значительное снижение соотношения «лактат/креатин» и повышение соотношений «холин/креатин» и «ацетиласпартат/креатин». В других подобных работах [28, 31, 32] была также отмечена нормализация уровня лактата (а в первых двух из этих работ – и пирувата) после приема дихлорацетата.

Янтарная кислота

Сукцинат – один из эффективных медиаторов транспорта электронов, успешно использующийся при острых нарушениях тканевого дыхания. В отношении хронических расстройств целесообразность его применения спорна, однако в научной литературе приводятся описания эффективности сукцината при недостаточности I дыхательного комплекса [33]

и при синдроме MELAS (длительная монотерапия суточной дозой 6 г) [34].

Фолиевая кислота

Фолиевая кислота – водорастворимый витамин (B₉), необходимый в первую очередь при активной репликации ДНК, то есть делении клеток. Однако описан выраженный положительный эффект этого витамина в суточной дозе 1–2,5 мг/кг при синдроме Кернса – Сейра [33].

L-аргинин

L-аргинин – незаменимая для детей аминокислота, снабжающая азотом систему NO-синтаз. В настоящее время растет число указаний [12] на эффективность применения L-аргинина при синдроме MELAS, в частности, в отношении терапии инсультоподобных эпизодов и сердечно-сосудистых нарушений. Так, например, с использованием позитронно-эмиссионной томографии показано, что применение L-аргинина эффективно при лечении кардиомиопатии при синдроме MELAS [35].

Другие вещества

Наряду с вышеперечисленными, к веществам, несомненно позитивно влияющим на клеточный энергообмен, относят витамин E (альфа-токоферол), витамин C (аскорбиновая кислота), липоевую кислоту, глутатион, рибофлавин, тиамин и др. Однако в литературе, посвященной митохондриальным болезням, пока не находится четких доказательств их эффективности (по крайней мере, в моноварианте), хотя эти вещества часто используются в комплексных схемах энерготропной терапии.

В настоящее время в различных, в первую очередь экспериментальных, работах активно исследуются новые вещества, представляющие собой потенциально перспективные препараты для лечения митохондриальных заболеваний – антиоксиданты в соединении с трифенилфосфониевым катионом (митохинон, MitoVitE, MitoTEMPOL, MitoPBN, смесь

Скулачева), тролокс, SS-пептиды (Szeto-Schiller peptides) [14, 36, 37], ресвератрол [38], препараты, влияющие на сборку дыхательных комплексов [39], оптимизирующие обмен кальция [40], активаторы митохондриального биогенеза [41] и др.

Комплексная энерготропная терапия

Спектр потенциальных патологических нарушений клеточного энергообмена чрезвычайно велик (повреждения различных звеньев цикла Кребса, дыхательной цепи, бета-окисления и др.). Хотя перечень энерготропных препаратов также достаточно широк, далеко не всегда имеется возможность выявить конкретное точечное повреждение митохондрий и точно подобрать подходящий лекарственный препарат. В связи с этим наиболее эффективными в широкой клинической практике могут быть комплексы энерготропных препаратов, обладающих способностью воздействовать сразу на несколько ключевых этапов клеточного энергообмена. При этом на первое место по значимости выдвигаются такие препараты, как L-карнитин, коэнзим Q₁₀, цитохром C и их комплексы с другими вышеперечисленными лекарственными средствами [42–44]. Схемы лекарственной коррекции цитоэнергетической недостаточности у детей активно разрабатываются в настоящее время в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии и в Российском национальном исследовательском медицинском университете им. Н.И. Пирогова. Так, данные Е.А. Николаевой свидетельствуют о том, что при митохондриальных энцефаломиопатиях комплексная энерготропная терапия позволяет добиться существенного клинического эффекта во всех сферах проявления патологического процесса. Результатом лечения является нарастание массы тела, уменьшение выраженности сердечно-сосудистых нарушений, снижение частоты приступов рвоты, судорог, уменьшение выраженности



ти проявлений энцефалопатии и миопатии, снижение утомляемости. Некоторые примеры свидетельствуют о том, что эффективность правильно подобранной энерготропной терапии даже при тяжелых «первичных» митохондриальных синдромах может быть поразительной. В качестве одного из примеров можно привести историю болезни ребенка с синдромом Барта – одним из таких синдромов, клиническая картина которого характеризуется задержкой роста и психомоторного развития, миопатией, кардиомиопатией, нарушениями со стороны крови. Многолетнее лечение комплексом препаратов, включавшим в себя коэнзим Q_{10} , цитохром С, L-карнитин (Элькар) и некоторые другие, привело к тому, что в подростковом возрасте главной проблемой этого мальчика с тяжелым наследственным заболеванием стали попытки избежать постановки на воинский учет.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [7, 14, 45] у больных с такими митохондриальными заболеваниями, как синдром Кернса – Сейра, синдром MELAS, хроническая наружная офтальмоплегия, оптическая нейропатия Лебера, митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефаломиопатия, а также с митохондриальными заболеваниями с редкими точковыми мутациями была проведена оценка двухмесячного комплексного применения креатина, коэнзима Q_{10} и липоевой кислоты. В этой работе выявлено статистически достоверное снижение уровня лактата в плазме крови и 8-изопростана – в моче. У больных с синдромом MELAS отмечено также нарастание массы тела (не за счет жировой ткани). Есть указания [46] на то, что в лечении митохондриальных болезней (как психических, так и соматических нарушений) могут быть эффективны комплексы, содержащие коэнзим Q_{10} (200–400 мг/сут) и рибофлавин (100–400 мг/сут), в некоторых случаях с добавлением витамина С (1000 мг/сут), витамина Е (400 МЕ/сут), карнитина (2000 мг/сут), креати-

на (5000 мг/сут) и магнезии (250–500 мг/сут).

При заболеваниях, включающих в свой симптомокомплекс «вторичную» митохондриальную недостаточность, также можно добиться улучшения качества жизни больных. Приведем весьма «эффективный» пример: у низкорослых детей с различными неэндокринными наследственными заболеваниями на фоне лечения энерготропными препаратами – L-карнитином (Элькар), коэнзимом Q_{10} и другими – удается достичь значительной стимуляции роста – до 6–7 см в год. При некоторых заболеваниях благодаря энерготропной терапии впервые была продемонстрирована возможность относительного успеха в лечении (например, при лечении синдрома Ретта и туберозного склероза отмечено улучшение когнитивных и эмоциональных функций).

Существенный позитивный эффект применения энерготропных препаратов наблюдался и в ряде других отделений нашего института: урологическом (при комплексном лечении гидронефроза и гиперактивного мочевого пузыря), ожоговом центре (при реабилитации детей после ожогов), кардиологии (при лечении кардиомиопатий, миокардиодистрофии и нарушений сердечного ритма), пульмонологии (при лечении ряда хронических заболеваний легких) и др.

Применение средств метаболической коррекции позволило оказать существенное влияние на состояние здоровья детей дошкольного возраста с различными вариантами нарушения речевого развития (общее недоразвитие речи, дислалия, задержка психоречевого развития), у детей с соединительнотканной дисплазией и в группе так называемых часто болеющих детей. Эти работы выполнялись нами совместно со специалистами Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова (группа С.О. Ключникова). В лечении этих групп детей были применены комплексы, включающие

У низкорослых детей с различными неэндокринными наследственными заболеваниями на фоне лечения энерготропными препаратами – L-карнитином (Элькар), коэнзимом Q_{10} и другими – удается достичь значительной стимуляции роста – до 6–7 см в год.

коэнзим Q_{10} , L-карнитин (Элькар), ряд других энерготропных препаратов. Указанное лечение дети получали, как правило, длительно, в течение 2–3 месяцев, после чего они проходили повторное обследование, позволившее выявить существенную положительную динамику в состоянии здоровья. Отмечались минимизация предъявляемых жалоб, улучшение сна и аппетита, исчезновение или снижение выраженности ряда клинических признаков заболеваний, нормализация лабораторных показателей; возрастала выносливость в отношении физических и интеллектуальных нагрузок.

Заключение

Все вышесказанное свидетельствует о необходимости научно-прикладных разработок, направленных на создание современных принципов энерготропного лечения (по отработке состава энерготропных комплексов, тщательному подбору доз активных веществ, определению оптимальных схем назначения, в том числе с учетом хронобиологических ритмов).

Приведенные выше примеры свидетельствуют о необходимости именно комплексного использования таких средств. Однако при каждой нозологической форме должны разрабатываться свои специализированные комплексы, включающие патогенетически наиболее значимые компоненты клеточного энергообмена (например, коэнзим Q_{10} , L-карнитин, цитохром С, янтарная кислота и др.).

Литература
→ С. 74–75



Особенности терапии риносинусита у детей

Д.м.н., проф. Е.П. КАРПОВА, д.м.н., проф. А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ,
Е.Е. ВАГИНА

В статье на основании проведенного авторами исследования у 90 детей в возрасте от 3 до 15 лет с острым риносинуситом или обострением хронического риносинусита представлены данные об эффективности различных схем терапии риносинусита. Показано, что включение в комплексное лечение (системный антибиотик + топический интраназальный глюкокортикостероид + антигистаминный препарат (по показаниям)) оксиметазолина (Називин) и ирригационной терапии (Маример) повышает клиническую эффективность терапии острого риносинусита или обострения хронического риносинусита, а также достоверно снижает риск возникновения осложнений данного заболевания у детей.

Заболеваниями верхних дыхательных путей страдают, по данным разных авторов, от 25 до 50% детской популяции [1, 2]. При этом в структуре детской заболеваемости как в стационаре, так и в амбулаторной практике лидируют заболевания полости носа и околоносовых пазух. По данным литературы, за последние десять лет этот показатель вырос в три раза [3, 4], а данная категория больных составляет от 15 до 36% пациентов оториноларингологических стационаров [4, 5]. В среднем около 5–15% взрослого населения и 5% детей страдают той или иной формой риносинусита. Результаты клинических исследо-

ваний последних лет свидетельствуют о том, что, несмотря на успехи и достижения практической медицины, тенденция к уменьшению заболеваемости риносинуситами не прослеживается. В связи с этим важными социально-экономическими задачами являются изучение причин возникновения и разработка методов диагностики, лечения и профилактики этой патологии у детей и подростков. Актуальность изучения проблемы риносинуситов обусловлена и тем, что основные симптомы этого заболевания – затруднение носового дыхания, лицевая и головная боль, гнойные выделения из носа, нарушение обоняния, кашель

(в детском возрасте) – значительно отягощают общее состояние пациента. Кроме того, отмечается тенденция к затяжному течению синуситов, переходу процесса в хроническую форму, развитию грозных осложнений со стороны нижних дыхательных путей, внутричерепных и внутриорбитальных осложнений.

Ведущим этиологическим фактором риносинуситов у детей являются вирусы: риновирусы, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа, коронавирус и др. Однако в подавляющем большинстве случаев регистрируется риновирусная (около 70%) или аденовирусная (около 15%) инфекция. В большинстве случаев вирусные риносинуситы протекают под маской острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ) и не диагностируются врачами. Бактериальные риносинуситы обычно являются осложнением вирусных синуситов или ОРВИ. В среднем они составляют 5–7% случаев от всех риносинуситов и вызываются чаще всего следующими возбудителями: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* (у детей младшего возраста), –



представленными как монофлорой, так и бактериальными ассоциациями [3, 6].

Как отмечалось выше, наиболее часто у детей острый синусит является вирусной инфекцией – в 70–80% случаев. На развитие вирусной инфекции у ребенка влияет множество факторов, среди которых ведущую роль играют уровень вирулентности инфекционного агента и состояние защитных систем организма ребенка. Бактериальная инфекция при остром риносинусите в большинстве случаев является вторичной. Адгезия и инвазия бактерий в слизистую оболочку становится возможной при изменениях, возникающих в результате воздействия вирусов. В новой классификации европейского международного стандарта EPOS 2012 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – Европейский консенсус по риносинуситам и назальным полипам) острый риносинусит (ОРС) подразделяется на вирусный ОРС (обычная «простуда») и поствирусный ОРС. В большинстве случаев ОРС не является бактериальным заболеванием – лишь у небольшого процента пациентов с поствирусным ОРС заболевание имеет бактериальную природу. При обычной простуде / вирусном ОРС продолжительность симптомов составляет менее 10 дней. А при поствирусном ОРС отмечается усиление симптомов после 5 дней от начала заболевания или сохранение симптомов после 10 дней (с общей продолжительностью менее 12 недель). Согласно документу EPOS 2012, при наличии как минимум 3 симптомов можно заподозрить бактериальный синусит, характеризующийся бесцветными выделениями (больше с одной стороны) и гнойным секретом в полости носа, выраженной болью в области лица (больше с одной стороны), лихорадкой ($> 38^{\circ}\text{C}$), повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) / уровня С-реактивного белка, «двумя волнами» – ухудшением после исходно более легкой фазы заболевания.

Этиология хронического воспаления околоносовых пазух у детей

мало изучена. Чаще всего оно развивается на фоне системных заболеваний. Среди причинных факторов значимую роль играют неинфекционные агенты: аллергия, вазомоторные нарушения, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, анатомические аномалии строения полости носа и околоносовых пазух. Хронический синусит часто имеет полимикробную этиологию и вызывается ассоциациями, включающими анаэробы (*Peptostreptococcus* spp., *Veillonella* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp.), *Corynebacterium* spp., *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, грамотрицательные бактерии [6, 7].

Роль бактериологического исследования более значительна при хроническом риносинусите, чем при остром. У всех пациентов с хроническим риносинуситом рекомендовано проведение бактериологического исследования с определением чувствительности определенной микрофлоры к антибактериальным препаратам. При последующих обострениях риносинусита антибактериальный препарат назначается с учетом полученных результатов бактериологического исследования.

Все лечебные мероприятия при синусите направлены на устранение основных звеньев этиопатогенеза заболевания. Схемы лечения включают медикаментозную терапию и манипуляции, с помощью которых осуществляется механическое удаление патологического отделяемого из пораженных синусов с последующим введением в них лекарственных препаратов. Медикаментозное лечение, как правило, включает антибактериальные препараты, назальные глюкокортикостероиды, сосудосуживающие препараты, противовоспалительные препараты системного и местного действия. Необходимо отметить, что все лекарственные средства системного действия в той или иной степени могут вызывать нежелательные явления со стороны других органов и систем. Особенно это важно для детей с сопутствующей пато-

логией и аллергической предрасположенностью. Местные препараты, как правило, лишены этих недостатков, но эффективность их действия зависит от степени контакта с возбудителем в очаге воспаления, соответственно, будет низкой, в случае если пораженная пазуха заполнена слизистым или слизисто-гнойным отделяемым.

Топические сосудосуживающие препараты (деконгестанты) быстро и эффективно восстанавливают носовое дыхание при риносинуситах, по этой причине они очень популярны у больных с проявлениями ринита. Опасность бесконтрольного применения деконгестантов заключается в том, что это приводит к развитию тахифилаксии (за счет угнетения синтеза эндогенного норадреналина), то есть для достижения эффекта требуется все большая доза лекарства. Многочисленные исследования показали, что применение некоторых деконгестантов курсом более 3–7 дней у пациентов с риносинуситами усугубляет отек слизистой носа и приводит к развитию медикаментозного ринита [4]. Кроме того, при длительном применении эти препараты вызывают развитие синдрома «рикошета». Тем не менее назначение деконгестантов возможно при выраженной заложенности носа в течение короткого промежутка времени с целью облегчения самочувствия пациента. Определенную трудность для практического врача может вызвать вопрос выбора препарата, поскольку группа сосудосуживающих препаратов местного действия неоднородна: деконгестанты различаются своими фармакодинамическими особенностями, по выраженности и продолжительности действия, частоте возникновения побочных эффектов.

Для комплексного воздействия на слизистую оболочку носа и околоносовых пазух, включающего удаление патологического отделяемого и введение лекарственных препаратов, применяются пункционное лечение, ЯМИК-метод и ирригационная терапия. В настоящее время отношение к пунк-

медиа



ционному лечению и ЯМИК-методу неоднозначное. Некоторые авторы считают, что риск развития осложнений, возникающих при применении этих лечебных методик, превышает степень эффективности от их воздействия. Одним из методов лечения риносинусита являются ирригационные процедуры, в частности носовой душ, который подразумевает промывания и спринцевания полости носа. Процедура необходима для увлажнения слизистой оболочки носа, механического удаления патологического отделяемого и «подготовки» слизистой оболочки для воздействия топических препаратов. Воздействуя на рецепторные окончания тройничного нерва, иннервирующего слизистую оболочку носа, носовой душ способствует сосудистому спазму и улучшению носового дыхания [8]. К ирригационным мероприятиям, применяемым для лечения острого риносинусита и обострения хронического риносинусита, относится также метод перемещения по Альберту Протетцу. Как правило, носовой душ выполняется физраствором. В последние годы на фармацевтическом рынке появилось множество устройств и готовых растворов, рекомендуемых для проведения носового душа. Один из них – препарат Маример, выпускаемый французской компанией «Лаборатории Жильбер», представляет собой изотонический стерильный раствор океанической воды. В отличие от средств первого поколения, Маример бережно, но максимально эффективно воздействует на всю слизистую оболочку полости носа. Двойная ультрафильтрация, применяемая при производстве аэрозоля Маример, обеспечивает стерильность препарата и позволяет сохранить все богатство сбалансированного комплекса минеральных солей и микроэлементов океана. Благодаря богатому химическому составу (хлориды, натрий, магний, кальций, калий, фтор, медь, марганец и др.) препарат обладает широким спектром фармакологического действия. Так, выявлено,

что входящие в состав Маримера микроэлементы селен и цинк оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действия, магний обладает мембраностабилизирующим свойством, а марганец нормализует иммунную реактивность и снижает выраженность аллергических реакций. Тем не менее до настоящего времени нет сведений о том, как влияет проведение носового душа солевым раствором на динамику течения воспалительного процесса при остром риносинусите или обострении хронического риносинусита. Таким образом, вопрос о повышении эффективности лечения детей с острым риносинуситом и обострением хронического риносинусита не теряет своей актуальности, что и определило цель проведенного нами исследования. В исследование было включено 90 детей (48 мальчиков и 42 девочки) в возрасте от 3 до 15 лет с диагнозом «острый риносинусит» или «обострение хронического риносинусита». У всех детей отмечались клиничко-анамнестические и клиничко-лабораторные признаки острого риносинусита или обострения хронического риносинусита. С соблюдением принципа рандомизации были сформированы три группы. В 1-ю (основную) группу вошли 30 пациентов, которые получали комплексную терапию, включающую системный антибактериальный препарат амоксициллин/клавуланат в соответствующей возрастной дозировке с кратностью приема 2 раза

в сутки, топический интраназальный глюкокортикостероидный препарат в возрастной дозировке, антигистаминный препарат в возрастной дозировке по показаниям; ирригационную терапию препаратом Маример (компания «Лаборатории Жильбер», Франция); топический деконгестант оксиметазолин (Називин, компания «Мерк», Германия) (курс лечения оксиметазолином составил 5 дней). По показаниям проводили пункцию верхнечелюстных пазух. Вторая (контрольная) группа включала 30 пациентов, которые получали комплексную терапию, аналогичную детям 1-й группы, ирригационную терапию физиологическим раствором (не менее 3 раз в сутки), местный деконгестант нафазолин (Нафтизин) (курс лечения нафазолином составил 7 дней).

Третью (контрольную) группу составили 30 пациентов, получавших комплексное лечение, аналогичное детям из 1-й и 2-й групп исследования, ирригационную терапию препаратом Маример (не менее 3 раз в сутки).

В ходе исследования была проведена оценка эффективности применения комбинации препаратов на основании таких субъективных показателей, как затруднение носового дыхания, количество отделяемого из носа. Состояние слизистой оболочки оценивали с помощью оптической риноэндоскопии с учетом трех критериев: гиперемии слизистой оболочки полости носа, отечности носовых раковин и наличия в по-

Анализ результатов проведенного исследования позволяет заключить, что применение оксиметазолина (Називин) и ирригационной терапии (Маример) в комплексном лечении риносинуситов у детей привело к более быстрому и выраженному ослаблению/купированию симптомов острого риносинусита или обострения хронического риносинусита, достоверно и статистически значимо уменьшало выраженность эндоскопических признаков.



лости носа отделяемого. Объективная оценка функции носового дыхания проводилась на основании передней активной риноманометрии. Оценку клинической эффективности проводили согласно визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по 10-балльной системе в 1-й день через 2 часа и через 6 часов, а также на 7-й и 10-й день лечения. Учитывались данные бактериологического и вирусологического исследований назального секрета. Кроме того, изучали удобство применяемой схемы лечения (по оценке пациентов и/или их родителей) и учитывали возникновение оториноларингологических осложнений риносинусита и нежелательных явлений на фоне терапии во время исследования.

Все включенные в исследование пациенты закончили исследование в соответствии с протоколом. Соблюдение режима применения и дозирования препаратов оксиметазолин (Називин) и Маример не вызвали затруднений у пациентов, что свидетельствует о хорошей комплаентности.

Анализ динамики субъективных показателей в процессе лечения выявил более значительные положительные сдвиги у детей 1-й (основной) группы по сравнению с детьми 2-й и 3-й (контрольных) групп. При сравнении динамики объективных показателей в 1-й и 2-й группах отмечены более выраженные положительные изменения у детей основной группы. У детей из обеих контрольных групп дольше, чем в основной группе, сохранялись признаки воспаления слизистой оболочки полости носа и симптомы риносинусита.

Затруднение носового дыхания до начала лечения было оценено пациентами (родителями) 1-й (основной) группы в $9,2 \pm 0,5$ балла, 2-й (контрольной) – $9,2 \pm 0,5$ балла, 3-й (контрольной) группы – $9,5 \pm 0,62$ балла ($p < 0,05$). Через 2 часа лечения выраженность затруднения носового дыхания у детей 1-й группы уменьшилась до $6,1 \pm 0,42$, у детей 2-й группы – до $6,7 \pm 0,32$ и у детей 3-й группы – до $7,2 \pm$

$0,48$ балла. Через 6 часов лечения этот показатель у детей 1-й группы снизился до $4,1 \pm 0,42$ балла, а у детей 2-й и 3-й групп сохранился на предыдущем уровне ($6,7 \pm 0,32$ и $7,2 \pm 0,48$ соответственно). Через 7 дней лечения выраженность затруднения носового дыхания снизилась до $0,9 \pm 0,44$ балла у детей 1-й группы, $1,8 \pm 0,32$ балла у детей 2-й группы и $1,1 \pm 0,42$ балла у детей 3-й группы. Через 10 дней этот показатель составил $0,7 \pm 0,44$, $1,3 \pm 0,32$ и $1,1 \pm 0,42$ соответственно (рис. 1).

Выраженность ринореи в 1-й (основной) группе до начала лечения составила $9,4 \pm 0,45$ балла, во 2-й (контрольной) группе – $9,6 \pm 0,43$ балла ($p < 0,05$), в 3-й (контрольной) группе – $9,6 \pm 0,56$ балла ($p < 0,05$). Через 2 и 6 часов показатели ринореи составили $9,4 \pm 0,45$, $9,6 \pm 0,43$ ($p < 0,05$) и $9,6 \pm 0,56$ балла ($p < 0,05$) соответственно. Через 7 дней лечения ринорея значительно уменьшилась у детей 1-й группы – до $2,2 \pm 0,52$ балла, у пациентов 2-й группы выраженность ринореи снизилась до $3,5 \pm 0,53$ балла, 3-й группы – до $3,1 \pm 0,42$ балла; на 10-й день – до $0,5 \pm 0,32$, $1,3 \pm 0,34$ ($p < 0,05$) и $1,1 \pm 0,22$ балла соответственно (рис. 2).

По данным микробиологического исследования при первичном осмотре у пациентов 1-й группы были выявлены следующие представители микрофлоры: у 13 детей определялся *Streptococcus (Str.) pneumoniae*, у 11 – *Haemophilus (H.) influenzae*, у 5 – *Moraxella (M.) catarrhalis*, у 2 – *Staphylococcus (S.) aureus*. Микрофлора, выявленная у детей 2-й контрольной группы, была представлена следующим образом: у 11 детей определялся *Str. pneumoniae*, у 9 – *H. influenzae*, у 5 – *M. catarrhalis*. В 3-й контрольной группе у 11 детей определялся *Str. pneumoniae*, у 9 – *H. influenzae*, у 5 – *M. catarrhalis*, у 3 – *S. aureus*. Во всех трех группах в большинстве случаев определялась полимикробная флора: у 17 человек в 1-й группе, 15 – во 2-й и 18 – в 3-й. Интенсивность роста *Str. pneumoniae* и *H. influenzae* во всех 3 группах не превышала 10^4 КОЕ/мл.

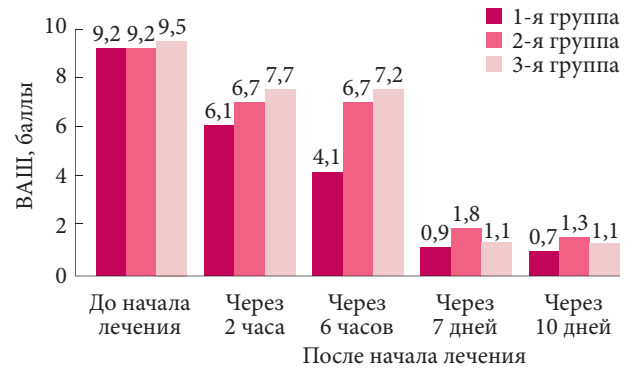


Рис. 1. Динамика выраженности заложенности носа в исследуемых группах

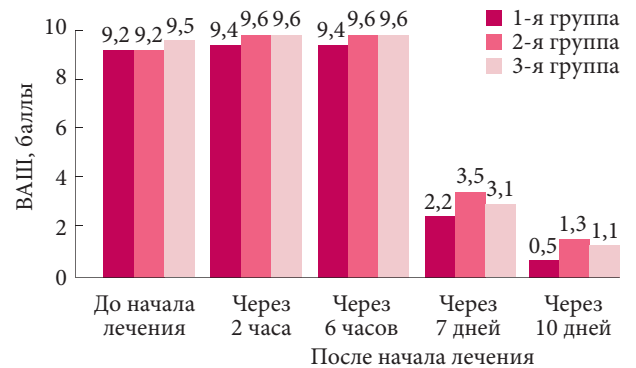


Рис. 2. Динамика выраженности ринореи в исследуемых группах

S. aureus и *M. catarrhalis* во всех случаях дали рост на уровне 10^5 – 10^6 КОЕ/мл. У большинства детей выявлены дисбиотические изменения за счет высокого роста добавочной микрофлоры: среднепатогенные альфа-гемолитические стрептококки (*Str. suis*, *Str. mutans*, *Str. oralis* и др.) со степенью обсеменения более 10^4 КОЕ/мл были выделены у 16 пациентов основной и у 15 и 16 детей групп контроля соответственно.

При повторном микробиологическом исследовании, проведенном после лечения, у детей 1-й группы не было выявлено роста патогенной микрофлоры, у 3 детей определялись представители добавочной микрофлоры (*Str. suis*, *Str. mutans*, *Str. oralis* и др.) со степенью обсеменения не более 10^4 КОЕ/мл. У пациентов 2-й группы *Str. pneumoniae* определялся в 3, *H. influenzae* – в 2 и *M. catarrhalis* – в 2 случаях (степень обсеменения не превышала 10^3 – 10^4 КОЕ/мл).

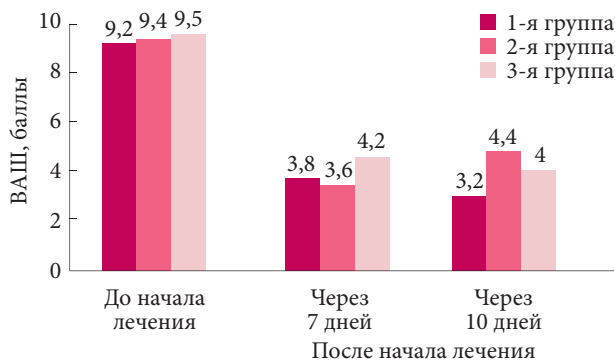


Рис. 3. Динамика показателей риноэндоскопии в исследуемых группах

Кроме того, у 7 детей из 2-й группы определялся высокий рост среднепатогенных альфа-гемолитических стрептококков (*Str. suis*, *Str. mutans*, *Str. oralis* и др.). В 3-й группе рост патогенной микрофлоры был выявлен у 5 детей, из них в 2 случаях был определен рост *H. influenzae* и в 3 – *S. aureus* и *M. catarrhalis*. Во всех случаях степень обсеменения не превышала 10^3 – 10^4 КОЕ/мл. Представители добавочной микрофлоры (*Str. suis*, *Str. mutans*, *Str. oralis* и др.) с ростом не более 10^4 КОЕ/мл были определены у 5 детей, а с высоким ростом (на уровне 10^5 – 10^6 КОЕ/мл) – у 2 детей.

По данным вирусологического исследования, проведенного при первичном осмотре, метапневмовирус человека (hMPV) был выявлен у 17 детей 1-й группы, 16 – 2-й и 19 – 3-й, вирусы парагриппа – у 10, 8 и 6, коронавируса – у 9, 6 и 9, риновирус – у 7, 4 и 4, аденовирус – у 6, 5 и 3 детей соответственно. У большинства детей было выявлено сочетание двух и более возбудителей ОРВИ: в 17 случаях в 1-й группе, 15 – во 2-й и 18 – в 3-й.

По результатам эндоскопического исследования показатель отека слизистой оболочки полости носа и носовых раковин и количества назального секрета статистически достоверно ($p < 0,05$) снижался через 7 дней лечения у детей 1-й (основной) группы, у детей 2-й (контрольной) группы и у детей 3-й (контрольной) груп-

пы. До начала лечения данный показатель составил в 1-й группе исследования $9,2 \pm 0,6$ балла, во 2-й – $9,4 \pm 0,6$, в 3-й – $9,5 \pm 0,6$ балла. На 7-й день исследования – $3,6 \pm 1,4$, $3,9 \pm 1,5$ и $4,2 \pm 1,8$ балла соответственно ($p < 0,05$). При осмотре на 10-й день после начала лечения была отмечена отрицательная динамика данного показателя у пациентов 2-й группы ($4,4 \pm 1,6$), тогда как у пациентов 1-й и 3-й групп исследования значительной отрицательной динамики выявлено не было ($3,2 \pm 1,2$ и $4,0 \pm 1,6$ соответственно). При этом было получено статистически достоверное различие между показателями в 1-й и 2-й группах исследования ($p < 0,05$) (рис. 3).

Данные риноманометрии позволяют дать объективную оценку функции носового дыхания. По результатам передней активной риноманометрии положительные изменения у детей 1-й (основной) группы наблюдались через 2 часа после начала лечения, через 6 часов результаты сохранялись на прежнем уровне, а на 7-й и 10-й день наблюдались выраженные положительные изменения. У детей 2-й (контрольной) группы положительные изменения отмечены через 2 часа после начала лечения, а через 6 часов показатели не отличались от таковых до начала лечения, на 7-й и 10-й день отмечались положительные изменения. У детей 3-й (контрольной) группы через 2 и 6 часов после начала лечения показатели риноманометрии не изменились по сравнению с исходными значениями, но на 7-й и 10-й день также отмечались положительные изменения, причем более выраженные, чем у детей 2-й (контрольной) группы (табл.).

На основании данных передней активной риноманометрии можно говорить о более длительном (до 12 часов) действии оксиметазолина (Називин) по сравнению с нафазолином (его действие продлжается не более 2 часов). Благодаря этому свойству оксиметазолина препарат можно применять 2 раза в день, в отличие от нафазолина, который использу-

ется до 4 раз в сутки. Это увеличивает риск развития побочных явлений на фоне применения нафазолина, что было подтверждено в ходе настоящего исследования. Так, нежелательные явления были отмечены в 16,7% случаев у детей 2-й группы и ни в одном случае у пациентов основной группы.

При сравнении динамики объективных показателей в 1-й (основной) и 2-й (контрольной) группах отмечены более выраженные положительные изменения у детей 1-й группы. У детей контрольных групп дольше, чем в основной группе, сохранялись признаки воспаления слизистой оболочки полости носа и симптомы риносинусита.

Таким образом, после применения комплексного лечения хорошие результаты достигнуты у 26 (86,6%) человек 1-й группы, 16 (53,3%) – 2-й и 19 (63,3%) – 3-й. В результате проведенного комплексного лечения острого риносинусита и обострения хронического риносинусита все пациенты и родители отмечали хорошую переносимость препаратов оксиметазолин (Називин) и Маример – каких-либо неприятных ощущений и раздражений слизистой оболочки полости носа не отмечено, побочных эффектов и нежелательных явлений не выявлено. У 5 детей 2-й (контрольной) группы отмечались нежелательные явления со стороны слизистой оболочки в виде ощущения сухости и жжения после интраназального закапывания препарата нафазолин (Нафтизин). У детей 3-й (контрольной) группы неприятных ощущений и раздражений слизистой оболочки полости носа не отмечалось, побочных эффектов и нежелательных явлений не выявлено.

Родителями пациентов была проведена субъективная оценка результатов лечения (предлагалось оценить лечение либо как «хорошо», либо как «без эффекта»). Оценку «хорошо» выставили родители 26 (86%) детей 1-й (основной) группы, 21 (70%) – 2-й и 23 (76%) – 3-й (контрольных) групп.

МАМЫ ЗНАЮТ, чему доверяют

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



Новый дозированный спрей от насморка

Действует до 12 часов

Действие достигается минимальными дозировками¹

Произведён в Германии



Nycomed: a Takeda Company



Наркова Е.П., Трунов Д.А. «Називин»: безопасность применения назальных сосудосуживающих препаратов в педиатрической практике. М. Педиатрия, стр. 4-10.
Сокращённая информация по медицинскому применению препарата: **Активные компоненты:** оксиметазолина гидрохлорид 0,250 мг, оксиметазолина гидрохлорид 0,500 мг. **Показания и применение:** простудные или вирусные инфекции верхних дыхательных путей, сопровождающиеся насморком, синусит, евстахиит, средний отит; ринит любой этиологии, устранение отёка перед диагностическими манипуляциями в носовых ходах. **Противопоказание:** атрофический ринит, эрозивно-язвенная гиперплазия слизистой оболочки полости носа и глотки. **Применение с осторожностью:** при повышенном внутриглазном давлении, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, стенокардии, аритмии, хронической почечной недостаточности, у пациентов с гиперплазией предстательной железы с клиническими симптомами (задержка мочи), вырванным атеросклерозе, при гипертиреозе, сахарном диабете, феохромоцитоме. **Побочное действие:** иногда: жжение или сухость слизистой оболочки полости носа, чихание. В редких случаях, после того как пройдет эффект от применения Називин Сensitive, сильное чувство заложенности носа («реальная гипертимия»). **Редко:** повышение артериального давления, головная боль, головокружение, ощущение сердцебиения, тахикардия, чувство тревоги, раздражительность, нарушение сна (у детей), тошнота, бессонница, экзантема, нарушения зрения (при попадании в глаза). **Длительное непрерывное использование сосудосуживающих препаратов может привести к тахифилизии, атрофии слизистой оболочки носа и возвратному отёку слизистой оболочки полости носа (медикаментозный ринит).** **Способ применения и дозы:** Називин Сensitive спрей назальный дозированный 11,25 мг/дозу и 22,5 мг/дозу предназначен для интраназального введения. **Детям от 6 до 12 лет:** по 1 впрыскиванию Називин Сensitive спрея назального дозированного 11,25 мг/дозу в каждую ноздрю 2-3 раза в сутки. **Препарат применяется 5-7 дней.** Препарат можно назначать повторно только спустя несколько дней. **Взрослым и детям старше 6 лет:** по 1 впрыскиванию Називин Сensitive спрея назального дозированного 22,5 мг/дозу в каждую ноздрю 2-3 раза в сутки. Если симптомы усиливаются или улучшение не наступает в течение 3 дней, необходимо проконсультироваться с врачом. В рекомендуемой дозе без консультации с врачом применять не более 7 дней. Дозы, выше рекомендуемых следует применять только по назначению врача. **Объём впрыскиваемого объёма 45 мл содержит: 11,25 мг/дозу оксиметазолина гидрохлорид** – для Називин Сensitive спрея назального дозированного 11,25 мг/дозу; 22,5 мг/дозу оксиметазолина гидрохлорид – для Називин Сensitive спрея назального дозированного 22,5 мг/дозу. **ООО «Ньюмед Дистрибуция Сентез»** 119040, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1, т. (495) 933 5511, ф. (495) 502 1425, www.nycomed.ru. Препарат зарегистрирован МЗ РФ: Називин Сensitive дозированный спрей № ЛП – 000511. Информация для специалистов здравоохранения, полная информация в инструкции по применению. **Дата выхода рекламы: ноябрь 2012 г.**

Реклама



Таблица. Динамика показателей передней активной риноманометрии в исследуемых группах

Показатель*	1-я группа				2-я группа				3-я группа			
	3–5 лет	5–8 лет	9–11 лет	12–15 лет	3–5 лет	5–8 лет	9–11 лет	12–15 лет	3–5 лет	5–8 лет	9–11 лет	12–15 лет
<i>До начала лечения</i>												
СОП, см ³ /с	177,8 ± 13,2	229,8 ± 18,2	398,4 ± 22,5	516,7 ± 24,3	197,1 ± 18,4	235,8 ± 17,2	436 ± 0,17	516,4 ± 22,1	194,6 ± 18,4	239,7 ± 17,3	437 ± 0,18	519,8 ± 22,1
СС, Па/см ³ /с	1,21 ± 0,14	0,83 ± 0,14	0,49 ± 0,12	0,32 ± 0,08	1,12 ± 0,15	0,70 ± 0,14	0,39 ± 0,1	0,31 ± 0,09	0,98 ± 0,14	0,81 ± 0,13	0,41 ± 0,1	0,31 ± 0,09
<i>Через 2 часа после начала лечения</i>												
СОП, см ³ /с	189,8 ± 15,4	239,7 ± 18,2	421,3 ± 22,5	548,7 ± 24,3	219,3 ± 18,4	251,3 ± 17,2	441,1 ± 0,17	529,7 ± 22,1	194,8 ± 18,4	239,5 ± 17,3	437,8 ± 0,18	519,6 ± 22,1
СС, Па/см ³ /с	0,95 ± 0,14	0,86 ± 0,16	0,45 ± 0,14	0,29 ± 0,08	0,98 ± 0,15	0,67 ± 0,14	0,36 ± 0,1	0,29 ± 0,09	0,98 ± 0,14	0,81 ± 0,13	0,41 ± 0,1	0,31 ± 0,09
<i>Через 6 часов после начала лечения</i>												
СОП, см ³ /с	189,8 ± 15,4	239,7 ± 18,2	421,3 ± 22,5	548,7 ± 24,3	197,1 ± 18,4	235,8 ± 17,2	436 ± 0,17	516,4 ± 22,1	194,8 ± 18,4	239,5 ± 17,3	437,8 ± 0,18	519,6 ± 22,1
СС, Па/см ³ /с	0,95 ± 0,14	0,86 ± 0,16	0,45 ± 0,14	0,29 ± 0,08	1,12 ± 0,15	0,70 ± 0,14	0,39 ± 0,1	0,31 ± 0,09	0,98 ± 0,14	0,81 ± 0,13	0,41 ± 0,1	0,31 ± 0,09
<i>Через 7 дней после начала лечения</i>												
СОП, см ³ /с	219,6 ± 16,2	279,6 ± 12,2	447,8 ± 21,7	554,3 ± 26,3	195,9 ± 18,4	237,5 ± 16,6	434 ± 0,18	518,3 ± 22,1	196,4 ± 18,4	239,1 ± 16,6	435 ± 0,18	519,4 ± 22,1
СС, Па/см ³ /с	0,83 ± 0,12	0,53 ± 0,14	0,31 ± 0,12	0,24 ± 0,08	0,96 ± 0,15	0,77 ± 0,13	0,37 ± 0,1	0,29 ± 0,09	0,96 ± 0,15	0,7 ± 0,15	0,37 ± 0,13	0,29 ± 0,09
<i>Через 10 дней после начала лечения</i>												
СОП, см ³ /с	217,8 ± 16,2	278,8 ± 12,2	449,3 ± 21,7	553,7 ± 26,3	195,9 ± 18,4	237,5 ± 16,6	434 ± 0,18	518,3 ± 22,1	195,9 ± 18,4	237,5 ± 16,6	434 ± 0,18	518,3 ± 22,1
СС, Па/см ³ /с	0,84 ± 0,12	0,54 ± 0,14	0,31 ± 0,12	0,23 ± 0,08	0,96 ± 0,15	0,77 ± 0,13	0,37 ± 0,1	0,29 ± 0,09	0,96 ± 0,15	0,77 ± 0,13	0,37 ± 0,1	0,29 ± 0,09

* Средний показатель + среднее отклонение.

СОП – суммарный объемный поток, СС – суммарное сопротивление.

Анализ результатов проведенного исследования позволяет заключить, что применение оксиметазолина (Називин) и ирригационной терапии (Маример) в комплексном лечении риносинуситов у детей привело к более быстрому и выраженному ослаблению/ купированию симптомов острого риносинусита или обострения хронического риносинусита, достоверно и статистически значимо уменьшало выраженность эндоскопических признаков. Опыт применения препаратов Називин (компания «Мерк», Германия) и Маример (компания «Лабора-

тории Жильбер», Франция) продемонстрировал хорошую переносимость лечения, отсутствие серьезных побочных эффектов и нежелательных явлений на фоне терапии с использованием этих препаратов. Результаты проведенного исследования дают основания говорить, что применение препарата оксиметазолин (Називин) в комплексе с регулярным орошением полости носа изотоническим раствором стерильной океанической воды Маример значительно повышает клиническую эффективность терапии острого риносинусита или

обострения хронического риносинусита, а также достоверно снижает риск возникновения осложнений данного заболевания у детей. Использование микрокапельного промывания слизистой оболочки носа Маримером в комбинации с сосудосуживающим препаратом с противовирусным действием Називин позволяет достичь значительной экономии денежных средств (за счет сокращения сроков лечения) и снизить частоту развития нежелательных явлений, предотвратить развитие обострений и осложнений риносинусита у детей. *

Литература
→ С. 75

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

Москва, 15–16 ноября 2012 года

Организаторы конференции:

- Департамент здравоохранения города Москвы при поддержке Всероссийского общества неврологов
- Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы
- Институт инновационной реабилитации
- Национальная ассоциация экспертов по детскому церебральному параличу и сопряженным заболеваниям
- Благотворительный фонд помощи детям, больным ДЦП, «ШАГ ВМЕСТЕ»

Основные темы научной программы конференции:

- Организация системы реабилитации для детей с нарушениями движений
- Медицинские, психологические и социальные аспекты взаимодействия с семьей с ребенком с поражением нервной системы
- Современные взгляды на патофизиологию расстройств движения
- Современные методы диагностики патологии движения у детей
- Неврологические аспекты лечения ДЦП
- Ортопедические проблемы у неврологических больных
- Нейрохирургическое лечение детей с нарушениями движения
- Восстановительное лечение ДЦП и других нарушений движения у детей
- Мультидисциплинарные подходы к лечению ДЦП
- Пластичность мозга и возможности когнитивной и двигательной реабилитации детей с хроническими заболеваниями ЦНС
- Место нейропротекторной терапии у детей с нарушениями движения
- Инновационные методы лечения нарушений движения у детей
- Симптоматическая эпилепсия при ДЦП
- Рассеянный склероз у детей и подростков
- Нервно-мышечные заболевания у детей
- Тики, дистонии и пароксизмальные дискинезии в детском возрасте
- Когнитивные и нейропсихологические нарушения у детей с заболеваниями нервной системы
- Вопросы социализации и образования детей с хроническими заболеваниями ЦНС
- Создание безбарьерной среды жизни ребенка-инвалида с неврологической патологией
- Кондуктивная педагогика в комплексной реабилитации детей с ДЦП
- Приверженность к лечению в семье ребенка с хроническими неврологическими заболеваниями

Информация о конгрессе, регистрация и прием тезисов – на сайте <http://dpnb18.ru>

Адрес оргкомитета:

Москва, Мичуринский проспект, 74.

Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы

Контактная информация:

телефон 8495-430-80-77, e-mail: nrconf2012@gmail.com





Эффективность консервативного лечения хронического тонзиллита у детей с использованием антиоксидантов

Д.м.н., проф. Е.П. КАРПОВА, Э.Ф. ФЕЙЗУЛЛАЕВ

Изучены особенности состояния антиоксидантной системы и способы коррекции ее нарушений у 126 детей в возрасте от 5 до 15 лет с хроническим тонзиллитом компенсированной формы. При обследовании у детей с хроническим тонзиллитом выявлено нарушение окислительного баланса в сторону активации свободнорадикального перекисного окисления липидов и угнетения антиоксидантной системы.

Показано, что включение в стандартную терапию (промывание лакун миндалин антисептиками, гипосенсибилизирующая терапия, физиопроцедуры) препарата Тонзилгон Н позволило не только повысить клиническую эффективность лечебного комплекса, но и способствовало восстановлению антиоксидантной системы организма, а следовательно, снижению частоты рецидива заболевания.

Хронический тонзиллит является одной из актуальных проблем оториноларингологии, что подтверждается данными о широкой распространенности заболевания среди всех групп населения независимо от возраста [1, 2]. Хронический тонзиллит сопровождается общей интоксикацией и аллергизацией организма, нарушением функциональной активности системного и местного иммунитета, а также патологичес-

ким нервно-рефлекторным воздействием на сопряженные органы [3–5]. Таким образом, проблема хронического тонзиллита затрагивает не только оториноларингологию, но и другие отрасли современной медицины [6–9]. Поскольку небные миндалины выполняют важные иммунологические функции в организме, первостепенное значение в лечении хронического тонзиллита имеет органосохраняющая тактика [10–13].

В настоящее время при постановке диагноза, как правило, рассматривают только локальные проявления заболевания, не учитывая состояние адаптивных систем детского организма, в том числе системы антиоксидантной защиты (АОЗ).

Важная роль в патогенезе воспалительных заболеваний различной локализации отводится гиперпероксидации липидов [14, 15]. Отмечено, что тяжесть течения воспалительного процесса и риск хронизации заболевания коррелируют с увеличением концентрации в крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [16].

В последние годы в ЛОР-практике значительное внимание уделяется изучению процессов ПОЛ в развитии воспалительных заболеваний, таких как синуситы, отиты, аденоидиты и т.д. [17, 18]. Однако в доступной литературе мы не обнаружили данных о состоянии ПОЛ и активности ферментов антиоксидантной системы (АОС) при хронических тонзиллитах у детей. Мы провели исследование, целью



которого являлось изучение особенностей состояния антиоксидантной системы и способов коррекции ее нарушений для повышения эффективности терапии хронического тонзиллита у детей.

Материалы и методы

Проведено обследование и лечение 126 детей в возрасте от 5 до 15 лет с хроническим тонзиллитом компенсированной формы. Группу исключения составили:

- дети с хронической патологией других органов и систем;
- дети с положительным аллергологическим анамнезом;
- дети с декомпенсированной формой хронического тонзиллита.

Методы обследования включали изучение анамнеза, клинических данных, бактериологический анализ микрофлоры лакун небных миндалин, ревматоидные пробы, исследование показателей продукции свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ) и АОС. Во всех изучаемых группах детей с хроническим тонзиллитом определяли уровни концентрации малонового диальдегида (МДА), молекул средней массы (МСМ), общий антиоксидантный статус (ОАС), содержание глутатиона в плазме крови, а также активность ферментов АОС супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГП) в форменных элементах крови. Интенсивность процессов СПОЛ оценивали по концентрации МДА в плазме крови в реакции последнего с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [19, 20] с некоторыми изменениями – поглощение триметинового комплекса измеряли при двух длинах волн. Активность каталазы в эритроцитах измеряли при помощи модифицированного метода R.S. Veers и J.W. Siser – для ингибирования реакции разложения пероксида водорода применяли молибдат аммония; активность СОД определяли по методу J. Fridovich; содержание глутатиона – по методу W.W. Kay; активность ГП – по методу D. Paglia и E. Valentine, ГР – по методу С.Н. Власовой и соавт. Содержа-

ние МСМ определяли методом Н.И Габриэлян и др. (1983).

У 126 детей (100%) отмечалась дисфагия, у 38 (30,16%) – одинофагия, у 113 (89,68%) – неприятный запах изо рта. У всех детей при фарингоскопическом исследовании были выявлены отчетливые признаки данного заболевания (признак Гизе – гиперемия краев небных дужек, признак Преображенского – валикообразное утолщение (инфильтрация или гиперплазия) краев передних и задних дужек, признак Зака – отечность верхних отделов передних и задних дужек).

По отношению к здоровым детям у всех исследуемых детей отмечался значительный дефект белкового звена АОС: активность СОД и каталазы снижена ($29,35 \pm 1,92$ мкг/мл. эр. при норме $45,41 \pm 1,7$ и $21,18 \pm 0,67$ ед/мл. эр. при норме $36,55 \pm 1,4$), угнетена и система глутатиона ($0,78 \pm 0,05$ мкМ/л при норме $1,31 \pm 0,15$). Концентрация МДА также была снижена ($2,89 \pm 0,44$ мкМ/л при норме $4,6 \pm 0,26$), что свидетельствовало о значительном дисбалансе интенсивности процессов СПОЛ. Одновременно наблюдалось значительное увеличение уровня МСМ ($1,63 \pm 0,26$ усл. ед. при норме < 1), который является показателем эндотоксикоза.

Все дети были распределены на 2 группы. В контрольную группу (34 чел.) вошли дети, получавшие стандартное лечение – промывание лакун миндалин антисептиками, гипосенсибилизирующая терапия, физиопроцедуры. Исследуемую группу (92 чел.) составили дети, которым дополнительно к стандартной терапии был назначен прием препарата Тонзилгон Н в жидкой форме в дозе от 10 до 25 капель 3 раза в день в зависимости от возраста с чаем, соком или водой.

Препарат Тонзилгон Н («Бионорика», Германия) представляет собой комплексный препарат растительного происхождения, в состав которого входят корень алтея, цветки ромашки, трава хвоща и тысячелистника, одуванчик, листья ореха и кора дуба.

Данный фитопрепарат оказывает иммуномодулирующее и противовоспалительное действие: повышает фагоцитарную активность макрофагов, гранулоцитов, увеличивает скорость разрушения фагоцитированных микроорганизмов, снижает проницаемость капилляров, уменьшает отек слизистой оболочки дыхательных путей [17, 21–23]. Поскольку в составе Тонзилгона Н содержатся флавоноиды, он был выбран нами как препарат, обладающий антиоксидантными свойствами. Флавоноиды ингибируют процессы ПОЛ как на стадии инициации, взаимодействуя с радикалами $O_2\cdot^-$ и $OH\cdot^-$, так и на стадии свободнорадикальных цепных реакций, выступая донорами атомов водорода для перекисных радикалов. Образующиеся при этом радикалы флавоноидов активно вступают в реакции диспропорционирования с другими радикалами [24–28].

Для оценки динамики клинических симптомов использовали визуально-аналоговую шкалу по 5-балльной системе на 7-й, 14-й дни, через 1 месяц и катamnестически через 6 месяцев и 1 год. За «0» баллов принимали отсутствие данного симптома, за «5» баллов – его максимальное проявление.

Все дети отмечали хорошую переносимость препарата Тонзилгон Н.

Результаты

Анализ динамики субъективных данных в процессе лечения выявил более значительные положительные сдвиги у детей исследуемой группы по сравнению с детьми контрольной группы. Так, одинофагия у детей основной группы до лечения составила $3,4 \pm 0,49$ балла, в контрольной группе – $3,1 \pm 0,45$. Через 7 дней после начала терапии отсутствие одинофагии было отмечено у 26 (92,86%) пациентов исследуемой и у 8 (72,73%) человек контрольной группы, значительное уменьшение – у 2 детей (7,14%) из исследуемой группы (до 0,8 балла) и у 3 детей (27,27%) из контрольной группы (до $1,1 \pm 0,26$ балла). На 14-й день одинофагия исчезла

медиа



Наряду с положительной динамикой общего состояния комплексная терапия с использованием Тонзилгона Н сопровождалась уменьшением интенсивности процессов перекисного окисления липидов и усилением антиоксидантной защиты организма.

у всех детей в основной и контрольной группах ($p < 0,01$).

Дисфагия до начала лечения в исследуемой группе составила $4,4 \pm 0,42$ балла, в контрольной – $4,5 \pm 0,39$ балла. Через 7 дней лечения дисфагия исчезла у 56 (60,87%) детей из исследуемой группы и у 13 (38,23%) детей из контрольной группы, у остальных больных уменьшилась: в исследуемой группе – у 36 (39,13%) человек (до $2,4 \pm 0,38$ балла), в контрольной – у 21 (61,77%) человек (до $2,9 \pm 0,23$). К 14-му дню дисфагия полностью исчезла у всех детей исследуемой группы и у 11 (32,35%) человек из контрольной группы, у остальных пациентов контрольной группы этот показатель составил $1,1 \pm 0,24$ балла ($p < 0,05$).

Гиперемия и инфильтрация слизистой оболочки небных дужек в исследуемой группе до лечения составила $4,8 \pm 0,37$ балла, в контрольной – $4,6 \pm 0,35$ балла. На 7-е сутки у 79 (85,87%) детей исследуемой группы снизилась до $2,1 \pm 0,44$ балла и у 22 (64,71%) человек контрольной группы – до $2,9 \pm 0,38$ балла. Через 14 дней у 88 (95,65%) детей исследуемой группы этот показатель составил $0,8 \pm 0,5$, у 29 (85,3%) человек из контрольной группы – $1,1 \pm 0,46$ балла ($p < 0,05$). После проведенного лечения отмечалось уменьшение микробной обсемененности миндалин: у 83 детей исследуемой группы (90,22%) и у 26 человек в контрольной группе (76,47%).

В исследуемой группе после проведения терапии с добавлением препарата Тонзилгон Н отмечалась нормализация процессов ПОЛ

в плазме и эритроцитах. Это подтверждалось повышением уровня МДА на 14-й день и через 1 месяц (с $2,89 \pm 0,44$ мкМ/л до $3,4 \pm 0,48$ и $4,3 \pm 0,41$ соответственно) в исследуемой группе, при этом в контрольной группе концентрация МДА в плазме крови на 30-й день возросла до $6,37 \pm 1,26$, что свидетельствует об истощении резервных возможностей организма. Было отмечено снижение МСМ на 14-й день и через 1 месяц – в исследуемой группе до $1,22 \pm 0,12$ и $1,09 \pm 0,11$, в контрольной группе – до $1,68 \pm 0,24$ и $1,79 \pm 0,18$. Нами отмечено изменение показателя активности СОД на 14-й день и через 1 месяц, более выраженное в исследуемой группе (до $39,46 \pm 0,85$ и $44,38 \pm 1,26$), чем в контрольной группе (до $28,27 \pm 0,9$ и $26,74 \pm 0,7$); повышение активности каталазы: в исследуемой группе до $29,6 \pm 0,71$ и $34,82 \pm 0,67$, в контрольной группе – до $20,39 \pm 0,6$ и $18,31 \pm 0,56$, повышение концентрации глутатиона: в исследуемой группе – до $1,15 \pm 0,31$ и $1,29 \pm 0,12$, в контрольной группе – до $0,72 \pm 0,08$ и $0,63 \pm 0,01$.

Таким образом, у детей контрольной группы терапия не оказывала значительного влияния на состояние АОС. У детей исследуемой группы после проведенной терапии отмечалась достоверная активация показателей АОС. На основании этого можно сделать вывод, что Тонзилгон Н обладает антиоксидантным действием.

При сравнении результатов лечения детей с хроническим тонзиллитом в исследуемых группах были получены следующие данные: в контрольной группе отличный результат был отмечен у 15 человек (44,12%), хороший – у 12 (35,29%), удовлетворительный – у 4 (11,76%), у детей исследуемой группы отличный результат – у 49 человек (53,26%), хороший – у 35 (38,04%), удовлетворительный – у 8 (8,69%).

При катamnестическом наблюдении выявлено: у 10 (10,87%) детей исследуемой группы – один рецидив, у 14 (41,18%) детей контрольной группы – от двух до трех рецидивов.

Обсуждение

У детей с хроническим тонзиллитом выявлено нарушение окислительного баланса в сторону активации СПОЛ и угнетения АОС, что необходимо учитывать при разработке лечебно-диагностического алгоритма. В комплекс диагностических мероприятий у детей с хроническим тонзиллитом необходимо включать исследование состояния ПОЛ и АОС. Это позволяет разработать лечебную стратегию, учитывающую не только местные проявления заболевания, но и состояние систем адаптации.

Доказана высокая клиническая эффективность предложенного диагностического и лечебного комплекса. В то же время исследование продемонстрировало антиоксидантное действие терапии, включающей применение препарата Тонзилгон Н. Наряду с положительной динамикой общего состояния комплексная терапия с использованием Тонзилгона Н сопровождалась уменьшением интенсивности процессов перекисного окисления липидов и усилением антиоксидантной защиты организма. Можно с уверенностью говорить о том, что предложенная нами комплексная терапия способствует восстановлению антиоксидантной системы организма, что, в свою очередь, ведет к снижению частоты рецидивов заболевания.

Выводы

- ✓ Полученные результаты продемонстрировали высокую чувствительность и информативность диагностических тестов, отражающих метаболические реакции мембранного уровня при хронических тонзиллитах, позволяющих оценить тяжесть патологического процесса.
- ✓ Доказана высокая клиническая эффективность препарата Тонзилгон Н с выраженным антиоксидантным эффектом.
- ✓ Полученные результаты позволяют рекомендовать включение Тонзилгона Н в комплексную терапию хронического тонзиллита у детей. ◊

недлительная

Тонзилгон® Н

Целебная сила растений против ангины,
хронических тонзиллитов и частых простуд



- Рекомендован для лечения и профилактики острых и хронических заболеваний ротоглотки
- Устраняет воспаление в горле
- Повышает иммунитет

новая упаковка

РЕКОМЕНДОВАНО:



Рег. уд. П № 014245/01, П № 014245/02



БИОНОРИКА, Германия • Тел./факс: (495) 502-90-19 • <http://www.bionorica.ru>



Эффективность профилактики респираторно-вирусной инфекции в стационарах для детей раннего возраста

Д.м.н., проф. Е.С. КЕШИШЯН, О.М. ЗЕНИНА

В статье обсуждаются причины частой вирусно-бактериальной заболеваемости в стационарах для детей раннего возраста с хроническими заболеваниями. Представлена эффективность профилактического использования препарата Виферон® гель у детей в период госпитализации.

Высокая заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в педиатрических стационарах, особенно для детей раннего возраста, является общемировой проблемой педиатрии и национальных систем здравоохранения. Присоединение ОРВИ к тому или иному хроническому заболеванию ведет к увеличению срока пребывания пациента в лечебном учреждении и, соответственно, стоимости лечения, а главное – приводит к снижению эффективности терапии основного заболевания и высокому риску развития осложнений респираторной инфекции. Общепринятые меры профилактики внутрибольничной инфекции, такие как санитарная обработка поверхностей, проветривание, использование бактерицидных облучателей, средств индивидуальной защиты в виде лицевых масок, в полной мере не защищают детей от развития ОРВИ. Это

обусловлено, по крайней мере, двумя причинами: с одной стороны – скученностью (дети, матери, с которыми они находятся в стационаре, медицинский персонал – каждый имеет свой микробный спектр), а с другой стороны – госпитальным стрессом, который испытывает ребенок, особенно раннего возраста, при изменении привычной для него обстановки, а также на фоне ежедневного проведения лечебных мероприятий, зачастую неприятных и/или болезненных. Все это может привести к срыву адаптации, проявляющемуся в виде нарушения сна, повышенного возбуждения, отказа от еды или просто плохого аппетита. В такие моменты ребенок наиболее уязвим в отношении инфицирования респираторными вирусами, что связано со стрессорным снижением функции Т-лимфоцитов под действием гиперпродукции глюкокортикоидов и катехоламинов, выделяемых

надпочечниками на фоне стресса. Выходом из сложившейся ситуации могло бы стать обустройство одноместных палат (палата совместного пребывания матери и ребенка), что на практике нереализуемо из-за дефицита больничных площадей. Кроме того, большинство процедур и исследований невозможно проводить в палате, а значит, априори нельзя избежать контакта с другими детьми. Именно объективным характером (то есть спецификой контингента больных, а не несоблюдением стандартов эпидемиологического режима персоналом больницы) сложностей избежать внутрибольничной инфекции, скорее всего, можно объяснить нежелание администрации стационаров иметь в их составе отделения раннего возраста неинфекционного профиля. Таким образом, с точки зрения общественного здравоохранения наиболее предпочтительным решением было бы обследование детей раннего возраста в амбулаторных условиях и госпитализация лишь инфекционных больных. Но это вступает в противоречие с необходимостью стационарного лечения особой группы детей – детей первых лет жизни с хронической патологией, имеющих перинатальные поражения (ЦНС, органов дыхания, сер-



дечно-сосудистой системы и т.д.), а также недоношенных, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела. Такие дети вынуждены находиться на стационарном лечении (круглосуточного или дневного пребывания), так как только ранняя, активная и постоянная реабилитация является залогом наилучшего исхода основного заболевания.

Центр коррекции развития детей раннего возраста Московского НИИ педиатрии и детской хирургии – одно из первых учреждений в России, основной функцией которого является контроль развития и здоровья детей с перинатальной патологией, особенно недоношенных детей. В состав Центра входят не только амбулаторно-консультативное подразделение, но и стационары дневного и круглосуточного пребывания для проведения необходимого обследования и лечения. Палаты Центра оснащены приборами и оборудованием в соответствии со стандартом противоэпидемиологических мероприятий соответствующих отделений: ионизатором воздуха, рециркуляторами воздуха закрытого типа, бактерицидными лампами. Проводятся также все требуемые мероприятия: организован режим проветривания, использование лицевых масок вне детских палат, помещение не более 2 детей в палате совместно с матерями или ухаживающим лицом. Тем не менее внутрибольничная заболеваемость ОРВИ остается высокой. Будучи связанной с общей эпидемиологической ситуацией, подъемом общей вирусной заболеваемости в городе, в целом она не носит сезонного характера (рис. 1).

Отметим, что большинство детей до поступления в стационар с профилактической целью получали иммуномодулирующую терапию, выбранную родителями самостоятельно или по совету участкового педиатра. В качестве подготовки к госпитализации использовались следующие препараты: Виферон® свечи, Гриппферон, Деринат, Анаферон, Иммунал, однако ожидаемого эффекта не наблю-

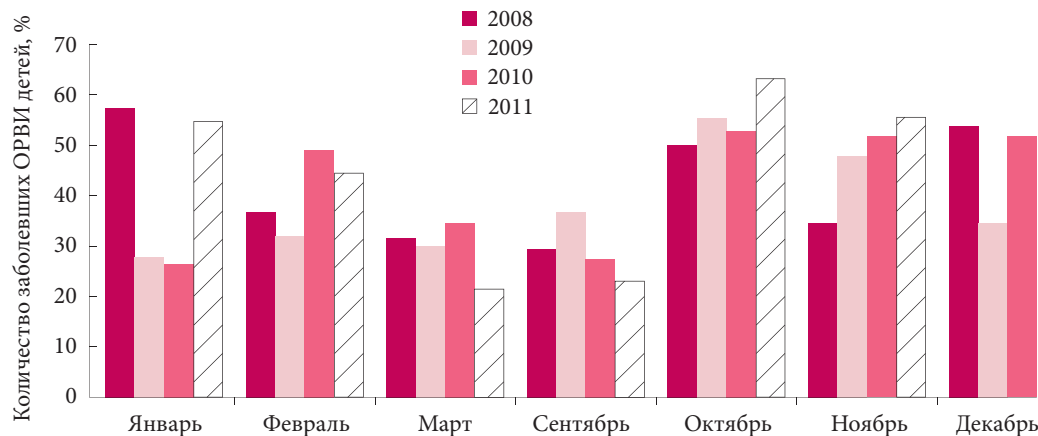


Рис. 1. Доля заболевших ОРВИ детей в общем ежемесячном количестве детей, находящихся на стационарном лечении

далось – дети заболевали ОРВИ на 3–4-й день с момента госпитализации (рис. 2).

Исходя из того, что инфекция распространяется преимущественно воздушно-капельным путем, мы предположили: в течение всего периода госпитализации в качестве профилактики ОРВИ эффективнее применять препараты местного действия. Тем более что при контакте макроорганизма с чужеродным антигеном (возбудителем респираторной инфекции) в первую очередь включаются механизмы неспецифической защиты, к которым относятся барьерные функции кожи и слизистых оболочек, слизь с содержащимися в ней ферментами, фагоцитирующие клетки, натуральные киллеры, система комплемента, а также интерфероны.

Интерферон – естественный цитокин, обладающий универсальными противовирусными свойствами: способностью к подавлению репликации многих РНК- и ДНК-содержащих вирусов благодаря ингибированию процессов транскрипции и трансляции вирусных матриц. Широкий спектр действия интерферона, его неспецифичность вызвали особый интерес у исследователей, в связи с чем уже более столетия продолжается его активное изучение и применение в клинической практике. Революционным прорывом в области интерферонотерапии стало создание рекомбинантного ин-



Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от наличия догоспитальной профилактики ОРВИ и развития заболевания во время госпитализации

терферона (без использования компонентов донорской крови), максимально снизившего риск развития аутоиммунной реакции в ответ на введение препарата. Одним из немногих препаратов интерферона, разрешенных для применения с рождения, является человеческий рекомбинантный интерферон-альфа-2b Виферон®, выпускаемый в трех лекарственных формах: суппозиториях, мази и геля.

Учитывая, что именно Виферон® гель можно применять у детей раннего возраста с момента рождения, в том числе и у недоношенных, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, а также легкость применения, воздейст-

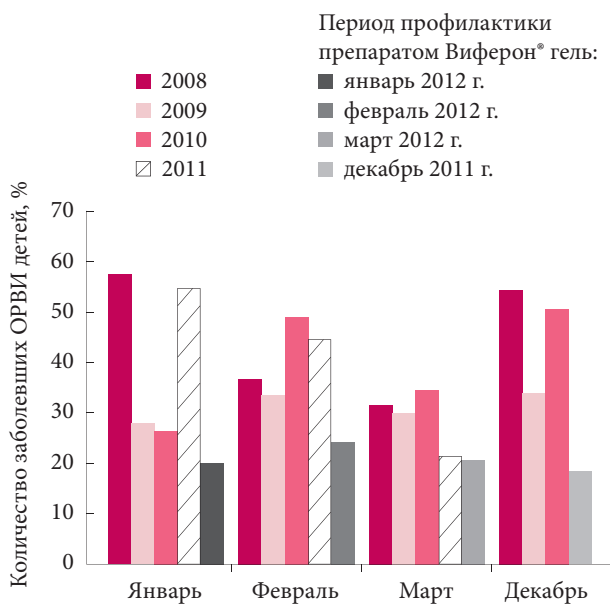


Рис. 3. Доля заболевших ОРВИ детей в общем ежемесячном количестве детей, находящихся на стационарном лечении, до и на фоне проведения местной профилактики ОРВИ препаратом Виферон® гель в период декабрь 2011 г. – январь – февраль – март 2012 г.

вие препарата в области входных ворот инфекции (без оказания системного действия), мы выбрали этот препарат для исследования. Виферон® гель представляет собой комплексный препарат интерферона человеческого рекомбинантного альфа-2b: 1 г геля для наружного и местного применения содержит активное вещество интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный 36 000 МЕ и вспомогательные вещества (альфа-токоферола ацетат 0,055 г, бензойная кислота 0,00128 г, натрия тетраборат декагидрат 0,0018 г, метионин 0,0012 г, лимонной кислоты моногидрат 0,001 г, натрия хлорид 0,004 г, раствор альбумина сывороточного человеческого 10% 0,02 г, глицерин дистиллированный (глицерол) 0,02 г, кармеллоза натрия 0,02 г, этанол 95% 0,055 г, вода очищенная до 1 г).

Основной задачей настоящей работы было определение эффективности препарата Виферон® гель в профилактике развития ОРВИ у детей раннего возраста в период пребывания в стационаре; эффективность определялась по частоте

развития ОРВИ и тяжести заболевания в случае его возникновения. Исследование проводилось в период с декабря 2011 по март 2012 г. Всем детям, поступавшим в стационар, перед нанесением геля очищали нос 0,9%-ным раствором хлорида натрия. Затем слизистая оболочка носа смазывалась 1 «горошиной» геля диаметром 0,5 см. При анализе показателя общей заболеваемости в стационаре отмечено снижение ее уровня примерно на 20% по сравнению с периодом, когда виферонопрофилактика не применялась, что ясно видно из данных рисунка 3. За исследуемый период (декабрь 2011 – март 2012 г.) в отделении получили лечение 134 ребенка, из них заболели 30 детей, что составляет 22,4% от общего числа больных, то есть число заболевших по сравнению с аналогичным периодом 2010–2011 гг. сократилось почти в 2 раза (для сравнения: за аналогичный период в 2008 г. заболели 33,3%, в 2009 г. – 37,4%, в 2010 г. – 40,3% детей).

Кроме того, нами установлено значительное сокращение средней продолжительности катаральных явлений на фоне применения препарата Виферон® гель, которая составила $4,8 \pm 1,3$ дня.

В среднем без применения Виферон® геля у 39,4% детей продолжительность ринита превышала 5 дней. На фоне профилактики Виферон® гелем лишь в 13,8% случаев длительность ринита составляла более 5 дней, в 86,2% случаев – менее 5 дней.

У детей, не получавших профилактики Виферон® гелем, длительность кашля более 5 дней наблюдалась в 44,2% случаев, на фоне применения Виферон® геля – только у 14,3% детей. У детей, заболевших ОРВИ, но получивших профилактику препаратом Виферон® гель, в сравнении с детьми, не получавшими препарат, длительность проявления гиперемии зева сократилась в 2 раза (с 41,2% случаев до 20,8%). Частота встречаемости гипертермии выше $38,5^\circ\text{C}$ сократилась с 35,4% (от всех выявленных температурных реакций до проведения

терапии Виферон® гелем) до 5,3% случаев. Длительность температурной реакции (температура выше $37,5^\circ\text{C}$) сократилась с $4,2 \pm 1,1$ до $2,2 \pm 0,6$ дня.

На протяжении всего периода исследования не было зарегистрировано ни одного случая развития осложнения ОРВИ.

Из побочных эффектов применения препарата Виферон® гель следует указать на возникавшую у детей на фоне использования геля сухость слизистой оболочки носа. У одного ребенка отмечено кратковременное носовое кровотечение (описано в инструкции по медицинскому применению препарата как возможное побочное действие). В этом случае мы сделали перерыв в использовании препарата на 1 сутки, затем профилактическое применение Виферон® геля с обработкой носа смягчающим кремом после нанесения средства было возобновлено.

Таким образом, в ходе исследования была продемонстрирована эффективность профилактики ОРВИ препаратом Виферон® гель у детей, выразившаяся в снижении вирусной заболеваемости на фоне местной интерферонотерапии в течение всего периода госпитализации более чем на 20% и в значительном облегчении течения ОРВИ. Это позволило у большинства детей с кратковременным (на 1–2 суток) перерывом закончить курсы реабилитационного лечения и не привело к увеличению сроков пребывания детей в стационаре.

В заключение отметим, что местное лечение имеет несомненные преимущества перед системным использованием иммуномодуляторов, в частности интерферонов, а именно: отсутствует непосредственное воздействие на иммунную систему, курс лечения не имеет временных ограничений, воздействие на вирусы происходит в области входных ворот инфекции, отсутствует риск аутоиммунного действия, при заболевании ребенка ОРВИ в случае необходимости сохраняется возможность использовать препарат в лечебных целях. ◊

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

Реклама. Р N001142/02. Р N000017/01



КОМПЛЕКСНЫЙ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ



- Лечение широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций
- Профилактика гриппа и острых респираторных инфекций
- Профилактика осложненного течения заболеваний
- Разрешен к применению с 14 недели беременности
- Применяется у новорожденных, в том числе недоношенных детей



(499) 193-30-60, (499) 193-55-58
info@viferon.su, viferon.su



ФГБУ «Московский
НИИ педиатрии
и детской хирургии»
Минздрава
России, отделение
психоневрологии
и наследственных
заболеваний
с нарушением психики

Применение козьего молока в комплексном лечении детей с моногенным заболеванием соединительной ткани – синдромом Элерса – Данло

Д.м.н. А.Н. СЕМЯЧКИНА, д.м.н. Е.А. НИКОЛАЕВА

В статье представлены результаты наблюдения за детьми с моногенным заболеванием соединительной ткани – синдромом Элерса – Данло. В комплексе лечения 22 пациентов в качестве лечебного питания было использовано цельное козье молоко «Амалтея», обогащенное кальцием, фосфором, витаминами и микроэлементами. На основании анализа клинико-биохимических показателей установлена эффективность применения указанного лечебного продукта для дополнительного питания детей: улучшение состояния и самочувствия больных, антропометрических показателей, увеличение содержания альбумина и железа в крови.

Наследственные моногенные заболевания соединительной ткани имеют высокий удельный вес среди генетически детерминированных болезней детского возраста, из которых наиболее часто встречается синдром Элерса – Данло (СЭД) – его распространенность в популяции достигает 1:5000. СЭД характеризуется прогрессирующей течения, поражением основных органов и систем организма, что приводит к инвалидизации детей [1].

Как показали недавно проведенные исследования, в основе СЭД лежат нарушения синтеза, структуры и функции разных типов коллагена [2, 3], что позволяет отнести это за-

болевание к наследственным коллагенопатиям. В настоящее время принята классификация СЭД в зависимости от дефектов коллагена, согласно которой заболевание подразделяют на 6 генетически гетерогенных типов. Коллаген представляет собой семейство структурных белков внеклеточного матрикса соединительной ткани. Эти белки являются преобладающим компонентом кожи, сухожилий, костной и хрящевой ткани, стромы всех паренхиматозных органов, базальных мембран, стенок кровеносных сосудов и кишечника.

Наиболее часто встречаются классический (тяжелый и умеренный) и гипермобильный типы СЭД

(1-й и 2-й типы по прежней классификации), связанные с нарушением структуры коллагена I, III и V типов. Локализация генов, кодирующих данные типы коллагена, окончательно не определена, предположительно, они располагаются в регионах 17q21.31–q22, 9q34.2–q34.3, 2q31 [3].

Кардинальными признаками СЭД являются изменения опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, органа зрения. Отмечается низкая толерантность к физическим нагрузкам, частые головные боли, быстрая утомляемость, мышечная гипотония, снижение мышечной массы у детей. Для больных с СЭД характерны гиперподвижность суставов с наличием вывихов и подвывихов, кифосколиоз, плоскостопие, повышенная растяжимость и легкая ранимость кожи с формированием «папиросных» или келоидных рубцов, пролапс митрального клапана, расширение полостей сердца, нарушения сердечного ритма. Заболевание обычно характеризуется умеренной прогрессирующей течения, что ведет к ограничению жизнедеятельности, нарушению социальной адаптации детей [4]. Проведенное в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии об-



следование большой группы детей с СЭД ($n = 30$) позволило установить у них следующие метаболические нарушения, указывающие на митохондриальную дисфункцию: повышенный уровень молочной и пировиноградной кислоты в сыворотке крови натощак и после стандартного глюкозотолерантного теста; нарушение процессов перекисного окисления липидов (увеличение показателей малонового диальдегида и гидроперекисей липидов в крови); снижение антиокислительной активности плазмы. У пациентов было обнаружено снижение активности ферментов энергетического обмена в лимфоцитах: достоверное уменьшение по сравнению с нормой показателей глицерофосфатдегидрогеназы с тенденцией к снижению активности сукцинатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы, что свидетельствует о нарушении окислительно-восстановительных процессов в митохондриях клеток [5].

Последующие морфологические исследования выявили у больных морфологические признаки митохондриальной недостаточности. Среди них наиболее значимыми следует считать повышение количества «рваных» красных мышечных волокон (ragged red fibers, RRF) до 15–54% (норма – до 5%); ультраструктурные изменения митохондрий; повышенное субсарколеммальное отложение гликогена, липидов и кальция в мышечных волокнах.

Отсутствие методов этиопатогенетической терапии обуславливает недостаточную эффективность лечения детей, страдающих нейрометаболическими заболеваниями. В последние годы в комплексном лечении таких больных наряду с метаболической медикаментозной терапией (минеральные вещества, гормональные средства, препараты карнитина, янтарной кислоты, витамины D, группы В и др.) [5] большое значение придается использованию продуктов диетического питания, с помощью которых возможно скорректировать нутритивный статус и улучшить общее состояние детей. В связи с этим нами была

проведена оценка эффективности включения в комплекс терапии больных с СЭД продукта лечебного питания – цельного козьего молока «Амалтея», обогащенного кальцием, фосфором, витаминами и микроэлементами.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 22 ребенка с СЭД (основная группа) – 14 мальчиков и 8 девочек. Возраст детей составлял от 3,5 до 15 лет. В группу сравнения вошли 12 пациентов с СЭД аналогичного возраста.

Пациенты (их родители) предъявляли жалобы на утомляемость, ограничение физической активности, снижение аппетита, неустойчивость эмоционального и вегетативного статуса. Все дети получали традиционные препараты, используемые для лечения СЭД: левокарнитин (Элькар), Аскоругин, витамины E, B₁, B₂, инозин (Рибоксин), коэнзим Q₁₀, димефосфон.

У 20 из 22 больных был диагностирован СЭД 2-го типа (доброкачественный, гипермобильный), у двоих пациентов – 1-го типа. Все больные имели типичные признаки СЭД: гиперподвижность суставов с наличием вывихов и подвывихов, деформации грудной клетки, кифосколиоз, плоскостопие; повышенную растяжимость кожи, ее легкую ранимость с последующим формированием «папиросных» или келоидных рубцов и псевдоопухолей. Изменения сердечно-сосудистой системы характеризовались, как правило, пролабированием клапанов сердца, расширением его полостей, нарушениями сердечного ритма. Легочная патология проявлялась эмфиземой, спонтанным пневмотораксом (у 2 больных), трахеобронхомегалией. Патология органа зрения заключалась в нарушении рефракции легкой или средней степени. У всех больных отмечались низкие показатели массы тела, соответствующие 10–25 перцентильям, снижение мышечного тонуса, гипотрофия мышц и подкожной клетчатки.

Дети основной группы в дополнение к традиционной терапии полу-

Таблица 1. Состав и энергетическая ценность быстрорастворимого козьего молока «Амалтея»

Основные компоненты	Пищевая ценность	
	На 100 г сухого продукта	На 200 мл молока
Белки, г	26,5	6,6
Жиры, г	29,0	7,3
Углеводы, г	35,5	8,9
<i>Минералы</i>		
Кальций, мг	960	240
Фосфор, мг	800	200
Натрий, мг	250	63
Калий, мг	1500	380
Магний, мг	110	28
Железо, мг	9,9	2,5
Цинк, мкг	3,0	0,75
Йод, мкг	160	40
Медь, мкг	80	20
Марганец, мкг	48	12
<i>Витамины</i>		
Витамин А (RE), мкг	530	133
Витамин D ₃ , мкг	8,0	2,0
Витамин Е (TE), мг	6,6	1,7
Витамин С, мг	44	11
Витамин B ₁ , мг	980	245
Рибофлавин, мкг	1200	300
Ниацин, мкг	13	3,3
Витамин B ₆ , мкг	1400	350
Фолиевая кислота, мкг	140	35
Пантотеновая кислота, мкг	2300	580
Витамин B ₁₂ , мкг	1,7	0,43
Биотин, мкг	28	7,0
Холин, мг	43	11
Энергетическая ценность, ккал/кДж	510/2100	130/530



Таблица 2. Результаты исследования показателей альбумина и сывороточного железа крови у детей с синдромом Элерса – Данло основной группы (n = 22) и группы сравнения (n = 12)

Показатели	Группы	До лечения	После лечения	Достоверность, p
Альбумин, г/л	Основная	37,5 ± 4,0	44,2 ± 4,1	p > 0,05
	Сравнения	37,2 ± 2,2	39,2 ± 1,6	p > 0,05
Железо, мкмоль/л	Основная	11,4 ± 2,1	19,6 ± 1,2	p < 0,05
	Сравнения	12,3 ± 1,2	13,2 ± 1,4	p > 0,05

чали цельное козье молоко «Амалтея» (компания «Бибиколь», Новая Зеландия). Все дети получили данный продукт впервые. Курс лечения составил 4 недели. Быстрорастворимое козье молоко назначали в количестве 400 мл в стандартном разведении в 2 приема.

Цельное козье молоко «Амалтея» производится в Новой Зеландии из свежего козьего молока по технологии, сохраняющей его биологическую активность. В состав продукта входят важнейшие компоненты, в том числе белки и аминокислоты, участвующие в обмене соединительной ткани и синтезе коллагена. Наряду с кальцием и фосфором, молоко обогащено всеми необходимыми витаминами. Сведения об основных составляющих компонентах быстрорастворимого продукта «Амалтея» и его энергетической ценности представлены в таблице 1.

Критериями эффективности комплексного лечения, включающего применение козьего молока, служили следующие клинические параметры: самочувствие и поведение детей, характер аппетита, наличие тошноты, рвоты, аллергических реакций, продолжительность и глубина сна, толерантность к физической нагрузке, динамика массы тела. Учитывая, что в основе формирования заболевания лежит дефект коллагеновых белков, в качестве лабораторных критериев эффективности терапии были выбраны показатели альбумина и сывороточного железа крови. Исследования проводились дважды: до лечения и после 4-недельного курса терапии. Полученные количественные результаты были обработаны с помощью методов вариационной статистики с вычислением средней величины (M) и ошибки (m). Достоверность

различий показателей оценивали по t-критерию Стьюдента. Статистически достоверными считались различия в сравниваемых группах при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

В процессе наблюдения было установлено, что прием козьего молока «Амалтея» в составе комплексной терапии оказывал благоприятное воздействие на общее состояние больных с СЭД. У всех больных отмечалась прибавка массы тела на 900–1800 г (в среднем – 1300 г). У обследуемых детей возросла глубина и продолжительность сна, повысился эмоциональный тонус, мышечная сила, двигательная активность, стремление к игровой и познавательной деятельности. Ни в одном случае не было выявлено признаков непереносимости лечебного питания (отсутствовали тошнота, рвота, нарушение стула) или аллергических реакций. Все дети отмечали высокие органолептические качества продукта «Амалтея».

Динамика биохимических показателей – уровня альбумина и сывороточного железа в крови у детей, получавших сухое козье молоко, – приведена в таблице 2. Хотя содержание альбумина и сывороточного железа в крови у всех пациентов до и после лечения оставалось в пределах нормальных значений, после включения козьего молока в рацион питания детей было зарегистрировано увеличение этих показателей у детей в основной группе. Наибольшее воздействие данный продукт оказал на уровень сывороточного железа крови: его повышение было значительным и статистически достоверным (p < 0,05). После курса диетотерапии показатели содержания

альбумина в сыворотке крови были выше исходных значений, однако различия не были статистически достоверными (p > 0,05).

Нами проведена сравнительная оценка изучаемых параметров у 12 детей с СЭД, получавших только традиционную терапию (группа сравнения). В этой группе нарастание массы тела было зарегистрировано только у трех больных, причем прибавка массы тела была незначительной и составляла от 200 до 500 г.

Показатели уровня альбумина и сывороточного железа крови у детей группы сравнения представлены в таблице 2. Изменение содержания альбумина и сывороточного железа у этих пациентов было менее выражено, чем в основной группе, что свидетельствует о незначительной положительной динамике биохимических показателей. Достоверных различий указанных параметров не было получено ни для одного из анализируемых биохимических признаков (p > 0,05).

Таким образом, сравнительный анализ антропометрических данных, а также биохимических показателей крови у детей до и после лечения показал, что у пациентов, получавших наряду с традиционной терапией козье молоко «Амалтея», наблюдается благоприятная динамика массы тела и более высокое содержание альбумина и сывороточного железа в крови. В ходе исследования продемонстрировано положительное воздействие козьего молока на общее состояние и самочувствие детей с СЭД, сочетающееся с улучшением показателей белкового обмена (содержание альбумина крови) и уровня сывороточного железа. Цельное быстрорастворимое козье молоко «Амалтея», приготовленное из натурального козьего молока с использованием современных технологий, может быть рекомендовано для включения в комплексную терапию генетически детерминированных заболеваний, связанных с нарушениями процессов синтеза, структуры и функции основного белка соединительной ткани – коллагена. ☀



БИБИКОЛЬ

детское и диетическое питание на основе козьего молока

смеси для детей
на основе
НАТУРАЛЬНОГО
козьего молока

НЭННИ классика

адаптированная сухая молочная смесь для детей с рождения до 1 года

НЭННИ 1 с пребиотиками

адаптированная сухая молочная смесь для детей от 0 до 6 месяцев

НЭННИ 2 с пребиотиками

адаптированная сухая молочная смесь для детей с 6 месяцев

НЭННИ 3

сухой молочный напиток для детей от 1 года

Лучшее питание для младенца - грудное молоко. При невозможности или недостаточности грудного вскармливания, перед применением смеси посоветуйтесь с врачом. Дети, склонные к острым аллергическим реакциям, должны получать любые молочные смеси под наблюдением врача.



ДЛЯ КОГО СОЗДАНЫ СМЕСИ НЭННИ:

- Для здоровых детей
- Для детей с непереносимостью белков коровьего молока и пищевой аллергией

из Новой Зеландии

СМЕСИ НЭННИ - 5 ФАКТОРОВ ОПТИМАЛЬНОГО ВЫБОРА:

• Близость к женскому молоку

Молоко новозеландских коз по структуре белка ближе к женскому молоку, чем коровье. Поэтому смеси НЭННИ сделаны на его основе.

• Сбалансированность состава

В смесях НЭННИ есть все питательные компоненты, необходимые для полноценного роста и развития ребенка. Количество белка сбалансировано, чтобы снизить нагрузку на организм. Смеси **НЭННИ классика**, **НЭННИ 1**, **НЭННИ 2** дополнительно обогащены жирными кислотами Омега-3 (DHA) и Омега-6 (ARA), так как они важны для развития мозга и зрения ребенка. Смеси **НЭННИ 1** и **НЭННИ 2** также содержат комплекс пребиотиков Orafit® Synergy 1, нормализующий кишечную микрофлору, обеспечивающий профилактику запоров и мягкий регулярный стул. В смеси НЭННИ не добавляются подсластители.

• Натуральность

Молочные смеси НЭННИ производятся на основе натурального цельного козьего молока. Смеси уникальны, так как большинство важнейших компонентов, в том числе и нуклеотиды, содержатся в цельном козьем молоке естественным образом и сохраняются в процессе производства. Иногда козье молоко ассоциируется со специфическим запахом и вкусом. Смеси НЭННИ имеют мягкий сливочный вкус и нейтральный запах. Это достигается за счет высоких гигиенических стандартов содержания коз и производства молока в Новой Зеландии.

• Экологическая чистота

Новая Зеландия - одна из самых экологически чистых стран в мире. Козочки, на основе молока которых созданы смеси НЭННИ, в течение всего года питаются свежей травой, в отличие от европейских коз, получающих зерновые комбикорма.

• Возможность кормления детей с непереносимостью белков коровьего молока и риском развития пищевой аллергии

Лечебный и профилактический эффект смесей НЭННИ обусловлен природными свойствами козьего молока, в котором практически отсутствует один из основных аллергенов коровьего молока α -s1-казеин. Эффективность смесей НЭННИ в профилактике и лечении пищевой аллергии клинически доказана.

Полная информация:
www.bibicall.ru



Телефон горячей линии
8 800 200 888 0



Опыт применения иммуноглобулинов для внутривенного использования у детей с резистентными к противосудорожным препаратам формами эпилепсии и эпилептическими синдромами

К.м.н. А.И. КРАПИВКИН

В статье представлены результаты лечения препаратами иммуноглобулина для внутривенного использования у 35 детей, страдающих формами эпилепсии, резистентными к терапии антиконвульсантами. Данный вид лечения оказался эффективным в 74% случаев. Спустя 2 месяца после курса терапии препаратами иммуноглобулина для внутривенного использования в 31% случаев отмечалась ремиссия эпилептических приступов, в 42,8% – улучшение клинического состояния в виде снижения частоты эпилептических пароксизмов более чем на 50%. При наблюдении в течение 12 месяцев установлено, что в 81% случаев иммунотерапия оказывает стойкий положительный эффект на течение заболевания. Практически у всех пациентов после курса иммунотерапии наблюдалось улучшение познавательных функций и электроэнцефалографической картины, что в целом свидетельствовало о повышении качества жизни пациентов. Механизм действия препаратов иммуноглобулина для внутривенного использования у пациентов, страдающих различными формами эпилепсии, не ясен и требует дальнейшего изучения.

Введение

Несмотря на различную этиологию возникновения эпилепсии и отдельных эпилептических синдромов, в 70–80% случаев удается достичь полного контроля над эпилептическими пароксизмами с помощью лечения антикон-

вульсантами. В 20–30% случаев судорожные состояния и эпилептические синдромы резистентны к проводимой противосудорожной терапии. Особенностью этих форм эпилепсии является прогрессирующее течение, приводящее в кратчайшие сроки к глубо-

кой инвалидизации пациентов [1, 2]. Учитывая довольно высокую распространенность эпилепсии в общей популяции, количество пациентов с устойчивыми к противосудорожной терапии формами заболевания представляется значительным. У таких пациентов допускается комплексная терапия с применением двух, трех препаратов, однако политерапия у них также часто оказывается неэффективной. Таким образом, одним из актуальных вопросов современной эпилептологии является разработка эффективных методов лечения резистентных к антиконвульсантам форм эпилепсии и эпилептических синдромов. В настоящее время ведется интенсивный поиск новых высокоэффективных противосудорожных препаратов, проводятся исследования по подбору оптимальных комбинаций известных антиконвульсантов, разработке хирургических методов коррекции, а также оценке эффективности неантиконвульсантных методов лечения при резистентных формах эпилепсии [3].



К альтернативным методам лечения фармакорезистентных форм эпилепсии относятся:

- гормональная терапия (синтетический аналог адренокортикотропного гормона (АКТГ), преднизолон);
- кетогенная диета;
- терапия высокими дозами препаратов иммуноглобулина для внутривенного использования.

В последние годы в клиническую практику стало активно внедряться применение высоких доз иммуноглобулина для внутривенного использования. Первые упоминания о неспецифической иммунокоррекции относятся к 1666 г. и принадлежат R. Lower, который данный процесс характеризовал как «...исправление плохой крови заимствованием из хорошего тела». Первый рациональный подход к специфической иммунокоррекции относится к 1888–1889 гг., когда С. Richet и J. Hericourt, а годом позже E. von Behring и S. Kitasato установили, что кровь перенесших столбняк кроликов, перелитая здоровым животным, обладает свойствами, которые позволяют предохранить последних от заболевания [4]. В 1938 г. А. Tiselius и E. Kabat показали, что «антитела», определяющие специфические иммунозащитные свойства сыворотки, относятся к фракции гамма-глобулинов. Это открытие позволило создать в 1949 г. иммуноглобулин для внутримышечного использования. А в начале 1980-х гг. был создан интактный немодифицированный иммуноглобулин для внутривенного использования.

Препараты иммуноглобулина для внутривенного использования представляют собой пулированный, вирусинактивированный, нормальный поливалентный иммуноглобулин человека. Его основу составляет иммуноглобулин типа G (IgG) – 90–96%, присутствуют также следовые количества иммуноглобулинов типа M (IgM) и типа A (IgA), обладающие широким спектром опсонизирующих и нейтрализующих антител. Кроме того, препараты содержат различные структуры и детерми-

нанты рецепторов, суперантигены, цитокины, антигены главного комплекса гистосовместимости.

Имуноглобулин для внутримышечного, а затем и для внутривенного использования был создан для замещения дефектов естественного иммунитета при различных иммунодефицитных состояниях как первичного, так и вторичного характера.

P. Imbach и соавт. (1981) отметили положительный эффект применения иммуноглобулина для внутривенного использования при аутоиммунных заболеваниях, в частности, при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре [5]. Результаты данного наблюдения открыли новое направление в области применения иммуноглобулина, получившее название иммуномодулирующей терапии. Поскольку данный эффект достигается только при применении существенно больших (в среднем 400 мг/кг), чем при заместительной терапии (50 мг/кг), доз препарата, такое лечение получило название терапии высокими дозами иммуноглобулина. Таким образом, в настоящее время существуют два современных направления клинического использования препаратов иммуноглобулина – заместительная и иммуномодулирующая терапия.

Препараты иммуноглобулина для внутривенного использования производятся из донорской плазмы, имеют период полувыведения 21–24 дня. В связи с этим современная технология производства данных лекарственных средств включает многоэтапную вирусинактивацию (пастеризацию, применение сольвент-детергентного метода, инкубацию при pH = 4), соответствующую требованиям, принятым в 1986 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и в 1995 г. Институтом Пауля Эрлиха (Paul Ehrlich Institut). Как все препараты плазмы крови, иммуноглобулины для внутривенного использования имеют строгий режим введения. Лекарственное средство должно вводиться медленно, с начальной скоростью 0,75–1,0 мл/мин в те-

чение первых 15 минут (15 капель в минуту), затем – 1,2–1,5 мл/мин в последующие 15 минут (25 капель в минуту). Оставшееся количество может вводиться со скоростью 2,5 мл/мин (45 капель в минуту). Если за время инъекции не отмечено возникновения нежелательных реакций, то последующие введения могут производиться со скоростью 3 мл/мин (54 капли в минуту). Нарушение данного протокола может привести к развитию побочных реакций. В среднем по данной группе препаратов частота побочных реакций колеблется в пределах 5–15%. Более 90% побочных реакций являются посттрансфузионными осложнениями, что связано, как правило, с превышением скорости введения. Наиболее часто после введения препарата иммуноглобулина для внутривенного использования отмечаются повышение температуры (4%), озноб (3%), тошнота (1,5%), головная боль (1,5%). Другие реакции в виде головокружения, слабости, сонливости, болей в спине, повышенного слюноотделения, икоты, учащения пульса отмечаются с частотой менее 0,7%. В литературе существуют описания возникновения асептического менингита; острой почечной недостаточности, связанной с повышением осмолярности вводимых препаратов. Единственным противопоказанием для введения препаратов иммуноглобулина для внутривенного использования является повышение титра специфических антител к IgA.

Впервые позитивный эффект применения иммунотерапии при резистентных формах эпилепсии был отмечен во Франции в 1977 г. J.C. Réchadre и соавт. при проведении профилактики сезонных аллергозов препаратами иммуноглобулина для внутримышечного использования [6]. В результате у больных с резистентными эпилептическими приступами на фоне терапии отмечалось снижение частоты и тяжести судорожных приступов. У 7 из 10 больных выявлено улучшение электроэнцефалографической картины.

медиа



С момента первых исследований выполнена серия работ, в ходе которых установлено положительное влияние иммунотерапии высокими дозами иммуноглобулина для внутривенного использования на течение эпилепсии [7, 8, 9, 10, 11]. Однако эффективность данного вида терапии оценивалась без учета формы эпилепсии, типа эпилептических пароксизмов.

В литературе обсуждается вопрос о длительности клинической ремиссии, возникающей после применения препаратов иммуноглобулина, и ее возможной взаимосвязи с этапами развития заболевания [8, 11]. Результаты представлены на небольшом количестве наблюдений и носят противоречивый характер.

В настоящее время не существует четких схем и рекомендуемых доз препаратов иммуноглобулина как для терапии эпилепсии, так и других аутоиммунных заболеваний. В проведенных исследованиях использовались, как правило, эмпирические дозы от 400 до 2000 мг/кг веса тела на курс при разовой дозе от 100 до 1000 мг/кг за 1–5 инъекций. Частота проведения повторных инъекций была различной.

В настоящее время все еще недостаточно ясен механизм действия иммуноглобулина при различных формах патологии, в том числе и при эпилепсии. По-видимому, имеет место сочетание нескольких механизмов. Основу иммуномодуляторного эффекта иммуноглобулина, по всей видимости, определяет спектр различных фрагментов структур, представленных в препарате. Предполагаемыми механизмами действия иммуноглобулинов для внутривенного использования при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях являются [12]:

- ✓ Блокада Fc-рецепторов.
- ✓ Противовоспалительный эффект за счет:
 - снижения активности комплемент-опосредованных нарушений тканей;
 - индукции противовоспалительных цитокинов;
 - нейтрализации микробных токсинов.

- ✓ Нейтрализация патологических аутоантител к антиидиотипам.

- ✓ Нейтрализация суперантител.

- ✓ Выбор иммунного «репертуара»:

- контроль независимых структур: костный мозг, тимус;
- модуляция моноцитов и продукции цитокинов Т-клетками;
- модуляция распространенности и активации подклассов лимфоцитов;
- селективное снижение или повышение активности клонов В-клеток.

Иммунорегуляторное действие препарата у пациентов с различными формами эпилепсии и эпилептическими синдромами объясняется несколькими гипотезами:

- заместительная терапия при дефиците иммуноглобулинов у больных с генетически детерминированными формами эпилепсии;
- коррекция дисфункций измененной В-системы иммунитета;
- коррекция наследственных недиагностированных иммунологических нарушений у пациентов с резистентными формами эпилепсии;
- воздействие на механизм высвобождения медиаторов, нейрорегуляторов и других веществ центральной нервной и иммунной систем организма.

При сравнительном анализе различных методов альтернативной терапии резистентных форм эпилепсии отмечается, что иммунотерапия удобна для использования, поскольку включает только внутривенные инъекции. Благодаря довольно длительному периоду полувыведения IgG (21–24 дня), при применении препаратов иммуноглобулина для внутривенного использования можно достичь более стойкого эффекта, чем при применении кетогенной диеты и гормональной терапии. Препараты иммуноглобулина для внутривенного использования хорошо переносятся, имеют меньшее, по сравнению со стероидами, количество побочных эффектов при применении. Данные препараты могут быть ис-

пользованы в терапии эпилепсии при наличии у пациентов острых или хронических инфекций, сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы. Недостатком иммунотерапии является высокая стоимость курса лечения, поскольку иммуноглобулины для внутривенного использования являются дорогостоящими плазматическими препаратами.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения вопросов взаимосвязи эпилепсии с функциональным состоянием иммунной системы. Важным аспектом проблемы является определение показаний для назначения иммунотерапии больным разными формами эпилепсии, а также разработка оптимальных схем и доз препаратов иммуноглобулина для внутривенного использования.

Материалы и методы исследования

Основной целью исследования являлась комплексная оценка эффективности и переносимости препаратов иммуноглобулина для внутривенного использования в терапии фармакорезистентных форм эпилепсии. Иммунотерапия была проведена 35 пациентам в возрасте от 8 месяцев до 14 лет 10 месяцев с резистентными к антиконвульсантным препаратам формами эпилепсии. Среди обследованных больных 20 детей страдали генерализованными формами эпилепсии (у 13 пациентов был синдром Леннокса – Гасто, у 6 – инфантильные спазмы, у 1 – генерализованные судороги при синдроме Ретта). Характеристика группы больных с генерализованными формами эпилепсии, получавших иммунотерапию, представлена в таблице 1. В исследование также было включено 14 детей с парциальными формами эпилепсии (из них у 5 отмечались парциальные судороги при туберозном склерозе) и 1 ребенок с приобремененной эпилептической афазией – синдромом Ландау – Клеффнера. Характеристика группы больных с парциальными формами эпилеп-



Таблица 1. Характеристика группы больных с генерализованными формами эпилепсии, получавших иммунотерапию

№	ФИО	Пол	Возраст	Диагноз	Результат терапии	Дебют	Длительность заболевания, мес.	Провоцирующий фактор	Доза препарата, мг/кг	Получаемые препараты
1	Т.А.	М	3 года 8 мес.	ЛГ	100%	3 года 4 мес.	4	–	300	VPA
2	С.Д.	М	3 года 8 мес.	ЛГ	100%	3 года 6 мес.	2	–	303	VPA
3	С.В.	М	5 лет 10 мес.	ЛГ	100%	5 лет	10	Гипертермия	240	VPA + LTG
4	Ш.А.	М	9 лет 8 мес.	ЛГ	100%	3 года 6 мес.	74	Вакцинация	375	VPA + PRI
5	Б.К.	Ж	6 лет 5 мес.	ЛГ	> 50%	1 год 2 мес.	63	Инфекция	176	VPA + CBZ
6	А.В.	Ж	6 лет 6 мес.	ЛГ	> 50%	6 мес.	72	–	261	VPA
7	П.К.	Ж	5 лет 11 мес.	ЛГ	> 50%	7 мес.	64	Вакцинация	157	VPA + CBZ
8	Д.М.	М	13 лет 5 мес.	ЛГ	> 50%	8 мес.	153	Вакцинация	286	VPA + CLO + LTG
9	Г.И.	М	9 лет 3 мес.	ЛГ	> 50%	2 года	87	Инфекция	300	VPA + CBZ
10	С.В.	М	1 год 9 мес.	ЛГ	< 50%	5 мес.	16	–	240	VPA + DPH
11	Х.С.	М	4 года 8 мес.	ЛГ	< 50%	6 мес.	50	Вакцинация	263	VPA + ESM
12	Л.А.	М	5 лет 9 мес.	ЛГ	< 50%	12 мес.	57	–	313	VPA + CLO
13	Ч.В.	Ж	5 лет 2 мес.	ЛГ	< 50%	3 года 2 мес.	24	–	316	VPA + CLO + PRI
14	Б.А.	Ж	7 лет 10 мес.	Р	100 – < 50%	1 год 4 мес.	72	Инфекция	273	VPA + CLO
15	Г.А.	М	1 год 3 мес.	ИС	100%	0 мес.	15	–	294	VPA + CBZ
16	Е.А.	Ж	1 год 5 мес.	ИС	100%	4 мес.	13	Вакцинация	416	VPA
17	Н.П.	М	1 год 11 мес.	ИС	100%	3 мес.	20	–	148	VPA
18	М.И.	М	3 года 3 мес.	ТС (ИС)	100%	2 мес.	37	Инфекция	167	CBZ + PRI
19	Г.А.	Ж	10 мес.	ИС	< 50%	7 мес.	3	–	364	VPA
20	У.Ф.	М	8 мес.	ИС	< 50%	6 мес.	2	Вакцинация	316	VPA + CLO

М – мужской пол; Ж – женский пол; ЛГ – синдром Леннокса – Гасто; ИС – инфантильные спазмы; Р – синдром Ретта; ТС – туберозный склероз; 100% – полная ремиссия приступов; > 50% – улучшение клинического состояния; < 50% – отсутствие изменений; VPA – вальпроевая кислота; CBZ – карбамазепин; LTG – ламотриджин; CLO – клоназепам; PRI – примидон; ESM – этосуксимид.

сии, получавших иммунотерапию, представлена в таблице 2.

Иммуноглобулин для внутривенного использования вводился в виде 5%-ного раствора, внутривенно, капельно, на 1, 15, 36-й день терапии в дозе от 157 мг/кг до 416 мг/кг (на одно введение). При проведении исследования использовались препараты иммуноглобулина, выпускаемые различными фирмами, в том числе Интратект («Биотест фарма ГмБХ», Германия). В 1 мл препарата содержится 50 мг белков плазмы человека, из них IgG не менее

96% (подкласс IgG₁ – 57%, подкласс IgG₂ – 37%, подкласс IgG₃ – 3%, подкласс IgG₄ – 3%). Отметим, что при производстве Интратекта применяется инновационная технология – двустадийная катиообменная хроматография, позволяющая получать высокоочищенный препарат иммуноглобулина IgG. Препараты вводились в соответствии с рекомендуемым протоколом введения иммуноглобулинов для внутривенного использования. Эффективность оценивалась на основании дневника приступов, заполняемого родителями

ежедневно в течение всего периода наблюдения. Курс иммунотерапии проводился в стационарных условиях на фоне постоянного приема различных комбинаций противосудорожных препаратов в различных терапевтических дозировках, включавших препараты вальпроевой кислоты (VPA) (Депакин, Орфирил, Конвулекс); карбамазепина (CBZ) (Финлепсин, Тимонил, Тегретол); ламотриджина (LTG) (Ламиктал); клоназепама (CLO); примидона (PRI) (Гексамидин, Мисолин); этосуксимида (ESM) (Суксилеп).

**Результаты иммунотерапии пациентов с генерализованными и парциальными резистентными формами эпилепсии**

Клиническая оценка эффективности терапии препаратами иммуноглобулина для внутривенного использования у детей, страдающих резистентными формами эпилепсии, проводилась спустя 2 (n = 35) и 12 (n = 24) месяцев после последнего (3-го) введения препарата.

При анализе результатов иммунотерапии резистентных форм эпилепсии спустя 2 месяца после

последней инъекции (рис. 1) у 11 пациентов отмечалось исчезновение приступов, у 15 детей – улучшение клинического состояния в виде снижения частоты судорожных пароксизмов более чем на 50%, и у 9 пациентов изменений не отмечено.

При оценке эффективности иммунотерапии через 12 месяцев после последней инъекции (рис. 2) показано, что из 24 больных полная ремиссия эпилептических приступов отмечалась у 7 детей, снижение частоты пароксизмов более чем на 50% – у 13 детей, и у 4 па-

циентов судороги отмечались в исходном (до иммунотерапии) объеме.

Вопрос о длительности клинического эффекта после применения препаратов иммуноглобулина и возможной взаимосвязи с этапами развития заболевания в настоящий момент обсуждается [11, 13, 14, 15]. В нашем исследовании при проведении катамнестического наблюдения за клиническим состоянием 24 пациентов в течение 12 месяцев было выявлено, что только у трети детей отмечалось стабильное воздействие иммуно-

Таблица 2. Характеристика группы больных с парциальными формами эпилепсии, получавших иммунотерапию

№	ФИО	Пол	Возраст	Диагноз	Результат терапии	Дебют	Длительность заболевания, мес.	Провоцирующий фактор	Доза препарата, мг/кг	Получаемые препараты
1	Ф.О.	Ж	10 лет 5 мес.	П	100%	8 мес.	117	Вакцинация	188	CBZ + VPA
2	И.М.	Ж	8 лет	П	100%	0 мес.	96	–	240	CBZ + VPA
3	Г.Д.	Ж	10 лет	П	100%	7 лет	36	–	277	CBZ
4	М.М.	М	1 год 2 мес.	П	> 50%	1 мес.	13	Гипертермия	250	CBZ + VPA
5	К.Ж.	М	8 лет 5 мес.	П	> 50%	4 мес.	97	–	217	VPA + PRI
6	М.А.	М	3 года 6 мес.	ТС (П)	100% – > 50%	4 мес.	38	–	278	VPA
7	Х.О.	Ж	8 лет 2 мес.	ТС (П)	>50%	3 мес.	95	–	263	CBZ + VPA
8	З.Я.	Ж	6 лет 2 мес.	П	>50%	1 год 3 мес.	59	Гипертермия	244	CBZ + VPA
9	Ф.А.	Ж	5 лет 7 мес.	ТС (П)	>50%	3 мес.	64	–	286	CBZ + LTG
10	С.Н.	Ж	11 лет 3 мес.	П	>50%	9 лет 5 мес.	22	Инфекция	214	CBZ + LTG + CLO
11	Ч.А.	М	9 лет 9 мес.	П	< 50%	0,3 мес.	117	–	226	VPA
12	К.А.	М	2 года 2 мес.	ТС (П)	< 50%	5 мес.	21	Вакцинация	333	CBZ + VPA
13	В.Д.	М	5 лет 5 мес.	ТС (П)	< 50%	1 год 6 мес.	47	–	227	CBZ + VPA
14	Т.И.	Ж	14 лет 10 мес.	П	< 50%	7 лет	94	–	230	CBZ + LTG
15	С.А.	Ж	7 лет 7 мес.	ЛК	>50%	8 мес.	83	Гипертермия	263	CBZ
16	Е.А.	Ж	1 год 5 мес.	ИС	100%	4 мес.	13	Вакцинация	416	VPA
17	Н.П.	М	1 год 11 мес.	ИС	100%	3 мес.	20	–	148	VPA
18	М.И.	М	3 года 3 мес.	ТС (ИС)	100%	2 мес.	37	Инфекция	167	CBZ + PRI
19	Г.А.	Ж	10 мес.	ИС	< 50%	7 мес.	3	–	364	VPA
20	У.Ф.	М	8 мес.	ИС	< 50%	6 мес.	2	Вакцинация	316	VPA + CLO

М – мужской пол; Ж – женский пол; П – парциальная форма эпилепсии; ТС – туберозный склероз; ЛК – синдром Ландау – Клеффнера; 100% – полная ремиссия приступов; > 50% – улучшение клинического состояния; < 50% – отсутствие изменений; VPA – вальпроевая кислота; CBZ – карбамазепин; LTG – ламотриджин; CLO – клоназепам; PRI – примидон; ESM – этосуксимид.



терапии на течение epileптического процесса.

После проведения курса терапии препаратами иммуноглобулина для внутривенного использования у всех детей, страдающих тяжелыми формами epileпсии, наблюдалась положительная динамика психоэмоционального развития, выражавшаяся в повышении внимания, улучшении познавательных функций, правильности выполнения инструкций, усложнении используемых ребенком игр, снижении исходно повышенной возбудимости на внешние раздражители.

При динамическом электроэнцефалографическом исследовании до и после курса иммунотерапии отмечалась положительная динамика в виде улучшения общей биоэлектрической активности головного мозга, снижения epileптической активности головного мозга, комплексов «пик – волна» с частотой 2–2,5 Гц по различным отведениям.

Переносимость препаратов иммуноглобулина для внутривенного использования была удовлетворительной. Побочные эффекты отмечались у 9 больных: гипертермия и озноб – у 7 детей, кожные реакции – у 2 пациентов. Важно, что данные реакции, по-видимому, носили характер посттрансфузионных осложнений, были непродолжительными (от 20 минут до 6 часов) и не сопровождалась отклонениями биохимических параметров. Серьезных побочных реакций при проведении иммунотерапии отмечено не было.

Все пациенты, включенные в исследование по оценке эффективности иммунотерапии резистентных форм epileпсии, были разделены на две группы в зависимости от характера epileптического пароксизма.

Результаты иммунотерапии пациентов с генерализованными формами epileпсии

Курс терапии препаратами иммуноглобулина для внутривенного использования был проведен 20 пациентам с генерализованными epileптическими пароксиз-

мами. Отметим, что сразу после курса иммунотерапии улучшение клинического состояния в виде снижения частоты судорожных пароксизмов отмечалось у 75% пациентов (рис. 3).

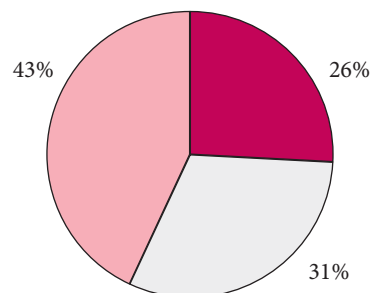
Результаты оценки эффективности иммунотерапии спустя 2 месяца после последнего введения, представленные в таблице 3, демонстрируют клиническую ремиссию у 9 больных, снижение частоты приступов более чем на 50% – у 6 детей, отсутствие изменений в частоте приступов – у 5 пациентов.

При последующем наблюдении у 4 детей выявлялась положительная динамика в виде снижения частоты epileптических пароксизмов, у 5 – отмечалось ухудшение клинического состояния, проявившееся в учащении приступов.

При анализе результатов катamnестического наблюдения 13 пациентов с генерализованными формами epileпсии спустя год после курса терапии, полная ремиссия epileптических пароксизмов отмечалась у 4 пациентов (31%), улучшение клинического состояния в виде снижения частоты приступов более чем на 50% – у 6 детей (46%), наличие пароксизмов в исходном объеме – у 3 (23%) больных (табл. 3).

С целью поиска факторов, определяющих эффективность иммунотерапии, более подробно были проанализированы группы детей, страдающих инфантильными спазмами (n = 6) и синдромом Леннокса – Гасто (n = 13). При оценке эффективности курса иммунотерапии у больных с синдромом Леннокса – Гасто спустя 2 месяца после последнего введения у 4 детей (30,8%) отмечалось отсутствие epileптических пароксизмов, у 6 пациентов (46,1%) – снижение частоты приступов более чем на 50%, у 3 больных (23,1%) – отсутствие изменений в частоте приступов. Через 12 месяцев после курса иммунотерапии (n = 9) полный контроль приступов отмечался у 2 пациентов (22%), улучшение клинического состояния в виде снижения частоты epileптических пароксизмов – у 5 детей

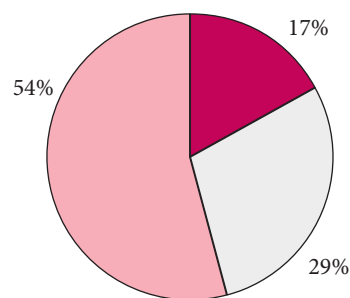
- Полная ремиссия
- Уменьшение частоты приступов более чем на 50%
- Отсутствие изменений



Период наблюдения – 2 мес., количество пациентов – 35 чел.

Рис. 1. Результаты иммунотерапии пациентов с резистентными формами epileпсии спустя 2 месяца после последней инъекции препарата иммуноглобулина

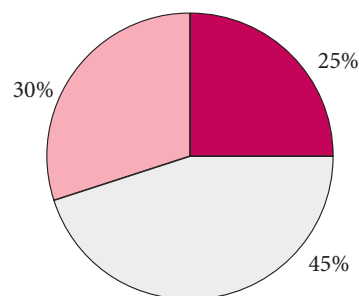
- Полная ремиссия
- Уменьшение частоты приступов более чем на 50%
- Отсутствие изменений



Период наблюдения – 12 мес., количество пациентов – 24 чел.

Рис. 2. Результаты иммунотерапии пациентов с резистентными формами epileпсии спустя 12 месяцев после последней инъекции препарата иммуноглобулина

- Полная ремиссия
- Уменьшение частоты приступов более чем на 50%
- Отсутствие изменений



Период наблюдения – 2 мес., количество пациентов – 20 чел.

Рис. 3. Результаты иммунотерапии у пациентов с генерализованными формами epileпсии спустя 2 месяца после последней инъекции препарата иммуноглобулина



Таблица 3. Результаты наблюдения клинического эффекта иммунотерапии у пациентов с генерализованными формами эпилепсии

- Полная ремиссия приступов □ Снижение частоты приступов на 75%
- Снижение частоты приступов на 50% ■ Снижение частоты приступов на 25%
- Отсутствие изменений

Пациент	Диагноз	Месяцы											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	ЛГ												
2	ЛГ												
3	ЛГ	■	□									■	■
4	ЛГ	■	□								#		
5	ЛГ	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	ЛГ	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	ЛГ	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	ЛГ	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	ЛГ	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	ЛГ	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11	ЛГ	■	■	?	□								
12	ЛГ	■	■	?	□								
13	ЛГ	■	■	■	■	?							
14	Р	■	■	□	□	■	■	■	■	■	■	■	■
15	ИС												
16	ИС												
17	ИС				?								
18	ТС (ТС)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
19	ИС	■	■	#									
20	ИС	■	■	#									

ЛГ – синдром Леннокса – Гасто; Р – синдром Ретта; ИС – инфантильные спазмы; ТС – туберозный склероз; ? – отсутствие информации о пациенте; # – исключение пациента из наблюдения.

Таблица 4. Результаты наблюдения клинического эффекта иммунотерапии у пациентов с парциальными формами эпилепсии

- Полная ремиссия приступов □ Снижение частоты приступов на 75%
- Снижение частоты приступов на 50% ■ Снижение частоты приступов на 25%
- Отсутствие изменений

Пациент	Диагноз	Месяцы											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	П												
2	П	■	■										
3	П	■	■										
4	П	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	ТС (П)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	ТС (П)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	П	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	П	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	ТС (П)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	П	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11	ТС (П)	■	■	■	■	#							
12	ТС (П)	■	■	■	■	#							
13	П	■	■	■	■	#							
14	П	■	■	■	■	#							
15	ЛК	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

П – парциальная форма эпилепсии; ЛК – синдром Ландау – Клеффнера; ТС – туберозный склероз; # – исключение пациента из наблюдения.

(56%), отсутствие эффекта иммунотерапии наблюдалось у 2 (22%) больных. При сопоставлении клинико-анамнестических данных и эффективности терапии у пациентов, наблюдавшихся с синдромом Леннокса – Гасто, обнаружено, что наилучшие результаты лечения достигнуты у больных мужского пола при длительности заболевания менее 1 года при использовании дозы препаратов иммуноглобулина, превышающей 300 мг/кг (на одно введение). У больных с инфантильными спазмами (n = 6) спустя 2 месяца после последнего введения полный контроль приступов достигнут в 4 случаях (67%), отсутствие эффекта отмечалось у 2 детей (33%). Клиническая ремиссия в течение 12 месяцев наблюдалась у 2 больных с инфантильными спазмами, у 1 ребенка отмечен рецидив приступов. Отметим, что клиническая ремиссия эпилептических приступов была достигнута у детей в возрасте старше 1 года.

Результаты иммунотерапии пациентов с парциальными формами эпилепсии

Курс терапии препаратами иммуноглобулина для внутривенного использования был проведен 15 пациентам с симптоматическими парциальными формами эпилепсии (рис. 4).

Данные рисунка 4 свидетельствуют, что при оценке эффективности иммунотерапии спустя 2 месяца после последнего введения было выявлено: клиническая ремиссия эпилептических приступов отмечалась у 2 больных; снижение частоты пароксизмов более чем на 50% – у 9 пациентов, у 4 пациентов приступы регистрировались с прежней частотой.

Как видно из таблицы 4, при анализе результатов катamnестического наблюдения 11 пациентов с парциальными формами эпилепсии спустя 12 месяцев после курса иммунотерапии полная ремиссия приступов отмечена у 3 пациентов (27%), улучшение клинического состояния в виде снижения частоты приступов более чем на 50% – у 7 детей (64%), отсутствие изме-

ПРЕПАРАТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ

ФИРМЫ «БИОТЕСТ ФАРМА ГМБХ», Германия

Немецкое качество - залог гарантированной вирусобезопасности и высокой эффективности.



ПЕНТАГЛОБИН

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

Эффективная терапия тяжелых бактериальных инфекций

Достоверное снижение летальности при сепсисе и септическом шоке

ИНТРАТЕКТ

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

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

ИНТРАГЛОБИН

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

Проверенная временем отличная переносимость

НЕОЦИТОТЕКТ / ЦИТОТЕКТ

Иммуноглобулин человека против цитомегаловирусной инфекции для внутривенного введения

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

НЕОГЕПАТЕКТ

Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения

Стратегия немедленной защиты от гепатита В

АЛЬБУМИН ЧЕЛОВЕКА БИОТЕСТ

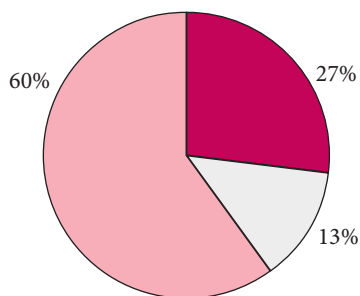
Натуральный коллоид с содержанием альбумина не менее 96%, с уникальными свойствами восстановления ОЦК. Не содержит консервантов и балластных веществ

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

 **Biotest**
From Nature for Life



- Полная ремиссия
- Уменьшение частоты приступов более чем на 50%
- Отсутствие изменений



Период наблюдения – 2 мес., количество пациентов – 15 чел.

Рис. 4. Результаты иммунотерапии у пациентов с парциальными формами эпилепсии спустя 2 месяца после последней инъекции препарата иммуноглобулина

нений – у 1 ребенка (9%). После курса терапии улучшение клинического состояния в виде снижения частоты эпилептических пароксизмов более чем на 50% отмечено только у 60% пациентов. У 2 детей стойкая ремиссия возникла спустя 2 месяца после последнего введения препарата. При анализе результатов исследования было установлено, что ремиссия эпилептических приступов наблюдалась у детей, для которых была характерна трансформация эпилептических приступов, согласно истории заболевания, из генерализованных в парциальные пароксизмы.

Обсуждение результатов исследования

Целью этой работы являлась разработка новых методов лечения, включающих антиконвульсантную и иммунотерапию у детей с резистентными формами эпилепсии. Изменение антигенных свойств нормальных клеток мозга возможно вследствие действия микробных токсинов, вирусов, лекарственных препаратов, термического воздействия, что может приводить к «срыву» ауто-толерантности тканей головного мозга и «запуску» иммунных механизмов. Поскольку антигенные структуры головного мозга иммунологически обособлены, именно нарушения гематоэнцефалического барьера при эпилептическом

приступе способствуют вовлечению структур головного мозга в иммунологические реакции, воспринимаемые их как чужеродные. Во время первого судорожного пароксизма в мозге возникают или впервые проявляются процессы, являющиеся пусковым моментом эпилептогенеза. Таким образом, при хроническом эпилептическом процессе, по-видимому, могут возникать аутоиммунные нарушения с вовлечением различных структур головного мозга.

До сих пор не существует единого представления о том, является ли эпилепсия либо отдельные эпилептические синдромы атопическими, аутоиммунными заболеваниями, иммунокомплексной патологией или в их развитии возможно участие нескольких механизмов, опосредованно влияющих через иммунные реакции на клетки мозга с формированием хронического эпилептического процесса.

Результаты применения препаратов иммуноглобулина для внутривенного использования у 35 детей, страдающих резистентными к терапии антиконвульсантами формами эпилепсии, демонстрируют эффективность данного вида лечения в 74% случаев. Спустя 2 месяца после курса терапии в 31% случаев отмечалась ремиссия эпилептических приступов, у 42,8% детей – улучшение клинического состояния в виде снижения частоты эпилептических пароксизмов более чем на 50%. При наблюдении в течение 12 месяцев установлено, что в 81% случаев иммунотерапия оказывает стойкий положительный эффект на течение заболевания.

Результаты иммунотерапии демонстрируют большую эффективность лечения у пациентов с генерализованными, чем с парциальными, формами эпилепсии. Таким образом, иммунотерапия была эффективной у пациентов с хроническими эпилептическими синдромами, протекающими по типу диффузных энцефалопатий (инфантильные спазмы, синдром Леннокса – Гасто). Отметим, что терапия препаратами имму-

ноглобулина для внутривенного использования была более эффективной у пациентов с «поли-антигенной» сенсбилизацией организма к структурам головного мозга. Более высокую клиническую эффективность иммунотерапии при генерализованных формах эпилепсии, по всей видимости, можно объяснить тем, что препараты иммуноглобулина содержат поливалентные антитела. Отсутствие эффекта при парциальных формах эпилепсии, предположительно, определяется повышенным содержанием моноспецифических антимозговых аутоантител. Кроме того, у таких больных может сохраняться больше клеток иммунологической памяти на антигенные детерминанты мозговых структур одной области, учитывая локальный характер повреждения. Вероятно, что именно этим обусловлен больший процент рецидивов приступов у пациентов с парциальными формами эпилепсии, чем у пациентов с генерализованными пароксизмами.

Механизм действия препаратов иммуноглобулина для внутривенного использования у пациентов, страдающих различными формами эпилепсии, не ясен и требует дальнейшего изучения. По-видимому, эффект достигается за счет изменения межклеточных взаимодействий (идиотип – антиидиотип), снижения продукции аутоантител, изменений высвобождения различных цитокинов, регулирования активности Т-клеток за счет Fc-рецепторной блокады, основанной на способности молекул IgG пересекать гематоэнцефалический барьер.

Таким образом, терапия препаратами иммуноглобулина для внутривенного использования нормализует иммунные возможности организма детей, страдающих различными формами эпилепсии. Практически у всех пациентов после курса иммунотерапии отмечалось улучшение познавательных функций и электроэнцефалографической картины, что в целом свидетельствовало об улучшении качества жизни больных. *

XI Конгресс педиатров-инфекционистов России

«ПЕДИАТРИЯ И ИНФЕКЦИИ»

5—7 декабря 2012 года

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

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 Ассоциации 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 инфекционных болезней у детей РНИМУ. В регистрационный взнос входит: присутствие на всех заседаниях, получение бейджа и портфеля участника Конгресса, размещение тезисов в сборнике Конгресса.

Тезисы принимаются до 30 октября 2012 года. Тезисы должны быть высланы в адрес Кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ по почте или e-mail (факт отправки подтвердить по почте или тел. (499)148-23-29, (499)148-96-02). 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, 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 (900 руб.). Копия платежного поручения об оплате сбора за публикацию тезисов должна быть выслана в адрес Кафедры детских инфекций РНИМУ (см. адрес кафедры) 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.

Гостиница: по вопросам размещения в гостинице обращаться к Ким Нелли Юрьевне, (499)148-23-29, (499)148-96-02. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

Организационный комитет:

Тел./факс: (499) 148-23-29

(499) 148-96-02 Россина Анна Львовна, Ким Нелли Юрьевна

(499) 236-01-55 Шамшева Ольга Васильевна, Ртищев Алексей Юрьевич

E-mail: chinf-tezis@mail.ru

Адрес кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ:

121309 Москва, ул. Большая Филевская, 11/2,

ДГНБ № 9 им. Г. Н. Сперанского, (филиал)



Ночной энурез в невропедиатрии: современные подходы к лечению

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

В обзоре рассматриваются различные методы нефармакологического и лекарственного лечения ночного энуреза в педиатрической практике. С позиций доказательной медицины показано, что среди немедикаментозных методов терапии недержания мочи у детей наибольшую эффективность продемонстрировала стратегия использования мочевого «алармов», а основным средством фармакотерапии первичного ночного энуреза у детей является десмопрессин (Минирин).

симпозиум «Диагностика и лечение детей с расстройствами мочеиспускания», проведенный в Москве 18–20 октября 2011 г. в рамках X Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». Выступавшие на симпозиуме отечественные и зарубежные урологи и неврологи всесторонне осветили различные аспекты диагностики и лечения первичного ночного энуреза и представили рекомендации Международного общества по проблемам недержания мочи у детей (International Children's Continence Society – ICCS) по этим вопросам [5].

Ранее для лечения первичного ночного энуреза, который все чаще называют моносимптоматическим (или моносимптомным) ночным энурезом, использовались десятки лекарственных препаратов различных фармакологических групп, но в настоящее время среди неврологов и урологов отмечается согласованность по поводу выбора, объема и направленности фармакологического воздействия при описываемом нарушении мочеиспускания [6–9].

Недержание мочи – одна из существенных проблем невропедиатрии. Ночной энурез встречается у детей со значительной частотой, являясь источником стресса для пациентов и их родителей [1–3]. Распространенность ночного энуреза в общей и детской популяциях уменьшается по мере увеличения возраста индивидов, но даже среди лиц в возрасте старше 18 лет это расстройство мочеиспускания встречается с частотой 0,5–1% [1, 3]. С.А. Д’Ансона и соавт. (2012) рассматривают энурез в детском возрасте в качестве фактора риска формирования дисфункции мочевого пузыря по достижении совершеннолетия [4]. Еще недавно в попытках классифицировать энурез различные авторы использовали многочисленные термины: невротический энурез, неврозоподобный энурез, органический и неорганический энурез, первичный и вторичный энурез, дневной и ночной энурез и т.д. [3]. Такое обилие терминов является результатом различий в подходе к нарушениям мочеиспускания со стороны урологов, неврологов и психиатров. Проблеме ночного энуреза и других нарушений (расстройств) мочеиспускания был посвящен трехдневный Международный



Методы нефармакологического лечения ночного энуреза

Уротерапия – комплекс неинвазивных методов безлекарственно-го лечения, основанный на рекомендациях и обучении пациентов, страдающих дисфункцией опорожнения мочевого пузыря. Уротерапия нацелена на нормализацию функций мочевого пузыря в ходе активного сотрудничества со стороны пациента (обучение и приобретение практических навыков) [10]. Эти несложные рекомендации (в частности, сон в объеме, соответствующем возрасту пациента; регулярное опорожнение мочевого пузыря; правильная/удобная поза при мочеиспускании; преобладание пропорции питья в дневное время; ограничение потребления жидкости и нормализация солевой нагрузки в вечернее время; микция перед сном и т.д.), в ряде случаев позволяющие добиться адекватного контроля над мочеиспусканием, представлены в работе L.M. Robson и A.K. Leung (2002) [10].

В одном из многочисленных систематических обзоров, составленных С.М. Glazener и J.H. Evans (2004), описаны методы «простой поведенческой» и «физической» терапии ночного энуреза у детей, что имеет прямое отношение к уротерапии [11]. Авторы приходят к заключению, что описываемые подходы (когнитивная терапия и т.д.) могут быть эффективными у некоторых детей и использоваться в качестве альтернативного лечения (не имеют побочных эффектов) [12].

Использование мочевых «алармов» (будильников) – метод нефармакологического лечения энуреза, нашедший сравнительно широкую распространенность во многих странах мира. Этой терапевтической стратегии посвящен другой систематический обзор С.М. Glazener и J.H. Evans (2005) [12]. Авторы приходят к выводу, что мочевые «алармы» являются высокоэффективным методом лечения ночного энуреза у детей [12]. К сожалению, в Российской Федерации мочевые «алармы» практически не применяются.

Об использовании лазеротерапии (лазерная акупунктура) в лечении первичного ночного энуреза сообщают С. Radmaug и соавт. (2001) [13]. Лечение заключалось в размещении лазерного датчика на каждой из семи предварительно выбранных точек (по 30 сек.) с повтором процедуры 10–15 раз. По прошествии 6 месяцев полная ответная реакция на описываемое лазеролечение наблюдалась у 65% пациентов [13].

Ультразвуковая терапия с размещением ультразвукового датчика в области пояснично-крестцового отдела позвоночника пациентов (6–14 лет) с первичным ночным энурезом (10 курсов лечения) описана А. Koşar и соавт. (2000) [14]. Результаты лечения, оцениваемые через 1 неделю, 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев после окончания курса процедур, выявили статистически значимое снижение числа эпизодов ночного недержания мочи за неделю [14].

Методы диетотерапии (нейродиетологии) при ночном энурезе не ограничиваются диетой Красногорского. J. Egger и соавт. (1992) сообщают об опыте эффективного применения диеты с низким содержанием кальция при лечении ночного энуреза, ассоциированного с гиперкальциурией, а G. Valenti и соавт. (2002) – об использовании олигоантисенных диет при сочетании энуреза с мигренью и/или синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [15, 16]. В диетическом лечении ночного энуреза рекомендуется также использовать пищевые добавки с содержанием эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот (500–1000 мг/сут), осуществлять дотацию цинка (10–15 мг/сут) и магния (100 мг/сут) [17].

Методы фармакологического лечения ночного энуреза

Среди методов медикаментозной терапии первичного ночного энуреза лидирующее положение занимает применение десмопрессина, доступного с 2000-х гг. в Российской Федерации под торговым названием Минирин в двух ле-

Использование мочевых «алармов» (будильников) – метод нефармакологического лечения энуреза, нашедший сравнительно широкую распространенность во многих странах мира, высокоэффективен при лечении ночного энуреза у детей. К сожалению, в Российской Федерации мочевые «алармы» практически не применяются.

карственных формах и различных дозировках (таблетки по 0,1 мг и 0,2 мг, таблетки подъязычные по 60 мкг, 120 мкг и 240 мкг). На предпочтительность десмопрессина перед так называемой «модификацией поведения» в качестве иницилирующей терапии первичного ночного энуреза указывают P. Fera и соавт. (2011) [18]. По данным «Федерального руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система)» (2012), препарат оксибутирин, иногда используемый в терапии энуреза, относится к средствам целевой категории 12.1.1 «Учащение мочеиспусканий и недержание мочи», а не к категории 12.1.2 «Энурез», как десмопрессин (Минирин) [19]. Тем не менее P. Montaldo и соавт. (2012) сообщают о возможности применения при первичном моносимптоматическом ночном энурезе комбинации десмопрессина с оксибутирином в случаях резистентности болезни к фармакотерапии только десмопрессинном [20].

Троспия хлорид, как и оксибутирин, является спазмолитическим средством для лечения учащенных мочеиспусканий (рубрика 12.1.1), а не средством для лечения первичного ночного энуреза. Кроме того, троспия хлорид имеет возрастные ограничения к применению (возраст до 14 лет) [19]. Карбамазепин – традиционный антиэпилептический препарат, используемый при фокальных



приступах с вторичной генерализацией, а также при первично генерализованных тонико-клонических припадках. Помимо непосредственного противосудорожного и антиэпилептического действия для карбамазепина характерны антидепрессивный и нормотимический эффекты. Препарат обладает химическим сродством с имипрамином. В этой связи при необходимости препарат может применяться в лечении ночного энуреза. В частности, в статье N.S. Al-Waili (2000), основанной на данных собственного двойного слепого исследования, описаны результаты наблюдения детей с первичным ночным энурезом (возраст 7–15 лет), получавших карбамазепин [21]. Из 26 пациентов в 20 случаях отмечалось наступление «сухих» ночей с частотой 7–30 за месяц, а у 6 детей – 0–5 за месяц (среднее число «сухих» ночей составило $18,8 \pm 8,82$, при этом различия с группой плацебо были статистически достоверны – $p < 0,001$) [21]. Результаты применения ряда трициклических антидепрессантов (ТЦА), включая имипрамин, амитриптилин, виллоксазин, нортриптилин, кломипрамин и дезипрамин, в терапии ночного энуреза у детей представлены в систематическом обзоре, опубликованном С.М. Glazener и соавт. (2003) [22]. Лечение энуреза перечисленными ТЦА сопровождалось умеренным сни-

жением числа «мокрых» ночей (в среднем на 1 ночь в неделю). Еще меньшей эффективностью обладал препарат миансерин [22]. Авторы подчеркивают, что, хотя имипрамин и некоторые другие ТЦА приводят при первичном ночном энурезе к частичному положительному эффекту, у большинства детей имеет место возвращение симптоматики после завершения активного лечения [22]. S. Gepertz и T. Nevés (2004) считают, что среди ТЦА именно имипрамин наиболее подходит для лечения резистентного энуреза у детей, при этом авторы отмечают частые побочные эффекты, ассоциированные с применением препарата (тошнота и др.) [23]. Обратим внимание, что в «Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств» (2012) препараты виллоксазин, нортриптилин и дезипрамин не представлены [19].

Определенный интерес представляют публикации T. Nevés (2006), а также E. Lundmark и T. Nevés (2009), посвященные применению препарата ребоксетин при энурезе, резистентном к проводимой терапии [24, 25]. Ребоксетин является норадренергическим антидепрессантом и ингибитором обратного захвата норэпинефрина, не обладающим выраженным кардиотоксическим действием. По мнению скандинавских исследователей, использование ребоксетина (изолированное или в сочетании с десмопрессином) может быть показано детям в описываемой клинической ситуации в качестве альтернативы препарату имипрамин [24, 25].

На возможность применения индометацина при энурезе ранее указывали N.S. Al-Waili (1989, 2002), B. Varan и соавт. (1996), F. Sener и соавт. (1998), подчеркивая при этом феномен повышенной экскреции нитритов при первичном ночном энурезе [26–29]. В.А. Коган (2012) описывает положительный эффект применения индометацина не только на уровень экскреции нитритов с мочой, но и на показатели осмоляльности мочи и сыворотки крови, а также

на электролитный баланс в организме [30].

Среди 28 различных препаратов, применяемых для лечения ночного энуреза у детей (помимо десмопрессина и ТЦА), С.М. Glazener и соавт. (2003, 2005), а также T. Huang и соавт. (2011) выделяют терапевтическую эффективность индометацина и диклофенака, отмечая, что она уступает таковой десмопрессина [31–33].

Препараты ноотропного действия широко используются отечественными неврологами, в том числе при состояниях, относящихся к нейроурологии (включая ночной энурез и другие нарушения мочеиспускания). Л.М. Кузенкова и соавт. (2007) в качестве одного из основных ноотропов в лечении энуреза у детей рассматривают гопантенат кальция [34]. На возможность применения этого и многих других препаратов с ноотропной направленностью действия нами указывалось ранее [35]. В доступной международной литературе о применении ноотропных препаратов при ночном энурезе не сообщается, что ни в коей мере не указывает на целесообразность отказа от использования этой группы фармакологических средств, а лишь отражает сложившийся подход к терапевтической стратегии. По-видимому, стремление использовать ноотропы в комплексном лечении первичного ночного энуреза является одной из характерных черт, свойственных отечественной нейропедиатрии.

Помимо ноотропов, в качестве вспомогательного лечения в неврологии нередко применяются транквилизаторы (нитразепам и др.) – для нормализации сна, анксиолитики (гидроксизин и др.) – для снижения уровня невротизации, а также стимуляторы ЦНС (мезокарб) [3]. Последние назначаются крайне редко и предназначены только для случаев, когда у пациентов отмечается патологически глубокий сон (профундосомния). Использование столь представительной группы фармакологических средств частично объясняется тем, что в практике неврологии встречаются клини-

Среди методов медикаментозной терапии первичного ночного энуреза лидирующее положение занимает применение десмопрессина, доступного с 2000-х гг. в Российской Федерации под торговым названием Минирин в двух лекарственных формах и различных дозировках (таблетки по 0,1 мг и 0,2 мг, таблетки подъязычные по 60 мкг, 120 мкг и 240 мкг).



Препарат Минирин таблетки подъязычные (60 мг, 120 мг, 240 мг) доступен в Российской Федерации с 2011 г. К основным преимуществам Минирин в таблетках подъязычных относится, в первую очередь, высокая биодоступность препарата, позволяющая добиться терапевтического эффекта при использовании этой оральной формы десмопрессина в меньших дозах (по сравнению со стандартными таблетками).

представленных в публикации N. O'Flynn (2011), десмопрессин (Минирин) фигурирует в качестве основного средства фармакотерапии первичного ночного энуреза у детей [8].

Лекарственные формы десмопрессина: наглядная эволюция

Первой лекарственной формой препарата десмопрессин являлись назальные капли, используемые на протяжении ряда лет. Впоследствии их заменил десмопрессин в форме таблеток для орального приема (0,1 мг и 0,2 мг), оказавшийся гораздо более удобным в применении.

Десмопрессин в форме назального спрея по сути является продолжением практики использования препарата в каплях для носа. К сожалению, биологическая доступность назальных форм десмопрессина далека от идеальной [41]. Она снижается при наличии у пациента ринита (острого или хронического). Кроме того, известны случаи атрофического ринита, вызванного назначением препарата десмопрессин в лекарственных формах для приема через нос [3]. По современным представлениям, использование назальных форм десмопрессина идеологически устарело и представляется не вполне безопасным. В частности, в США с 2007 г. десмопрессин в форме назального спрея получил запрет на использование в лечении ночного энуреза, что было сопряжено с высоким числом нежелательных явлений, ассоциированных с применением описываемой лекарственной формы (включая судороги и два летальных исхода) [42]. Федеральное агентство по надзору за лекарствами и пищевыми добавками (США) (Food and Drug Administration – FDA) подчеркивает, что «дети, принимающие интраназальные формы десмопрессина для лечения энуреза, особенно подвержены выраженной гипонатриемии и судорогам». Ситуацию с запретом на применение лекарственных форм десмопрессина для введения в нос при лечении ночного энуреза

ческие ситуации, когда энурез является проявлением той или иной болезни нервной системы (при эпилепсии, рассеянном склерозе, некоторых видах соматоневрологической патологии – синдромах мальабсорбции, пищевой непереносимости и др.) [3]. Применение препарата атомoksetин при СДВГ, ассоциированном с энурезом, не может рассматриваться в качестве метода прицельной терапии ночного энуреза.

Доказательная медицина о лечении ночного энуреза

Выше мы уже приводили данные, представленные в нескольких обобщенных систематических обзорах, посвященных различным методам лечения (медикаментозного и немедикаментозного) ночного энуреза у детей [9, 11, 12, 22, 31, 32, 33].

Если подытожить основную информацию, которой располагает доказательная медицина по этому вопросу, то окажется, что из немедикаментозных методов терапии энуреза наиболее эффективной стратегией следует признать использование мочевых «алармов» [12, 33, 36, 37].

Лазерная акупунктура, использование которой пропагандируют С. Radmaug и соавт. (2001), соответствует рубрике «эффективность предполагается» [36, 37].

Эффективность применения ультразвуковой терапии, описанной А. Коşar и соавт. (2000), не считается установленной («эффективность не установлена») [14, 36,

37]. Аналогичным образом дело обстоит с тренировкой способности к самостоятельному пробуждению и опорожнению мочевого пузыря по ночам, а также с опорожнением мочевого пузыря в определенное время («эффективность не установлена») [36, 37]. С.М. Glazener и соавт. (2004) в систематическом обзоре, посвященном оценке комплексной поведенческой терапии и обучения детей с ночным энурезом, заключают, что эффективность описываемой терапевтической стратегии сомнительна при отсутствии одновременного применения мочевых «алармов» [38].

Среди методов фармацевтического лечения ночного энуреза подтвержденной эффективностью обладает лишь один препарат – десмопрессин (Минирин) [9, 36, 37, 39, 40]. Для применения индометацина в форме ректальных суппозиторий в настоящее время «эффективность предполагается» [36, 37]. Применительно к использованию ТЦА в систематических обзорах применяется рубрика «преимущества и недостатки сопоставимы» [36, 37]. Эффективность при ночном энурезе карбамазепина, представленная N.S. Al-Waili (2000), с позиций доказательной медицины считается неустановленной [36, 37].

В этой связи в клинических рекомендациях английского Национального института здоровья и клинического совершенствования (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE),

медиа



Таблица. Соотношение доз десмопрессина, обладающих идентичным терапевтическим эффектом, в зависимости от лекарственной формы препарата Минирин для орального приема

Минирин таблетки	Минирин таблетки подъязычные
Доза ↓	Доза ↓
0,1 мг	60 мкг (0,06 мг)
0,2 мг	120 мкг (0,12 мг)
0,4 мг	240 мкг (0,24 мг)

реза у детей недавно прокомментировали Т. Gomes и соавт. (2012) [43]. О ситуациях, ассоциированных с тяжелой гипонатриемией и судорожными припадками при использовании интраназального спрея десмопрессина, ранее неоднократно сообщали D.C. Aраkama и A. Bleetman (1999), S. Sarma и соавт. (2005), а также Н.В. Kelleher и S.O. Henderson (2006) [44–46]. Использование десмопрессина в таблетках для орального приема оказалось более эффективным и безопасным, чем в форме назального спрея. В частности, безопасность применения десмопрессина на протяжении 30 лет (к настоящему времени – 35 лет) показана в работе J. Vande Walle и соавт. (2007) [47]. Аналогичного мнения придерживаются Н.В. Lottmann и I. Alova (2007) [48]. В свою очередь, W.L. Robson и соавт. (2007) отмечают безопасность оральных форм десмопрессина в лечении энуреза у детей (по сравнению с назальными формами) [49]. Последним достижением в фармакологическом лечении моносимптоматического ночного энуреза можно считать появление десмопрессина в форме подъязычных (растворимых) таблеток. Минирин в таблетках подъязычных не только удобен в применении (мгновенное растворение в полости рта, отсутствие необходимости в запивании водой и т.д.), но и обладает стабильной фармакокинетикой и отсутствием зависимости от приема пищи. К основным преимуществам Минирин в таблетках подъязычных относится, в первую очередь, высокая биодоступность препарата,

позволяющая добиться терапевтического эффекта при использовании этой оральной формы десмопрессина в меньших дозах (по сравнению со стандартными таблетками). Помимо исключительно хорошей переносимости описываемой лекарственной формы десмопрессина, Н.В. Lottmann и соавт. (2007) указывали на то, что более 60% пациентов с первичным моносимптоматическим ночным энурезом отдавали предпочтение подъязычным таблеткам Минирин по сравнению с обычными таблетками (полученные результаты статистически достоверны – $p = 0,009$) [50]. A. de Guchtenaere и соавт. (2011) отмечают преимущества и лучшую биологическую доступность оральной лиофилизированной формы десмопрессина (Минирин таблетки подъязычные), что обусловлено низким взаимодействием препарата с принимаемой пищей [51]. Препараты Минирин в таблетках и Минирин таблетки подъязычные (для рассасывания) отличаются более высокой безопасностью применения; при их использовании риск случайной передозировки десмопрессина сводится к минимуму или практически отсутствует. K.V. Juul и соавт. (2011) обнаружили, что пациентам требуется меньшая доза Минирин в форме подъязычных таблеток для достижения терапевтического антидиуретического ответа [52]. Препарат Минирин таблетки подъязычные (60 мг, 120 мг, 240 мг) доступен в Российской Фе-

дерации с 2011 г. Соотношение доз десмопрессина, обладающих идентичным терапевтическим эффектом при использовании препарата Минирин в стандартных таблетках и таблетках подъязычных, представлено в таблице. Как видно из данных таблицы, применение препарата Минирин таблетки подъязычные позволяет достичь аналогичного терапевтического эффекта при использовании меньшей дозы десмопрессина, чем при использовании стандартной таблетированной формы препарата Минирин. Это объясняется лучшей биодоступностью Минирин в форме подъязычных таблеток в сравнении со стандартными таблетками – 0,25% против 0,16% соответственно.

Дополнительным преимуществом препарата Минирин таблетки подъязычные является отсутствие в лекарственной форме лактозы и крахмала, вследствие чего ему следует отдавать предпочтение при лечении ночного энуреза у детей с лактазной недостаточностью и различными формами пищевой аллергии.

Заключение

Десмопрессин – фармакологический препарат, созданный с применением высоких технологий. Роль оральных форм десмопрессина (Минирин) при ночном энурезе признается зарубежными и отечественными специалистами по расстройствам мочеиспускания в детском возрасте [53–55].

Эффективная терапия энуреза – это не только решение медико-социальной проблемы, но и путь к повышению качества жизни пациентов. Десмопрессин (Минирин) является самым эффективным из доступных препаратов для лечения ночного энуреза. Минирин в подъязычных таблетках в настоящее время рекомендован Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency – ЕМА) в качестве препарата выбора для лечения первичного ночного энуреза у детей. ◉

Простой Подход к Лечению Энуреза у детей

НОВЫЙ
Минирин[®]
ДЕСМОПРЕССИН
ТАБЛЕТКИ ПОДЪЯЗЫЧНЫЕ 60/120 мкг

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

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

FERRING
PHARMACEUTICALS

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



Возможности патогенетической терапии туберозного склероза

К.м.н. М.Ю. ДОРОФЕЕВА, д.м.н., проф. Е.Д. БЕЛОУСОВА

Авторами подробно рассмотрены клинические симптомы генетически гетерогенного заболевания – туберозного склероза. В результате повреждения генов туберозного склероза TSC1 и TSC2, которые принадлежат к числу генов-супрессоров опухолевого роста, активируется путь сигнальной передачи PI3K/Akt/mTOR. Данный каскад считается главным регулятором роста и пролиферации клеток и является ключевым звеном патогенеза туберозного склероза. В статье приведены результаты клинических исследований, в которых изучалась эффективность ингибиторов mTOR (сиролимус, эверолимус), способных нормализовывать нарушенную активность киназы mTOR, в качестве препаратов патогенетической таргетной системной терапии туберозного склероза.

в гене TSC2 ассоциированы с более тяжелыми с клинической точки зрения случаями болезни [2]. Генам туберозного склероза присущи практически 100%-ная пенетрантность и вариабельная экспрессивность [3]. Особенно это характерно для семейных случаев туберозного склероза, когда у родственников с одной и той же семейной доминантной мутацией тяжесть заболевания может различаться.

Гены туберозного склероза TSC1 и TSC2 в норме – это естественные гены-супрессоры опухолевого роста. В результате их повреждения активируется путь сигнальной передачи PI3K/Akt/mTOR. Данный каскад является ключевым регулятором роста и пролиферации клеток. В многочисленных исследованиях показано, что именно этот путь сигнальной трансдукции служит ключевым звеном патогенеза туберозного склероза. Лекарственные препараты – ингибиторы mTOR – считаются основой патогенетической таргетной системной терапии туберозного склероза. Клинические испытания лекарственных препаратов – ингибиторов mTOR успешно проводятся с 2003 г. В результате этих исследований 29 октября 2010 г. в США впервые был зарегистрирован препарат для лечения гигантоклеточных астроцитов, ассоциированных с туберозным склерозом. 3 мая 2012 г. эверолимус (препарат Афинитор) зарегистрирован и в России, пока-

Туберозный склероз – это заболевание с широким спектром клинических проявлений, сопровождающееся развитием доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки и печень. Реже в процесс вовлекаются легкие, эндокринная система и желудочно-кишечный тракт. Около 96% пациентов с туберозным склерозом имеют один или несколько кожных признаков болезни, у 90% выявляются изменения в головном мозге, 84% страдают эпилепсией, более чем у 60% обнаруживается патология почек, у 50% встречаются гамартмы сетчатой оболочки и диска зрительного нерва. Фенотип пациента зависит от числа, локализации и размера гамартом. Возраст пациента также играет

важную роль, поскольку симптомы болезни проявляются в различные возрастные периоды [1].

Туберозный склероз – генетически гетерогенное заболевание. Приблизительно от 10 до 30% случаев туберозного склероза обусловлено мутациями в гене TSC1 (OMIM 605284) (туберозный склероз 1 типа, OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man – интерактивный каталог генетических маркеров у человека) № 191100), локализованном на 9-й хромосоме в районе 9q34, который кодирует белок гамартин. Остальные случаи болезни, частота которых, соответственно, выше, обусловлены мутациями в гене TSC2 (OMIM 191092) (туберозный склероз 2 типа – OMIM № 613254), локализованном на 16-й хромосоме в районе 16p13 и кодирующем белок туберин. Мутации



заниями к его применению являются лечение субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, ассоциированных с туберозным склерозом, у пациентов с 3 лет, а также лечение ангиомиолипом (АМЛ) почек у пациентов с туберозным склерозом старше 18 лет.

Подходы к патогенетической терапии туберозного склероза

Развернувшиеся в последние десятилетия активные исследования механизма опухолевой трансформации привели к идентификации ряда сигнальных путей, ответственных за регуляцию пролиферации опухолевых клеток. Иницируемые ростовыми факторами, гормонами или цитокинами, такие сигнальные пути, как правило, начинаются с тирозинкиназного каскада и заканчиваются активацией различных семейств транскрипционных факторов, контролирующей экспрессию генов клеточного деления. Выявление таких активированных при канцерогенезе сигнальных путей и подавление их активности являются одной из актуальных задач современной системной таргетной терапии. Описание ключевой роли в патогенезе туберозного склероза каскада передачи сигналов PI3K/Akt/mTOR, ответственного за интеграцию пролиферативных стимулов и активацию трансляции белков, позволило спланировать и начать клинические исследования эффективности ингибиторов mTOR в качестве препаратов патогенетической терапии туберозного склероза. Рапамицин, медиатор синтеза белков, ингибирует пути сигнальной трансдукции mTOR и прямо влияет на нейрофизиологические процессы. Рапамицин также воздействует на опосредованное mTOR подавление трансляции через рецепторы к глицину и гамма-аминомасляной кислоте (GlyR/GABA-R (gamma-amino-butyric acid receptor)). Доклинические исследования на мышечных моделях и ранние клинические исследования рапамицина и его активного аналога эверолимуса (RAD001) продемонстрировали их потенциальную терапевтическую значимость при туберозном скле-

розе. Были определены высокоспецифичность и эффективность рапамицина и эверолимуса (RAD001) в отношении ингибирования пути Akt/mTOR, а также их терапевтическое воздействие на размеры и миелинизацию нейронов (в мышечных моделях). Ингибиторы mTOR могут нормализовать нарушенную при потере функции генов туберозного склероза активность киназы mTOR. Аналоги рапамицина могут быть эффективны в лечении различных вариантов туберозного склероза, включая субэпендимальную гигантоклеточную астроцитому (СЭГА), кожные изменения, ангиомиолипомы почек, лимфангиолейомиоматоз легких (ЛАМ), почечноклеточный рак и поликистоз почек, а также связанных с туберозным склерозом эпилепсии, умственной отсталости и аутизма [4].

Возможности патогенетической терапии субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, ассоциированных с туберозным склерозом

У больных туберозным склерозом субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы встречаются с частотой 5–20%. СЭГА представляет собой медленно растущую глионейрональную опухоль, не способную к спонтанной регрессии. Опухоль обычно располагается в непосредственной близости к отверстию Монро. Рост опухоли связан с риском развития острой гидроцефалии, последствия которой могут быть фатальными. До последнего времени единственным способом лечения СЭГА была хирургическая резекция. Особенности локализации СЭГА делают хирургическое вмешательство затруднительным, а удаление опухоли связано с высоким риском развития интраоперационных и послеоперационных осложнений и, тем не менее, не исключает вероятность продолженного роста или рецидива опухоли. Ингибитор mTOR-1-комплекса эверолимус (RAD001) корректирует специфический молекулярный дефект, вызывающий заболевание туберозным склерозом. По некоторым

данным, подавление mTOR приводит к уменьшению объема опухолей или стабилизации СЭГА, ангиомиолипом почек, ангиофибром лица, лимфангиолейомиоматоза легких [5]. Ранее также сообщалось об активности рапамицина (другого ингибитора mTOR) в отношении СЭГА. D. Franz и соавт. опубликовали данные о пяти пациентах с СЭГА, ассоциированной с туберозным склерозом, которые получали терапию рапамицином в дозе 1,5 мг/м² ежедневно. У всех пациентов в результате лечения отмечено уменьшение объема опухоли в среднем на 65%, что позволило избежать хирургического вмешательства [6]. S. Jozwiak и соавт. приводят клиническое наблюдение за пациентом, которому ранее дважды выполняли субтотальную резекцию опухоли головного мозга. Пациенту было показано шунтирование, однако установить перитонеальный шунт не представлялось возможным из-за высокого содержания белка в спинномозговой жидкости. На фоне терапии эверолимусом в дозе 4,5 мг/м² содержание белка снизилось с 1400 до 489 мг/дл, после чего шунт был установлен. Через 6 месяцев терапии эверолимусом уровень белка снизился до 189 мг/дл. Было отмечено уменьшение размеров СЭГА: наибольший диаметр опухоли сократился с 54 до 38 мм [7].

Эффективность и безопасность эверолимуса для лечения гигантоклеточных астроцитом головного мозга, ассоциированных с туберозным склерозом, у пациентов старше 3 лет была оценена в клиническом исследовании I–II фазы (NCT00411619). В исследование включали пациентов с диагнозом «туберозный склероз», установленным в соответствии с диагностическими критериями 1998 г. и прогрессирующими СЭГА (увеличение размеров опухоли подтверждалось результатами двух и более магнитно-резонансных томографий (МРТ)), однако без кистозных изменений в головном мозге или декомпенсированной гидроцефалии. Эверолимус назначали ежедневно внутрь в начальной дозе 3 мг/м²,

недизамтфа



которая в последующем могла быть модифицирована до достижения концентрации препарата в плазме крови 5–15 нг/мл. Эффективность оценивали по изменению объема СЭГА через 6 месяцев терапии препаратом (с централизованным пересмотром данных МРТ-исследований). Кроме того, оценивали влияние препарата на частоту судорожных приступов, качество жизни, нейро-когнитивную функцию. Всего с января 2007 г. по декабрь 2008 г. в исследование было включено 28 пациентов в возрасте от 3 до 34 лет, из них 22 пациента были моложе 18 лет. Средний возраст больных в исследовании составил 11 лет. При оценке объема опухоли после 6 месяцев терапии было выявлено, что опухоль уменьшилась не менее чем на 30% у 21 пациента (75%), уменьшение объема опухоли более чем на 50% отмечено у 9 пациентов (32%). Наиболее быстрое уменьшение объема опухоли регистрировалось в первые 3 месяца терапии, при продолжении лечения эффект сохранялся или усиливался. Уменьшение общего объема опухолей в исследовании было статистически достоверным ($p < 0,001$). В результате лечения очевидно уменьшались проявления дисплазии паренхимы и гидроцефалии. У пациентов в исследовании не было отмечено появления новых опухолевых очагов, нарастания гидроцефалии или ухудшения симптомов, связанных с повышенным внутричерепным давлением. Кроме того, не возникла потребность выполнять хирургическую резекцию опухоли. Расчетный показатель среднего ежегодного изменения объема опухоли на фоне лечения составил $-0,57 \text{ см}^3$ в год по сравнению с аналогичным показателем без лечения $+0,57 \text{ см}^3$ в год. Дополнительно был проведен анализ изменения объемов левого и правого желудочков мозга. Средний объем левого желудочка до начала лечения был $15,5 \text{ см}^3$, через 6 месяцев – $12,3 \text{ см}^3$. Левый желудочек через 6 месяцев терапии уменьшился в среднем на $3,2 \text{ см}^3$ (от $7,7 \text{ см}^3$ до $31,6 \text{ см}^3$). Средний объем правого желудочка до начала лечения был $17,3 \text{ см}^3$, через

6 месяцев – $14,4 \text{ см}^3$. Правый желудочек через 6 месяцев терапии уменьшился в среднем на $3,2 \text{ см}^3$ (от $-4,8 \text{ см}^3$ до $26,1 \text{ см}^3$).

Терапия эверолимусом была ассоциирована со снижением общей частоты судорожных приступов (в среднем -1 приступ, $p = 0,02$). На момент включения в исследование противоэпилептические препараты получали 23 пациента (82%). В случаях, когда данные препараты индуцировали СYP3A4, их применение в комбинации с эверолимусом приводило к снижению его концентрации. Качество жизни оценивали по 100-балльной шкале QUOLCE (Quality of life in childhood epilepsy questionnaire – опросник по качеству жизни, применяемый при детской эпилепсии). Было показано, что качество жизни пациентов на фоне лечения в целом характеризовалось стабильным улучшением. Так, до начала лечения средний показатель был $57,8 \pm 14,0$ баллов, через 3 месяца лечения – $63,4 \pm 12,4$, через 6 месяцев – $62,1 \pm 14,2$ баллов. Нейропсихологическое тестирование было проведено у 24 пациентов. Выполнение тестов в большинстве случаев было затруднено из-за сниженной способности к обучению, аутизма и других расстройств поведения. По результатам тестирования не было отмечено изменений в способности к обучению и другим измеряемым показателям. Кроме этого, у 13 из 15 пациентов с ангиофибромами лица через 6 месяцев лечения отмечено уменьшение размеров образований.

Терапия эверолимусом характеризовалась развитием как минимум одного нежелательного явления у каждого пациента. В большинстве случаев нежелательные явления были 1–2-й степени тяжести и соответствовали известному профилю безопасности эверолимуса. Серьезные нежелательные явления 3-й степени были зарегистрированы у 10 пациентов (единичные случаи развития синусита, пневмонии, вирусного бронхита, инфекций полости рта, стоматита, лейкопении), 4-й степени – у одного пациента (эпилептический приступ). Исследователи пришли

к заключению о том, что лечение эверолимусом приводило к значительному уменьшению объема СЭГА, ассоциированной с туберозным склерозом, а также значимому снижению частоты судорожных приступов. Последний эффект особенно важен, так как достигается за счет механизма действия эверолимуса, отличного от традиционных противоэпилептических препаратов.

Таким образом, системная терапия эверолимусом может считаться приемлемой альтернативой хирургической резекции опухоли. Редукция объема опухоли на 30% и более устраняет или снижает риск развития гидроцефалии и инвазии в паренхиме. У некоторых пациентов на фоне лечения удалось достичь нормализации объема желудочков мозга [5].

Эпилепсия и аутизм при туберозном склерозе

Туберозный склероз является фактором высокого риска развития эпилептических приступов и аутизма у детей. Факторами риска развития аутизма являются как локализация кортикальных туберов, так и нарушение регуляции передачи сигналов внутри клеток за счет активации mTOR-пути сигнальной передачи. Современные достижения в нейробиологии туберозного склероза от фундаментальных исследований молекулярной биологии и генетики до доклинических исследований на экспериментальных моделях у животных привели к более полному пониманию патогенеза неврологических симптомов при туберозном склерозе, включая аутизм. Известно, что у лиц с мутациями в гене TSC2 более вероятно развитие инфантильных спазмов, снижение коэффициента интеллектуального развития, появление аутизма по сравнению с лицами, у которых имеются мутации в гене TSC1. Описана ассоциация различных мутаций в гене TSC2 и фенотипа, характеризующегося тяжелой клинической течением и эпилепсией, включая синдром Леннокса – Гастро, синдром Веста и аутизм, расстройства настроения, тревожные расстройства [8].



Рациональная стратегия предупреждения эпилепсии подразумевает назначение лечения, направленного на первичный сигнальный путь, который запускает другие механизмы эпилептогенеза. Это обуславливает возможность использования в качестве мишени подобной терапии путь сигнальной передачи mTOR, контролирующей синтез белков, клеточный рост и пролиферацию, синаптическую пластичность. Накапливается все больше данных о том, что путь mTOR вовлечен не только в патогенез эпилепсии при туберозном склерозе, но также участвует в эпилептогенезе при фокальной кортикальной дисплазии и приобретенных повреждениях головного мозга. Подавление активности пути mTOR может рассматриваться как подход к противоэпилептической терапии как при генетически обусловленной, так и приобретенной эпилепсии [9].

Мутации в генах TSC предрасполагают, но не определяют развитие аутизма. Предполагается, что на развитие клиники аутизма могут оказывать влияние генетические факторы, особенности морфологии головного мозга, течения эпилепсии и микросоциальной среды. Исследования на животных моделях позволяют проверить предположение о том, что в основе манифестации неврологических проявлений при туберозном склерозе лежат нарушения внутриклеточной передачи сигналов. У мышей с инактивирующей мутацией в гене TSC2 наблюдаются нарушения памяти и способности к обучению. Активация mTOR в гиппокампе приводит к его патологической долговременной потенциации, что ведет к нарушению способностей к обучению, связанных с гиппокампом. Аналогичные нарушения наблюдаются у мышей с мутациями в гене TSC1, кроме этого, у них отмечаются нарушения социального поведения.

В диспластических клетках кортикальных туберов отмечается уникальная экспрессия ионотропных рецепторов к глутамату в сочетании с повышенной возбудимостью, что обуславливает наруше-

ние синаптической пластичности, расстройства поведения и способности к обучению. Возможный механизм эпилептогенеза при туберозном склерозе связан с уменьшением ГАМК-ергической межнейрональной плотности, а также со снижением высвобождения ГАМК в пресинаптических окончаниях и повышенным возбуждением. Подобные изменения могут возникать вторично из-за молекулярных изменений рецепторов к глутамату, что тоже является звеном патогенеза эпилепсии и аутизма при туберозном склерозе. Активация пути сигнальной передачи PI3K/mTOR ассоциирована с нарушениями в гомеостазе синапсов и также считается фактором риска развития аутизма. Еще одно изменение, предрасполагающее к аутизму, – нарушение способности нейронов взаимодействовать. Эти данные легли в основу исследований активности ингибиторов mTOR. На животных моделях показано, что рапамицин предупреждает развитие эпилепсии и приводит к обратному развитию признаков умственной отсталости. Таким образом, нарушения мозговых функций при раннем начале лечения могут быть обратимыми. Кроме того, в исследовании была продемонстрирована эффективность рапамицина в отношении уменьшения выраженности клинических проявлений при морфологическом, биохимическом и поведенческом фенотипах [8]. На мышинной модели эпилепсии, индуцированной каином, показано, что рапамицин эффективно ингибировал активированный судорожными приступами сигнальный путь mTOR как в острую, так и в хроническую фазы. Рапамицин, введенный мышам перед каином, снижал связанную с его введением гибель нервных клеток, нейрогенез, формирование «мшистых волокон» (mossy fiber sprouting) и развитие спонтанной эпилепсии. Рапамицин, введенный мышам позднее, после развития индуцированного каином эпилептического статуса, блокировал хроническую фазу активации mTOR и предупреждал формирование

«мшистых волокон» и эпилепсию [10]. На мышинной модели с мутацией в гене TSC1 было показано, что раннее применение рапамицина (с 14-го дня жизни) предупреждает развитие эпилепсии, а позднее начало лечения рапамицином (по достижении возраста 6 недель) позволяет подавить эпилептические приступы и увеличить продолжительность жизни мышей с инактивирующей мутацией в гене TSC1 [11]. У мышей с гетерозиготной инактивирующей мутацией в гене TSC2 в эксперименте развивались расстройства памяти и нарушение способности к обучению. Тем не менее когнитивный дефицит не сопровождался развитием неврологических нарушений и судорожных приступов. Непродолжительное введение этим мышам рапамицина оказывало положительное влияние на синаптическую пластичность и поведение [12]. Результаты доклинических исследований позволили начать изучение ингибиторов mTOR при эпилепсии в клинике. На сегодняшний день опубликованы как отдельные работы, так и первые результаты ранних клинических исследований ингибиторов mTOR при неврологических проявлениях туберозного склероза. Например, сообщалось об эффективности рапамицина в отношении частоты эпилептических приступов у пациентки с туберозным склерозом, у которой на момент начала терапии рапамицином наблюдалась резистентная к лечению эпилепсия с частотой приступов 5–10 в сутки, сопровождавшихся парезом правой руки. Лечение рапамицином было предложено в качестве альтернативы хирургическому лечению. Пациентка с 9-летнего возраста начала получать рапамицин в дозе 0,05 мг/кг в день (уровень в плазме 3,8 нг/мл), затем доза была постепенно увеличена до 0,15 мг/кг в день. В течение 10 месяцев терапии был достигнут контроль над частотой приступов. При контрольных МРТ-исследованиях головного мозга не было отмечено уменьшения числа или размеров кортикальных туберов, тем не менее частота эпилептических приступов значительно снизилась

недизабилитация



Таблица 1. Основные характеристики текущих исследований по эверолимусу

Характеристика	Исследование EXIST-1	Исследование EXIST-2
Дизайн исследования	Рандомизация в группы эверолимуса и плацебо в соотношении 2:1, с возможностью перейти на открытый прием эверолимуса в случае прогрессирования опухоли	Рандомизация в группы эверолимуса и плацебо в соотношении 2:1, с возможностью перейти на открытый прием эверолимуса в случае прогрессирования опухоли
Режим лечения	Эверолимус по 4,5 мг/м ² в день, внутрь, непрерывно	Эверолимус по 10 мг/м ² в день, внутрь, непрерывно
Оцениваемые параметры	Изменение частоты приступов эпилепсии, ответ опухоли на лечение, время до регистрации ответа, продолжительность ответа, ответ со стороны кожных очагов, маркеры ангиогенеза, безопасность	Ответ опухоли на лечение, время до регистрации ответа, продолжительность ответа, ответ со стороны кожных очагов, маркеры ангиогенеза, безопасность

и составляла от 1 до 5 в день. Серии приступов, отмеченные до начала лечения, на фоне лечения не регистрировались [13].

В клиническом исследовании II фазы (NCT00490798) у больных с туберозным склерозом и специфическими изменениями центральной нервной системы оценивали не только ответ на лечение ангиомиолипом и изменение функции легких при лимфангиолейомиоматозе, но и нейро-когнитивную функцию. Противозащитную терапию получали 4 пациента. В ходе исследования у них не было зарегистрировано эпилептических приступов. Краткосрочную память оценивали с помощью опросников у 8 пациентов, у 7 из них было отмечено улучшение краткосрочной памяти, основанной на воспоминании об объекте, однако не было отмечено улучшений краткосрочной памяти, основанной на отождествлении воспринимаемого объекта [14]. J. Мунсу и соавт. представили данные об эффективности сиролимуса в случаях трудно поддающейся лечению эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом. В группе 15 пациентов с ежедневными судорожными приступами на фоне приема сиролимуса снижение частоты приступов более чем на 90% достигнуто у 3 пациентов (20%), более чем на 50% – у 8 пациентов (53%). У 4 пациентов (27%) ответа на терапию сиролимусом не зарегистрировано. Интересно, что положительное воздействие сиролимуса на частоту эпилептических приступов у 8 больных (53%) сохранялось в течение 18 месяцев последующего наблюдения [13]. Роль ингибитора mTOR эверолимуса у больных с неврологическими проявлениями туберозного

склероза оценивают в ряде продолжающихся клинических исследований. В клиническом исследовании I–II фазы (NCT00789628) при контроле после 6 месяцев терапии отмечено уменьшение общей частоты эпилептических приступов на 1 приступ у 16 из 28 пациентов с туберозным склерозом и СЭГА. Течение эпилепсии у больных туберозным склерозом на фоне терапии эверолимусом оценивают в клиническом исследовании I–II фазы (NCT01070316) и в клиническом исследовании III фазы (NCT00789828). Эффективность и безопасность эверолимуса оценивают в продолжающемся исследовании, в которое включено 100 пациентов с туберозным склерозом и нейро-когнитивными нарушениями; основные оцениваемые показатели в данном исследовании: вербальная память, визуально-пространственная память, внимание, функции исполнения. Дополнительно оценивают частоту эпилептических приступов и функциональный статус пациентов. В другом исследовании эверолимуса у пациентов с туберозным склерозом и нейро-когнитивными нарушениями оценивают нейро-когнитивную функцию, а также эпилептиформные приступы, нарушения сна, аутизм [15].

Возможности патогенетической терапии ангиомиолипом почек, ассоциированных с туберозным склерозом

Ангиомиолипомы почек встречаются более чем у половины больных туберозным склерозом. Ангиомиолипома – доброкачественная мезенхимальная опухоль, состав которой в различных соотношениях представлен жировой

тканью, веретенообразными и эпителиоидными гладкомышечными клетками, аномальными тонкостенными кровеносными сосудами. У женщин в опухолях нередко определяются рецепторы к прогестерону. АМЛ составляют около 1% всех удаляемых хирургически опухолей почек; при этом 33% всех случаев АМЛ почек определяется у больных туберозным склерозом. При туберозном склерозе опухоли чаще множественные, могут сочетаться с лимфангиолейомиоматозом легких [16].

Сиролимус (еще один ингибитор mTOR) был изучен у 25 взрослых пациентов с АМЛ почек, ассоциированными с туберозным склерозом или спорадическим ЛАМ (NCT00457808). Согласно дизайну исследования пациенты получали лечение сиролимусом в течение 12 месяцев. Пациентов, завершивших лечение, продолжали наблюдать в течение еще 12 месяцев. Было показано, что объем АМЛ после 12 месяцев лечения составил в среднем $53,2 \pm 26,6$ см³ и существенно отличался от объема до начала терапии ($p < 0,001$). У 5 пациентов уменьшение объема более чем на 30% сохранялось в течение 24 месяцев. Дополнительно была проведена оценка функции внешнего дыхания. Через 12 месяцев терапии отмечено улучшение по всем оцениваемым показателям (объем форсированного выдоха за первую секунду, форсированная жизненная емкость легких, остаточный объем легких). У пяти пациентов отмечено развитие серьезных нежелательных явлений (диарея, пиелонефрит, стоматит, респираторные инфекции) [17]. Опубликованы также результаты клинического исследования II фазы



(NCT00490798) терапии сиролиму-сом АМЛ почек, ассоциированных с туберозным склерозом, и спорадического ЛАМ легких. В исследование включили 16 пациентов, у 10 из них был установлен диагноз туберозного склероза (в том числе у 3 – с ЛАМ), у 6 больных – только спорадический ЛАМ. Пациенты получали сиролимус в начальной дозе 0,5 мг/м² ежедневно с последующей коррекцией до достижения концентрации препарата в плазме в пределах 3–6 нг/мл, длительность терапии в исследовании составила 2 года. Частота общего ответа на лечение АМЛ по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – критерии оценки ответа на лечение при солидных опухолях) составила 50% (8 из 16) в общей группе и 80% в группе больных с туберозным склерозом (8 из 10). Частичный ответ в группе больных с АМЛ и туберозным склерозом через 2 года терапии отмечен у 40% (4 из 10). У пациентов как со спорадическим ЛАМ, так и с ЛАМ при туберозном склерозе на фоне терапии отмечено некоторое улучшение функции легких. Однако при серийных исследованиях органов грудной клетки методом компьютерной томографии значимых изменений в легочной ткани зарегистрировано не было [14].

В настоящее время продолжают два клинических многоцентровых исследования эверолимуса третьей фазы: EXIST-1 (EXamining everolimus In a Study of TSC) «Эверолимус при субэпендимальных гигантоклеточных астроцитомах, ассоциированных с туберозным склерозом» (NCT00789828) и EXIST-2 «Эверолимус при ангиомиолипомах почек» (NCT00790400) (табл. 1). В исследованиях участвуют 10 стран, в том числе Россия.

В клиническом исследовании III фазы EXIST-1 (NCT00789828) были убедительно подтверждены полученные ранее доказательства эффективности и безопасности эверолимуса у больных туберозным склерозом с СЭГА. Результаты были представлены на Европейском мультидисциплинарном конгрессе по онкологии (European

Multidisciplinary Cancer Congress, EMCC) в сентябре 2011 г. [18]. В это двойное слепое плацебоконтролируемое исследование были включены больные с подтвержденным диагнозом «туберозный склероз» и прогрессирующей СЭГА диаметром не менее 1 см. Пациенты были рандомизированы в группы эверолимуса и плацебо в соотношении 2:1 соответственно. Стратификацию осуществляли в зависимости от того, получали или не получали пациенты терапию EIAED (enzyme inducing anti-epileptic drugs – энзим-индуцирующие противоэпилептические средства). Эверолимус в группе лечения назначали в начальной дозе 4,5 мг/м² в день, доза могла быть скорректирована для достижения терапевтической концентрации препарата в сыворотке крови 5–15 нг/мл. Лечение продолжали до регистрации прогрессирования или появления признаков непереносимой токсичности. В случае прогрессирования болезни пациенты из группы плацебо могли перейти на открытый прием эверолимуса и продолжить наблюдение в клиническом исследовании.

Основной показатель, который оценивался в исследовании, – частота ответа СЭГА. Ответ определяли как уменьшение суммы объемов таргетных очагов на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным при следующих условиях: отсутствии ухудшения со стороны нетаргетных очагов или появления новых очагов ≥ 1 см в диаметре, а также появления или ухудшения гидроцефалии. Дополнительно оценивались такие показатели, как изменение частоты судорожных приступов после 6 месяцев терапии по сравнению с исходной, время до прогрессирования СЭГА, частота ответа кожных очагов (у пациентов с кожными проявлениями). Кроме того, регистрировалась частота ответа у пациентов с АМЛ.

За период с августа 2009 г. по сентябрь 2010 г. в исследование включили 117 пациентов с СЭГА и туберозным склерозом, которые были рандомизированы в группу эверолимуса (n = 78) и группу плацебо (n = 39). На момент

публикации первых результатов средняя продолжительность наблюдения составила 9,7 месяцев, средняя продолжительность терапии – 41,9 и 36,1 недель для эверолимуса и плацебо соответственно. Результаты подтвердили ранее полученные данные об эффективности и безопасности: в группе эверолимуса частота ответа на терапию составила 35% (95% ДИ 24–46), при этом был отмечен наилучший ответ – частичная регрессия опухоли, в группе плацебо не было зарегистрировано ни одного ответа на терапию. Данные различия были статистически значимыми (p < 0,0001) и убедительно подтвердили ранее полученные данные об эффективности эверолимуса в отношении СЭГА. При оценке частоты ответа СЭГА на терапию в подгруппах было выявлено, что эверолимус имеет преимущества в отношении уменьшения объема опухоли СЭГА независимо от получаемой противоэпилептической EIAED-терапии, пола и возраста пациентов. Изменение частоты судорожных приступов в ходе исследования оценивали по результатам 24-часового ЭЭГ-мониторирования, проведенного до начала исследуемой терапии и после 6 месяцев терапии (или на момент окончания лечения в случае его раннего прекращения).

В исследовании не было получено достоверного и значимого снижения частоты эпилептических приступов на фоне терапии эверолимусом по сравнению с плацебо. Скорее всего, это связано с малым числом больных с эпилептическими приступами до включения в исследование, малым числом приступов в группе пациентов с эпилептическими приступами на скрининге, а также методологическими недостатками применения метода 24-часового ЭЭГ для оценки частоты эпилептических приступов.

При оценке показателя «время до прогрессирования СЭГА» было установлено, что при средней продолжительности наблюдения 9,7 месяцев в группе эверолимуса не было зарегистрировано ни одного случая прогрессирования, тогда

недиджитал



Таблица 2. Динамика оцениваемых параметров у пациента с туберозным склерозом на фоне терапии эверолимусом (2009–2010 гг.)

Оцениваемые параметры	23.11.2009	01.03.2010	24.05.2010	10.11.2010
СЭГА 1 (см)	2,82	2,67	2,33	2,29
СЭГА 2 (см)	2,49	2,27	2,01	1,99
Объем СЭГА 1 (см ³)	3,29	3,01	2,59	2,44
Объем СЭГА 2 (см ³)	3,26	2,22	1,61	1,79
Объем туберов (см ³)	3,34	3,71	3,11	2,72

как в группе плацебо у 6 из 39 пациентов отмечено прогрессирующее СЭГА.

Кожные проявления (≥ 1) туберозного склероза были зарегистрированы на скрининге у 110 из 117 включенных в исследование больных. Кожные очаги оценивали каждые 3 месяца. Ответом на лечение считалось уменьшение суммы наибольших диаметров кожных очагов на $\geq 50\%$. Наилучшим ответом на лечение была частичная регрессия кожных очагов. Ответ на лечение зарегистрировали у 42% пациентов группы эверолимуса и у 11% больных группы плацебо ($p = 0,0004$).

Ангиомиолипомы почек на скрининге были выявлены у 44 пациентов, из них 30 получали терапию эверолимусом, 14 – плацебо. Пациентам с АМЛ выполняли магнитно-резонансную или компьютерную томографию почек на скрининге и через 3, 6, 12 месяцев, затем ежегодно при АМЛ ≥ 1 см в диаметре. Ответ АМЛ на лечение определяли как уменьшение объема опухоли $> 50\%$, расчет достигаемого уровня значимости не проводился в соответствии со статистическим планом. При анализе результатов оказалось, что ответ АМЛ на лечение отмечен у 53% пациентов группы эверолимуса и ни у одного пациента группы плацебо.

Анализ мутаций генов TSC1 и TSC2 был проведен у всех пациентов. Мутации выявлены у 84% (98/116) пациентов, при этом мутации гена TSC2 выявлялись чаще мутаций гена TSC1. Ни у одного пациента с мутацией только гена TSC1 ($n = 13$) не было АМЛ почек с разме-

ром опухоли > 1 см. Следует особо отметить, что ответ на эверолимус отмечался независимо от генотипа. Данные о переносимости терапии существенно не отличались от опубликованных ранее. Средняя продолжительность наблюдения пациентов в исследовании составила 9 месяцев. В ходе исследования смертельных исходов зарегистрировано не было, серьезные нежелательные явления, связанные с исследуемым препаратом, отмечены у 5% (4/78) пациентов, получавших эверолимус, и у 0% (0/39) из группы плацебо. Наиболее часто отмечалось развитие язв слизистой полости рта и стоматита, инфекций верхних дыхательных путей. Аменорея развилась у 3 из 8 пациенток в возрасте ≥ 13 лет, получавших эверолимус, по сравнению с 0 из 5 пациенток группы плацебо в возрасте ≥ 13 лет.

Таким образом, в исследовании III фазы EXIST-1 (NCT00789828) убедительно показано, что:

- эверолимус приводит к значимому сокращению объема опухоли СЭГА по сравнению с плацебо;
- эверолимус приводит к клинически значимым позитивным результатам по показателям времени до прогрессирования СЭГА и частоте ответа на лечение кожных очагов;
- профиль переносимости эверолимуса соответствует уже известному для препарата, большинство нежелательных явлений были 1–2-й степени выраженности.

Целью другого клинического исследования эверолимуса EXIST-2

(NCT00790400) является оценка эффективности безопасности препарата у пациентов с туберозным склерозом и ангиомиолипомами почек.

Таким образом, данные доклинических исследований mTOR-ингибиторов и обнадеживающие первые результаты ранних клинических исследований позволяют надеяться на то, что в ближайшем будущем появится возможность проводить патогенетическую терапию туберозного склероза и тем самым улучшать результаты лечения пациентов с различными проявлениями этого заболевания.

Клинический пример применения патогенетической терапии туберозного склероза*

Пациент Х, 1995 г.р., наблюдается в МНИИ педиатрии и детской хирургии с 2005 г. с диагнозом «Туберозный склероз. Симптоматическая фокальная эпилепсия. Гигантоклеточные астроцитомы боковых желудочков мозга. Гамартома сетчатки OS. Множественные рабдомиомы сердца. Поликистоз и ангиомиолипоз почек».

Анамнез жизни. Ребенок от 2-й физиологической беременности, роды в срок, плановое кесарево сечение. Раннее психомоторное развитие особенностей.

Семейный анамнез. Не отягощен. Спорадический случай туберозного склероза.

Анамнез болезни. С рождения у пациента отмечалась белая прядь волос. Дебют эпилепсии в возрасте 9 месяцев, когда родители ребенка впервые обратили внимание на эпизоды «застывания взора». В 4 года появились вторично генерализованные эпилептические приступы. До 6 лет наблюдался неврологом с диагнозом «эпилепсия». Принимал препараты вальпроевой кислоты в монотерапии, затем в сочетании с препаратами карбамазепинового ряда без стойкого положительного эффекта. Диагноз туберозного склероза установлен в 6 лет (декабрь 2001 г.) при стационарном обследовании.

* Данный случай представляет собой наблюдение в ходе клинического исследования NCT00789828. Не обязательно, что аналогичные результаты будут достигнуты у других пациентов. – Прим. авт.

АФИНИТОР® – единственная терапия и альтернатива хирургическому лечению СЭГА*, ассоциированных с туберозным склерозом:¹

- сокращает размер опухоли²
- уменьшает клеточную пролиферацию за счет подавления mTOR пути
- снижает частоту эпилептических приступов



Изображения головного мозга иллюстрируют уменьшение объема СЭГА при применении Афинитора. Данные снимки не являются снимками конкретного пациента вовлеченного в исследование. Результаты могут варьироваться.

*СЭГА = субependимальные гигантоклеточные астроцитомы

Краткое описание АФИНИТОР®/AFINITOR®

Регистрационные удостоверения: Афинитор 2,5 мг ЛП-001690 от 03.05.2012, Афинитор 5 мг, 10 мг ЛСР-002260/10 от 18.03.2010.

Лекарственная форма. Эверолимус. Таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг.

Показания. Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии. Распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы. Гормоназависимый распространенный рак молочной железы у пациентки в постменопаузе, в комбинации с ингибитором ароматазы, после предшествующей эндокринной терапии. Субependимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли. Ангиомиолипома почки, ассоциированная с туберозным склерозом, не требующая немедленного хирургического вмешательства.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат Афинитор® следует принимать внутрь один раз в день ежедневно в одно и то же время (предпочтительно утром) натощак или после приема небольшого количества пищи. Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии; распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы, гормоназависимый распространенный рак молочной железы (РМЖ), ангиомиолипома (АМЛ) почки, не требующая немедленного хирургического вмешательства, у пациентов с туберозным склерозом (ТС).

Препарат принимают по 10 мг один раз в сутки ежедневно.

Субependимальные гигантоклеточные астроцитомы (СЭГА), ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли. Рекомендуемая начальная доза зависит от площади поверхности тела пациента (ППТ). ППТ от 0,5 м² до 1,2 м² рекомендуемая доза – 2,5 мг, ППТ от 1,3 м² до 2,1 м² – 5 мг, ППТ ≥ 2,2 м² – 7,5 мг. Концентрацию эверолимуса в крови следует оценить приблизительно через 2 недели после начала лечения или в случае совместного назначения с ингибиторами изофермента СYP3A4 и ингибиторами Р-гликопротеина (Р-ГП-насоса), так же в случае изменения функции печени. Минимальная терапевтическая концентрация препарата в крови должна находиться в диапазоне 3–15 нг/мл.

Необходима коррекция дозы эверолимуса при приеме одновременно с умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 и Р-гликопротеина (Р-ГП-насоса), а также мощными индукторами СYP3A4, вследствие возможности развития побочных эффектов (нейроэндокринной пневмонит, стоматит, не-гематологической токсичности). Печеночная недостаточность: При раке почки, НЭО, РМЖ, АМЛ почки, ассоциированной с ТС: рекомендуемая доза составляет 7,5 мг в день у больных с нарушениями функции печени класса А по классификации Чайлд-Пью; 2,5 мг в день – нарушение функции печени класса В по классификации Чайлд-Пью, прием не рекомендован у больных с нарушением функции печени класса С, в случаях когда возможная польза превышает риск, возможен прием эверолимуса в максимальной дозе 2,5 мг в день. При СЭГА: пациенты в возрасте < 18 лет не рекомендовано, пациентам в возрасте ≥ 18 лет: нарушение функции печени класса А: рекомендуемая доза 75% от дозы рассчитанной по площади поверхности тела. При нарушении функции печени класса В: рекомендуемая доза 25% от дозы рассчитанной по площади поверхности тела. У больных с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) препарат не рекомендован.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к эверолимусу, другим производным рапамицина или любому из вспомогательных компонентов препарата. Вы-

раженные нарушения функции печени у пациентов старше 18 лет с субependимальными гигантоклеточными астроцитомами (класс С по классификации Чайлд-Пью) и нарушениями функции печени (класс А, В, С по классификации Чайлд-Пью) у пациентов до 18 лет с субependимальными гигантоклеточными астроцитомами. Беременность и период кормления грудью. Возраст до 3-х лет (субependимальные гигантоклеточные астроцитомы) до 18 лет (по остальным показаниям). Непереносимость лактозы, тяжелая лактазная недостаточность или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Следует избегать одновременного применения эверолимуса с мощными индукторами изофермента СYP3A4 или индукторами Р-гликопротеина (Р-ГП-насоса).

Предостережения. При применении Афинитора отмечались случаи развития нефункционального пневмонита (исключая интерстициальную болезнь легких) иногда тяжелого течения, редко со смертельным исходом. Нефункциональный пневмонит следует заподозрить при развитии неспецифических проявлений (гипоксия, плевральный выпот, кашель или одышка) и при исключении с помощью соответствующих диагностических исследований инфекционной, опухолевой и других причин таких проявлений. Развитие пневмонита может потребовать назначения глюкокортикостероидов и изменения дозы Афинитора. Так как Афинитор обладает иммуносупрессивной активностью на фоне приема возможно возникновение местных или системных бактериальных, грибковых, вирусных инфекций (в т.ч. пневмонии, аспергиллеза или кандидоза, реактивации гепатита В) в некоторых случаях тяжелого течения, иногда со смертельным исходом. Пациентам с инфекциями перед назначением препарата Афинитор® следует провести надлежащее лечение. Следует проявлять осторожность к возникновению симптомов инфекции на фоне приема Афинитора. При установленном диагнозе глубокого микоза необходимо прервать лечение Афинитором и назначить соответствующее лечение. Возможно развитие реакций гиперчувствительности к эверолимусу. При появлении воспаления и изъязвлений слизистой оболочки ротовой полости, стоматита следует назначить местное лечение и не использовать средства гигиены, содержащие алкоголь или перексид, также может потребоваться изменение дозы Афинитора, прерывание лечения или отмена терапии. Отмечались случаи развития почечной недостаточности (некоторые с фатальным исходом) на фоне лечения Афинитором. До начала и в процессе терапии необходим периодический контроль показателей функции почек, уровня глюкозы, количества клеток крови. Следует избегать использования живых вакцин. Женщинам детородного возраста необходимо применять высокоэффективные методы контрацепции во время и в течение 8 недель после окончания лечения. Препарат оказывает влияние на мужскую фертильность.

Взаимодействие. Не применять с сильными ингибиторами изофермента СYP3A4 или ингибиторами Р-ГП (в т.ч. кетоконазолом, итраконазолом, ритонавиром, телитромидином). С осторожностью назначать одновременно с ингибиторами изофермента СYP3A4 и/или Р-ГП средней активности (в т.ч. эритромицином, верапамидом, дилтиаземом, флуконазолом, циклоспорином, ампренавиром, фосампренавиром, апрепитантом), при одновременном применении с данными препаратами требуется снижение дозы Афинитора. Не назначать одновременно с сильными индукторами изофермента СYP3A4 или Р-ГП (в т.ч. рифампицином, пифабутинном), карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином, эфавирензом, невриралином, дексаметазоном, преднизолоном, преднизолоном, со эверолимом. Избегать одновременного приема препарата с грейпфрутовым соком, грейпфрутом и любой пищей, влияющей на изофермент СYP3A4 или Р-ГП. Следует соблюдать осторожность при совместном применении Афинитора и субстратов СYP3A4 для перорального применения с узким те-

рапевтическим индексом.

Побочное действие. При раке почки, НЭО, РМЖ: Очень часто (≥10%): инфекции, снижение аппетита, изменение вкусовых ощущений, головная боль, кашель, пневмонит, носовые кровотечения, одышка, стоматит, диарея, тошнота, рвота, сыпь, сухость кожи, зуд, поражение ногтей, повышенная утомляемость, астения, воспаление слизистых оболочек, периферические отеки, повышение температуры тела, снижение веса. Часто (≥1 до <10%): сахарный диабет, декомпенсация сахарного диабета, дегидратация, бессонница, повышение АД, геморагии, легочная эмболия, кровохарканье, сухость во рту, диспепсия, дисфагия, боли во рту, боли в животе, угревая сыпь, ладонно-подошвенный синдром, эритема, артралгия, протениурия, почечная недостаточность, учащенное мочеиспускание в дневное время суток, боль в груди. Нечасто (<1%): истинная эритроцитарная аплазия, впервые выявленный сахарный диабет, утрата вкусовой чувствительности, застойная сердечная недостаточность, тромбоз глубоких вен, острый респираторный дистресс-синдром, медленное заживление ран. Отмечены случаи реактивации вирусного гепатита В и аменореи (в том числе вторичной). При АМЛ почки, ассоциированной с ТС: Очень часто (≥10%): анемия, лейкопения, гиперхолестеринемия, стоматит, тошнота, угревая сыпь, слабость, повышение уровня ЛДГ. Часто (≥1 до <10%): инфекции мочевыводящих путей, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, тромбоцитопения, реакция гиперчувствительности, гипофосфатемия, гиперлипидемия, снижение аппетита, дефицит железа, головная боль, нарушение (исчезновение) вкусовой чувствительности, кашель, носовые кровотечения, пневмонит, диарея, рвота, боль в животе, метеоризм, акнеформный дерматит, сухость кожи, образование папул, острая почечная недостаточность, аменорея, нерегулярность менструального цикла, метrorрагия, вагинальные кровотечения, задержка менструальных выделений. При СЭГА: Очень часто (≥10%): синусит, воспаление подкожной клетчатки, гастроэнтерит, фарингит, наружный отит, инфекции кожных покровов, опоясывающий лишай, фурункулез, желудочно-кишечные инфекции, инфекции мочевыводящих путей, назофарингит, конъюнктивит, гипертриглицеридемия, стоматит, диарея, акнеформный дерматит, угревая сыпь. Часто (≥1 до <10%): инфекции верхних дыхательных путей, пневмония, отит среднего уха, вирусный гастроэнтерит, нейтропения, анемия, гиперхолестеринемия, депрессия, бессонница, судороги, кашель, носовые кровотечения, пневмонит, боль в ротовой полости, сыпь, аменорея, нерегулярный менструальный цикл, слабость, раздражительность, повышение температуры тела, нарушение походки, повышение концентрации холестерина в крови, повышение концентрации ЛПНП в крови, снижение уровня нейтрофилов в крови, повышение уровня ТТГ в крови, абсцес конечности, вирусный бронхит, воспаление глотки, гастрит, рвота, беспокойство, протениурия, снижение уровня иммуноглобулина G. В клинических исследованиях отмечались изменения гематологических показателей и показателей биохимического анализа крови.

Формы выпуска. Таблетки по 2,5 мг. По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.

Таблетки по 5 мг и 10 мг. По 10 таблеток в блистере. По 3, 6 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.

Примечание для врача. Перед назначением препарата, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению «НОВАРТИС ФАРМА АГ», ПРОИЗВЕДЕНО «НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ» ШВЕЙЦАРИЯ

Литература:

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Афинитор® ЛП – 001690 от 03-05-2012.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Афинитор® ЛСР 002260/10 от 13.06.12
3. Krueger DA, Care MH, Holland K, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. N.Engl. J. Med. 2010;363:1801-1811

ООО «Новartis Фарма», 115035,
Москва, ул. Садовническая, 82, стр.2
тел. +7 (495) 967 1270, факс +7 (495) 967 1268
www.novartis.ru

NOVARTIS

АФИНИТОР®
(эверолимус) Таблетки
Влияйте на причину. Оцените результат.

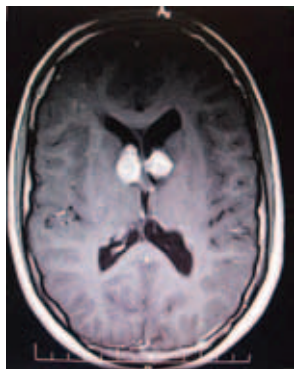


Рис. 1. МРТ головного мозга (до включения в исследование)

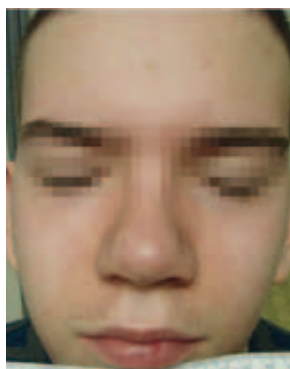


Рис. 2. Ангиофиброма лица (до включения в исследование)

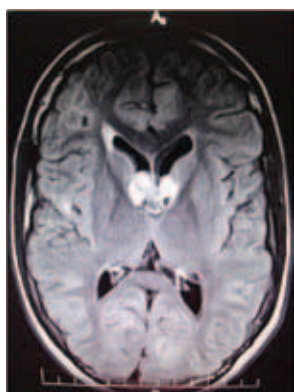


Рис. 3. МРТ головного мозга (через 48 недель приема эверолимуса)

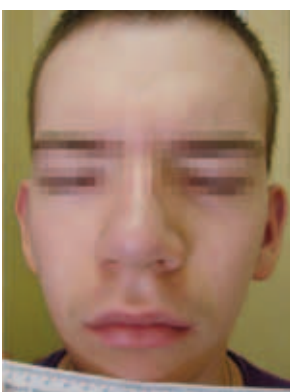


Рис. 4. Ангиофиброма лица (через 48 недель приема эверолимуса)

Впервые были отмечены множественные гипопигментные пятна на коже туловища, фиброзные бляшки и ангиофиброма на лице. При УЗИ внутренних органов были выявлены ангиомилипомы в почках. В правой почке выявлено образование > 3 см в диаметре. Ребенок был обследован в Российском онкологическом научном центре РАМН им. Н.Н. Блохина. Была проведена пункция образования, а затем резекция части правой почки в связи с выявлением атипичных клеток при гистологическом исследовании (24.01.2002). Снят с диспансерного учета в 2007 г.

В 2005 г. при проведении МРТ-исследования головного мозга были

выявлены туберы и объемные образования вблизи отверстия Монро (рис. 1). Наблюдался нейрохирургом НИИ нейрохирургии РАМН им. Н.Н. Бурденко. В 2006 г. окулистом была выявлена гамартома сетчатки OS. С осени 2009 г. отмечается стойкое повышение артериального давления (выявлено школьным врачом при обращении по поводу головной боли). Пациенту постоянно проводилась коррекция противосудорожной терапии в связи с тяжелым течением эпилепсии.

Данные объективного обследования на момент включения в исследование NCT00789828 «Эверолимус при субэпендимальных гигантоклеточных астроцитомах, ассоциированных с туберозным склерозом». Возраст на момент включения в исследование – 15 лет и 4 месяца. При осмотре выявляются: белая прядь волос, фиброзные бляшки и ангиофиброма на лице, мягкие фибромы на шее, множественные гипопигментные пятна на туловище (рис. 2). Вес – 68,5 кг, рост – 174 см. Площадь поверхности тела – 1,82 м². При аускультации тоны сердца звучные, ритмичные. Артериальное давление: 140/90 мм рт. ст. Пульс – 78 ударов в минуту. Частота дыхательных движений – 14 в 1 минуту. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, не увеличена. Селезенка не пальпируется. Дизурических явлений нет. Симптом Пастернацкого отрицательный. Стул регулярный. В неврологическом статусе: очаговой неврологической симптоматики не выявляется. Учится в коррекционной школе в 9-м классе. Мальчик активный. Ограничений в жизнедеятельности нет (оценка по шкале ВОЗ – 0). Сложные фокальные эпилептические приступы – до 10 раз в неделю. По поводу эпилептических приступов пациент получает: Ламолепс 400 мг/сут (5,8 мг/кг/сут), Топамакс

400 мг/сут (5,8 мг/кг/сут) и Кеппра 4000 мг/сут (58,8 мг/кг/сут).

Пациент включен в исследование в декабре 2009 г., получил лечение активным исследуемым препаратом. Разослепление было проведено на момент первого промежуточного анализа, пациент перешел в открытую фазу исследования и продолжил прием эверолимуса.

На момент начала лечения доза эверолимуса составляла 4,5 мг/м² ежедневно, на основании результатов определения истинной концентрации в сыворотке доза повышена в апреле 2010 г. до 8 мг/м² ежедневно.

Общая продолжительность терапии – 1 год 10 месяцев. Приверженность к терапии высокая.

На фоне терапии эверолимусом отмечены следующие нежелательные явления: в течение первых двух месяцев после назначения препарата отмечалось ухудшение аппетита и снижение веса. Других нежелательных явлений не зарегистрировано. Переносимость эверолимуса пациентом хорошая.

Отмечалась ремиссия эпилептических приступов с декабря 2009 г. по февраль 2011 г., в настоящее время эпилептические приступы редкие – 1 раз в 2–3 месяца.

Оцениваемое проявление заболевания. Через 48 недель приема эверолимуса было проведено динамическое МРТ-исследование головного мозга пациента (рис. 3). В таблице 2 приведены изменения основных оцениваемых параметров (наибольший диаметр и объем опухоли СЭГА 1 и 2, общий объем туберов). Так, в результате лечения уменьшились размеры астроцитом и туберов. Кроме того, оценивалось состояние кожных покровов: отмечен частичный ответ на лечение (улучшение состояния кожи ≥ 50–75%) – уменьшение площади ангиофибромы и фиброзных бляшек на лице (рис. 4).

В настоящее время пациент продолжает получать терапию эверолимусом. *

Литература
→ С. 78

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.



ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля 2013 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

□ Новые прогрессивные технологии диагностики, лечения и профилактики основных заболеваний человека □ Результаты изучения генома человека – практическому здравоохранению □ Редкие болезни. Новейшие технологии диагностики и лечения □ Персонализированная медицина □ Рациональная фармакотерапия в педиатрии □ Некоторые аспекты женского здоровья с позиции врачей различных специальностей □ Важные задачи вакцинопрофилактики и иммунодиагностики заболеваний человека □ Депрессивные и болевые расстройства в общемедицинской практике – актуальная междисциплинарная проблема. Пути решения □ Непрерывное образование врача первичного звена как основа повышения качества 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
- Гастроэнтерология
- Внутренние болезни
- Химиотерапия и антибиотики
- Акушерство и гинекология
- Фтизиатрия
- Клиническая фармакология
- Стоматология
- Педиатрия (гастроэнтерология)
- Педиатрия (догоспитальная помощь)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (неврология и нейрогенетика)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

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

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» (XIV выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.12	28.12.12
Тезисы	01.09.12	15.12.12
Конкурсные работы	01.09.12	18.01.13
Регистрационные карты	01.09.12	08.04.13
Заявки на участие в выставке	01.09.12	07.03.13

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: www.medlife.ru

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



Современные представления о лечении хронической сердечной недостаточности у детей

Д.м.н., проф. И.В. ЛЕОНТЬЕВА

В статье изложены современные представления о лечении декомпенсированной и компенсированной хронической сердечной недостаточности (ХСН) как одной из главных причин детской инвалидизации и смертности. Причины возникновения ХСН в детском возрасте разнообразны, наиболее часто она развивается у детей с врожденными пороками сердца и дилатационной кардиомиопатией. Обсуждается возможность и эффективность использования инотропных препаратов, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторов в лечении ХСН. Подробно рассматривается роль бета-адреноблокатора карведилола в терапии ХСН у детей.

Хроническая сердечная недостаточность – это сложный клинический процесс, вызванный различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, приводящими к систолической и/или диастолической дисфункции миокарда желудочков, неспособности сердца обеспечить системный кровоток, адекватный метаболическим потребностям организма, что сопровождается гемодинамическими сдвигами, структурной перестройкой сердца, нарушениями нейрогуморальной регуляции кровообращения, застойными явлениями в большом и/или малом круге кровообращения [1–3].

Причины ХСН у взрослых и у детей различны. Если у взрослых пациентов основными причинами ХСН являются ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь [3, 4], то в педиатрической практике ХСН наиболее часто развивается на фоне кардиомиопатии (КМП), особенно дилатационной КМП, сложных врожденных пороков сердца [5]. На дилатационную КМП приходится 0,57 случаев на 100 000 детей, при этом вероятность неблагоприятного исхода заболевания (смерть или трансплантация сердца) за период наблюдения от 1 до 5 лет составляет 31–46% даже на фоне оптимальной терапии [6]. Частота врожденных пороков серд-

ца составляет 6 случаев на 1000 новорожденных [7], из них 0,1–0,2% детей страдают сердечной недостаточностью (СН) [8].

ХСН является одной из основных причин инвалидизации и смерти в детском возрасте. В настоящее время распространенность ХСН у детей увеличилась, что обусловлено ростом продолжительности жизни детей с КМП на фоне современной терапии и успехами в хирургическом лечении сложных врожденных пороков сердца [5–9]. В зависимости от ведущего патофизиологического механизма развития ХСН выделяют следующие варианты этого синдрома: миокардиальный, циркуляторный, диастолический [9].

Миокардиальная СН возникает на фоне первичного поражения миокарда при миокардитах и дилатационной КМП или вторичного поражения миокарда у детей с гипо- или гипертиреозом, диффузными заболеваниями соединительной ткани.

Циркуляторная СН (перегрузка давлением и/или объемом) чаще всего является результатом врожденных или приобретенных пороков сердца, артериальной и легочной гипертензии. Перегрузка сердечной мышцы давлением возникает на фоне клапанных стено-



зов аорты или легочной артерии, стенозов митрального и трикуспидального клапанов, артериальной или легочной гипертензии. Перегрузка объемом связана с недостаточностью клапанов, наличием внутрисердечных шунтов. Комбинированная перегрузка возникает на фоне сложных врожденных пороков сердца.

Диастолическая СН развивается при нарушениях диастолического наполнения и расслабления желудочков, у пациентов с гипертрофической или рестриктивной КМП, констриктивным перикардитом.

Терапия СН основывается на представлениях о патогенетических механизмах развития ХСН. Следует выделять два основных подхода к фармакологическому лечению СН: это терапия декомпенсированной и стабильной формы ХСН. Терапия декомпенсированной СН направлена на достижение клинической стабилизации пациента, восстановление перфузии жизненно важных органов (сердце, головной мозг, печень, почки), нормализацию уровня системного артериального давления, подготовку пациента к переходу на длительную терапию ХСН. Стратегия лечения пациента со стабильной ХСН подразумевает уменьшение нейрогуморальных сдвигов и выраженности клинических проявлений, замедление прогрессирования СН, увеличение продолжительности жизни, уменьшение смертности, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни [3, 4].

Общими целями лечения СН являются снижение нагрузки на поврежденное или гемодинамически перегруженное сердце, повышение сократительных свойств миокарда, устранение гипергидратации и отеков, предотвращение тяжелых нарушений водно-электролитного и кислотно-основного равновесия, устранение нейрогормональных сдвигов, задержка прогрессирования гипопроteinемии, профилактика тромбозов [3, 4].

Среди лекарственных препаратов, которые применяются для лечения ХСН во всем мире и эффективность которых доказана в ходе

многоцентровых рандомизированных международных исследований, можно выделить ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретики, бета-адреноблокаторы, сердечные гликозиды [1–4]. В настоящее время при лечении СН у детей делают попытки использовать те же группы препаратов, которые применяются при этом синдроме у взрослых [5, 9, 10]. Однако существенно затрудняет лечение СН у детей недостаточное число клинических исследований применения современных лекарственных средств, а также отсутствие четких возрастных формулярных рекомендаций и зарегистрированных показаний со стороны производителей лекарств по применению многих препаратов в детском и подростковом возрасте.

Диуретики в терапии ХСН

Диуретики входят в комплексную терапию ХСН при наличии симптомов задержки жидкости в организме. Непосредственного влияния на функциональное состояние сердечной мышцы они не оказывают, но способствуют улучшению работы ослабленного и патологически измененного миокарда в результате уменьшения объема циркулирующей крови. Их эффективность зависит от того, на какой отдел нефрона они воздействуют. Необходимость назначения диуретиков зависит от тяжести нарушений кровообращения и степени водно-электролитных расстройств. Дозы диуретиков определяются индивидуально с учетом возраста ребенка, стадии недостаточности отечного синдрома, эффекта от ранее применявшихся доз и др. Диуретики следует назначать в сочетании с ингибиторами АПФ [5].

Различают два периода терапии диуретиками: активный и поддерживающий. Активная диуретическая терапия направлена на устранение отечного синдрома, а поддерживающая – на сохранение достигнутого эффекта. В период активной терапии необходимо добиться увеличения диуреза до 1,5–2 л/сут у подростков, при этом сниже-

ние массы тела у детей старшего возраста не должно быть больше 1 кг/сут. Более быстрое устранение отеков плохо переносится детьми и приводит к развитию нежелательных явлений. Длительность активной терапии диуретиками зависит от степени выраженности отечного синдрома. Во время поддерживающей стадии лечения следует таким образом подобрать дозу диуретиков, чтобы обеспечивалось соответствие количества выпитой жидкости объему выделяемой мочи (у подростков объем диуреза должен быть на 200 мл больше, чем объем выпитой жидкости), а масса тела оставалась стабильной. Период поддерживающей терапии диуретиками может быть различным: от 1–2 недель до нескольких месяцев и даже лет. При декомпенсированной СН или СН III–IV функциональных классов применяют петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота), действующие на всем протяжении петли Генле [5]. Фуросемид (Лазикс) наиболее часто используется в детской практике, поскольку обладает быстрым, мощным, но непродолжительным диуретическим эффектом. Перорально фуросемид назначается из расчета 2 мг/кг массы тела. Действие препарата начинается через час после приема и продолжается 4–6 часов. Доза фуросемида внутривенно определяется из расчета 1 мг/кг массы, эффект наступает через 10–15 минут и продолжается от 2 до 3 часов. Следует учитывать, что препарат обладает достаточно выраженным синдромом отмены. При сопутствующей почечной недостаточности доза фуросемида увеличивается до 5 мг/кг. К побочным действиям препарата относятся гипокалиемия, гиперурикемия, гипергликемия, гиперхлоремический алкалоз. В этой связи при назначении фуросемида рекомендуется соблюдать диету, богатую калием, и/или принимать препараты, содержащие калий (Панангин) [5]. Этакриновая кислота (Урегит) используется в тех же случаях, что и фуросемид, в том числе при развитии рефрактерности к фу-

недуга



семиду в процессе его длительного применения. Этакриновая кислота 1–2 мг/кг назначается 1 раз в день утром (1 таблетка содержит 50 или 100 мг этакриновой кислоты). Подчеркнем: дети хуже переносят Урегит из-за его побочного действия на желудочно-кишечный тракт [5]. Длительное назначение петлевых диуретиков в высоких дозах может вызывать метаболический алкалоз и снижать эффективность их приема. В таких случаях назначение ацетазоламида (Диакарб) (0,5–1 мг/кг/сут) на 3–4 дня каждые 2–4 недели позволяет уменьшить значение рН и способствует восстановлению эффективности петлевых и тиазидных диуретиков. Тиазидные диуретики обладают менее выраженным эффектом, поскольку они оказывают действие только в кортикальном сегменте петли Генле. Отметим, что эти препараты неэффективны при почечной недостаточности. Гидрохлоротиазид (Гипотиазид) может применяться при II стадии СН самостоятельно или в сочетании со спиронолактоном. Начальная доза гидрохлоротиазида у детей старше 12 лет составляет 12,5–25 мг 1–2 раза в день, максимальная доза – 1 мг/кг, поддерживающая доза – 12,5 мг в день однократно. Эффект наступает через 1–2 часа и продолжается 6–12 часов. Среди нежелательных явлений можно назвать электролитный дисбаланс в виде гипокалиемии, гипонатриемии, гипокальциемии, гипомагнемии, уменьшение минутного объема кровообращения, метаболический алкалоз. Прием тиазидных диуретиков также может сопровождаться метаболическими изменениями: гипергликемией, гиперурикемией, повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (атерогенная фракция), возможны аллергические реакции. Для коррекции гипокалиемии назначается богатая калием диета и/или препараты, содержащие калий (Панангин) [5]. Наиболее часто в детской практике применяется комбинация гидрохлоротиазида с калийсберегающим мочегонным препаратом триамтереном (Триампур компози-

тум). Препарат назначается детям до 6 лет из расчета 1/2 таблетки 2 раза в день, детям старше 10 лет – 1 таблетка 2 раза в день [5].

Спиронолактон (Верошпирон) является конкурентным антагонистом альдостероновых рецепторов, располагающихся в миокарде, артериальной стенке, почках. Спиронолактон блокирует эти рецепторы, тем самым предотвращает задержку натрия и воды, оказывая противоотечное действие, а также предупреждает повышенную экскрецию калия и магния, тем самым обеспечивая профилактику аритмий. Диуретический эффект Верошпирона прямо пропорционален уровню альдостерона в плазме крови [2, 3]. Важно, что альдостерон способствует развитию кардиосклероза, усиливая отложения коллагена в миокарде и сосудистой стенке. Главной особенностью спиронолактона является возможность уменьшения патологической нейрогормональной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в условиях СН. При ХСН спиронолактон назначают в комбинации с фуросемидом или гидрохлоротиазидом после того, как диуретический эффект более активных тиазидных и петлевых диуретиков ослабевает (через 1–2 недели терапии). Препарат целесообразно принимать в утренние часы, во время максимального циркадного подъема уровня альдостерона. Ранее препарат назначали из расчета 2–3 мг/кг массы тела. Однако исследования последних лет показали недопустимость комбинации высоких доз Верошпирона (3 мг/кг массы) с ингибиторами АПФ. Было также установлено, что низкие дозы Верошпирона (0,5–1 мг/кг массы) способны модулировать нейрогормональный профиль. Применение малых доз Верошпирона в комбинации с ингибиторами АПФ предотвращает или уменьшает развитие фиброза и ремоделирования сердца [3, 4]. Побочными эффектами приема калийсберегающих диуретиков являются электролитный дисбаланс в виде гиперкалиемии, гипонатриемии, ацидоза, нарушения со стороны скелетно-мышечной системы

(судороги, слабость), кожные аллергические реакции, гирсутизм, гинекомастия. Противопоказанием к назначению спиронолактона является хроническая почечная недостаточность.

Инотропные препараты в терапии ХСН

Действие инотропных препаратов направлено на улучшение сократительной способности сердца. Выделяют следующие группы инотропных препаратов: сердечные гликозиды и негликозидные инотропные препараты. К негликозидным инотропным препаратам относятся бета-1-адреномиметики (добутамин, доксаминол, ксамотерол, бупропамин, преналтерол, тазолол), бета-2-адреномиметики (пирбутерол), допаминергические средства (допамин, леводопа), ингибиторы фосфодиэстеразы (амринон, милринон, эноксимон, адибендан), сенситизатор кальция (левосимендан) [2–4]. В лечении декомпенсированной СН применяют короткие курсы внутривенного капельного введения добутамина и допамина с целью повышения сократимости миокарда и перераспределения артериолярного кровотока. Длительное применение этих препаратов недопустимо ввиду развития ряда негативных явлений: увеличивается выраженность ишемии миокарда, развивается метаболическое истощение миокарда, индуцируется апоптоз кардиомиоцитов, возможно возникновение аритмий. Бета-1-адреномиметик добутамин оказывает положительное инотропное действие на сердце, умеренно увеличивает частоту сердечных сокращений, ударный и минутный объемы сердца, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление и сосудистое сопротивление малого круга кровообращения (при этом системное артериальное давление имеет тенденцию к повышению), уменьшает давление наполнения желудочков сердца, увеличивает коронарный кровоток, улучшает снабжение миокарда кислородом. Увеличение сердечного выброса улучшает перфузию почек и по-



вышает экскрецию натрия и воды [3–4, 11]. Препарат применяют при сниженном почечном кровотоке и сердечном выбросе, умеренной артериальной гипотонии. Существует очень маленький диапазон доз между клинически эффективным и токсическим воздействием. Начальная доза составляет 2,5 мкг/кг/мин, затем возможно постепенное увеличение скорости перфузии до 5 мкг/кг/мин в изотоническом растворе или в 5%-ном растворе глюкозы при постоянном мониторинге артериального давления и электрокардиограммы [3, 4, 11].

Допамин – кардиотоническое средство, агонист допаминовых рецепторов – стимулирует альфа- и бета-адренорецепторы, усиливает выделение норадреналина в синаптическую щель, увеличивает силу сокращений сердца и сердечный выброс. Влияние препарата на частоту сердечных сокращений незначительно. Допамин способствует перераспределению общего сосудистого периферического сопротивления, вызывая дилатацию почечных и мезентериальных сосудов. Допамин применяется в случае декомпенсированной рефрактерной СН с целью увеличения сердечного выброса и диуреза, стабилизации уровня системного артериального давления. Инфузия допамина проводится с помощью дозатора в отделении реанимации под непрерывным мониторингом в дозе от 5 до 10 мкг/кг/мин в течение 24–48 часов. Действие препарата наступает через 5 минут, его пик – через 5–7 минут.

В последнее время для лечения декомпенсированной СН стал применяться левосимендан – сенситизатор кальция. Препарат повышает чувствительность сократительных белков к Ca^{2+} путем связывания с тропонином С миокарда в кальциево-зависимой фазе и благодаря этому увеличивает силу сердечных сокращений, не влияя на расслабление желудочков. Левосимендан воздействует на аденозинтрифосфат(АТФ)-чувствительные K^+ -каналы в гладких мышцах сосудов, вызывает рас-

слабление гладкой мускулатуры системных и коронарных артерий, улучшает перфузию миокарда. Препарат снижает как пред-, так и постнагрузку, приводит к дозозависимому увеличению минутного и ударного объемов крови, снижению давления в легочной капиллярной сети, среднего артериального давления и общего периферического сопротивления сосудов, не влияя при этом на диастолическую функцию. Следует подчеркнуть, что положительные эффекты достигаются без значительного увеличения потребления миокардом кислорода. Левосимендан начинает действовать очень быстро, имеет короткий период полураспада – около 1 часа; крайне важно, что гемодинамические эффекты сохраняются на протяжении как минимум 24 часов и могут наблюдаться вплоть до 9 дней после прекращения 6-часовой инфузии. Несмотря на то что левосимендан не является зарегистрированным препаратом для применения в детской кардиологии, в ряде кардиологических педиатрических центров накоплен положительный опыт его применения для устранения острой сердечной декомпенсации как у детей с врожденными пороками сердца в раннем послеоперационном периоде, так и для коррекции острой декомпенсации у пациентов с дилатационной КМП. Препарат вводится болюсно в дозе 12–24 мкг/кг в течение 10 минут, далее из расчета 0,1 мкг/кг/мин в течение 24 часов. Возможна его комбинация с другими вазоактивными препаратами [12].

Препараты дигиталиса на протяжении более двухсот лет, после их первого применения английским врачом W. Whithering в 1785 г., занимали ведущее место в лечении СН. Длительное время сердечные гликозиды наряду с диуретиками были единственными средствами, используемыми для лечения СН. Только когда в конце 1980-х гг. были показаны новые аспекты патогенеза СН, что повлекло за собой внедрение в широкую клиническую практику новых препаратов для лечения ХСН, возникла активная дискуссия о целесообразности

включения сердечных гликозидов в терапию СН. В ходе проспективных исследований у взрослых пациентов было показано, что назначение дигоксина практически не влияет на продолжительность жизни и может приводить к развитию таких серьезных осложнений, как аритмии и инфаркт миокарда [13]. Гемодинамические эффекты дигоксина характеризуются повышением сердечного выброса, увеличением фракции выброса левого желудочка, снижением конечного диастолического давления в полости левого желудочка, повышением толерантности к физической нагрузке, увеличением натрийуреза. Нейрогуморальными эффектами действия дигоксина являются снижение уровня норадреналина плазмы, уменьшение активности периферической нервной системы, уменьшение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, снижение тонуса блуждающего нерва, нормализация активности артериальных барорецепторов. Время введения и величина дозы насыщения зависят от состояния миокарда (выраженности кардиосклероза, вида аритмии), почек и печени (при олиго- и анурии сначала назначаются диуретики), электролитных нарушений (гипокалиемия, гиперкальциемия способствует побочным действиям, возникновению аритмии). Дигоксин до настоящего времени широко используется в лечении СН у детей; его доза и схема назначения зависят от причины развития ХСН. При лечении СН у детей с врожденными пороками сердца используют насыщающую дозу дигоксина (грудные дети – 40–50 мкг/кг, дети старше года – 30–40 мкг/кг), которая вводится в течение 2–3 дней, затем переходят на поддерживающую дозу. Учитывая, что глубокое поражение миокарда является фактором риска токсического воздействия дигоксина, у детей с заболеваниями миокарда (миокардит, дилатационная КМП) необходимо назначение более низких доз препарата, без стадии насыщения (грудным детям – 10–12 мкг/кг, детям старше года – 8–10 мкг/кг, подросткам с массой тела менее 55 кг – 0,125 мг

ведущая



в сутки, подросткам с массой более 55 кг – 0,25 мг в сутки). Непереносимость сердечных гликозидов может возникать при форсированной дигитализации, особенно в случае сниженного диуреза, гипогликемии, ацидоза, при наличии кардиосклероза. Симптомами токсического действия являются нарастание брадикардии, появление ускоренного атриовентрикулярного ритма, экстрасистолии, увеличение времени атриовентрикулярного проведения, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (снижение аппетита, тошнота, рвота, жидкий стул), нарушения со стороны нервной системы (бессонница, головокружение).

Ингибиторы АПФ в терапии ХСН

Самой современной теорией возникновения ХСН считается нейрогуморальная модель, согласно которой ведущая роль в реализации компенсаторных гемодинамических механизмов, функционирующих при СН, принадлежит гиперактивации локальных или тканевых нейрогормонов. В основном это симпатико-адреналовая система и ее эффекторы (адреналин и норадреналин), ренин-ангиотензин-альдостероновая система и ее эффекторы (ангиотензин II (А II) и альдостерон), а также противодействующая им система натрийуретического фактора [3, 4]. Данная концепция смогла не только преодолеть и объяснить противоречия и недостатки, имевшиеся у кардиоренальной и кардиоциркуляторной моделей ХСН, но и послужила основанием для создания различных нейрогормональных модуляторов. С 1980-х гг. для лечения СН начали широко применяться ингибиторы АПФ [1–4, 14, 15], а с 1990-х гг. в клиническую практику вошли бета-адреноблокаторы [3, 16–20].

Ингибиторы АПФ являются мощными нейрогормональными модуляторами, которые тормозят активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, блокируют активность ангиотензина II, являющегося мощным вазоконстриктором, стимулятором пролиферации клеток, и, кроме того,

приводят к торможению симпатико-адреналовой системы по механизму обратной связи. Благодаря наличию в молекуле сульфгидрильной группы ингибиторы АПФ способны уменьшать объем левого желудочка [2]. Вазодилатирующий эффект ингибиторов АПФ связан с блокадой разрушения брадикинина. Повышение содержания брадикинина как в плазме, так и локально в органах и тканях организма блокирует процессы ремоделирования сердца, возникающие необратимых изменений, происходящих при ХСН в миокарде, почках, гладкой мускулатуре сосудов. Ингибиторы АПФ стимулируют образование кининов, благодаря чему увеличивается поступление в кровь простагландинов I₂ и E₂, обладающих вазодилатирующим, натрийуретическим, кардио- и цитопротекторными свойствами, увеличивается выход расслабляющего фактора из клеток сосудистой стенки [14, 15]. Клинические эффекты ингибиторов АПФ начинают проявляться с 3–4-й недели лечения. Под действием этих препаратов возникает дилатация артериол, снижается общее периферическое сопротивление и артериальное давление, улучшается функция почек, увеличивается диурез, повышается кровоток в работающих мышцах и толерантность к физической нагрузке, уменьшается дилатация полостей сердца и выраженность систолической дисфункции миокарда, снижается частота сердечных сокращений, уменьшается электрическая нестабильность миокарда. Антипролиферативное действие ингибиторов АПФ заключается в обратном развитии гипертрофии миокарда. Оказывая действие на системную вазодилатацию, ингибиторы АПФ способствуют уменьшению пред- и постнагрузки [3, 14, 15]. Ингибиторы АПФ имеют два уровня действия: немедленный, связанный с блокадой циркулирующих нейрогормонов, и отсроченный, связанный с постепенной блокадой локальных нейрогормонов. Органопротекторные свойства ингибиторов АПФ связаны с блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на тканевом уровне.

Применение этих препаратов позволяет снизить дозы диуретиков, пролонгировать действие сердечных гликозидов. Побочные эффекты ингибиторов АПФ сводятся к гипотонии, гиперкалиемии, возможно развитие ангионевротического отека, кожных реакций, нейтропении, тромбоцитопении, кашля. Обладая уникальным спектром клинических и гемодинамических эффектов, ингибиторы АПФ стали средствами первой линии при лечении ХСН. Результаты крупных многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований убедительно продемонстрировали, что применение ингибиторов АПФ при лечении ХСН у взрослых пациентов значительно снижает смертность, частоту госпитализаций, повышает качество жизни [14, 15]. Первым из ингибиторов АПФ был разработан каптоприл (Капотен). Именно этот препарат получил наибольшее применение при лечении ХСН в педиатрической практике. Показанием для назначения каптоприла является СН I–III стадии. Каптоприл снижает пост- и преднагрузку, способствует уменьшению застоя в малом круге кровообращения и возрастанию сердечного выброса. Эффективность действия препарата нарастает со временем, что позволяет снизить дозы мочегонных. Триггерный механизм действия препарата подразумевает воздействие на все нейрогуморальные звенья патогенеза ХСН. С целью профилактики гипотензивного эффекта каптоприла рекомендуемая начальная доза препарата составляет 0,2 мг/кг/24 часа, повышение дозы проводится 1 раз в неделю под контролем показателей артериального давления (степень снижения артериального давления не должна превышать 10% от первоначального уровня). Максимальная терапевтическая доза каптоприла составляет 1 мг/кг/24 часа [5]. По нашим данным, терапия СН с включением каптоприла по эффективности более чем в 3,7 раза превосходит стандартную терапию препаратами дигиталиса и мочегонными средствами [9]. У подростков (старше 12 лет) для



увеличения приверженности терапии может назначаться эналаприл 2 раза в сутки. Начальная доза составляет 0,05 мг/кг/24 часа в 2 приема, терапевтическая доза – 0,3 мг/кг/24 часа. Назначение ингибиторов АПФ требует постоянного контроля уровня креатинина и калия (2 раза в месяц), кроме того, необходимо обеспечить профилактику беременности у девушек фертильного возраста [5, 9].

После открытия механизма взаимодействия ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем комбинированный прием ингибиторов АПФ и бета-адреноблокаторов в терапии ХСН получил прочную патофизиологическую основу. Так, повышение активности ангиотензина II через стимуляцию AT_1 -рецепторов приводит к усилению синтеза и высвобождения норадреналина из постсинаптических окончаний. В свою очередь, норадреналин через бета-адренорецепторы стимулирует выработку ренина. Таким образом, формируется порочный нейрогормональный круг, без разрыва которого невозможно успешное лечение ХСН.

Бета-адреноблокаторы в терапии ХСН

Бета-адреноблокаторы улучшают функцию сердца, снижают прямое токсическое воздействие норадреналина, уменьшают частоту сердечных сокращений, удлиняя при этом диастолу, обладают антиаритмическим эффектом, способны предотвращать ремоделирование и диастолическую дисфункцию левого желудочка. Было установлено, что бета-адреноблокаторы способны не только купировать симптомы, но и улучшать прогноз, продолжительность жизни при ишемической болезни сердца, предотвращать повторный инфаркт миокарда. В середине 1980-х гг. была доказана прямая связь риска смерти декомпенсированных больных с концентрацией норадреналина плазмы [16, 17]. По завершении крупных многоцентровых исследований была однозначно доказана целесообразность использования бета-адреноблокаторов

небиволола [3], бисопролола [18, 19], метопролола сукцината [20] и карведилола [21] в терапии ХСН ишемического и неишемического генеза у взрослых больных. Согласно рекомендациям Всероссийского общества кардиологов 2010 г., бета-адреноблокаторы показаны к использованию у всех пациентов со стабильным течением легкой, умеренной и тяжелой ХСН ишемической и неишемической природы, с низкой фракцией выброса, находящейся во II–IV функциональных классах по функциональной классификации ХСН Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (The New York Heart Association, NYHA) [3]. Убедительные данные об эффективности бета-адреноблокаторов в лечении ХСН у взрослых пациентов дали основание к использованию этой группы препаратов и в педиатрической практике. Первым бета-адреноблокатором, который стал применяться в педиатрии, был пропранолол. Препарат использовался в лечении детей с врожденными пороками сердца (лево-правый шунт), осложненными циркуляторной СН на фоне перегрузки сердечной мышцы объемом. Использование пропранолола позволило уменьшить частоту сердечных сокращений, снизить нейрогормональную активность, но ассоциировалось с уменьшением сократительной способности миокарда [22]. Негативное воздействие пропранолола на контрактильность сердца ограничивало возможности его использования у больных с дилатационной КМП. В дальнейшем в педиатрической практике стали применяться бета-адреноблокаторы II поколения, к которым были отнесены селективные адреноблокаторы, действующие преимущественно на бета-1-адренорецепторы. К ним относятся метопролола тартрат, метопролола сукцинат, бисопролол и небиволол [23, 24]. Был показан положительный эффект бета-адреноблокаторов II поколения, позволивший уменьшить функциональный класс ХСН и улучшить функцию желудочков у детей с дилатационной КМП [25]. Карведилол (Карведилол-Тева)

В отделении кардиологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии накоплен эмпирический опыт применения карведилола в лечении ХСН. Препарат назначался в дозе 0,3 мг/кг/сут в 2 приема. Отмечено улучшение систолической функции и снижение функционального класса ХСН.

относится к адреноблокаторам III поколения, он действует на бета-1-, бета-2- и альфа-1-адренорецепторы, полностью контролирует активность симпатико-адреналовой нервной системы. Препарат снижает преднагрузку на сердце, тормозит нейрогормональную вазоконстрикторную активацию, обладает длительным гипотензивным и антиангинальным действием, не имеет собственной симпатомиметической активности, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, обладает антиоксидантными свойствами, что обеспечивает его максимальное кардиопротекторное действие [26, 27].

L.A. Bruns и соавт. обобщили многоцентровой опыт применения карведилола для лечения детей с СН, развившейся на фоне дилатационной КМП. После 3-месячной терапии карведилолом в дозе 0,8–1,5 мг/кг в 2 приема было достигнуто значительное увеличение фракции выброса с 32 до 41%, наблюдался переход пациентов в более благоприятный функциональный класс СН [28]. Учитывая особенности симпатико-адреналовой системы у новорожденных и детей первого года жизни в виде повышения активности симпатической нервной системы и высокой плотности бета-адренорецепторов, в исследовании S. Laer применялись максимально высокие дозы карведилола. Детям первого года жизни назначалась доза 3 мг/кг/сут, которая обеспечивала эффект, сопоставимый с эффектом применения 0,7 мг/кг/сут у взрослых пациентов. Было показано уве-



личение фракции выброса и снижение функционального класса СН [29]. В первом проспективном рандомизированном двойном слепом, плацебоконтролируемом исследовании, проведенном группой E. Azeka, была доказана эффективность карведилола для лечения СН у детей с дилатационной КМП, с крайне низкой фракцией выброса (менее 30%) и IV функциональным классом СН. Препарат назначался в дозе 0,2 мг/кг, через 2 месяца отмечена положительная динамика не только в виде повышения фракции выброса с 18 до 35%, но и улучшения функционального состояния, что позволило снять детей с листа ожидания на трансплантацию сердца [30].

Дозозависимый эффект действия карведилола изучался в крупном многоцентровом длительном исследовании (продолжительность более 5 лет), в которое был включен 161 ребенок из 26 центров. Была продемонстрирована одинаковая эффективность как низких (0,4 мг/кг/сут), так и высоких (0,8 мг/кг/сут) доз карведилола в отношении повышения сократительной способности миокарда и снижения функционального класса СН [31].

Было установлено, что карведилол положительно воздействует на систолическую функцию не только левого, но и правого желудочка. Системная дисфункция правого желудочка затрудняет лечение детей с врожденными пороками сердца (транспозицией магистральных артерий), перенесших атрисептостомию [32, 33]. N. Ishibashi и соавт. приводят наблюдения за перенесшим операцию Fontan пациентом 27 лет с корригированной транспозицией магистральных артерий, осложненную тяжелой СН. На фоне терапии карведилолом отмечена положительная динамика как систолической, так и диастолической функции, уменьшение функционального класса ХСН до I [33]. Установлена эффективность использования карведилола при лечении ХСН у детей с врожденным пороком сердца (единственным желудочком), перенесших операцию Fontan [34].

Большой интерес представляют данные о лечении карведилолом пациентов с антрациклиновой КМП, при этом положительный исход терапии обусловлен не только способностью препарата корректировать нейрогуморальные изменения, но и его антиоксидантными свойствами [35].

Новые возможности открывает использование карведилола в лечении систолической дисфункции у детей с миопатией Дюшена. В исследовании японских авторов было продемонстрировано, что низкие дозы карведилола позволяют предупреждать снижение систолической функции у больных с миопатией Дюшена [36].

Следует подчеркнуть, что, к сожалению, до настоящего времени в России не проводились многоцентровые исследования лечения ХСН у детей с применением бета-адреноблокаторов. Основными правилами при назначении бета-адреноблокаторов у детей являются следующие: до начала терапии пациенты должны находиться на лечении ингибиторами АПФ, препараты назначаются при достижении клинической стабилизации больного, лечение начинается с небольших доз (1/8 от максимальной разовой дозы), при условии хорошей переносимости доза препарата удваивается не ранее чем через 2 недели [5]. В отделении кардиологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии накоплен эмпирический опыт применения карведилола в лечении ХСН. Препарат назначался в дозе 0,3 мг/кг/сут в 2 приема. Отмечено улучшение систолической функции и снижение функционального класса ХСН. Сердечная декомпенсация тесно сопряжена с нарушением клеточной энергетики. При ишемическом повреждении, обусловленном ХСН, энергообеспечение клеток нарушается на трех основных этапах: на стадии синтеза АТФ, транспорта энергии от места продукции к эффекторным структурам клеток и утилизации энергии АТФ. Основной причиной нарушения синтеза АТФ является обусловленное дефицитом кислорода подавление окислительных процессов и разви-

вающиеся вторично повреждение структуры и ферментов митохондрий. Коррекция нарушения энергетических процессов в миокарде достигается назначением кардио-трофической терапии. С этой целью используются триметазидин (Предуктал), L-карнитин, цихром С, коэнзим Q₁₀ [5, 37].

Исследованиями последних лет установлена важная роль L-карнитина в процессе энергообеспечения клетки в организме в целом и кардиомиоцита в частности. Получены убедительные данные о том, что концентрация карнитина резко снижается в условиях ишемии и недостаточности кровообращения. Применение L-карнитина для лечения СН у взрослых больных с кардиомиопатиями с ХСН III-IV функционального класса увеличивало продолжительность жизни пациентов [38]. Показан благоприятный клинический эффект применения L-карнитина в комплексной терапии ХСН при кардиомиопатиях у детей [37].

Заключение

В России до настоящего времени не проводились многоцентровые рандомизированные исследования эффективности лекарственных препаратов для лечения ХСН и особенностей их фармакокинетики у детей. Все это крайне затрудняет современное патогенетически обоснованное лечение ХСН в педиатрической практике с учетом основных патогенетических моделей развития заболевания. Опыт применения современных подходов к лечению ХСН в ведущих детских кардиологических центрах, необходимость более широкого использования в лечении детей препаратов с нейрогуморальной активностью (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторов) нашел отражение в методических рекомендациях по диагностике и лечению ХСН, подготовленных экспертами Ассоциации детских кардиологов. Надеемся, что дальнейшие исследования в этом направлении позволят зарегистрировать многие новые препараты для лечения ХСН у детей. *

Карведилол-Тева

Таблетки №30:
6,25, 12,50, 25 мг

Карведилол



Показания к применению:

- Артериальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами)
- Ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии
- Хроническая сердечная недостаточность II и III функционального класса по классификации NYHA (в составе комбинированной терапии с диуретиками, дигоксинам или ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента)

Альфа- и бета-адреноблокатор

- ▶ Помимо гипотензивного и антиангинального действия обладает органопротективным эффектом

РЕКЛАМА

TEVA

Мы делаем здоровье
доступным во всем мире

За дополнительной информацией обращайтесь:
000 «Тева», Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1.
Тел. +7.495.6442234. Факс. +7.495.6442235. www.teva.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



ФГБУ
«Московский
НИИ педиатрии
и детской
хирургии»
Минздрава России

Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта и их коррекция у детей первых трех месяцев жизни

Д.м.н., проф. Е.С. КЕШИШЯН, Е.К. БЕРДНИКОВА

В статье представлена характеристика функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (кишечные колики) у детей первых месяцев жизни. Обсуждается новый подход к лечению кишечных колик с позиций функциональных нарушений – пошаговая, или «степовая», терапия.

Нет такой семьи, которая в первые 3 месяца жизни ребенка не переживала бы мучительных моментов, связанных с криком и беспокойством малыша. Этот крик очень страшен для родителей – ведь им совершенно непонятна его причина, и они, естественно, боятся «пропустить» заболевание, требующее оказания срочной помощи. Крики ребенка в первые месяцы жизни – самая частая

причина обращения к педиатрам во всем мире. Врач должен быстро разобраться с причиной крика и облегчить страдания малыша, объяснить родителям, что они должны делать. Причин для крика и болевого приступа много, и дифференциальная диагностика строится на выявлении буквально клинических нюансов.

Наиболее частой причиной крика ребенка в первые месяцы жизни

являются так называемые дисфункции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), или функциональные кишечные колики.

Основным отличием функциональной кишечной колики от патологических состояний, сопровождающихся изнуряющим болевым криком ребенка и требующих незамедлительного вмешательства (хирургическая патология, тяжелая неврологическая патология, острые инфекции), является регулярная связь таких колик с приемом пищи, спокойное состояние ребенка между приступами, отсутствие клинических признаков соматической или неврологической патологии, удовлетворительный аппетит и прибавка массы тела.

Пищеварительная система ребенка наиболее сложно адаптируется



к внеутробному существованию. Колики, срыгивания, неустойчивость стула – это, прежде всего, проявления адаптации, и задача медиков – помочь ребенку и всей семье прожить этот период с наименьшими «потерями» и с максимальными шансами на сохранение здоровья, формирование естественного биоценоза кишечника, полноценной ферментативной активности, зрелой перистальтики и т.д.

Термином «колика» (от греческого *κολικός* – «боль в кишке») обозначают приступообразные боли в животе.

В раннем детском возрасте, в первые месяцы жизни, колики обусловлены совокупностью причин: морфофункциональной незрелостью периферической иннервации кишечника, дисфункцией центральной регуляции, поздним стартом ферментативной системы, становлением микробиоценоза кишечника. Болевой синдром связан преимущественно с нарушением двигательной функции кишечника и повышенным газообразованием.

В настоящее время во всем мире используется «степовая», или пошаговая, коррекция состояния ребенка в периоде колик. В идеологию «степовой» терапии заложена последовательность мероприятий от более простых к более сложным, что позволяет или купировать функциональные кишечные колики, или выявить наличие патологического процесса у ребенка.

В «степовой» терапии используются мероприятия для снятия острого болевого приступа и фоновая коррекция.

В задачи фоновой коррекции входит проведение мероприятий, направленных на создание благоприятного фона в кишечнике, при котором колики могут и не возникнуть.

Фоновая коррекция включает в себя следующие составляющие:

1. Психологическая подготовка родителей.

2. Поддержка грудного вскармливания. Рациональное питание матери при грудном вскармливании.

3. Подбор смесей при необходимости смешанного или искусственного вскармливания.

4. Использование растительных препаратов ветрогонного действия.

Психологическая подготовка родителей, на наш взгляд, очень важный этап. К сожалению, проведению беседы с растерянными и напуганными родителями не всегда придают большое значение. А ведь родителям необходимо объяснить причины колик, подчеркнуть, что это не болезнь, рассказать, как протекают колики и когда должны закончиться эти страдания ребенка. Снятие психологического напряжения, создание ауры уверенности помогает уменьшить боль у ребенка и выполнить правильно все назначения.

Само по себе грудное вскармливание не исключает и не уменьшает частоту и тяжесть функциональных кишечных колик, а в ряде случаев при грудном вскармливании частота приступов младенческого крика даже выше, чем при использовании искусственных смесей. Тем не менее следует учитывать, что грудное молоко содержит не только необходимые питательные вещества, но и факторы роста, способствующие созреванию ребенка и его развитию. Именно поэтому важной составляющей работы педиатра является поддержка грудного вскармливания даже в ситуациях, когда родителям кажется, что оно провоцирует болевой крик ребенка. Прежде всего, необходимо убедить, что мать правильно прикладывает ребенка к груди, уточнить, насколько эффективно сосет ребенок, как долго он сосет, берет ли после этого пустышку и т.д.

Кроме того, следует выяснить, как питается мать. При необходимости предложить уменьшить объемы выпиваемого коровьего молока (как дополнительного источника лактозы). В случае плохой переносимости коровьего молока матерью этот продукт следует совсем исключить из рациона. Целесообразно снизить потреб-

В ходе исследования отмечено: колики более легкой степени купировались на фоне регулярного использования препарата Плантекс®, в более тяжелых случаях требовалась дополнительная терапия.

ление жирных продуктов, а также вызывающих метеоризм (огурцы, майонез, виноград, фасоль, кукуруза), особенно если аналогичная реакция наблюдается и у матери, а также блюда, содержащие экстрактивные вещества (бульоны, приправы). Вместе с тем мать, безусловно, должна питаться разнообразно и полноценно, так же или даже лучше, чем во время беременности.

Если у мамы достаточно грудного молока, врач может предложить перейти на искусственное вскармливание только в случае, когда именно составные части грудного молока провоцируют болевой синдром (на практике крайне редкая ситуация). Пока такой убежденности нет, вряд ли врач имеет моральное право ограничить естественное вскармливание и предложить матери перейти на искусственную, пусть даже лечебную, смесь, не испробовав весь арсенал средств поддержки грудного вскармливания.

Если ребенок с коликами находится на смешанном и искусственном вскармливании, можно попробовать изменить питание, например, исключить животные жиры, кисломолочную составляющую (с учетом очень индивидуальной реакции ребенка на кисломолочные бактерии), подобрать смеси, в состав которых входят олигосахара, обладающие пробиотическим действием, или низколактозные смеси. При этом следует помнить главное правило: нельзя одновременно использовать смеси разных фирм-производителей.

Целесообразно использование фитопрепаратов ветрогонного



и мягкого спазмолитического действия: фенхеля, кориандра, цветков ромашки. Подобным действием обладает препарат Плантекс®. Плоды и эфирное масло фенхеля, входящие в состав препарата Плантекс®, стимулируют пищеварение, увеличивая секрецию желудочного сока и усиливая перистальтику кишечника, поэтому расщепление и всасывание пищи происходят быстрее. Активные вещества препарата предупреждают скопление газов и способствуют их отхождению, смягчают спазмы кишечника. Препарат Плантекс® является лекарственным средством и имеет ряд неоспоримых преимуществ по сравнению с биодобавками и фиточаями:

- производство и контроль качества препарата Плантекс® соответствуют требованиям, предъявляемым к фармацевтическим препаратам;
- терапевтическая эффективность препарата доказана клиническими наблюдениями;
- количество полезных веществ в препарате не уменьшается при хранении.

Тем не менее по поводу использования препарата Плантекс® ведет-

ся дискуссия. Скептики приводят, по крайней мере, два аргумента. Первый – Плантекс® представляет собой питье, для достижения эффекта необходимо выпить 1–2 пакетика в день, или примерно 10–20 мл, перед или между кормлениями, а дети в первый месяц жизни, особенно находящиеся на грудном вскармливании, практически отказываются от дополнительного питья. Это, несомненно, справедливо. Но кишечные колики обычно начинаются к концу первого месяца жизни, особенно ярко проявляются на втором месяце, в это время дети уже готовы немного пить и иногда требуют дополнительной жидкости. Однако при исключительно грудном вскармливании и отказе ребенка от питья заставлять его пить нецелесообразно.

Еще один аргумент: Плантекс® содержит лактозу, а именно ей, при транзитном дефиците лактазы, отводится важная роль в патогенезе болевого синдрома. Действительно, у грудных детей (особенно недоношенных и маловесных) может быть транзитное снижение кишечной лактазы, обусловленное морфофункциональной незрелостью кишечника. Однако частота встречаемости транзитной лактазной недостаточности значительно преувеличена. Как и при назначении любого препарата детям раннего возраста, в случае Плантекса необходимо предупредить родителей, что при использовании препарата они должны оценить, не отмечается ли ухудшение состояния, в данном случае нарастание крика. Это поможет и при оценке индивидуальной переносимости препарата. В Центре коррекции развития детей раннего возраста Московского НИИ педиатрии и детской хирургии мы провели исследование, в котором изучили переносимость препарата Плантекс® у 52 детей в возрасте от 3 недель до 6 месяцев. В основную группу вошли 28 детей, получавших Плантекс®, в контрольную группу – 24 ребенка, не получавших препарат. У всех детей основной жалобой, по словам родителей,

был частый крик после или на фоне кормления. Соматической и неврологической патологии при клиническом осмотре выявлено не было. Со всеми родителями была проведена подробная беседа о причинах кишечной колики, оценена правильность вскармливания и питания матери при грудном вскармливании. В обеих группах число детей на исключительно грудном вскармливании, на смешанном или искусственном вскармливании были сопоставимы. Все дети получали препарат в домашних условиях.

Плантекс® использовался в дозах: по 1 пакету в сутки – у детей раннего возраста, увеличение дозы до 2 пакетов в сутки – у детей 2–3 месяцев.

Отмечено, что применение препарата Плантекс® в основной группе не усиливало клинических проявлений дисфункции ЖКТ – не отмечено усиления диареи, замедления прибавки массы тела и других признаков, которые могли бы указывать на симптомы лактазной недостаточности. Это было подтверждено данными лабораторных исследований – на фоне приема препарата Плантекс® в группе исследуемых детей не отмечено повышения уровня углеводов кала относительно первоначального уровня (до введения препарата). В ходе исследования показано, что как в основной, так и в контрольной группе не установлена корреляция между тяжестью кишечных колик и уровнем углеводов в кале, определяемом по методу Бенидикта (особенно на грудном вскармливании).

В ходе исследования отмечено: колики более легкой степени купировались на фоне регулярного использования препарата Плантекс®, в более тяжелых случаях требовалась дополнительная терапия.

В пяти случаях на фоне применения препарата Плантекс® отмечались минимальные высыпания, в связи с чем две семьи отказались от дальнейшего приема препарата, а три семьи с учетом явного эффекта уменьшения болевого синдрома продолжили его ис-

NB

Фитопрепарат Плантекс®

- ✓ Плоды и эфирное масло фенхеля, входящие в состав препарата Плантекс®, стимулируют пищеварение, увеличивая секрецию желудочного сока и усиливая перистальтику кишечника, поэтому расщепление и всасывание пищи происходят быстрее.
- ✓ Активные вещества препарата предупреждают скопление газов и способствуют их отхождению, смягчают спазмы кишечника.
- ✓ Плантекс® можно рекомендовать детям раннего возраста в качестве фоновой терапии кишечных колик.

У ваших
беломытиков
не болят
животики



- ПЛАНТЕКС® – натуральный препарат на основе фенхеля.
- ПЛАНТЕКС® используется для профилактики и уменьшения интенсивности и частоты младенческих кишечных колик.
- Ежедневный прием в виде питья уже с 15 дня жизни.
- Регулярный прием ПЛАНТЕКС® помогает малышу адаптироваться к новой жизни.

*Выбор Мам №1**

 **SANDOZ**

а Novartis company

RU1209053878

123317 Москва, Пресненская набережная, дом 8, строение 1, комплекс «Город столиц»
8-9 этаж, ЗАО «Сандоз», тел.: (495) 660-75-09, www.sandoz.ru

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ,
ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ.



пользование. При этом усиления сыпи не наблюдалось, более того, она самостоятельно, без использования каких-либо десенсибилизирующих и местных средств, купировалась в течение месяца. Это позволяет высказать обоснованные сомнения в том, что высыпания были проявлением реакции на препарат. Трое детей отказались принимать Плантекс® как дополнительное питье. Возможно, в этих случаях имела место индивидуальная вкусовая реакция.

Таким образом, Плантекс® можно рекомендовать детям раннего возраста в качестве фоновой терапии кишечных колик с учетом вышеизложенных возможных ограничений.

Поскольку в основе приступа лежат спазм кишечника и повышенное газонаполнение (степень превалирования одного из двух компонентов в этом сочетании может варьировать), симптоматическая терапия этого состояния должна быть направлена на устранение основных причин болевого синдрома.

При купировании колик существует определенная этапность действий.

✓ *Первый этап.* Использование физических методов – позу-ральное положение и тепло. Традиционно принято удерживать ребенка в вертикальном положении или лежа на животе, желательно с согнутыми в коленных суставах ножками, на теплой грелке или пеленке, полезен массаж области живота.

✓ *Второй этап.* Применение препаратов симетикона. Препараты симетикона обладают ветрогонным действием, затрудняют образование и способствуют разрушению газовых пузырьков. Они не всасываются в кишечнике и после прохождения через ЖКТ выводятся из организма. Вне зависимости от интенсивности и времени возникновения приступа препараты симетикона даются только во время болей (болевого синдром должен сняться через несколько минут). Необходимо иметь

Основным отличием функциональной кишечной колики от патологических состояний, сопровождающихся изнуряющим болевым криком ребенка и требующих незамедлительного вмешательства, является регулярная связь таких колик с приемом пищи, спокойное состояние ребенка между приступами, отсутствие клинических признаков соматической или неврологической патологии, удовлетворительный аппетит и прибавка массы тела.

в виду, что если в генезе колики преимущественную роль играет метеоризм, эффект будет превосходным. Если в генезе основную роль играет нарушение перистальтики за счет незрелости иннервации кишечника, эффект будет значительно менее выраженным.

✓ *Третий этап.* Пассаж газов и кала при помощи газоотводной трубки или клизмы, возможно введение свечи с глицерином. Дети, у которых имеется незрелость или патологии нервной регуляции, будут вынуждены чаще прибегать именно к этому способу купирования колик.

✓ *Четвертый этап.* При отсутствии положительного эффекта на предыдущих этапах назначаются прокинетики и спазмолитические препараты (дротаверин, прометазин, мебеверин).

Идея «степовой» терапии заключается в постепенном, шаг за шагом, облегчении состояния ребенка. Отмечено, что эффективность этапной терапии кишечных колик одинакова у всех детей и может использоваться как у доношенных, так и у недоношенных. Мы провели анализ эффективности предложенной схемы купирования болевого синдрома. Обследовано 100 доношенных детей в возрасте от 1 до 4 месяцев с доказанными функциональными коликами. Эффективность коррекционных мероприятий 1-го этапа составила 15%, 1-го и 2-го этапов – 62%. Только в 13% случаев потребовалось использование всего комплекса мер для купирования

болевого синдрома. В нашем исследовании не установлено снижения частоты колик и силы болевого синдрома при включении в предложенную схему ферментов и биопрепаратов.

У 6 детей (6%), несмотря на комплекс проведенных мероприятий, не только не было отмечено положительной динамики, но и появилось нарастание симптоматики с присоединением других кишечных расстройств: запоров, диареи, срыгивания, нарушения прибавки массы тела. Именно эти дети потребовали углубленного обследования и назначения соответствующей терапии.

Однако 94% детей с симптомокомплексом функциональных кишечных колик прошли этот период с минимальным числом обследований (практически их отсутствием) и с минимальным числом назначаемых препаратов. Это важно не только с точки зрения облегчения нагрузки на бюджет семьи, но и, прежде всего, потому, что у родителей сохранилась уверенность в здоровье ребенка, а также повысилась самооценка, поскольку именно они смогли самостоятельно помочь ребенку и облегчить его страдания. Кроме того, вышеизложенный подход к преодолению этого первого в жизни ребенка и его семьи сложного периода исключает постоянное напряжение, возникающее из-за отсутствия результата после многочисленных консультаций врачей, формирование самой идеи «больного ребенка», дает ребенку возможность естественного развития. ❁

Второй
Национальный
конгресс

ПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

12–14 декабря 2012 года

Организаторы

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Российская академия медицинских наук
- Российское общество пластических, реконструктивных и эстетических хирургов (ОПРЭХ)

В рамках конгресса пройдут:

- III (VIII) Съезд Общества пластических, реконструктивных и эстетических хирургов
- Заседание Профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздравсоцразвития РФ по специальности «Пластическая хирургия»
- Учредительное собрание Российского общества микрохирургов
- I Российский форум по послевузовскому образованию в области пластической хирургии
- I Международный симпозиум по хирургии лицевого нерва

Основные темы научной программы:

- Пластическая хирургия в:
 - анестезиологии и реаниматологии
 - гинекологии
 - детской хирургии
 - косметологии
 - нейрохирургии
 - общей хирургии
 - онкологии
- оториноларингологии
- офтальмологии
- травматологии и ортопедии
- урологии
- челюстно-лицевой хирургии
- Эстетическая хирургия
- Хирургия лицевого нерва
- Послевузовское образование

Секретариат Конгресса
117420, Москва, а/я 1
телефон (495) 722-64-20
электронная почта mail@plastsur.ru
сайт www.plastsur.ru

Оргкомитет выставки
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон (495) 722-64-20
факс (495) 786-25-57
электронная почта mail@plastsur.ru



Литература

В.С. СУХОРУКОВ

Актуальные вопросы лечения митохондриальных нарушений

1. *Huizing M., Ruitenbeek W., Thinnis F.P. et al.* Deficiency of the voltage-dependent anion channel: a novel cause of mitochondriopathy // *Pediatr. Res.* 1996. Vol. 39. № 5. P. 760–765.
2. *Munnich A., Rustin P., Rötig A. et al.* Clinical aspects of mitochondrial disorders // *J. Inherit. Metab. Dis.* 1992. Vol. 15. № 4. P. 448–455.
3. *Wallace D.C., Lott M.T., Shoffner J.M. et al.* Mitochondrial DNA mutations in epilepsy and neurological disease // *Epilepsia.* 1994. Vol. 35. Suppl. 1. P. S43–S50.
4. *Mierzewska H.* Mitochondrial diseases. Part I – general review. Part II – diagnosis and detailed review // *Neurol. Neurochir. Pol.* 1996. Vol. 30. № 2. P. 265–292.
5. *Uemura O., Goto Y., Iwasa M. et al.* Secondary carnitine palmitoyltransferase deficiency in chronic renal failure and secondary hyperparathyroidism // *Tohoku J. Exp. Med.* 1996. Vol. 178. № 3. P. 307–314.
6. *Molnar M., Neudecker S., Schröder J.M.* Increase of mitochondria in vasa nervorum of cases with mitochondrial myopathy, Kearns-Sayre syndrome, progressive external ophthalmoplegia and MELAS // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1995. Vol. 21. № 5. P. 432–439.
7. *Pfeffer G., Majamaa K., Turnbull D.M. et al.* Treatment for mitochondrial disorders // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. № 4. CD004426.
8. *DiMauro S., Bonilla E.* Mitochondrial Encephalomyopathies // *Myology* / Ed. by A.G. Engel, C. Franzini-Armstrong. McGraw-Hill, 2004. 3rd ed. Vol. 1. P. 1623–1662.
9. *Сухоруков В.С.* К разработке рациональных основ энерготропной терапии // *Рациональная фармакотерапия.* 2007. № 2. С. 40–47.
10. *Passarella S., Atlante A., Valenti D. et al.* The role of mitochondrial transport in energy metabolism // *Mitochondrion.* 2003. Vol. 2. № 5. P. 319–343.
11. *Боулс Р.* Эффективность комбинированной терапии с применением коэнзима Q₁₀, L-карнитина и амитриптилина в лечении синдрома циклической рвоты и сопутствующих функциональных расстройств // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2012. Т. 57. № 4. С. 105–111.
12. *Finsterer J.* Treatment of central nervous system manifestations in mitochondrial disorders // *Eur. J. Neurol.* 2011. Vol. 18. № 1. P. 28–38.
13. *Mancuso M., Orsucci D., Filosto M. et al.* Drugs and mitochondrial diseases: 40 queries and answers // *Expert Opin. Pharmacother.* 2012. Vol. 13. № 4. P. 527–543.
14. *Chaturvedi R.K., Beal M.F.* Mitochondrial approaches for neuroprotection // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008. Vol. 1147. P. 395–412.
15. *Glover E.I., Martin J., Maher A. et al.* A randomized trial of coenzyme Q₁₀ in mitochondrial disorders // *Muscle Nerve.* 2010. Vol. 42. № 5. P. 739–748.
16. *Аронов Д.М., Иоселиани Д.Г., Красницкий В.Б. и др.* Рандомизированное проспективное исследование лекарственного препарата Кудевита (коэнзима Q₁₀) в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью II–III функционального класса // *Consilium Medicum.* 2012. Т. 14. № 1. С. 55–60.
17. *Chinnery P., Majamaa K., Turnbull D. et al.* Treatment for mitochondrial disorders // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. № 1. CD004426.
18. *Николаева Е.А., Леонтьева И.В., Калачанова Е.П. и др.* Задержка физического развития и кардиомиопатия у ребенка с первичным системным дефицитом карнитина // *Трудный пациент.* 2012. Т. 10. № 2–3. С. 32–36.
19. *Borchert A., Wilichowski E., Hanefeld F.* Supplementation with creatine monohydrate in children with mitochondrial encephalomyopathies // *Muscle Nerve.* 1999. Vol. 22. № 9. P. 1299–1300.
20. *Barisic N., Bernert G., Ipsiroglu O. et al.* Effects of oral creatine supplementation in a patient with MELAS phenotype and associated nephropathy // *Neuropediatrics.* 2002. Vol. 33. № 3. P. 157–161.
21. *Komura K., Nakano K., Ishigaki K. et al.* Creatine monohydrate therapy in a Leigh syndrome patient with A8344G mutation // *Pediatr. Int.* 2006. Vol. 48. № 4. P. 409–412.
22. *Tarnopolsky M.A., Roy B.D., McDonald J.R.* A randomized, controlled trial of creatine monohydrate in patients with mitochondrial cytopathies // *Muscle Nerve.* 1997. Vol. 20. № 12. P. 1502–1509.
23. *Tarnopolsky M., Martin J.* Creatine monohydrate increases strength in patients with neuromuscular disease // *Neurology.* 1999. Vol. 52. № 4. P. 854–857.
24. *Klopstock T., Querner V., Schmidt F. et al.* A placebo-controlled crossover trial of creatine in mitochondrial diseases // *Neurology.* 2000. Vol. 55. № 11. P. 1748–1751.
25. *Kornblum C., Schröder R., Müller K. et al.* Creatine has no beneficial effect on skeletal muscle energy metabolism in patients with single mitochondrial DNA deletions: a placebo-controlled, double-blind 31P-MRS crossover study // *Eur. J. Neurol.* 2005. Vol. 12. № 4. P. 300–309.
26. *Mori M., Yamagata T., Goto T. et al.* Dichloroacetate treatment for mitochondrial cytopathy: long-term effects in MELAS // *Brain Dev.* 2004. Vol. 26. № 7. P. 453–458.
27. *Nakano K., Tarashima M., Tachikawa E. et al.* Platelet mitochondrial evaluation during cytochrome c and dichloroacetate treatments of MELAS // *Mitochondrion.* 2005. Vol. 5. № 6. P. 426–433.
28. *Stacpoole P.W., Kerr D.S., Barnes C. et al.* Controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of congenital lactic acidosis in children // *Pediatrics.* 2006. Vol. 117. № 5. P. 1519–1531.
29. *Kaufmann P., Engelstad K., Wei Y. et al.* Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial // *Neurology.* 2006. Vol. 66. № 3. P. 324–330.
30. *De Stefano N., Matthews P.M., Ford B. et al.* Short-term dichloroacetate treatment improves indices of cerebral metabolism in patients with mitochondrial disorders // *Neurology.* 1995. Vol. 45. № 6. P. 1193–1198.
31. *Vissing J., Gansted U., Quistorff B.* Exercise intolerance in mitochondrial myopathy is not related to lactic acidosis // *Ann. Neurol.* 2001. Vol. 49. № 5. P. 672–676.
32. *Duncan G.E., Perkins L.A., Theriaque D.W. et al.* Dichloroacetate therapy attenuates the blood lactate response to submaximal exercise in patients with defects in mitochondrial energy metabolism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 4. P. 1733–1738.
33. *DiMauro S., Hirano M., Schon E.A.* Approaches to the treatment of mitochondrial diseases // *Muscle Nerve.* 2006. Vol. 34. № 3. P. 265–283.
34. *Oguro H., Iijima K., Takahashi K. et al.* Successful treatment with succinate in a patient with MELAS // *Intern. Med.* 2004. Vol. 43. № 5. P. 427–431.
35. *Arakawa K., Kudo T., Ikawa M. et al.* Abnormal myocardial energy-production state in mitochondrial cardiomyopathy and acute response to L-arginine infusion. C-11 acetate kinetics revealed by positron emission tomography // *Circ. J.* 2010. Vol. 74. № 12. P. 2702–2711.



Литература

36. *Armstrong J.S.* Mitochondrial medicine: pharmacological targeting of mitochondria in disease // *Br. J. Pharmacol.* 2007. Vol. 151. № 8. P. 1154–1165.
37. *Roostenberg P., Manjeri G.R., Valsecchi F. et al.* Pharmacological targeting of mitochondrial complex I deficiency: the cellular level and beyond // *Mitochondrion.* 2012. Vol. 12. № 1. P. 57–65.
38. *Ungvari Z., Sonntag W.E., de Cabo R. et al.* Mitochondrial protection by resveratrol // *Exerc. Sport. Sci. Rev.* 2011. Vol. 39. № 3. P. 128–132.
39. *Nouws J., Nijtmans L.G., Smeitink J.A. et al.* Assembly factors as a new class of disease genes for mitochondrial complex I deficiency: cause, pathology and treatment options // *Brain.* 2012. Vol. 135. Pt. 1. P. 12–22.
40. *Giorgi C., Agnoletto C., Bononi A. et al.* Mitochondrial calcium homeostasis as potential target for mitochondrial medicine // *Mitochondrion.* 2012. Vol. 12. № 1. P. 77–85.
41. *DiMauro S.* Pathogenesis and treatment of mitochondrial myopathies: recent advances // *Acta Myol.* 2010. Vol. 29. № 2. P. 333–338.
42. *Казанцева Л.З., Юрвева Э.А., Николаева Е.А. и др.* Основные методы лечения детей, страдающих митохондриальными заболеваниями. Методические указания № 99/160 МЗ РФ. М., 2001. 24 с.
43. *Materials of the 5th European Meeting on Mitochondrial Pathology (Italy 2001)* // *Mitochondrion.* 2001. Vol. 1. Suppl. 1.
44. *Orsucci D., Filosto M., Siciliano G. et al.* Electron transfer mediators and other metabolites and cofactors in the treatment of mitochondrial dysfunction // *Nutr. Rev.* 2009. Vol. 67. № 8. P. 427–438.
45. *Rodriguez M.C., McDonald J.R., Mahoney D.J. et al.* Beneficial effects of creatine, CoQ10, and lipoic acid in mitochondrial disorders // *Muscle Nerve.* 2007. Vol. 35. № 2. P. 235–242.
46. *Gardner A., Boles R.G.* Comment on treatment of psychiatric illness in patients with mitochondrial disease // *Psychosomatics.* 2011. Vol. 52. № 5. P. 497–498.

Е.П. КАРПОВА, А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ, Е.Е. ВАГИНА
Особенности терапии риносинусита у детей

1. *Богомильский М.Р., Гаращенко Т.И., Шишмарева Е.В.* Элиминационная терапия в лечении аденоидита у детей с острым синуситом // *Вестник оториноларингологии.* 2004. № 4. С. 46–47.
2. *Карпова Е.П.* Рациональность антибактериальной терапии при синуситах у детей // *Успехи теоретической и клинической медицины.* М., 2003. Вып. 5. С. 253–256.
3. *Богомильский М.Р., Страчунский Л.С.* Антибактериальная терапия синуситов у детей // *Детский доктор.* 2001. № 1. С. 4–5.
4. *Косяков С.Я., Пискунов Г.З., Атанесян А.Г.* Современная диагностика и лечение отитов и риносинуситов согласно международным стандартам. Учебное пособие для врачей. М., 2007. С. 20–33.
5. *Рязанцев С.В., Науменко Н.Н., Захарова Г.П.* Принципы этиопатогенетической терапии острых риносинуситов. Методические рекомендации. СПб., 2005.
6. *Fokkens W., Lund V., Mullol J.; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group.* EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007 // *Rhinology.* 2007. Vol. 45. № 2. P. 97–101.
7. *Lund V.J.* Bacterial sinusitis: etiology and surgical management // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1994. Vol. 13. № 1. Suppl. 1. P. S58–S63.
8. *Пухлик С.М.* Носовой душ. Что это такое? // *Здоров'я України.* 2008. Тематичний номер. Риноларингологія. Конспект лікаря. С. 59.

Е.П. КАРПОВА, Э.Ф. ФЕЙЗУЛЛАЕВ

Эффективность консервативного лечения хронического тонзиллита у детей с использованием антиоксидантов

1. *Лазарев В.Н.* Хронический тонзиллит // *Детская оториноларингология: Руководство для врачей / Под ред. М.Р. Богомильского, В.Р. Чистяковой.* М.: Медицина, 2005. С. 308.
2. *Пальчун В.Т.* Оториноларингология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 682–692.
3. *Крюков А.И., Товмасын А.С., Антонова Н.А. и др.* Роль бактериологического исследования в диагностике хронического тонзиллита // *Вестник оториноларингологии.* 2008. № 3. С. 35–38.
4. *Овчинников А.Ю., Славский А.Н., Фетисов И.С.* Хронический тонзиллит и сопряженные с ним заболевания // *РМЖ.* 1999. Т. 7. № 7.
5. *Фейгина В.М.* Профилактика и лечение тонзиллитов у детей // *Лечащий врач.* 2008. № 2. С. 87.
6. *Крюков А.И., Шостак Н.А., Туровский А.Б. и др.* Анализ эффективности консервативного лечения простой формы хронического тонзиллита // *Вестник оториноларингологии.* 2005. № 3. С. 50–51.
7. *Маккаев Х.М.* Распространенность, особенности клинических проявлений и осложнения хронических заболеваний лимфоидного глоточного кольца у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2002. № 1. С. 28–32.
8. *Butler C.C., Williams R.G.* The etiology, pathophysiology, and management of otitis media with effusion // *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2003. Vol. 5. № 3. P. 205–212.
9. *Fujieda S., Suzuki S., Sunaga H. et al.* Induction of IgA against Haemophilus parainfluenzae antigens in tonsillar mononuclear cells from patients with IgA nephropathy // *Clin. Immunol.* 2000. Vol. 95. № 3. P. 235–243.
10. *Кулакина М.Г., Никулин Л.А., Каюмова Д.А. и др.* Результаты лечения детей с хроническим тонзиллитом // *Материалы VII Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии».* 2008. С. 396–397.
11. *Тихомирова И.А.* Решена ли проблема хронического тонзиллита у детей? // *Медицинский вестник.* 2008. № 2 (429). С. 54.
12. *Bergler W.* Laser Use in the Oral Cavity and Oropharynx // *Laser in Otorhinolaryngology / Ed. by K.V. Huettnerbrink.* Shtuttgart – New York: Thieme, 2005. P. 77–88.
13. *Simark-Mattsson C., Dahlgren U., Roos K.* CD4+CD25+ T lymphocytes in human tonsils suppress the proliferation of CD4+CD25- tonsil cells // *Scand. J. Immunol.* 2002. Vol. 55. № 6. P. 606–611.
14. *Казимирко В.К., Мальцев В.И., Бутылин В.Ю. и др.* Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия. Киев: Морион, 2004. 160 с.
15. *Макимова Т.М.* Лекарственные средства природного происхождения, обладающие антиоксидантной активностью // *Биоантиоксидант: Материалы международного симпозиума.* Тюмень, 1997. С. 85–86.
16. *Цветков Э.А.* Аденонозиллиты и их осложнения у детей. СПб.: Элби, 2003. 83 с.
17. *Усея Л.И., Карпова Е.П., Байкова В.Н.* Роль каталазы при хроническом гнойном верхнечелюстном синусите у детей // *Материалы III Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии».* 2004. С. 545.



Литература

18. *Yılmaz T., Koçan E.G., Besler H.T.* The role of oxidants and antioxidants in chronic tonsillitis and adenoid hypertrophy in children // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2004. Vol. 68. № 8. P. 1053–1058.
19. *Mihara M., Uchiyama M.* Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test // *Anal. Biochem.* 1978. Vol. 86. № 1. P. 271–278.
20. *Андреева Л.И., Кожемякина А.А., Кишкун А.А.* Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // *Лабораторное дело.* 1988. № 11. С. 41–43.
21. *Дрынов Г.И., Иванюшина О.К., Дьянова Ф.Н.* Результаты лечения детей с хроническим тонзиллитом препаратом Тонзилгон Н // *Детский доктор.* 2001. № 1. С. 67–69.
22. *Рязанцев С.В., Захарова Г.П., Дроздов М.В.* Опыт применения препарата Тонзилгон Н // *Новости оториноларингологии и логопатологии.* 2001. № 3. С. 116–118.
23. *Смирнова Г.И.* Опыт применения Синупрета и Тонзилгона Н для профилактики и лечения острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей // *Детский доктор.* 2001. № 4. С. 25–29.
24. *Кольман Я., Рем К.Г.* Наглядная биохимия: Пер. с нем. М.: Мир, 2000. 469 с.
25. *Мітін Ю.В., Науменко О.М.* Особливості лікування хворих на хронічний риніт, що зазнали малих доз іонізуючого випромінювання // *Журнал вушних, носових і горлових хвороб.* 2001.
26. *Морозова С.В.* Возможности применения препаратов растительного происхождения при неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваниях глотки // *РМЖ.* 2007. Т. 15. № 7. С. 592–594.
27. *Тутельян В.А., Суханов Б.П., Астриевских А.Н. и др.* Биологически активные добавки в питании человека. Томск, 1999. С. 24–26.
28. *Фитониринг – будущее терапии // Здоров'я України.* 2002. № 10.

А.Н. СЕМЯЧКИНА, Е.А. НИКОЛАЕВА

Применение козьего молока в комплексном лечении детей с моногенным заболеванием соединительной ткани – синдромом Элерса – Данло

1. *Marini J.C.* Osteogenesis imperfecta // *Nelson textbook of pediatrics.* 17th ed. / Ed. by R.E. Behrman, R.M. Kliegman, H.B. Jenson. Philadelphia: Saunders, 2004. P. 2336–2338.
2. *Kuivaniemi H., Tromp G., Procop D.J.* Mutations in fibrillar collagens (types I, II, III, and XI), fibril-associated collagen (type IX), and network-forming collagen (type X) cause a spectrum of diseases of bone, cartilage and blood vessels // *Hum. Mutat.* 1997. Vol. 9. № 4. P. 300–315.
3. *Курникова М.А., Блиникова О.Е., Мутовин Г.Р. и др.* Современные представления о синдроме Элерса – Данлоса // *Медицинская генетика.* 2004. Т. 3. № 1. С. 10–17.
4. *Темин П.А., Казанцева Л.З.* Наследственные нарушения нервно-психического развития детей: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. 432 с.
5. *Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Новиков П.В. и др.* Нарушения процессов клеточной биоэнергетики у детей с моногенными заболеваниями соединительной ткани (синдромы Марфана и Элерса – Данло) и методы их терапевтической коррекции // *Медицинская генетика.* 2002. № 4. С. 186–190.

А.И. КРАПИВКИН

Опыт применения иммуноглобулинов для внутривенного использования у детей с резистентными к противосудорожным препаратам формами эпилепсии и эпилептическими синдромами

1. *Dam S.* A practical approach to epilepsy. New York: Pergamon Press Inc., 1991. 176 p.
2. *Johannessen S., Gram L., Sillanpaa M. et al.* Intractable epilepsy. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing Ltd., 1995. 267 p.
3. *Диагностика и лечение эпилепсий у детей / Под ред. П.А. Темина, М.Ю. Никаноровой.* Можайск: Терра, 1997. 656 с.
4. *Eibl M., Wedgwood R.* Intravenous immunoglobulin: a review // *Intravenous immunoglobulin research and therapy / Ed. by M.D. Kazatchkine, A. Morell.* London: The Parthenon Publishing Group, 1996. P. 659–676.
5. *Imbach P., Barandun S., d'Apuzzo V. et al.* High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood // *Lancet.* 1981. Vol. 1. № 8232. P. 1228–1231.
6. *Péchadre J.C., Sauvezie B., Osier C. et al.* The treatment of epileptic encephalopathies with gamma globulin in children // *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.* 1977. Vol. 7. № 4. P. 443–447.
7. *Bedini R., de Feo M.R., Orano A. et al.* Effects of gamma-globulin therapy in severely epileptic children // *Epilepsia.* 1985. Vol. 26. № 1. P. 98–102.
8. *Ariizumi M., Baba K., Hibio S. et al.* Immunoglobulin therapy in the West syndrome // *Brain Dev.* 1987. Vol. 9. № 4. P. 422–425.
9. *Schwartz S.A., Gordon K.E., Johnston M.V. et al.* Use of intravenous immune globulin in the treatment of seizure disorders // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989. Vol. 84. № 4. Pt. 2. P. 603–606.
10. *Etzioni A., Jaffe M., Pollack S. et al.* High dose intravenous gammaglobulin in intractable epilepsy of childhood // *Eur. J. Pediatr.* 1991. Vol. 150. № 9. P. 681–683.
11. *Gross-Tsur V., Shalev R.S., Kazir E. et al.* Intravenous high-dose gammaglobulins for intractable childhood epilepsy // *Acta Neurol. Scand.* 1993. Vol. 88. № 3. P. 204–209.
12. *Kaveri S., Prasad N., Vassilev T. et al.* Modulation of autoimmune responses by intravenous immunoglobulin (IVIg) // *Mult. Scler.* 1997. Vol. 3. № 2. P. 121–128.
13. *Aarli J.A.* Immunological aspects of epilepsy // *Brain Dev.* 1993. Vol. 15. № 1. P. 41–51.
14. *Vezzani A., French J., Bartfai T. et al.* The role of inflammation in epilepsy // *Nat. Rev. Neurol.* 2011. Vol. 7. № 1. P. 31–40.
15. *Mikati M.A., Kurdi R., El-Khoury Z. et al.* Intravenous immunoglobulin therapy in intractable childhood epilepsy: open-label study and review of the literature // *Epilepsy Behav.* 2010. Vol. 17. № 1. P. 90–94.

В.М. СТУДЕНИКИН, С.Ш. ТУРСУНХУЖАЕВА, В.И. ШЕЛКОВСКИЙ, Л.А. ПАК

Ночной энурез в нейропедиатрии: современные подходы к лечению

1. *Kiddoo D.A.* Nocturnal enuresis // *CMAJ.* 2012. Vol. 184. № 8. P. 908–911.
2. *Wooton J., Norfolk S.* Nocturnal enuresis: assessing and treating children and young people // *Community Pract.* 2010. Vol. 83. № 12. P. 37–39.
3. *Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Шелковский В.И. и др.* Современные методы лечения ночного энуреза в детской и общей неврологии // *Лечащий врач.* 2011. № 6. С. 41–45.



Литература

4. *D'Ancona C.A., Lopes M.H., Faleiros-Martins A.C. et al.* Childhood enuresis is a risk factor for bladder dysfunction in adult life? // *Neurourol. Urodyn.* 2012. Vol. 31. № 5. P. 634–636.
5. Энурез: новые достижения в исследовании проблемы // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2011. Спецвыпуск «Болезни нервной системы». С. 50–56.
6. *Nevéus T.* Nocturnal enuresis – theoretic background and practical guidelines // *Pediatr. Nephrol.* 2011. Vol. 26. № 8. P. 1207–1214.
7. *Kaneko K.* Treatment for nocturnal enuresis: the current state in Japan // *Pediatr. Int.* 2012. Vol. 54. № 1. P. 8–13.
8. *O'Flynn N.* Nocturnal enuresis in children and young people: NICE clinical guideline // *Br. J. Gen. Pract.* 2011. Vol. 61. № 586. P. 360–362.
9. *Mathew J.L.* Evidence-based management of nocturnal enuresis: an overview of systematic reviews // *Indian. Pediatr.* 2010. Vol. 47. № 9. P. 777–780.
10. *Robson L.M., Leung A.K.* Urotherapy recommendations for bedwetting // *J. Natl. Med. Assoc.* 2002. Vol. 94. № 7. P. 577–580.
11. *Glazener C.M., Evans J.H.* Simple behavioural and physical interventions for nocturnal enuresis in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. № 2. CD003637.
12. *Glazener C.M., Evans J.H., Peto R.E.* Alarm interventions for nocturnal enuresis in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. № 2. CD002911.
13. *Radmayr C., Schlager A., Studen M. et al.* Prospective randomized trial using laser acupuncture versus desmopressin in the treatment of nocturnal enuresis // *Eur. Urol.* 2001. Vol. 40. № 2. P. 201–205.
14. *Koşar A., Akkuş S., Savaş S. et al.* Effect of ultrasound in the treatment of primary nocturnal enuresis // *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2000. Vol. 34. № 6. P. 361–365.
15. *Egger J., Carter C.H., Soothill J.F. et al.* Effect of diet treatment on enuresis in children with migraine or hyperkinetic behavior // *Clin. Pediatr. (Phila.)*. 1992. Vol. 31. № 5. P. 302–307.
16. *Valenti G., Laera A., Gouraud S. et al.* Low-calcium diet in hypercalciuric enuretic children restores AQP2 excretion and improves clinical symptoms // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2002. Vol. 283. № 5. P. F895–F903.
17. *Студеникин В.М., Горюнова А.В., Грибакин С.Г. и др.* Ночной энурез. Гл. 19 // *Нейродиетология детского возраста (коллективная монография)* / Под ред. В.М. Студеникина. М.: Династия, 2012. С. 265–269.
18. *Fera P., Lelis M.A., Glashan Rde Q. et al.* Desmopressin versus behavioral modifications as initial treatment of primary nocturnal enuresis // *Urol. Nurs.* 2011. Vol. 31. № 5. P. 286–289.
19. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XIII. М.: Эхо, 2012. 980 с.
20. *Montaldo P., Tafuro L., Rea M. et al.* Desmopressin and oxybutynin in monosymptomatic nocturnal enuresis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial and an assessment of predictive factors // *BJU Int.* 2012. [Epub ahead of print].
21. *Al-Waili N.S.* Carbamazepine to treat primary nocturnal enuresis: double-blind study // *Eur. J. Med. Res.* 2000. Vol. 5. № 1. P. 40–44.
22. *Glazener C.M., Evans J.H., Peto R.E.* Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. № 3. CD002117.
23. *Gepertz S., Nevéus T.* Imipramine for therapy resistant enuresis: a retrospective evaluation // *J. Urol.* 2004. Vol. 171. № 6. Pt. 2. P. 2607–2610.
24. *Nevéus T.* Reboxetine in therapy-resistant enuresis: results and pathogenetic implications // *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2006. Vol. 40. № 1. P. 31–34.
25. *Lundmark E., Nevéus T.* Reboxetine in therapy-resistant enuresis: a retrospective evaluation // *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2009. Vol. 43. № 5. P. 365–368.
26. *Al-Waili N.S.* Indomethacin suppository to treat primary nocturnal enuresis: double-blind study // *J. Urol.* 1989. Vol. 142. № 5. P. 1290–1292.
27. *Al-Waili N.S.* Increased urinary nitrite excretion in primary enuresis: effects of indomethacin treatment on urinary and serum osmolality and electrolytes, urinary volumes and nitrite excretion // *BJU Int.* 2002. Vol. 90. № 3. P. 294–301.
28. *Varan B., Saatçi U., Ozen S. et al.* Efficacy of oxybutynin, pseudoephedrine and indomethacin in the treatment of primary nocturnal enuresis // *Turk. J. Pediatr.* 1996. Vol. 38. № 2. P. 155–159.
29. *Sener F., Hasanoğlu E., Söylemezoğlu O.* Desmopressin versus indomethacin treatment in primary nocturnal enuresis and the role of prostaglandins // *Urology.* 1998. Vol. 52. № 5. P. 878–881.
30. *Kogan B.A.* Increased urinary nitrite excretion in primary enuresis: effects of indomethacin treatment on urinary and serum osmolality and electrolytes, urinary volumes and nitrite excretion // *Int. Braz. J. Urol.* 2002. Vol. 28. № 4. P. 385–386.
31. *Glazener C.M., Evans J.H., Peto R.E.* Drugs for nocturnal enuresis in children (other than desmopressin and tricyclics) // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. № 4. CD002238.
32. *Glazener C.M., Evans J.H., Cheuk D.K.* Complementary and miscellaneous interventions for nocturnal enuresis in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. № 2. CD005230.
33. *Huang T., Shu X., Huang Y.S. et al.* Complementary and miscellaneous interventions for nocturnal enuresis in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. № 12. CD005230.
34. *Кузенкова Л.М., Маслова О.И., Тимофеева А.Г. и др.* Ноотропная терапия в лечении энуреза у детей // *Трудный пациент.* 2007. № 10. С. 40–43.
35. *Шелковский В.И., Студеникин В.М., Маслова О.И.* Ночной энурез у детей // *Вопросы современной педиатрии.* 2002. № 1. С. 75–82.
36. *Студеникин В.М.* Терапия первичного ночного энуреза у детей с позиции доказательной медицины (данные литературы) // *Вопросы современной педиатрии.* 2005. № 6. С. 65–69.
37. *Боссон С., Лит Н.* Ночное недержание мочи // *Доказательная медицина. Ежегодный справочник. Ч. 3 «Детские болезни».* М.: Медиасфера, 2003. С. 1120–1131.
38. *Glazener C.M., Evans J.H., Peto R.E.* Complex behavioural and educational interventions for nocturnal enuresis in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. № 1. CD004668.
39. *Glazener C.M., Evans J.H.* Desmopressin for nocturnal enuresis in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000. № 2. CD002112.
40. *Glazener C.M., Evans J.H.* Desmopressin for nocturnal enuresis in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002. № 3. CD002112.
41. *De Guchteneere A., Raes A., Vande Walle C. et al.* Evidence of partial anti-enuretic response related to poor pharmacodynamic effects of desmopressin nasal spray // *J. Urol.* 2009. Vol. 181. № 1. P. 302–309.
42. Desmopressin Acetate (marketed as DDAVP Nasal Spray, DDAVP Rhinal Tube, DDAVP, DDVP, Mimirin, and Stimat Nasal Spray) // *FDA ALERT [12/4/2007].* www.fda.gov.
43. *Gomes T., Juurlink D.N., Moore I. et al.* The impact of federal warnings on publically funded desmopressin utilization among children in Ontario // *J. Pediatr. Urol.* 2012. Vol. 8. № 3. P. 249–253.
44. *Apakama D.C., Bleetman A.* Hyponatraemic convulsion secondary to desmopressin treatment for primary enuresis // *J. Accid. Emerg. Med.* 1999. Vol. 16. № 3. P. 229–230.



Литература

45. *Sarma S., Ward W., O'Brien J. et al.* Severe hyponatraemia associated with desmopressin nasal spray to treat clozapine-induced nocturnal enuresis // *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2005. Vol. 39. № 10. P. 949.
46. *Kelleher H.B., Henderson S.O.* Severe hyponatremia due to desmopressin // *J. Emerg. Med.* 2006. Vol. 30. № 1. P. 45–47.
47. *Vande Walle J., Stockner M., Raes A. et al.* Desmopressin 30 years in clinical use: a safety review // *Curr. Drug Saf.* 2007. Vol. 2. № 3. P. 232–238.
48. *Lottmann H.B., Alova I.* Primary monosymptomatic nocturnal enuresis in children and adolescents // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2007. № 155. P. 8–16.
49. *Robson W.L., Leung A.K., Norgaard J.P.* The comparative safety of oral versus intranasal desmopressin for the treatment of children with nocturnal enuresis // *J. Urol.* 2007. Vol. 178. № 1. P. 24–30.
50. *Lottmann H., Froeling F., Alloussi S. et al.* A randomised comparison of oral desmopressin lyophilisate (MELT) and tablet formulations in children and adolescents with primary nocturnal enuresis // *Int. J. Clin. Pract.* 2007. Vol. 61. № 9. P. 1454–1460.
51. *De Guchtenaere A., van Herzele C., Raes A. et al.* Oral lyophilisate formulation of desmopressin: superior pharmacodynamics compared to tablet due to low food interaction // *J. Urol.* 2011. Vol. 185. № 6. P. 2308–2313.
52. *Juul K.V., Klein B.M., Sandström R. et al.* Gender difference in antidiuretic response to desmopressin // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2011. Vol. 300. № 5. P. F1116–F1122.
53. National Institute for Health and Clinical Excellence. Nocturnal enuresis: the management of bedwetting in children and young people. NICE Clinical Guideline (CG111). London: NICE, 2010. <http://guidance.nice.org.uk/CG111>.
54. *Меновицкова Л.Б., Зоркин С.Н., Николаев С.Н., Коварский С.Л., Гусарова Т.Н., Гусева Н.Б.* Диагностика и лечение первичного энуреза у детей. Часть 1 // *Детская хирургия.* 2011. № 4. С. 43–45.
55. *Меновицкова Л.Б., Зоркин С.Н., Николаев С.Н., Коварский С.Л., Гусарова Т.Н., Гусева Н.Б.* Диагностика и лечение первичного энуреза у детей. Часть 2 // *Детская хирургия.* 2011. № 5. С. 53–55.
7. *Perek-Polnik M., Józwiak S., Jurkiewicz E. et al.* Effective everolimus treatment of inoperable, life-threatening subependymal giant cell astrocytoma and intractable epilepsy in a patient with tuberous sclerosis complex // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2012. Vol. 16. № 1. P. 83–85.
8. *Curatolo P., Napolioni V., Moavero R.* Autism spectrum disorders in tuberous sclerosis: pathogenetic pathways and implications for treatment // *J. Child Neurol.* 2010. Vol. 25. № 7. P. 873–880.
9. *Wong M.* Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition as a potential antiepileptogenic therapy: From tuberous sclerosis to common acquired epilepsies // *Epilepsia.* 2010. Vol. 51. № 1. P. 27–36.
10. *Cao R., Li A., Cho H.Y.* mTOR signaling in epileptogenesis: too much of a good thing? // *J. Neurosci.* 2009. Vol. 29. № 40. P. 12372–12373.
11. *Zeng L.H., Xu L., Guttmann D.H. et al.* Rapamycin prevents epilepsy in a mouse model of tuberous sclerosis complex // *Ann. of Neurol.* 2008. Vol. 63. № 4. P. 444–453.
12. *Ehninger D., Han S., Shilyansky C. et al.* Reversal of learning deficits in a Tsc2^{+/-} mouse model of tuberous sclerosis // *Nat. Med.* 2008. Vol. 14. № 8. P. 843–848.
13. *Muncy J., Butler B., Koenig M.K.* Rapamycin reduces seizure frequency in tuberous sclerosis complex // *J. Child. Neurol.* 2009. Vol. 24. № 4. P. 477.
14. *Davies D.M., de Vries P.J., Johnson S.R. et al.* Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis: a phase 2 trial // *Clin. Cancer Res.* 2011. Vol. 17. № 12. P. 4071–4081.
15. *Wilfong A., Sahin M., Bissler J. et al.* Poster 1.260 // Presented at the 64th Annual Meeting of the AES. USA, Texas, San Antonio, 2010.
16. *Mantignoni G., Amin M.* Angiomyolipoma // *Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs* / Ed. by J. Eble, G. Sauter, J.I. Epstein, I.A. Sesterhenn. France, IARC Press, 2004. P. 65–69.
17. *Bissler J.J., McCormack F.X., Young L.R. et al.* Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. P. 140–151.
18. *Bebin M., Franz D., Sahnoud T. et al.* Everolimus in Subependymal Giant Cell Astrocytomas (SEGA) associated with Tuberous Sclerosis Complex (TSC): Results of EXIST-1, a double-blind placebo-controlled phase III trial // *Eur. J. Cancer.* 2011. Vol. 47. Suppl. 2. P. 4–5.

М.Ю. ДОРОФЕЕВА, Е.Д. БЕЛОУСОВА Возможности патогенетической терапии туберозного склероза

1. *Verdecchia M., Bombardieri R., Curatolo P.* Diagnostic criteria and evolution of patients with tuberous sclerosis complex // *Neurocutaneous syndromes in children* / Ed. by P. Curatolo, D. Riva. France, John Libbey Eurotext Ltd, 2006. P. 81–90.
2. *Crino P.B., Nathanson K.L., Henske E.P.* The tuberous sclerosis complex // *N. Eng. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 13. P. 1345–1356.
3. *Jansen F.E., Braams O., Vincken K.L. et al.* Overlapping neurologic and cognitive phenotypes in patients with TSC1 or TSC2 mutations // *Neurology.* 2008. Vol. 70. P. 908–915.
4. *Napolioni V., Moavero R., Curatolo P.* Recent advances in neurobiology of Tuberous Sclerosis Complex // *Brain Dev.* 2009. Vol. 31. № 2. P. 104–113.
5. *Krueger D.A., Care M.M., Holland K. et al.* Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. P. 1801–1811.
6. *Franz D., Leonard J., Tudor C. et al.* Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex // *Ann. Neurol.* 2006. Vol. 59. № 3. P. 490–498.

И.В. ЛЕОНТЬЕВА Современные представления о лечении хронической сердечной недостаточности у детей

1. *Кушаковский М.С.* Хроническая застойная сердечная недостаточность, идиопатические кардиомиопатии. СПб.: Фолиант, 1997. 318 с.
2. *Тереженко С.Н., Демидова И.В.* Хроническая сердечная недостаточность: диагностика и лечение. Методические рекомендации. М., 2000. 26 с.
3. *Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности: национальные и клинические рекомендации. М.: Всероссийское общество кардиологов, 2009. С. 145–236.*
4. *Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al.* 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College



Литература

- of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation // *Circulation*. 2009. Vol. 119. № 14. P. E391–E479.
5. Диагностика, лечение хронической сердечной недостаточности у детей и подростков. Методические рекомендации // М.: Ассоциация детских кардиологов, 2010. С. 89.
 6. *Towbin J.A., Lowe A.M., Colan S.D. et al.* Incidence, causes and outcomes of dilated cardiomyopathy in children // *JAMA*. 2006. Vol. 296. № 15. P. 1867–1876.
 7. *Hoffman J., Kaplan S.* The incidence of congenital heart disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 39. № 12. P. 1890–1900.
 8. *Kay J.D., Colan S.D., Graham T.P. Jr.* Congestive heart failure in pediatric patients // *Am. Heart J.* 2001. Vol. 142. № 5. P. 923–928.
 9. *Леонтьева И.В.* Лекции по кардиологии детского возраста. М.: Медпрактика-М, 2005. С. 359–386.
 10. *Malcom J., Arnold O., Howlett J.G. et al.* Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference guidelines on heart failure – 2008 update: Best practices for the transition of care of heart failure patients, and the recognition, investigation and treatment of cardiomyopathies // *Can. J. Cardiol.* 2008. Vol. 24. № 1. P. 21–40.
 11. *Elis A., Bental T., Kimchi O. et al.* Intermittent dobutamine treatment in patients with chronic refractory congestive heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1998. Vol. 63. P. 682–685.
 12. *Suominen P.K.* Single-center experience with levosimendan in children undergoing cardiac surgery and in children with decompensated heart failure // *BMC Anesthesiol.* 2011. Vol. 11. P. 18.
 13. *Uretsky B.F., Young J.B., Shahidi F.E. et al.* Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993. Vol. 22. № 4. P. 955–962.
 14. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1987. Vol. 316. № 23. P. 1429–1435.
 15. *Unger T., Gohlke P.* Tissue rennin-angiotensin system in the heart and vasculature: Possible involvement in the cardiovascular actions of converting enzyme inhibitors // *Am. J. Cardiol.* 1990. Vol. 65. № 19. P. 31–101.
 16. *Colucci W.S., Sawyer D.B., Singh K. et al.* Adrenergic overload and apoptosis in heart failure: implications for therapy // *J. Card. Fail.* 2000. Vol. 6. № 2. Suppl. 1. P. 1–7.
 17. *Сторожаков Г.И.* Бета-блокаторы в лечении хронической сердечной недостаточности // *Сердечная недостаточность*. 2001. Т. 2. № 1. С. 27–28.
 18. *Lechat P., Escolano S., Golmard J.L. et al.* Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol study (CIBIS) // *Circulation*. 1997. Vol. 96. № 7. P. 2197–2205.
 19. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol study (CIBIS-II): a randomised trial // *Lancet*. 1999. Vol. 353. № 9146. P. 9–13.
 20. *Metra M., Giubbini R., Nodari S. et al.* Differential effects of β -blockers in patients with heart failure: a prospective, randomized, double-blinded comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol // *Circulation*. 2000. Vol. 102. № 5. P. 546–551.
 21. *Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. et al.* Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. № 22. P. 1651–1658.
 22. *Buchhorn R., Hulpke-Wette M., Ruschewski W. et al.* Beta-receptor downregulation in congenital heart disease: a risk factor for complications after surgical repair? // *Ann. Thorac. Surg.* 2002. Vol. 73. № 2. P. 610–613.
 23. *Foerster S.R., Canter C.E.* Pediatric heart failure therapy with beta-adrenoceptor antagonists // *Pediatr. Drugs*. 2008. Vol. 10. № 2. P. 125–134.
 24. *Zembrack J.S., Munger M., McGregor J. et al.* Beta-receptor Selectivity of Carvedilol and Metoprolol Succinate in Patients with Heart Failure (SELECT trial): a randomized dose-ranging trial // *Pharmacotherapy*. 2009. Vol. 29. № 8. P. 883–890.
 25. *Shaddy R.E., Tani L.Y., Gidding S.S. et al.* Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy with congestive heart failure in children: a multi-institutional experience // *J. Heart Lung Transplant.* 1999. Vol. 18. № 3. P. 269–274.
 26. *Patel A.R., Shaddy R.E.* Role of β -blocker therapy in pediatric heart failure // *Ped. Health*. 2010. Vol. 4. № 1. P. 45–58.
 27. *Poole-Wilson P.A.* Commentary on the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET) // *Am. J. Cardiology*. 2004. Vol. 93. № 9A. P. 40B–42B.
 28. *Bruns L.A., Chrisant M.K., Lamour J.M. et al.* Carvedilol as a therapy in pediatric heart failure: an initial multicenter experience // *J. Pediatr.* 2001. Vol. 138. № 4. P. 505–511.
 29. *Läer S., Mir T.S., Behn F. et al.* Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters // *Am. Heart J.* 2002. Vol. 143. № 5. P. 916–922.
 30. *Azeka E., Franchini Ramires J.A., Valler C. et al.* Delisting of infants and children from the heart transplantation waiting list after carvedilol treatment // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 40. № 11. P. 2034–2038.
 31. *Shaddy R.E., Boucek M.M., Hsu D.T. et al.* Carvedilol for children and adolescents with heart failure // *JAMA*. 2007. Vol. 298. № 10. P. 1171–1179.
 32. *Millane T., Bernard E.J., Jaeggi E. et al.* Role of ischemia and infarction in late right ventricular dysfunction after atrial repair of transposition of the great arteries // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 35. № 6. P. 1661–1668.
 33. *Ishibashi N., Park I.S., Takahashi Y. et al.* Effectiveness of carvedilol for congestive heart failure that developed long after modified Fontan operation // *Pediatr. Cardiol.* 2006. Vol. 27. № 4. P. 473–475.
 34. *Eicken A., Fratz S., Gutfried C. et al.* Hearts late after Fontan have normal mass, normal volume, and reduced systolic function // *J. Am. Coll. Card.* 2003. Vol. 42. № 6. P. 1061–1065.
 35. *Mukai Y., Yoshida T., Nakaiake R. et al.* Five cases of anthracycline-induced cardiomyopathy effectively treated with carvedilol // *Intern. Med.* 2004. Vol. 43. № 11. P. 1087–1088.
 36. *Ishikawa Y., Bach J., Minami R.* Cardioprotection for Duchenne’s muscular dystrophy // *Am. Heart J.* 1999. Vol. 137. № 5. P. 895–902.
 37. *Леонтьева И.В.* Нарушение клеточной энергетики при патологии миокарда. Применение L-карнитина: пособие для врачей. М.: Медпрактика, 2009. 63 с.
 38. *Rizos I.* Three-year survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration // *Am. Heart J.* 2000. Vol. 139. № 2. Pt. 3. P. 120–123.

Для юридических лиц

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7723809029	КПП 772301001	Сч. №	40702810700000000536
Получатель ООО «Медфорум-Альфа»			
Банк получателя ОАО «Промсвязьбанк» Москва		БИК Сч. №	044525555 30101810400000000555

СЧЕТ № 10/П от «__» _____ 2012 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакоterapia. Педиатрия»	шт.	6	200-00	1200-00
Итого:					1200-00
Без налога (НДС):					-
Всего к оплате:					1200-00

НДС не облагается.

Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия
Главный бухгалтер



Handwritten signature

Романенко А.Е.
Макарова О.М.

Для физических лиц

Извещение	Форма №ПД-4
	ООО «Медфорум-Альфа» <small>(наименование получателя платежа)</small>
	7723809029 <small>(ИНН получателя платежа)</small>
	№ 40702810700000000536 <small>(номер счета получателя платежа)</small>
	ОАО «Промсвязьбанк» Москва <small>(наименование банка и банковские реквизиты)</small>
	к/с 30101810400000000555
	БИК 044525555
	Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Педиатрия» (6 номеров) <small>(наименование платежа)</small>
	Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп.
	Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ <small>(ФИО, адрес, телефон)</small> Плательщик (подпись) _____
кассир	
Извещение	Форма №ПД-4
	ООО «Медфорум-Альфа» <small>(наименование получателя платежа)</small>
	7723809029 <small>(ИНН получателя платежа)</small>
	№ 40702810700000000536 <small>(номер счета получателя платежа)</small>
	ОАО «Промсвязьбанк» Москва <small>(наименование банка и банковские реквизиты)</small>
	к/с 30101810400000000555
	БИК 044525555
	Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Педиатрия» (6 номеров) <small>(наименование платежа)</small>
	Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп.
	Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ <small>(ФИО, адрес, телефон)</small> Плательщик (подпись) _____
Кассир	

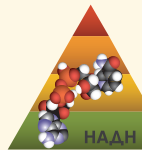
XIV Всероссийский Конгресс диетологов и нутрициологов
с международным участием

Питание и здоровье

В рамках Конгресса состоится VI Всероссийская
научно-практическая конференция детских диетологов

3–5 декабря 2012 года

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



Национальная Ассоциация
Диетологов и Нутрициологов

Тематика Конгресса

- Основы государственной политики Российской Федерации в области здорового питания населения на период до 2020 года
- Формирование здорового образа жизни и здорового питания граждан Российской Федерации
- Совершенствование организации и повышение качества диетологической помощи населению Российской Федерации
- Современные подходы к оптимизации диетического (лечебного и профилактического) питания в учреждениях здравоохранения
- Теоретические и прикладные аспекты изучения алиментарно-зависимой патологии: от науки к практике
- Внедрение новейших медицинских технологий диетического (лечебного и профилактического) питания в практику здравоохранения
- Повышение образовательного уровня врачей и медицинского персонала в области диетологии и нутрициологии
- Проблемные вопросы детской диетологии и нутрициологии
- Развитие инновационных технологий пищевой индустрии
- Международный Альянс национальных ассоциаций производителей диетических/пищевых добавок (International Alliance of Dietary/Food Supplement Associations)
- Европейское общество по педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition)
- Европейская группа по изучению ожирения у детей (European Childhood Obesity Group)

К участию в работе Конгресса приглашены:

- Международный Союз наук о питании (International Union of Nutritional Sciences)
- Европейская Федерация ассоциаций диетологов (European Federation of the Associations of Dietitians)
- Европейская Ассоциация по изучению ожирения (European Association for Study of Obesity)
- Международный институт биологических наук (International Life Sciences Institute)

Регистрационный взнос

составляет 1500 руб. (НДС не облагается).
Информацию об условиях оплаты см. на сайте
www.congress-pitanie.ru

Тезисы

Правила оформления и условия публикации тезисов размещены на сайте www.congress-pitanie.ru.
Оплаченные тезисы должны быть высланы не позднее 31.10.2012 г.

Постерная сессия

Условия участия в постерной сессии и правила оформления постеров см. на сайте
www.congress-pitanie.ru.

Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей продуктов питания, витаминов, биологически активных и пищевых добавок, пищевого сырья, промышленного оборудования и др.

ВХОД НА ВСЕ ЗАСЕДАНИЯ – СВОБОДНЫЙ!

Дополнительная информация

Алексеева Ирина Александровна (научная программа Конгресса): Тел.: +7 (495) 698-5342, e-mail: alexeeva@ion.ru
Соколова Анна Георгиевна (постерная сессия): Тел.: +7 (495) 698-5226, факс: +7 (495) 698-5379, e-mail: sokolova@ion.ru
Карпинская Елена Александровна (тезисы): Тел./факс: +7 (495) 660-6004
Щербинина Ирина Владимировна (регистрационный взнос): Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: dietology@mm-agency.ru
Макарова Татьяна Владимировна (выставка): Тел.: +7 (495) 517-7055, тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: mtv@mm-agency.ru
Свешникова Наринэ Вартановна (бронирование гостиницы): Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: med@mm-agency.ru

www.congress-pitanie.ru

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЭНЕРГОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

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



Регистрационный номер: П/Р-000143/10

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

