

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

50
2013*педагогика № 5*

Тема номера

Роль энерготропных препаратов в лечении нарушений развития ребенка

Возможности энерготропной терапии при психических расстройствах

Клинический случай ребенка раннего возраста с судорожным синдромом, клиническими признаками полисистемного поражения

Клинические исследования

Целесообразность включения Тенотена детского в комплексную терапию детей с синдромом вегетативной дисфункции

Оценка эффективности и безопасности симптоматической терапии заложенности носа у детей при применении назального дозированного спрея оксиметазолина

Анти-IgE-терапия в контроле тяжелой бронхиальной астмы у детей

Эффективность проведения местной иммунопрофилактики острых респираторных инфекций в неинфекционных стационарах для детей раннего возраста





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

III ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ, IV ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР

14 – 16 февраля 2014 года

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

Уважаемые коллеги!

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

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

На церемонии открытия Конгресса – 14 февраля 2014 года в 18:00 – будут подведены итоги:

- **конкурса «Детский врач года»** (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям);
- **конкурса «Детская медицинская сестра года»** (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям);
- **конкурса на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии** (к участию приглашаются все желающие).

На церемонии закрытия Конгресса – 16 февраля 2014 года – будут подведены итоги:

- **конкурса научных работ молодых ученых.**

Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до 5 декабря 2013 г., тезисы для публикации – до 13 декабря 2013 г., заявки на участие в конкурсах «Детский врач года», «Детская медицинская сестра года» – до 16 декабря 2013 г., конкурсные работы на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии – до 25 декабря 2013 г., работы на конкурс научных работ молодых ученых – до 10 января 2014 г., регистрация участников школ – до 19 января 2014 г.

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

Адрес оргкомитета Конгресса: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1, Научный центр здоровья детей, e-mail: orgkomitet@nczd.ru

21-я МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА «ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2014»

14 – 16 февраля 2014 года

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

Параллельно с XVII Конгрессом педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», III Евразийским форумом по редким болезням и IV Форумом детских медицинских сестер пройдет **21-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка – 2014»**, на стендах которой будут представлены более 100 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 30 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 10000 человек.

Основные разделы выставки:

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

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе и выставке можно получить по телефонам: 8 (495) 631-14-12, 681-76-65, e-mail: zmir@sumail.ru



Эффективная
фармакотерапия. 50/2013
Педиатрия. № 5

ISSN 2307-3586

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

Ответственный секретарь
докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия:
докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ
докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА
докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА
член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ
докт. мед. наук, проф. И.М. КОРСУНСКАЯ
докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ
докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН
докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН
докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ
докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА
докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ
докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН
докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления
«Педиатрия»:

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

Редакционный совет направления
«Педиатрия»:

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

© ИД ГК «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34
Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»
А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта
«Педиатрия»
В. ЛОПАТКИНА (medbiz@webmed.ru)

Шеф-редактор О. ПАРПАРА
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер Т. АФОНЬКИН
Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО
Подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии
ООО «Издательство Юлис»
Тираж: 17 500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс
по каталогу «Роспечать» 70271

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

Авторы, присылающие статьи для публикации,
должны быть ознакомлены с инструкциями
для авторов и публичным авторским договором.
Информация размещена на сайте www.eftj.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).

Содержание

Тема номера: роль энерготропных препаратов в лечении нарушений развития ребенка

- А.И. КРАПИВКИН, В.С. СУХОРОУКОВ, И.П. КИРЕЕВА
Возможности энерготропной терапии в комплексном лечении раннего детского аутизма 4
- М.С. КЛЮЧНИКОВ, А.С. САМОЙЛОВ
Энерготропные препараты в терапии когнитивных нарушений при психических расстройствах 12
- Е.С. КЕШИШЯН, М.В. ПРЫТКИНА, В.С. СУХОРОУКОВ, О.Н. ЦЫШКОВА
Сложный диагноз: эпилепсия, задержка психомоторного развития, вторичная карнигиновая недостаточность, митохондриальная патология? Разбор клинического случая 18

Обзор

- Д.А. ТУЛУПОВ, Е.П. КАРПОВА
К вопросу о медикаментозной терапии аллергического ринита у детей 22

Клинические исследования

- Е.П. КАРПОВА, Д.А. ТУЛУПОВ, Е.Е. ВАГИНА
Симптоматическая терапия заложенности носа у детей 28
- С.Э. ЦЫПЛЕНКОВА, Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ, Л.В. СОКОЛОВА, Е.В. СОРОКИНА
Клиническая эффективность анти-IgE-терапии при тяжелой бронхиальной астме у детей 34
- И.П. ОСТРОУХОВА, Т.М. ВАСИЛЬЕВА
Опыт применения Тенотена детского в терапии функциональных кардиопатий 42
- Е.С. КЕШИШЯН, О.М. ЗЕНИНА, М.В. КУШНАРЕВА
Эффективность местной иммунопрофилактики острых респираторных инфекций у детей раннего возраста в общесоматических отделениях 50

Contents

Issue subject: Ergotropic agents in the treatment of childhood developmental disorders

A.I. KRAPIVKIN, V.S. SUKHORUKOV, I.P. KIREYEVA
Opportunities of ergotropic therapy in combination treatment of early childhood autism 4

M.S. KLYUCHNIKOV, A.S. SAMOYLOV
Ergotropic agents in the treatment of cognitive impairment in patients with mental disorders 12

Ye.S. KESHISHYAN, M.V. PRYTKINA, V.S. SUKHORUKOV, O.N. TSYSHKOVA
Difficult diagnosis: epilepsy, psychomotor retardation, secondary carnitine deficiency, or mitochondrial disorder? A case report 18

Review

D.A. TULUPOV, Ye.P. KARPOVA
Regarding a medicated therapy of allergic rhinitis in children 22

Clinical studies

Ye.P. KARPOVA, D.A. TULUPOV, Ye.Ye. VAGINA
Symptomatic therapy of stuffiness in nose in children 28

S.E. TSYPLENKOVA, Yu.L. MIZERNITSKY, L.V. SOKOLOVA, Ye.V. SOROKINA
Clinical efficacy of anti-IgE therapy in severe childhood asthma 34

I.P. OSTROUKHOVA, T.M. VASILYEVA
Tenoten Kid in the treatment of functional cardiopathy 42

Ye.S. KESHISHYAN, O.M. ZENINA, M.V. KUSHNAREVA
Efficacy of local immune prophylaxis of acute respiratory infections in young children stayed at the departments of general somatic treatment 50

Effective Pharmacotherapy. 2013.
Issue 50. Pediatrics. Issue 5

ISSN 2307-3586

Editor-in-chief

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

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

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

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

Scientific editor for Pediatrics

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

Editorial Council

M.R. BOGOMILSKY,

N.A. GEPPE,

Ye.P. KARPOVA,

I.Ya. KON,

A.G. RUMYANTSEV,

O.V. ZAYTSEVA

© Medforum Publishing House

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

V. LOPATKINA

medbiz@webmed.ru

Managing editor

O. PARPARA

o.parpara@webmed.ru

Вступительное слово



*Владимир Сергеевич СУХОРУКОВ,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий Научно-исследовательской
лабораторией общей патологии
Московского НИИ педиатрии
и детской хирургии Минздрава России*

Уважаемые читатели!

Настоящий номер представляет собой подборку достаточно разнообразных статей, посвященных педиатрическим проблемам медикаментозного лечения. Несмотря на многопрофильность, все эти статьи в той или иной степени демонстрируют важность максимально тщательной координации диагностики и лечения. Отличительной чертой современной педиатрии является то, что к настоящему времени накоплено огромное количество знаний о клеточных и молекулярных основах патогенеза детских болезней. Соответственно растут возможности лечебного воздействия на ключевые для того или иного заболевания патологические и/или защитные процессы. Для специфического выбора и наиболее эффективного применения лекарственного препарата врач должен иметь полноценные представления обо всех особенностях патологических нарушений в организме ребенка. Отсюда в разных областях медицины возникают повышенные требования к диагностике, которая должна все больше опираться на высокотехнологичные методы, позволяющие детально охарактеризовать особенности патологии, индивидуальные показатели защитного потенциала организма и чувствительности к лекарственным препаратам, показатели эффективности лечения в динамике.

В качестве примера можно привести включенные в настоящий номер статьи, посвященные патогенетическому значению митохондриальных изменений и роли энерготропных препаратов (в частности, L-карнитина) в лечении различных нарушений развития ребенка. Хочу обратить особое внимание читателей на приведенные в статье А.И. Крапивкина и соавт. факты о важности диагностического обнаружения митохондриальных нарушений у детей с аутизмом – приведенные результаты доказывают, что примерно у трети из них эти нарушения могут играть важную роль в патогенезе расстройств высшей нервной деятельности, что, в свою очередь, диктует необходимость применения именно у них энерготропных препаратов. В этом же контексте логично представлена обзорная статья М.С. Ключникова и А.С. Самойлова об эффективности энерготропной терапии когнитивных нарушений при таких психических расстройствах, как ранний детский аутизм, синдром дефицита внимания и гиперактивности. На основании анализа современных источников литературы подчеркивается целесообразность проведения фундаментальных клинических исследований в области метаболической коррекции психических функций, что может стать важным вкладом в разработку эффективных методов метаболической коррекции при психических расстройствах. Прекрасной иллюстрацией значимости энерготропных препаратов при лечении задержки развития является статья Е.С. Кешишян и соавт., представляющая интереснейший с клинической точки зрения случай заболевания ребенка раннего возраста с судорожным синдромом и множественными системными нарушениями, у которого получен значительный положительный эффект от введения препаратов L-карнитина.

И другие статьи, представленные в этом номере такими известными в педиатрическом мире авторами, как Е.П. Карпова и Ю.Л. Мизерницкий с их научными коллективами, убедительно демонстрируют необходимость тщательного диагностического анализа особенностей патогенеза детских болезней с целью разработки дифференцированных подходов к их лечению. Считаю, что представленные публикации отражают современное положение дел в различных областях педиатрии и будут полезны читателям, интересующимся актуальными вопросами фармакотерапии детских болезней.



Возможности энерготропной терапии в комплексном лечении раннего детского аутизма

А.И. Крапивкин, В.С. Сухоруков, И.П. Киреева

Адрес для переписки: Алексей Игоревич Крапивкин, krapivkin@pedklin.ru

В статье дан анализ результатов цитохимического исследования в группе из 32 детей в возрасте от 3 до 12 лет с клиническими проявлениями раннего детского аутизма, у которых были выявлены гетерогенные признаки нарушений клеточного энергообмена. Полученные данные позволяют предположить, что нарушения энергообмена играют патогенетическую роль в развитии проявлений аутизма у детей. У 46,8% пациентов выявлено повышение активности фермента сукцинатдегидрогеназы (СДГ), что свидетельствует о неспецифическом «напряжении» митохондриальных функций и, наиболее вероятно, объясняется компенсаторными механизмами. Важно отметить, что эффективность энерготропной терапии у таких детей относительно невысока. У 31% пациентов с пониженной активностью СДГ имеет место энергодефицитное состояние. При оценке клинических проявлений заболевания у таких детей после курса комплексной энерготропной терапии было отмечено улучшение поведенческой функции – уменьшение выраженности стереотипных движений на 25%, уменьшение гиперактивности на 12,5%, а также улучшение познавательной функции на 57%, повышение концентрации внимания на 20%, увеличение объема активной речи на 33%. При анализе цитохимических показателей у детей с аутизмом после применения энерготропной терапии отмечается нормализация активности ферментов тканевого энергообмена.

Ключевые слова: ранний детский аутизм, митохондриальная дисфункция, цитохимическое исследование, энерготропная терапия, L-карнитин

Введение

Нарушения психологического развития и поведения широко распространены и часто входят в симптомокомплексы различных, в том числе наследственных, заболеваний детского возраста [1, 2]. Вопросы, связанные с дифференциальной диагностикой и лечением детей с различными неврологическими заболеваниями с нарушениями познавательных функций, решены далеко не полностью. Не определены патогенетические механизмы большинства форм таких нарушений, недостаточно применяются соответствующие диагностические маркеры. Нарушения нервно-психического развития, в значительной степени обуславливая инвалидизацию детей, представляют актуальную проблему педиатрии, которая, в свою очередь, имеет не только медицинское, но и огромное медико-социальное значение [3]. Одним из наиболее сложных заболеваний как в диагностике, так и в коррекции является ранний детский аутизм. К собственно детскому аутизму относятся аутистическое расстройство, инфантильный аутизм, инфантильный психоз, синдром Каннера. Первые



описания этого расстройства принадлежат Генри Модсли (Henry Maudsley, 1867). В 1943 г. Лео Каннер (Leo Kanner) в труде «Аутистические расстройства аффективно-общения» дал четкое описание этого синдрома, назвав его «инфантильным аутизмом» [4].

Этиология и патогенез возникновения раннего детского аутизма в настоящее время неизвестны. Однако существует ряд клинических и экспериментально подтвержденных гипотез, согласно которым в основе этиопатогенеза этого расстройства лежат слабость инстинктов и аффективной сферы; информационная блокада, связанная с расстройствами восприятия; нарушение переработки слуховых впечатлений, ведущее к блокаде контактов; нарушение активизирующего влияния ретикулярной формации ствола мозга; нарушение функционирования лобно-лимбического комплекса, ведущее к расстройству мотивации и планирования поведения; нарушение обмена серотонина и функционирования серотонинергических систем мозга; нарушение парного функционирования полушарий головного мозга. Наряду с этим выделяют психологические и психоаналитические причины возникновения аутизма. Существенную роль играют генетические факторы – в семьях, страдающих аутизмом, данное заболевание встречается чаще, чем среди населения в целом. Аутизм в какой-то мере связан с органическими поражениями головного мозга (часто в анамнезе присутствуют сведения об осложнениях в период внутриутробного развития и при родах), в 2% случаев отмечается корреляция с эпилепсией (по некоторым данным, в популяции детей с эпилепсией аутизм встречается в 3,5%). У некоторых больных выявлены диффузные неврологические аномалии – «мягкие признаки». Специфические изменения на электроэнцефалограмме отсутствуют. Распространенность детского аутизма составляет 4–5 случаев на 10 000 детей. Преобладают первородные мальчики (в 3–5 раз чаще, чем де-

вочки). Но у девочек аутизм имеет более тяжелое течение, при этом, как правило, имеется семейный анамнез когнитивных нарушений. Первоначально описанные Л. Каннером [5] основные признаки аутизма используются до настоящего времени. Начало аутистических расстройств наблюдается чаще всего в возрасте до 2,5–3 лет, иногда после периода нормального развития в раннем детстве. Обычно это красивые дети с как будто прорисованным карандашом задумчивым, сонным, отрешенным лицом – «лицо принца».

Первоначально Л. Каннер полагал, что умственные способности у детей с аутизмом нормальны. Однако около 40% детей с аутизмом имеют IQ ниже 55 усл. ед. (тяжелая умственная отсталость); 30% – от 50 до 70 усл. ед. (легкая отсталость) и около 30% имеют показатели выше 70 усл. ед. У некоторых детей обнаруживаются способности к определенной сфере деятельности – «осколки функций», несмотря на снижение других интеллектуальных функций [5].

Основными критериями постановки диагноза являются:

- невозможность установить полноценные отношения с людьми с начала жизни;
- крайняя отгороженность от внешнего мира с игнорированием средовых раздражителей до тех пор, пока они не становятся болезненными;
- недостаточность коммуникативного использования речи;
- отсутствие или недостаточность зрительного контакта;
- страх изменений в окружающей обстановке («феномен тождества» по Л. Каннеру);
- непосредственные и отставленные эхолалии («граммофонная попугайная речь»), задержка развития «Я»; стереотипные игры с неигровыми предметами;
- клиническое проявление симптоматики не позднее 2–3 лет.

При использовании этих критериев важно учитывать, что неспособность к установлению контакта с другими людьми создает условия для социальной депривации, веду-

щей к симптомам вторичных задержек развития и компенсаторных образований.

Динамика стержневых для детского аутизма расстройств имеет ряд закономерностей. В отличие от шизофрении, они характеризуются малой процессуальной прогрессивностью и имеют тенденцию к разной степени положительной динамике. Однако прогноз детского аутизма сохраняется в любом возрасте. У пациентов младшего возраста (до 5 лет) прогноз зависит от тяжести собственно аутистических проявлений, наличия или отсутствия органических поражений, темпа развития интеллекта и речи, времени начала лечения. У 10–20% может наблюдаться улучшение состояния в возрасте 4–6 лет; 10–20% пациентов могут находиться дома; у 60% отмечается только незначительное улучшение.

Патогенетический эффект лекарственных средств максимален в возрасте до 7–8 лет, после чего медикаменты оказывают симптоматическое действие. Перспективы медикаментозной терапии зависят от сроков начала, регулярности приема, индивидуальности обоснованности и от включенности в общую систему лечебно-реабилитационной работы. Огромная роль отводится психотерапевтической работе с ребенком, родителям. Большинство аутичных детей не в состоянии обучаться в обычной школе и нуждаются в специальном обучении.

В последнее десятилетие в медицине активно развивается так называемое метаболическое направление, формирующее представление о роли митохондриальных нарушений (тканевой гипоксии) в развитии и течении самых разнообразных патологических процессов [6]. В то же время нарастающее число научных работ и эмпирически выявляемая эффективность энерготропной терапии в отношении оптимизации функционирования нервной системы свидетельствуют о том, что большую роль в развитии вышеуказанных патогенетических механизмов играют нарушения энергообмена [5, 7].

медиа



Результаты популяционного исследования R.H. Naas выявили у 7,2% пациентов с аутизмом митохондриальные нарушения [8]. Однако авторы другого популяционного исследования, проведенного Американской медицинской ассоциацией (American Medical Association, AMA), предполагают наличие митохондриальной дисфункции у 80% детей с ранним детским аутизмом [9]. Такая вариативность данных литературы может объясняться разными критериями выявления митохондриальных нарушений. В этой связи

особое внимание следует уделить разработке новых клинических и лабораторных диагностических подходов к определению нарушений тканевого энергообмена при синдроме раннего детского аутизма. Результаты таких исследований могут обосновывать новые способы лечения при данном состоянии [10, 11]. Основной целью настоящего исследования явилось изучение патологических процессов, связанных с митохондриальной дисфункцией, при различных проявлениях раннего детского аутизма.

Материалы и методы исследования

На базе клинических подразделений ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России было проведено исследование по изучению клинических проявлений раннего детского аутизма с точки зрения их патогенеза, характера нарушений тканевого энергетического метаболизма для обоснования целесообразности энерготропной терапии и оценки ее эффективности. Группу детей с ранним детским аутизмом составили 32 ребенка в возрасте от 3 до 12 лет (средний возраст – $7,52 \pm 0,52$ года), имевших клинические признаки специфического нарушения развития (расстройства речи и моторики, стереотипность деятельности и поведения), что привело к нарушениям социального взаимодействия. Детям, включенным в исследование, проводилось комплексное клиническое психоневрологическое обследование, исследование уровня активности митохондриальных ферментов и лактатдегидрогеназы исходно и после курса терапии. Дети с ранним детским аутизмом получили курс комбинированной энерготропной терапии продолжительностью 5 месяцев (схема курса: прием 2 месяца – перерыв 1 месяц – повторный прием 2 месяца), включавший прием препаратов левокарнитина в дозе в среднем 500–600 мг/сут, в сочетании с коферментом Q₁₀ в дозе 90–120 мг/сут, раствором ацетиламиноянтарной кислоты 250 мг/сут. В терапии использовался лекарственный препарат Элькар® – раствор L-карнитина для приема внутрь, который относится к фармакологической группе «метаболическое средство» и выпускается отечественной компанией «ПИК-ФАРМА» во флаконах по 25, 50 и 100 мл. Препарат давался с учетом суточной биоритмической активности в первой половине дня. Нами обследованы 27 мальчиков (84,4%) и 7 девочек (15,6%)*. При проведении исследования неврологического статуса данных

Основные симптомы и признаки детского аутизма

Аутистическое одиночество

Неспособность устанавливать теплые эмоциональные взаимоотношения с людьми. Такие дети не отвечают улыбкой на ласки и проявления любви родителей. Им не нравится, когда их берут на руки или обнимают. На родителей они реагируют не больше, чем на других людей. Одинаково ведут себя с людьми и неодушевленными предметами. Практически не проявляют тревогу при разлуке с близкими и в незнакомой обстановке. Типично отсутствие глазного контакта. Речь часто развивается с задержкой или не возникает вообще. Иногда речь нормально развивается до двухлетнего возраста, а затем частично исчезает. Аутичные дети мало используют категории «значения» в памяти и мышлении. Некоторые из них производят шум (щелчки, звуки, хрипы, бессмысленные слоги) в стереотипной манере при отсутствии желания общения. Речь обычно построена по типу немедленных или задержанных эхололий или в виде стереотипных фраз вне контекста, с неправильным использованием местоимений. Даже к 5–6 годам большинство детей называют себя во втором или третьем лице или по имени, не используя «я». Отмечается «навязчивое желание однообразия», стереотипное и ритуальное поведение, настаивание на сохранении всего в неизменном виде и сопротивление переменам. Дети предпочитают есть одну и ту же пищу, носить одну и ту же одежду, играть в повторяющиеся игры. Деятельность и игра аутичных детей характеризуются ригидностью, повторяемостью и монотонностью. Типичны также причудливое поведение и манерность (например, ребенок постоянно кружится или раскачивается, тербит свои пальцы или хлопает в ладоши).

Отклонения в игре

Игры у детей с аутизмом чаще стереотипны, нефункциональны и несоциальны. Преобладает нетипичное манипулирование игрушками, отсутствуют воображение и символические черты. Отмечено пристрастие к играм с неструктурированным материалом – песком, водой.

Атипичные сенсорные реакции

Аутичные дети отвечают на сенсорные стимулы (на звуки, боль) либо чрезвычайно сильно, либо слишком слабо. Они избирательно игнорируют обращенную к ним речь, проявляя интерес к неречевым, чаще механическим, звукам. Болевой порог чаще понижен, или отмечается атипичная реакция на боль.

Другие проявления аутизма

При детском аутизме могут наблюдаться и другие признаки. Внезапные вспышки гнева, или раздражения, или страха, не вызванные какими-либо очевидными причинами. Иногда такие дети либо гиперактивны, либо растерянны. Характерно поведение с самоповреждением – удары головой, «кусание», «царапание», вырывание волос. Иногда отмечаются нарушения сна, энурез, энкопрез, проблемы с питанием.



за патологию нервной системы не выявлено. При проведении электроэнцефалографического обследования не зарегистрировано ни «замедление» основной активности, ни типичная эпилептическая активность.

В рамках исследования проводилось анкетирование родителей детей, имеющих клинические проявления раннего детского аутизма, исходно и после курса энерготропной терапии, а также психологическое тестирование и определение цитохимической активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови. Психологическое тестирование включало проведение 4 тестов, оценивающих концентрацию и активность внимания ребенка, исследование слуховой вербальной кратковременной и долговременной памяти; образной (зрительной) памяти, утомляемости. Использованы следующие методы: анализ когнитивных функций путем исследования памяти, внимания с помощью методики «10 слов» (А.Р. Лурия, 2000); корректурной пробы (по Д. Векслеру, 1971); методики «10 слов» на зрительные стимулы и др. Оценка приведенных тестов проводилась в баллах.

Цитохимическое выявление активности митохондриальных ферментов – сукцинатдегидрогеназы (СДГ), альфа-глицерофосфатдегидрогеназы (альфа-ГФДГ), глутаматдегидрогеназы (ГДГ), а также цитозольного фермента – лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в лейкоцитах цельной крови проводилось по методу Р.П. Нарцисова (1986). Оценка результатов проведена визуальной морфометрией с помощью светооптического микроскопа (увеличение 15 × 70 под водной иммерсией или 10 × 90, 15 × 90 под масляной иммерсией). Активность ферментов при визуальной морфометрии выражена в условных единицах, соответствующих среднему числу гранул формазана, приходящихся на одну клетку. Исследована активность следующих ферментов:

Таблица. Показатели активности ферментов тканевого энергообмена у детей с ранним детским аутизмом до и после курса энерготропной терапии

Фермент	Уровень активности фермента, усл. ед. (M ± σ)		
	До терапии	После терапии	Группа контроля
СДГ	21,22 ± 1,93	19,92 ± 1,15	20,6 ± 0,83
Альфа-ГФДГ	9,74 ± 0,66	10,51 ± 1,16	12,5 ± 0,56
ГДГ	8,68 ± 0,98	8,92 ± 1,04	12,4 ± 0,83
ЛДГ	18,42 ± 1,83	20,49 ± 1,7	13,5 ± 1,14

Здесь и в рис. 2 и 3: СДГ – сукцинатдегидрогеназа, альфа-ГФДГ – альфа-глицерофосфатдегидрогеназа, ГДГ – глутаматдегидрогеназа, ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

- СДГ – основной энергетический фермент, катализирует окисление янтарной кислоты, позволяет с высокой степенью достоверности судить о функциональной активности всего митохондриального аппарата. Локализуется на внутренней мембране митохондрий;
- альфа-ГФДГ – фермент, отражающий работу глицерофосфатного челночного механизма по транспорту электрон-эквивалентов из цитоплазмы в митохондрии, а также обмен фосфолипидов;
- ЛДГ – фермент, катализирующий обратимое восстановление пировиноградной кислоты до молочной в процессе гликолиза. В организме представлен 5 изоферментами;
- ГДГ – фермент класса оксидоредуктаз, катализирующий взаимопревращения L-глутаминовой и 2-оксоглутаровой кислот.

Поскольку разнонаправленные изменения активности ферментов могут нивелировать их средние показатели, дети из каждой группы были разделены на две подгруппы: «А» – дети с более высоким значением активности СДГ и «Б» – дети с относительно более низким значением активности СДГ. Мы считаем такое деление целесообразным в случаях обследования детей без грубых «первичных митохондриальных» нарушений, так как оно, по нашему мнению, отражает два варианта (стадии) дизэнергетического состояния: относительное повышение активности указанного фермента свидетельствует

о компенсированной реакции точного энергообмена на тот или иной патологический процесс, а снижение – об относительно декомпенсированной реакции.

Выбор ферментного статуса лейкоцитов, как индикатора воздействия, основывается на многих клинико-экспериментальных исследованиях, в которых убедительно доказано, что лейкоциты – это клетки, выполняющие не только специальные функции иммунной защиты, но и являющиеся элементами единой информационной системы, точно отражающей состояние организма и процесс его развития. Кроме того, лейкоциты, будучи мигрирующими клетками, способны отражать изменения во всех клеточных популяциях организма [6].

Тестирование у всех детей исходно и после курса терапии проводилось в одно и то же время, в первой половине дня.

Результаты исследования

Проведенное биохимическое исследование крови выявило признаки митохондриальной дисфункции и тканевой гипоксии у детей с различными проявлениями аутизма. В результате проведенных цитохимических исследований у 28 детей с аутизмом (87,5%) были выявлены признаки полисистемной митохондриальной дисфункции. Из них у 12 (37,5%) пациентов установлено наличие отклонений от нормативных показателей по двум ферментам, у 13 (40,6%) – по трем ферментам и у 3 (9%) – по всем четырем фер-

неднатура

* Здесь и далее проценты даны условно в связи с относительно небольшим числом обследованных.

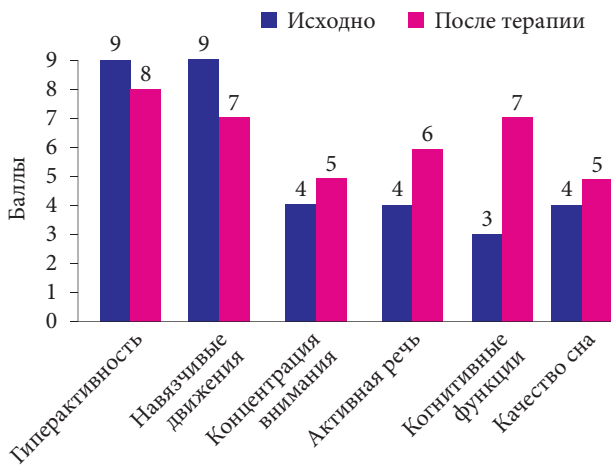


Рис. 1. Клиническая эффективность курса энерготропной терапии у детей с ранним детским аутизмом

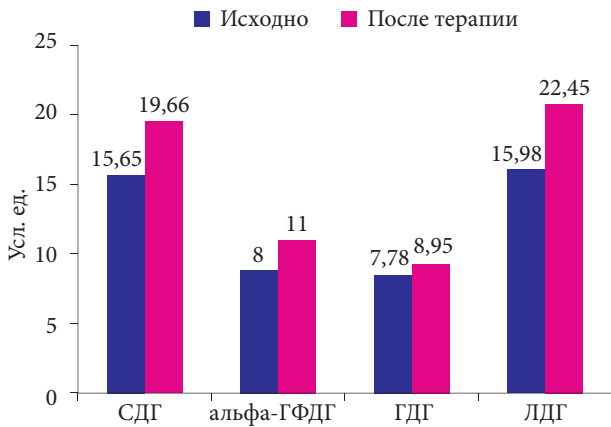


Рис. 2. Показатели активности ферментов тканевого энергообмена до и после курса энерготропной терапии у детей с ранним детским аутизмом с исходно низкими показателями активности СДГ

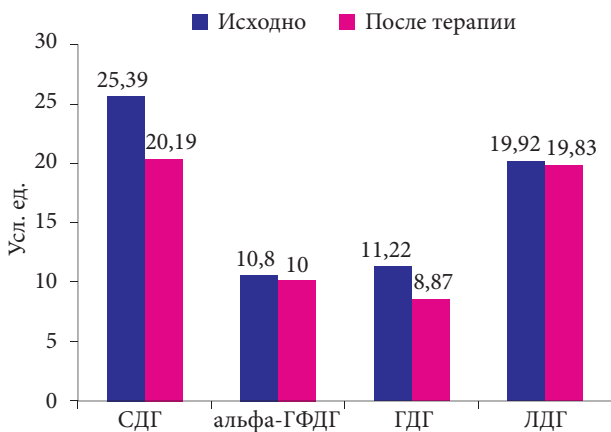


Рис. 3. Показатели активности ферментов тканевого энергообмена до и после курса энерготропной терапии у детей с ранним детским аутизмом с исходно повышенными показателями активности СДГ

ментам. В данной группе признаки тканевой гипоксии проявлялись снижением уровня активности альфа-ГФДГ у 18 (56%), активности ГДГ – у 19 (59%), повышения активности ЛДГ – у 21 (66%) обследованного ребенка. В то же время уровень активности СДГ у 9 (28%) детей был ниже, а у 13 (40,6%) превышал показатели контрольной группы. Результаты исследования показателей активности ферментов представлены в таблице. При этом средние показатели активности ГДГ были статистически достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, но по остальным ферментам средние показатели достоверно не различались. В связи с вышеприведенными результатами оценки цитохимических показателей, имеющих разнонаправленные изменения, не учитываемые при изучении средних значений, в исследовании данные параметры были отдельно оценены у детей с относительно сниженными и повышенными показателями активности СДГ. Такой подход представляется целесообразным, так как позволяет дифференцированно оценивать детей с признаками компенсаторного напряжения полисистемной митохондриальной активности (группа с повышенными значениями активности СДГ) и детей с вероятными более серьезными нарушениями (декомпенсацией) тканевого энергообмена (группа со снижением активности СДГ). Углубленный анализ цитохимических показателей в группе из 9 детей со сниженным относительно контрольных показателей уровнем СДГ показал: у 7 (77,8%) из обследованных детей выявлено также снижение уровней активности альфа-ГФДГ и ГДГ и только у 2 (22%) отмечено повышение уровня активности ЛДГ. В то же время среди 13 детей с исходно повышенным относительно контрольных показателей уровнем активности СДГ у 6 выявлено только повышение активности СДГ и ЛДГ. Среди данной группы у 5 (38%) пациентов было также установлено повышение активности вышеперечисленных фер-

ментов и сниженное содержание альфа-ГФДГ и ГДГ.

При анализе результатов в группе детей с исходно низкими ($16,24 \pm 0,45$ усл. ед.; контроль – $20,6 \pm 0,83$ усл. ед.) показателями активности СДГ до курса энерготропной терапии отмечается статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение активности митохондриальных ферментов: альфа-ГФДГ – $8,01 \pm 0,58$ усл. ед. (контроль – $12,5 \pm 0,56$ усл. ед.), ГДГ – $7,56 \pm 0,59$ усл. ед. (контроль – $12,4 \pm 0,83$ усл. ед.). Уровень активности ЛДГ в данной группе превышал контрольные показатели и составлял $17,43 \pm 1,63$ усл. ед. при нормальных величинах $13,5 \pm 1,14$ усл. ед.

По результатам проведенного анализа, в группе детей с исходно повышенными показателями активности СДГ ($24,94 \pm 0,58$ усл. ед.; контроль – $20,6 \pm 0,83$ усл. ед.) до курса энерготропной терапии отмечается статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение активности ЛДГ – $20,32 \pm 0,97$ усл. ед. (контроль – $13,5 \pm 1,14$ усл. ед.). При этом снижались средние показатели активности альфа-ГФДГ – $10,67 \pm 0,56$ усл. ед. (контроль – $12,5 \pm 0,56$ усл. ед.) и ГДГ – $11,09 \pm 0,82$ усл. ед. (контроль – $12,4 \pm 0,83$ усл. ед.).

Таким образом, при проведении цитохимического исследования у детей с клиническими проявлениями раннего детского аутизма были выявлены различные митохондриальные нарушения. Полученные данные позволяют предположить патогенетическую роль нарушений энергообмена в развитии проявлений раннего детского аутизма.

На момент обследования все дети получали препарат рисперидон (производное бензизоксазола, характеризующийся нейролептическим, антипсихотическим действием) в индивидуальных дозировках. На фоне курса энерготропной терапии изменений дозировок и комбинаций психотропного препарата не проводилось.

При оценке клинических проявлений раннего детского аутизма у детей после курса комплексной



энерготропной терапии, как представлено на рис. 1, было отмечено в среднем по группе изменение следующих показателей относительно исходных значений: уменьшение выраженности стереотипных движений на 25%, уменьшение гиперактивности на 12,5%, улучшение познавательных функций на 57%, повышение концентрации внимания на 20%, увеличение на треть объема активной речи.

При анализе цитохимических показателей у детей с аутизмом после применения энерготропной терапии отмечается нормализация активности ферментов СДГ и повышение альфа-ГФДГ и ГДГ. Результаты исследования показателей активности ферментов до и после курса энерготропной терапии представлены в таблице.

При более детальном анализе эффективности комплексной энерготропной терапии по группам в зависимости от исходного уровня СДГ было установлено, что клинически наилучшие результаты получены в группе детей с исходно сниженными значениями активности СДГ, чем в группе с повышенной активностью данного фермента. Как видно из данных рис. 2, у детей с исходно низкими показателями активности СДГ после курса терапии отмечалось повышение активности и достижение нормальных показателей СДГ (исходно $16,24 \pm 0,45$ усл. ед.; после курса терапии $19,66 \pm 0,38$ усл. ед.), альфа-ГФДГ (исходно $8,01 \pm 0,58$ усл. ед.; после курса терапии $11,04 \pm 1,42$ усл. ед.) и ГДГ (исходно $7,56 \pm 0,59$ усл. ед.; после курса терапии $8,96 \pm 0,69$ усл. ед.). После курса энерготропной терапии отмечалась тенденция к повышению активности ЛДГ (исходно $17,43 \pm 1,63$ усл. ед.; после курса терапии $23,11 \pm 2,37$ усл. ед.).

У детей с ранним детским аутизмом с исходно повышенными показателями активности СДГ после курса энерготропной терапии отмечалась общая тенденция к снижению уровня активности ферментов: альфа-ГФДГ – с $10,67 \pm 0,56$ усл. ед. до $10,01 \pm 2,02$ усл. ед.; ГДГ – с $11,09 \pm 0,82$ усл. ед. до $8,88 \pm 2,13$ усл. ед.; ЛДГ –

с $20,32 \pm 0,97$ усл. ед. до $19,88 \pm 2,55$ усл. ед. При исследовании в динамике отмечено достижение нормальных показателей СДГ (исходно $24,94 \pm 0,58$ усл. ед.; после курса терапии $20,19 \pm 2,44$ усл. ед.) (рис. 3).

Обсуждение результатов

При проведении цитохимического исследования у детей с клиническими проявлениями раннего детского аутизма нами выявлены генерогенные признаки нарушений клеточного энергообмена. Полученные данные позволяют предположить патогенетическую роль нарушений энергообмена в развитии проявлений аутизма у детей. У 46,8% пациентов (с повышением активности СДГ) можно говорить о неспецифическом «напряжении» митохондриальных функций, что наиболее вероятно объясняется компенсаторными механизмами. Эффективность энерготропной терапии у таких детей относительно невысока. У 31% пациентов (с пониженной активностью СДГ), очевидно, имеет место энергодефицитное состояние, такие пациенты более чувствительны к энерготропной терапии. Важно отметить, что в этой группе детей с аутизмом характер лабораторных показателей (выраженное снижение активности альфа-ГФДГ и ГДГ, повышение концентрации продуктов перекисного окисления липидов, изменение коэффициента «лактат/пируват») указывает на наличие более серьезной полисистемной митохондриальной дисфункции, возможно, играющей значительную патогенетическую роль в развитии нарушений высшей нервной деятельности. Важным, с нашей точки зрения, является использование в качестве «базового» препарата раствора L-карнитина. Известно, что карнитин принимает непосредственное участие в катаболизме липидов, обеспечивая перенос длинноцепочечных жирных кислот в виде сложных эфиров (ацилкарнитинов) из цитоплазмы через наружную и внутреннюю митохондриальные мембраны в матрикс митохондрий. Внутри митохонд-

рий транспортированные жирные кислоты подвергаются бета-окислению с образованием ацетил-кофермента А (КоА), который служит субстратом для цикла трикарбоновых кислот Кребса и последующего синтеза аденозинтрифосфата (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 стано-

НВ

Элькар® – 30%-ный водный раствор левокарнитина

- ✓ Элькар® (МНН: левокарнитин) – известный отечественный лекарственный препарат на основе L-карнитина.
- ✓ 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 подтверждена пятнадцатилетним опытом практического применения, в том числе у новорожденных и у детей первого года жизни.
- ✓ Большое практическое значение имеет новая лекарственная форма – Элькар® для инъекционного введения.



вится 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 ацилкарнитинов. Таким образом, обоснованное терапевтическое применение препарата L-карнитина – Элькара – получило в нашей работе убедительное подтверждение его эффективности при нарушениях психологического развития у детей. Нет сомнения, что полученные результаты, так же как и расширение спектра доступных энерготропных препаратов, таких, например, как Кудевита (лекарственный препа-

рат коэнзима Q₁₀), являются весомым основанием для дальнейшего развития подобных исследований. В заключение отметим, что комплексная энерготропная терапия раннего детского аутизма способствует улучшению клинической картины заболевания. У пациентов улучшаются поведенческая (отмечается уменьшение выраженности стереотипных движений и гиперактивности) и познавательная функции, повышается концентрация внимания, увеличивается объем активной речи, что в целом способствует повышению качества жизни пациентов с аутизмом и их семей. ✪

Литература

1. Вельтищев Ю.Е., Казанцева Л.З., Юрьева Э.А. и др. Диагностический алгоритм выявления митохондриальных заболеваний среди детей с недифференцированными нарушениями нервно-психического и физического развития. Пособие для врачей. М., 1999.
2. Вельтищев Ю.Е., Темин П.А. Митохондриальные болезни // Наследственные болезни нервной системы. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1998. 496 с.
3. Зелинская Д.И. Детская инвалидность (медико-социальные исследования): автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1998.
4. Ковалев В.В. Психиатрия детского возраста. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1995. 560 с.
5. Gardner A., Boles R.G. Is a "mitochondrial psychiatry" in the future? A review // Curr. Psychiatry Rev. Vol. 1. № 3. P. 255–271.
6. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М.: Медпрактика-М, 2011. 288 с.
7. Gardner A., Boles R.G. Comment on treatment of psychiatric illness in patients with mitochondrial disease // Psychosomatics. 2011. Vol. 52. № 5. P. 497–498.
8. Haas R.H. Autism and mitochondrial disease // Dev. Disabil. Res. Rev. 2010. Vol. 16. № 2. P. 144–153.
9. Oliveira G., Diogo L., Grazina M. et al. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a population-based study // Dev. Med. Child Neurol. 2005. Vol. 47. № 3. P. 185–189.
10. Giulivi C., Zhang Y.F., Omanska-Klusek A. et al. Mitochondrial dysfunction in autism // JAMA. 2010. Vol. 304. № 21. P. 2389–2396.
11. Geier D.A., Kern J.K., Davis G. et al. A prospective double-blind, randomized clinical trial of levocarnitine to treat autism spectrum disorders // Med. Sci. Monit. 2011. Vol. 17. № 6. P. PI15–PI23.

Opportunities of energotropic therapy in combination treatment of early childhood autism

A.I. Krapivkin, V.S. Sukhorukov, I.P. Kireyeva

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

Contact person: Aleksey Igorevich Krapivkin, krapivkin@pedklin.ru

Results of cytochemical study conducted in 32 children aged between 3 and 12, with clinical manifestations of early childhood autism who were found to have heterogenous signs of impaired cellular energy turnover are analyzed. The data obtained allow to assume that disturbances of energy turnover play a pathogenetic role in development of autism in children. Activity of succinate dehydrogenase (SDH) was increased in 46.8% patients evidencing about a non-specific "exertion" of mitochondrial functions that most plausibly was due to compensatory mechanisms. It is worth noting that energotropic therapy in these patients was not highly effective. Energy deficiency was documented in 31% patients with reduced SDH activity. When clinical picture of disease in such children was assessed after applying a course of combination therapy they were found to have improved behavioral function (reduced intensity of stereotyped movements by 25%, reduced hyperactivity by 12.5%) as well as improved cognitive function by 57%, increased attention concentration by 20%, increased active speech level by 33%. Enzyme activity was normalized after using energotropic therapy in children with autism as assessed by cytochemical assays.

Key words: early childhood autism, mitochondrial dysfunction, cytochemical study, energotropic therapy, L-carnitine



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



III Всероссийская конференция с международным участием

16 - 17 декабря
2013 года

НЕЙРОИНФЕКЦИИ

ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ, ПРИОННЫЕ И ВИРУСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Основные направления научной программы:

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

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

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

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

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

ОРГКОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ:

Тел: (499) 740 8079

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

Научно-координационный отдел ФГБУ «НЦН» РАМН

Князева Наталья Михайловна,

Молькова Екатерина Леонидовна

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:

ООО «ДИАЛОГ»

Тел./факс: (495) 631 7383

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

www.expodialog.ru



ФГБУЗ
«Центр лечебной
физкультуры
и спортивной
медицины» ФМБА
России

Энерготропные препараты в терапии когнитивных нарушений при психических расстройствах

М.С. Ключников, А.С. Самойлов

Адрес для переписки: Михаил Сергеевич Ключников, kljuchnikov@me.com

В статье дан обзор литературных источников, в которых изучена роль метаболической коррекции психических нарушений различной этиологии. Показано, что метаболическая терапия энерготропными препаратами (L-карнитин, коэнзим Q₁₀, креатин, витамины группы B) эффективна в терапии когнитивных нарушений при раннем детском аутизме, синдроме дефицита внимания и гиперактивности, умственной отсталости и других формах психических расстройств.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, дети, психические расстройства, энерготропные препараты, L-карнитин, коэнзим Q₁₀, креатин

Психические и психологические расстройства – одна из наиболее распространенных в современном мире групп заболеваний, приводящих к инвалидизации населения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), психическими расстройствами страдают более 450 млн человек по всему миру. В последние десятилетия уровень распространенности психических расстройств неуклонно растет, что в немалой степени обусловлено агрессивностью средовых воздействий [1].

Только за период с 1971 по 1993 г. распространенность психических расстройств в экономически развитых странах увеличилась в 10 раз [2]. По данным Европейского отделения, у каждого четвертого взрослого гражданина Евросоюза в 2012 г. отмечены те или иные проявления психических и психологических нарушений (тревога, депрессия, психозы, расстройства пищевого поведения, состояния, связанные с приемом психоактивных веществ, и др.) [3]. Разработки в области психиатрии, клинической психологии,

нейропсихологии и психотерапии выявили значительную роль когнитивных нарушений в структуре психических и психологических расстройств [4]. Нарушения когнитивных функций в той или иной степени задействованы в структуре патогенеза подавляющего большинства психических заболеваний и психологических нарушений [5–9].

Когнитивные (познавательные) функции – наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним: восприятие, обработка и анализ информации, ее запоминание и хранение, операционное мышление (построение и контроль программ действий) [10].

В основе современного понимания этиологии психических расстройств лежит биопсихосоциальная модель, ключевым понятием которой выступает диада «диатез – стресс», где под диатезом понимается биологическая предрасположенность к определённому болезненному состоянию, а факторы среды (экологи-



ческие, психосоциальные и пр.), актуализирующие эту предрасположенность, выступают в качестве стресс-агента [11].

Исследования биохимических процессов (включая энергообменные), обеспечивающих высшую нервную деятельность в целом и когнитивные процессы в частности, показали, что при выполнении познавательной деятельности потребность головного мозга в аэробном дыхании очень высока. Следовательно, снижение уровня клеточного энергообмена, в том числе за счет нарушения митохондриальных процессов, является неспецифическим фактором, влияющим на развитие изменений в работе головного мозга. Метаболические дисфункции в клетках мозга влекут за собой общее снижение уровня когнитивных процессов, которое наблюдается при большинстве психических расстройств [12].

Препараты, усиливающие интенсивность обмена энергии на клеточном уровне, называются энерготропными и представлены в первую очередь такими веществами, как коэнзим Q₁₀, карнитин (L-карнитин и ацил-L-карнитин), витамины группы В и др. [13]. Отметим: хотя все обозначенные препараты имеют общую функцию – усиление клеточного энергообмена, каждый из них играет особую роль в организме человека.

Роль энерготропных веществ в обеспечении высшей нервной деятельности

L-карнитин

Мозговая ткань человека богата карнитином, его концентрация достаточно высока в гипоталамусе, мозжечке, коре головного мозга.

L-карнитин – витаминоподобное вещество, активно участвующее в метаболических процессах. В организме человека и животных L-карнитин синтезируется в печени и почках, из которых транспортируется в другие ткани и органы. Синтез L-карнитина требует участия аминокислот лизина и метионина, группы ви-

таминов (В, С) и целой группы микроэлементов. При дефиците любого из перечисленных компонентов может развиваться недостаточность L-карнитина, что крайне негативно отражается на метаболизме.

Основная функция L-карнитина в организме человека – транспорт свободных жирных кислот из цитоплазмы в матрикс митохондрий для образования энергии, которая необходима для функционирования всех клеток, тканей и систем организма. Активация свободных жирных кислот происходит на наружной поверхности митохондриальной мембраны, при участии коэнзима А, ионов магния и аденозинтрифосфата (АТФ). Там же находится фермент ацилкоэнзим А-синтетаза, катализирующий реакцию образования L-карнитин-омежжучного соединения ацилкарнитина. Именно L-карнитин обеспечивает поступление в митохондрии активированных свободных жирных кислот, которые используются в системе бета-окисления [14]. Экспериментальные исследования показали, что L-карнитин абсолютно необходим для осуществления нормальной функции митохондрий и его дефицит может вызвать катастрофические последствия для всего организма.

Одним из наиболее изученных и широко применяемых в медицинской практике производных L-карнитина является ацил-L-карнитин (АЛК), который при воздействии фермента карнитинацетилтрансферазы преобразуется в организме в L-карнитин [15].

Коэнзим Q₁₀

Другим важнейшим для метаболизма веществом является коэнзим Q₁₀, или убихинон, – митохондриальный кофермент, участвующий в сопряжении процессов клеточного дыхания и образования АТФ в ходе окислительного фосфорилирования. Важнейшая функция убихинона – именно биоэнергетическая, при этом коэнзим Q₁₀ обладает и антиоксидантными свойствами. Противоокислительная ак-

тивность коэнзима Q₁₀ превосходит таковую всех остальных естественных антиоксидантов. Убихинон – единственный антиоксидант, регенерируемый в организме. Еще одна важная особенность коэнзима Q₁₀ – участие в восстановлении антиоксидантной активности альфа-токоферола (витамина Е). Известно, что наибольшее количество убихинона содержится в тканях с высокими энергетическими затратами или метаболической активностью, таких как сердце, печень, почки, мышцы и нервная ткань [16].

Иными словами, наибольшая концентрация веществ, относимых к энерготропным, то есть усиливающим клеточный энергообмен, отмечается в тканях, органах и системах органов, подверженных самым высоким энергетическим нагрузкам, например, в головном мозге. Соответственно, роль энерготропных веществ (L-карнитина и коэнзима Q₁₀) в обеспечении нормальной функции головного мозга высока. Поскольку головной мозг человека отвечает за высшую нервную деятельность, высокий энергетический ресурс клеток головного мозга необходим для осуществления высших психических функций.

В данном контексте мы предположили, что терапия метаболических нарушений энерготропными препаратами оказывает терапевтическое воздействие на когнитивные функции пациентов, страдающих психическими и психологическими расстройствами.

Энерготропная терапия при раннем детском аутизме

В исследованиях, посвященных нейропсихологическим процессам при раннем детском аутизме, показано, что митохондриальная дисфункция часто коморбидна раннему детскому аутизму, вследствие чего усугубляются такие симптомы заболевания, как когнитивные нарушения, задержка речевого развития, повышенный окислительный стресс и др. [17, 18].

медиа



Авторы выявили изменение энергетического обмена в клетках головного мозга детей, страдающих аутизмом. Полученные данные подтверждают взаимосвязь аутизма и митохондриальной дисфункции, а также доказывают, что у многих пациентов с аутизмом снижены клеточная энергетика и запас энергии митохондрий, что может приводить к когнитивным нарушениям, проблемам с речью и аномальному клеточному энергообмену.

По результатам этих исследований, энерготропные препараты, в первую очередь L-карнитин и коэнзим Q₁₀, высокоэффективны в терапии митохондриальных нарушений при аутизме. Назначение препаратов метаболической коррекции оказывает выраженный терапевтический эффект в отношении когнитивных функций пациентов с ранним детским аутизмом, а также процессов регуляции нервной деятельности у таких детей. Таким образом, терапия митохондриальной дисфункции энерготропными препаратами является важнейшим звеном в тактике ведения пациентов с ранним детским аутизмом.

Энерготропная терапия при синдроме дефицита внимания и гиперактивности

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) является одной из наиболее распространенных форм психических нарушений в детском возрасте. По некоторым данным, его распространенность среди детского населения России достигает 47% [19].

Нейропсихологические механизмы патогенеза СДВГ рассматриваются с позиции нарушения (незрелости) функции лобных долей головного мозга, прежде всего – префронтальной области. Данная функциональная область головного мозга в основном отвечает за управляющую функцию, фактически представляющую собой группу функций головного мозга, которые служат задаче поддержания необходимой последовательности операций, направленных

на достижение поставленной цели [20]. При СДВГ страдают следующие компоненты управляющей функции: поддержание внимания, поведенческое торможение (сдерживание), управление психическими процессами, удержание от отвлекающих факторов, произвольная (сознательная) переключаемость внимания. Специалисты выделяют два основных компонента управляющей функции, имеющих критическое значение при СДВГ, – социальный, в основе которого лежат сложности в саморегуляции и самоконтроле поведения ребенка в обществе, и когнитивный – нарушение динамики психических процессов у детей с СДВГ.

Клинические исследования показывают, что препараты L-карнитина оказывают выраженное терапевтическое действие при лечении СДВГ. По данным M.G. Torrioli и соавт., L-карнитин (в дозировках 20–50 мг/кг в сутки) эффективен при лечении СДВГ у мальчиков с синдромом «ломкой X-хромосомы». У обследованных детей отмечался низкий уровень интеллекта (меньше 50 по шкале IQ) и агрессивное поведение, в том числе внезапные вспышки гнева. Как показало двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в котором участвовало 63 ребенка с данным заболеванием, назначение АЛК стабилизирует их психическое состояние, а также нормализует поведение. У пациентов, получавших препарат, отмечалось

значительное снижение уровня гиперактивности, повышение внимания и улучшение психо-социального поведения [21]. Эти данные свидетельствуют о том, что АЛК представляет безопасную альтернативу ноотропным средствам и психостимуляторам при лечении детей с СДВГ и синдромом «ломкой X-хромосомы».

И.Л. Брин и М.Л. Дунайкин доказали эффективность L-карнитина в комплексной терапии пограничных нервно-психических состояний, в том числе СДВГ. Терапевтические дозировки L-карнитина варьируются в зависимости от возраста детей и составляют от 100 мг/сут (возраст 1–6 месяцев) до 1500 мг/сут (дети старше 10 лет). L-карнитин назначают для приема однократно в первой половине дня либо в два приема – перед завтраком и обедом [22]. Авторы также отметили положительное действие препаратов L-карнитина на различные сферы нервно-психического реагирования, выражающееся в улучшении нейродинамических процессов, их активации, переключаемости, регуляции, устойчивости к физическим, интеллектуальным и эмоциональным нагрузкам. Выраженное положительное действие L-карнитина отмечено при продолжительном лечении, особенно в случаях повышенной истощаемости, психофизических перегрузок и при грубых органических поражениях нервной системы [23]. Сотрудники Московского НИИ педиатрии и дет-

Энерготропные препараты обладают высоким терапевтическим потенциалом в отношении высших психических функций. Сегодня очевидна высокая эффективность энерготропных препаратов – L-карнитина, коэнзима Q₁₀, креатина, витаминов группы В и других – в терапии когнитивных нарушений, вызванных некоторыми формами психических расстройств (например, ранний детский аутизм, СДВГ), болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона и др.



ской хирургии показали, что при проведении лекарственной терапии нарушений познавательных функций и поведения у детей целесообразно, наряду с широко применяемыми в клинической практике ноотропными средствами, использование энерготропных препаратов, модулирующих внутриклеточный гомеостаз и способствующих нормализации функции митохондрий [24].

Энерготропные препараты в терапии умственной отсталости

Одной из наиболее распространенных причин формирования умственной отсталости являются перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) [25].

Исследования, посвященные эффективности энерготропных препаратов в терапии органических нарушений ЦНС, в том числе при перинатальных повреждениях головного мозга, обосновывают роль L-карнитина как препарата системного действия, оказывающего положительное влияние на основные механизмы нервно-психического развития в детском возрасте, а также как одного из ведущих препаратов при коррекции тяжелых органических повреждений ЦНС.

З.П. Андросова отмечает, что назначение L-карнитина детям первого года жизни, перенесшим перинатальные поражения ЦНС, оказывало положительное действие на нейродинамические процессы обследуемых детей, включая процессы активации, переключаемости, регуляции, а также устойчивости ЦНС к различным нагрузкам (физическим, эмоциональным и интеллектуальным). L-карнитин способствовал улучшению регуляторных процессов и общей функциональной активности мозга у этих детей, а также повышению порога судорожной готовности ЦНС [26]. Высокая роль энерготропных препаратов в системе терапии умственной отсталости была показана в комплексном (неврологическом, нейропсихологическом и электроэнцефалографическом)

исследовании нейродинамических и регуляторных процессов у детей, перенесших перинатальные поражения ЦНС [27]. Авторы доказали, что нарушение нейродинамических и регуляторных процессов устойчиво, не зависит от тяжести перинатального неблагополучия и возраста и проявляется в функциональной несостоятельности двигательной, мотивационной, познавательной и вегетативной сфер нервно-психического реагирования, особенно в период повышенных нагрузок и возрастных кризов. Авторы утверждают, что повышение энергетического потенциала мозга (за счет применения энерготропных препаратов) является одной из важнейших задач терапии нарушений развития у детей с последствиями перинатальных поражений нервной системы. По данным исследования, L-карнитин эффективен при коррекции нарушений развития ЦНС, в частности у недоношенных детей и детей с малой массой тела. Высока роль L-карнитина в коррекции последствий гипоксически-ишемических поражений нервной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем и у детей с наследственными нарушениями энергетического обмена, при заболеваниях соединительной ткани, эпилепсии и др. [28].

Энерготропные препараты в терапии нейродегенеративных поражений головного мозга

Нейродегенеративными называют заболевания, в основе которых лежит медленно прогрессирующая гибель нервных клеток в тех или иных областях головного мозга. Наиболее известны болезни Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона и Пика. Распространенность нейродегенеративных заболеваний достаточно высока. Так, по данным С.Н. Иллариошкина, число пациентов с подобными расстройствами превышает 30 млн человек [29].

Современный подход к терапии заболеваний, вызванных дегенерацией нервной ткани, заключается в замедлении темпов гибели

нервных клеток. Благодаря своим нейропротекторным свойствам важнейшим звеном в этом процессе являются энерготропные препараты.

С.А. Росс и I. Shoulson продемонстрировали целесообразность назначения коэнзима Q₁₀ и креатина пациентам с болезнью Гентингтона для активизации метаболической защиты нервных клеток [30].

D. Orsucci и соавт. также отмечают высокие нейропротекторные свойства энерготропных препаратов (коэнзим Q₁₀) и делают вывод о целесообразности применения данных препаратов в терапии таких нейродегенеративных заболеваний, как болезни Гентингтона, Альцгеймера и Паркинсона [31].

С. Singer выявил патогенетическую роль дефицита В₁₂ при некоторых видах хорей, в том числе Гентингтона [32].

По данным многочисленных исследований, АЛК (в дозировках 1,5–3,0 г/сут) эффективно используется для коррекции нарушений физиологических процессов ЦНС и восстановления функций головного мозга, нарушенных в том числе в силу возрастных изменений [33]. Известно, что в возрасте 40–65 лет начинаются процессы изменения высших психических функций, в некоторых случаях приобретающие патологический характер, что происходит в связи с изменением метаболических процессов головного мозга или повреждением его клеток под воздействием естественных гормональных перестроек [34]. В силу возрастных изменений в сосудах головного мозга снижается циркуляция крови, что лежит в основе различных заболеваний ЦНС – ишемии головного мозга, сосудистой деменции, болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных состояний. Снижение потребления кислорода тканями при сохранении уровня энергообмена, которое обеспечивает применение АЛК, уменьшает риск инфаркта головного мозга. Именно поэтому АЛК может по праву считаться важнейшим

недуга



Для нормального выполнения высших психических функций требуется высокий уровень энергообеспечения клеток головного мозга. Поскольку метаболизм нейронов влияет на функционирование ЦНС в целом и когнитивные процессы в частности, возможно осуществление метаболической коррекции психических нарушений при различных заболеваниях.

средством в клинике интенсивной терапии инсультов, а также при лечении последствий черепно-мозговых травм. Данные международных исследований свидетельствуют, что АЛК является одним из важнейших препаратов при лечении заболеваний, вызванных нейродегенеративными процессами и сосудистой мозговой недостаточностью. Исследования нейропротекторных и геропротекторных свойств АЛК при лечении нейродегенеративных заболеваний, вызванных старением, продолжаются. Тематика таких исследований расширяется, появляются новые данные по влиянию АЛК на качество выс-

ших психических функций в пожилом возрасте, а также на общее увеличение продолжительности жизни.

Одним из наиболее распространенных органических, нейродегенеративных, связанных со старением заболеваний является болезнь Альцгеймера (частота встречаемости – 5–10% среди лиц старше 65 лет). Наблюдаемое при болезни Альцгеймера отложение амилоидного белка внутри и вокруг нейронов головного мозга влечет за собой нарушение транзитерной функции нейронов, приводя к значительному снижению основных когнитивных функций. Проведенные клинические исследования показали, что применение АЛК в терапии болезни Альцгеймера улучшает когнитивные функции и позволяет значительно замедлить нарастание дефекта у пациентов с этим заболеванием [35].

Заключение

Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что для нормального выполнения высших психических функций требуется высокий уровень энергообеспечения клеток головного мозга. Поскольку метаболизм нейронов влияет на функционирование ЦНС

в целом и когнитивные процессы в частности, возможно осуществление метаболической коррекции психических нарушений при различных заболеваниях. Сегодня очевидна высокая эффективность энерготропных препаратов – L-карнитина, коэнзима Q₁₀, креатина, витаминов группы В и других – в терапии когнитивных нарушений, вызванных некоторыми формами психических расстройств (например, ранний детский аутизм, СДВГ), болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона и др. Энерготропные препараты обладают высоким терапевтическим потенциалом в отношении высших психических функций. Однако системных, междисциплинарных исследований влияния процессов клеточного энергообмена на психические функции не проводилось. Не разработаны и методы коррекции нарушенных психических функций с помощью метаболических препаратов. В связи с этим представляется целесообразным проведение фундаментальных клинических исследований в области метаболической коррекции психических функций для систематизации и разработки эффективных методов метаболической коррекции при психических расстройствах. *

Литература

1. World Health Organization. Mental health: strengthening our response // www.who.int/mediacentre/factsheets/fs220/en/index.htm
2. Петраков Б.Д., Цыганков Б.Д. Эпидемиология психических расстройств: Руководство для врачей. М.: МЗ МП РФ, 1996.
3. World Health Organization. Facts and figures // www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/facts-and-figures
4. Смулевич А.Б., Андриященко А.В., Бескова Д.А. Психические расстройства в общей медицинской практике // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2009. Т. XVI. № 4. С. 29–31.
5. Кобзова М.П. Когнитивные нарушения и проблема социальной дезадаптации при шизофрении // Психологические исследования. 2012. № 2 (22).
6. Коваль-Зайцев А.А., Зверева Н.В., Горбачевская Н.Л. Комплексное психолого-нейрофизиологическое исследование детей, страдающих эндогенными заболеваниями с расстройствами аутистического спектра // Новые исследования. 2010. № 1. С. 50–62.
7. Simon A.E., Cattapan-Ludewig K., Zmilacher S. et al. Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome // Schizophrenia Bull. 2007. Vol. 33. № 3. P. 761–771.
8. Colenda C.C., Legault C., Rapp S.R. et al. Psychiatric disorders and cognitive dysfunction among older, postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Memory Study // Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2010. Vol. 18. № 2. P. 177–186.
9. Medalia A., Revheim N. Dealing with cognitive dysfunction associated with psychiatric disabilities. New York: New York State Office of Mental Health, 2002.
10. Рубинштейн С.П. Основы общей психологии. СПб.: Питер Ком, 1999.
11. Холмогорова А.Б. Биопсихосоциальная модель как методологическая основа изучения психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 2002. № 3. С. 97–104.
12. Oh H.M., Kim S.H., Kang S.G. et al. The relationship between metabolic syndrome and cognitive function // Korean J. Fam. Med. 2011. Vol. 32. № 6. P. 358–366.



13. Сухоруков В.С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии // Рациональная фармакотерапия. 2007. № 2. С. 40–47.
14. Bremer J. Carnitine – metabolism and functions // *Physiol. Rev.* 1983. Vol. 63. № 4. P. 1420–1480.
15. Копелевич В.М. Витаминоподобные соединения L-карнитин и ацетил-L-карнитин: от биохимических исследований к медицинскому применению // Украинский биохимический журнал. 2005. Т. 77. № 4. С. 25–45.
16. Ключников С.О., Гнетнева Е.С. Убихинон (коэнзим Q10): теория и клиническая практика // Педиатрия. 2008. № 3. С. 103–110.
17. Rossignol D.A., Bradstreet J.J. Evidence of mitochondrial dysfunction in autism and implications for treatment // *Am. J. Biochem. Biotech.* 2008. Vol. 4. № 2. P. 208–217.
18. Frye R.E., Rossignol D.A. Mitochondrial dysfunction can connect the diverse medical symptoms associated with autism spectrum disorders // *Pediatr. Res.* 2011. Vol. 69. № 5. Pt. 2. P. 41R–47R.
19. Заломихина И.Ю. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей // Логопед. 2007. № 3. С. 33–39.
20. Заваденко Н.Н. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: диагностика, патогенез, принципы лечения // Вопросы педиатрической практики. 2012. Т. 7. № 1. С. 54–62.
21. Torrioli M.G., Vernacotola S., Peruzzi L. et al. A double-blind, parallel, multicenter comparison of L-acetylcarnitine with placebo on the attention deficit hyperactivity disorder in fragile X syndrome boys // *Am. J. Med. Genet. A.* 2008. Vol. 146. № 7. P. 803–812.
22. Брин И.Л., Дунайкин М.Л. Способ лечения пограничных нервно-психических расстройств (патент на изобретение № 2321408) // Бюллетень изобретений РФ № 10 от 10.04.2008.
23. Брин И.Л. и др. Нарушения нервно-психического развития // Коррекция метаболических нарушений при различных патологических состояниях у детей (опыт использования препарата Элькар) / под ред. А.Д. Царегородцева, Е.А. Николаевой, В.С. Сухорукова. М., 2006. С. 44–52.
24. Сухоруков В.С., Ключников С.О., Крапивкин А.И. Митохондриальные нарушения у детей с расстройствами психологического развития и поведения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009. № 1. С. 45–52.
25. Психиатрия. Справочник практического врача / под ред. А.Г. Гофмана. М.: МЕДпресс-информ, 2010. С. 360–377.
26. Андросова З.П. Особенности клиники и лечения перинатальной патологии нервной системы у детей первого года жизни: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
27. Сухоруков В.С., Крапивкин А.И. Возможности энерготропной терапии для коррекции нарушений познавательных функций у детей // Практика педиатра. 2009. № 2. С. 49–52.
28. Крапивкин А.И. Коррекция перинатальных поражений нервной системы у детей // Фармацевтический вестник. 2009. № 32.
29. Иллариошкин С.Н. Ранние (додементные) формы когнитивных расстройств // *Consilium medicum.* 2007. Т. 9. № 2. С. 107–111.
30. Ross C.A., Shoulson I. Huntington disease: pathogenesis, biomarkers, and approaches to experimental therapeutics // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009. Vol. 15. Suppl. 3. P. S135–S138.
31. Orsucci D., Mancuso M., Ienco E.C. et al. Targeting mitochondrial dysfunction and neurodegeneration by means of coenzyme Q10 and its analogues // *Curr. Med. Chem.* 2011. Vol. 18. № 26. P. 4053–4064.
32. Singer C. Comprehensive treatment of Huntington disease and other choreic disorders // *Cleve. Clin. J. Med.* 2012. Vol. 79. Suppl. 2. P. S30–S34.
33. Owen L., Sunram-Lea S.I. Metabolic agents that enhance ATP can improve cognitive functioning: a review of the evidence for glucose, oxygen, pyruvate, creatine, and L-carnitine // *Nutrients.* 2011. Vol. 3. № 8. P. 735–755.
34. Handbook of medical neuropsychology: Applications of cognitive neuroscience / Ed. by C.L. Armstrong, L. Morrow. New York: Springer, 2011.
35. Montgomery S.A., Thal L.J., Amrein R. Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2003. Vol. 18. № 2. P. 61–71.

медиа

Energotropic agents in the treatment of cognitive impairment in patients with mental disorders

M.S. Klyuchnikov, A.S. Samoylov

Federal State Budgetary Healthcare Institution 'Center for Physical Therapy and Sport Medicine' of the Federal Medical and Biological Agency of Russia

Contact person: Mikhail Sergeevich Klyuchnikov, kluchnikov@me.com

The authors have reviewed literature data on the role of metabolic agents in the treatment of mental disorders of varied etiology. Efficacy of metabolic energotropic agents (L-carnitine, coenzyme Q₁₀, creatine, B vitamins) was demonstrated in patients with cognitive impairment due to early infantile autism, attention deficit/hyperactivity disorder, mental retardation and other mental disorders.

Key words: cognitive impairment, children, mental disorders, energotropic agents, L-carnitine, coenzyme Q₁₀, creatine



Сложный диагноз: эпилепсия, задержка психомоторного развития, вторичная карнитиновая недостаточность, митохондриальная патология? Разбор клинического случая

Е.С. Кешишян, М.В. Прыткина, В.С. Сухоруков, О.Н. Цышкова

Адрес для переписки: Елена Соломоновна Кешишян, ekeshishian@list.ru

В статье описан клинический случай ребенка раннего возраста с судорожным синдромом, клиническими признаками полисистемного поражения. Проведен подробный дифференциальный диагноз. Получен значительный положительный эффект от введения препарата L-карнитина.

Ключевые слова: митохондриальная патология, карнитиновая недостаточность, карнитин

В неонатальном периоде проявляется более 25% известных нарушений обмена веществ. Диагностика и лечение метаболических болезней представляют собой сложную задачу, особенно у новорожденных и детей раннего возраста. Часть таких детей погибают еще до того, как у врача возникнет подозрение на метаболическое заболевание, у большинства остальных устанавливается неадекватный диагноз. Метаболические болезни чаще всего скрываются под маской нейроинфекций и дистресс-синдромов (неврологического или респираторного). Если проводимое в неонатальном периоде лечение

положительно повлияло на звенья патогенетических процессов, ребенок выходит из катастрофы перинатального периода, но в дальнейшем он не получает адекватную и эффективную терапию, поскольку диагноз так и остается не ясным. Чаще всего таких детей ведут с диагнозом «перинатальная энцефалопатия», «идиопатическая эпилепсия», «умственная отсталость неясного генеза», «детский церебральный паралич» и т.п. Заподозрить наследственные болезни обмена веществ можно на основании подробного изучения семейного анамнеза, анализа течения неонатального периода, выявления признаков полисис-

темности поражения, отсутствия эффекта от лечения при постоянном нарастании патологических симптомов. К основным особенностям семейного анамнеза, клиническим проявлениям и общим неспецифическим лабораторным признакам, указывающим на наследственные нарушения метаболизма, относятся:

- наличие кровного родства с больными метаболическими заболеваниями;
- наличие sibсов с необъяснимыми болезнями (синдром внезапной смерти, летаргия, синдром «хронической усталости»), с останковкой или задержкой физического развития, задержкой умственного развития;
- нарушения мышечного тонуса (гипотония);
- необычный запах тела, выдыхаемого воздуха; необычный цвет мочи;
- необъяснимые длительные приступы тошноты и рвоты;
- внезапные судороги, кома;
- пищевая непереносимость мяса, рыбы, молочных продуктов;
- органомегалия;



- лицевые дизморфии, тугоподвижность суставов;
- частые инфекции и иммунологическая недостаточность;
- тяжелые формы дерматита, алопеция;
- ацидоз с увеличенным анионным интервалом;
- повышение уровня лактата в крови;
- кетонемия, кетонурия;
- гипогликемия или частые колебания уровня глюкозы в крови;
- снижение уровня карнитина в крови и моче;
- снижение уровня азота мочевины в крови;
- непостоянно повышенный уровень триглицеридов и мочевой кислоты в крови;
- умеренная или выраженная гипераммониемия (может выявляться только при нагрузочной пробе с животными белками).

В качестве примера описанных выше сложностей диагностики и лечения таких детей приведем историю болезни пациента Т.

Описание клинического случая

Из анамнеза известно, что ребенок рожден здоровой женщиной от второй беременности, протекавшей без особенностей. Первый ребенок в семье здоров, мальчик 7 лет. Второй ребенок от вторых срочных физиологических родов, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов, массой тела при рождении 3300 г, длиной 53 см. Ранний неонатальный период протекал гладко. Находился на грудном вскармливании. Единственное, что обращало на себя внимание, это прибавки массы тела выше среднего (вес в 6 месяцев – 10 кг), но и первый ребенок в семье имел такие же высокие помесячные прибавки массы тела на первом году жизни.

До 5 месяцев ребенок развивался соответственно возрасту (гулил, улыбался, хорошо держал голову, переворачивался с живота на спину и обратно). Заболевание клинически манифестировало в 6 месяцев, когда на фоне легкого течения острой респираторной вирусной инфекции без гипертермии возник первый судорожный приступ, протекавший в виде инфантиль-

ных спазмов до 10 спазмов в серии. С данными жалобами мать пациента обратилась к педиатру. При обследовании в стационаре значимых изменений в неврологическом статусе не установлено, не выявлено патологических знаков на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), и специфического лечения ребенок не получал. Однако судорожный синдром нарастал, и к 9 месяцам судороги стали включать до 70 спазмов в серии. Тогда же впервые на ЭЭГ выявлена диффузная эпилептиформная активность в виде асинхронных острых волн, спайки с акцентом в затылочной, теменной и височной областях. Пациенту назначена вальпроевая кислота в дозе 50 мг/кг/сут. На фоне противосудорожного лечения состояние ребенка продолжало прогрессивно ухудшаться, появилась сонливость, жажда (стал выпивать до 3 литров воды в сутки), ребенок резко похудел, в 1 год вес составлял 7 кг.

Кроме эпилептических приступов в 11 месяцев на фоне острой респираторной вирусной инфекции впервые возник приступ бронхообструкции, в дальнейшем приступы бронхообструкции повторялись уже без вирусной провокации. При анализе семейного анамнеза выявлена отягощенность по бронхиальной астме у отца, дочери отца и у деда по отцовской линии.

С учетом отсутствия положительной динамики в течении судорог на фоне приема вальпроевой кислоты пациенту впервые проведено определение аминокислот и ацилкарнитинов крови, в результате чего выявлено снижение концентрации свободного карнитина крови до 5,87 мкмоль/л (нормальные величины 15–45 мкмоль/л), назначен L-карнитин в дозе 50 мг/кг/сут (препарат Элькар, раствор 30%). Через несколько дней появилась положительная динамика, ребенок стал вступать в контакт, уменьшилось количество и продолжительность судорог. В повторном анализе крови через месяц лечения L-карнитином концентрация свободного карнитина крови оказалась нормальной – 34,1 мкмоль/л.

Через 3 месяца постоянного приема L-карнитина (препарат Элькар в дозе 50 мг/кг/сут) в возрасте 1 года 6 месяцев судороги купировались, но по-прежнему сохранялась выраженная задержка психомоторного развития, ребенок плохо вступал в контакт. Обращали на себя внимание навязчивые движения головой, снижение интереса к игровой деятельности. По шкале КАТ/КЛАМС (от англ. CAT/CLAMS – The Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale, Клинический адаптивный тест/Клиническая шкала оценки развития речевых и слуховых навыков) развитие ребенка расценено на 4–5 месяцев, коэффициент развития: моторика – 28%, речевое – 22%, познавательное – 22%. Сохранялась диффузная мышечная гипотония при нормальных сухожильных рефлексах и отсутствии патологических рефлексов. Дефицит массы тела III степени. Ребенок продолжал много пить, кожные покровы «землистого» цвета, сухие. При беспокойстве и физической нагрузке появлялась одышка с цианозом носогубного треугольника, частые приступы бронхообструкции, купирующиеся после применения бронхолитиков и ингаляционных глюкокортикостероидов. При лабораторно-инструментальном обследовании выявлено:

- ✓ В общем анализе крови эритроциты $3,56 \times 10^6$ в мкл; Hb 106 г/л – гипохромная анемия легкой степени.
- ✓ По показателю «кислотно-основное состояние (КОС) крови» – тенденция к ацидозу (pH = -7,34; -7,38; BE = - 5,3; -3,8), электролиты (K^+ , Na^+ , Ca^{++}) в норме.
- ✓ В общем анализе мочи: кислая среда (pH = 7,0–7,5), низкий удельный вес (1001–1004 г/л), оксалатурия периодически.
- ✓ В биохимическом исследовании мочи: минимальное повышение pH до 7,4 (норма 5–7), умеренное повышение уровня аммиака – 81 (норма 35–59).
- ✓ В анализе мочи по Зимницкому: объем 1800–2500 мл/сут, плотность 1001–1006 – гипоизостенурия, полиурия.

неддиагностика



- ✓ В биохимическом анализе крови: незначительное повышение активности печеночных ферментов лактатдегидрогеназы – 487 Е/л (норма 225–450 Е/л), аспаратаминотрансферазы – 52 МЕ/л (норма до 34 МЕ/л), значительное снижение уровня Fe^{+} – 2,2 мкмоль/л (нормальные величины 6,6–28,3 мкмоль/л).
 - ✓ При исследовании углеводного обмена однократно выявлена гипогликемия натощак – 2,4 ммоль/л, последующие анализы глюкозы натощак – 3,5 ммоль/л, через 1 час после завтрака – 5,7 ммоль/л, через 2 часа – 5,0 ммоль/л.
 - ✓ При исследовании энергетического обмена выявлено повышение концентрации молочной кислоты в крови натощак и с белковой нагрузкой в 2 раза, пировиноградной кислоты с белковой нагрузкой в 3 раза. Отношение лактата к пирувату повышено: при норме 5–15 равно 30. В результате цитохимического анализа лимфоцитов выявлено умеренное повышение уровня лактатдегидрогеназы, снижение уровня глутаматдегидрогеназы, альфа-глицерофосфатдегидрогеназы.
 - ✓ При проведении инструментальных методов исследования значимых нарушений со стороны сердца не обнаружено.
 - ✓ По данным ультразвукового исследования внутренних органов значимой патологии не выявлено.
 - ✓ На рентгенограммах костей голени выявлен остеопороз, неравномерный рост костей.
 - ✓ На ЭЭГ биоэлектрическая активность головного мозга в пределах вариантов возрастной нормы, судорожных знаков не обнаружено.
 - ✓ По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга данных за очаговые и инфильтративные изменения не получено. Выявлено минимальное расширение ликворных систем с умеренной венотрикуломегалией.
- С учетом эпизода гипогликемии, низких показателей плотности мочи, полидипсии, полиурии у ре-

бенка был заподозрен несахарный диабет. Проведена проба с антидиуретическим гормоном (десмопрессин): осмолярность мочи (1 порция) до введения адиуретина – 222 мОсм/кг, через 3 часа после введения адиуретина 10 мкг/кг – 569 мОсм/кг, через 6 часов – 558 мОсм/кг. Таким образом, положительная проба позволила исключить нефрогенный генез несахарного диабета. При исследовании гормонального профиля выявлено умеренное повышение уровня тиреотропного гормона – 5,6 мкМЕ/л (нормальные величины 0,23–3,4 мкМЕ/л); снижение уровня С-пептида – 0,5 нг/мл (нормальные величины 1,1–4,4 нг/мл). Антитела к тиреоидной пероксидазе, тироксин, трийодтиронин, инсулин, кортизол, адренотропный гормон, альдостерон, остеокальцин, кальцитонин – в норме. Таким образом, отсутствие специфических изменений в гормональном профиле позволило исключить первичную эндокринную патологию.

При исследовании на обменные нарушения: в анализе крови с определением аминокислот, ацилкарнитинов, очень длинноцепочечных жирных кислот и фетановой кислоты, в анализе мочи с определением органических кислот, пуринов и пиримидинов значимых отклонений от нормы не выявлено.

На основании признаков полисистемности поражения, задержки психомоторного и физического развития, мышечной гипотонии, склонности к ацидозу, гипогликемическим состояниям, с учетом изменений энергетического обмена, положительным эффектом на фоне приема L-карнитина, выставлен диагноз «Митохондриальная энцефаломиопатия, вторичная карнитиновая недостаточность. Грубая задержка психомоторного развития. Симптоматическая генерализованная эпилепсия (клинико-лабораторная ремиссия). Симптоматическая полиурия и полидипсия. Бронхиальная астма, атопическая, тяжелое течение. Железодефицитная анемия». Ребенку назначено лечение: L-карнитин (Элькар, раствор 30%)

50 мг/кг постоянно, длительно, ингаляционные глюкокортикостероиды в сочетании с бронхолитиком (сальбутамол + будесонид), снижение дозы вальпроевой кислоты с постепенной отменой, фолиевая кислота, Мальтофер.

Состояние ребенка к 2 годам на фоне проводимой терапии и постоянного приема L-карнитина значительно улучшилось. Отмечалась быстрая прибавка психомоторных навыков и массовых показателей. По шкале КАТ/КЛАМС развитие ребенка расценено на 12–16 месяцев, коэффициент развития: моторика – 66%, речевое – 50%, познавательное – 58%. За 6 месяцев ребенок вырос на 4 см и прибавил 1900 г. Значительно уменьшились проявления полиурии, полидипсии и атопического дерматита.

В контрольных анализах крови уровень свободного карнитина превышал норму – 53 мкмоль/л (нормальные величины 15–45 мкмоль/л). Проведена трехдневная проба с белковой нагрузкой и отменой L-карнитина, уровень карнитина оставался высоким – 46 мкмоль/л. Данный тест позволил скорректировать рекомендации по приему L-карнитина. Препарат назначен в дозе 50 мг/кг/сут с пятнадцатидневными перерывами через каждые 45 дней.

Видя значительную положительную динамику, мать ребенка самостоятельно удлинила перерыв в приеме L-карнитина до 36 дней. В этот период у ребенка развилась острая респираторная вирусная инфекция с гипертермией, на фоне которой появились судороги, перешедшие в судорожный статус и кому. Противосудорожная, симптоматическая и дегидратирующая терапия – без эффекта. На 8-й день комы, по согласованию с матерью ребенка, внутривенно был введен L-карнитин в высокой дозе (200 мг/кг). Через сутки прекратились судороги и ребенок вышел из комы. Возобновлен пероральный прием карнитина в дозе 100 мг/кг/сут в течение 1 месяца. В возрасте 3 лет пациент Т. продолжает постоянный прием L-карнитина 30 мг/кг/сут. Судорог нет.



Отменена противосудорожная терапия. Продолжается положительная динамика развития. По шкале КАТ/КЛАМС развитие ребенка расценено на 18–30 месяцев, коэффициент развития: моторика – 83%, речевое – 50%, познавательное – 67%. Ведущей в клиническом симптомокомплексе является задержка речевого развития. В физическом развитии – умеренная задержка роста (3–10-й перцентиль) при нормальных показателях веса и окружностей тела. Проявлений полиурии и полидипсии, гипогликемии нет, удельный вес мочи в норме. Сохраняются астматические приступы. Показатели карнитина крови в пределах нормы. В динамике при ЭЭГ и МРТ головного мозга изменений не выявлено.

Дифференциальная диагностика

При проведении дифференциальной диагностики мы исключали множество заболеваний на основании динамики клинического наблюдения и лабораторных исследований. Так, с учетом диссоциации между мышечным тонусом и нормальными сухожильными рефлексамися еще в возрасте 1 года была исключена первичная нервно-мышечная патология. Отсутствие очаговых изменений при МРТ головного мозга позволило исключить новообразования головного мозга. Исследования гормонального статуса позволили исключить эндокринные нарушения. Но прежде всего мы думали о болезнях нарушения обмена веществ. Учитывая быструю нормализацию показателей ацилкарнитин

крови на фоне лечения L-карнитином, отсутствие накопления жирных кислот и ацилкарнитиннов, сохраняющиеся нормальные показатели карнитина на фоне отмены препаратов L-карнитина, а также при белковой нагрузке, были исключены системный дефицит транспорта и окисления жирных кислот, первичная карнитиновая недостаточность.

Отсутствие значимых изменений в анализе мочи на органические кислоты, пурины и пиримидины позволило исключить органические ацидурии, первичное нарушение обмена пуринов и пиримидинов.

Нормальные показатели очень длинноцепочечных жирных кислот и фетановой кислоты позволили исключить пероксисомные заболевания.

С учетом кризового течения заболевания, жалоб со стороны матери на плохую переносимость ребенком белковой нагрузки в виде появления раздражительности, лабораторных изменений в виде повышенного выделения аммиака с мочой, предполагались болезни накопления, протекающие с частичным дефектом нарушения цикла мочевины. Однако отрицательный результат анализа мочи на оротовую кислоту и нормальный уровень аммиака крови при белковой нагрузке позволили исключить и данную патологию.

Лабораторией наследственных болезней обмена веществ методом прямого нерадиоактивного секвенирования проведен анализ районов митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты

(ДНК), кодирующих субъединицы: первого комплекса дыхательной цепи (MTND1, ND5-ND6, частично ND 2), 6-й и 8-й субъединицы пятого комплекса дыхательной цепи (MTATP6, MTATP8), областей, кодирующих транспортные рибонуклеиновые кислоты (РНК): tRNA-leu1, tRNA-ile, tRNA-gln, tRNA-met, tRNA-tryp, tRNA-ala, tRNA-asn, tRNA-cyp, tRNA-tyr, tRNA-lys, tRNA-his, tRNA-ser (AGY), tRNA-leu2, tRNA-glu. Получены нарушения в трех из вышеперечисленных локусов и в обеих субъединицах пятого комплекса дыхательной цепи.

Заключение

Мы представили историю болезни ребенка с клинической картиной полисистемного заболевания. Нашей основной целью было обратить внимание врачей-педиатров и неврологов на проблемы ведения детей с клиническими проявлениями в виде некупируемых или даже нарастающих судорог на фоне специфического лечения. Полученный нами положительный эффект от применения препаратов L-карнитина (Элькара) в виде исчезновения всех патологических симптомов, несомненно, указывает на связь состояния ребенка с дефектом энергетического обмена, а хорошие темпы прироста психомоторных навыков на фоне коррекции дефицита карнитина позволяют надеяться на включение адаптационных механизмов и нормализацию метаболизма по мере созревания ребенка и на благоприятный исход заболевания. *

недидиагностика

Difficult diagnosis: epilepsy, psychomotor retardation, secondary carnitine deficiency, or mitochondrial disorder? A case report

Ye.S. Keshishyan, M.V. Prytkina, V.S. Sukhorukov, O.N. Tsyshkova

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

Contact person: Yelena Solomonovna Keshishyan, ekeshishian@list.ru

The authors present a case of seizures and features of polysystemic disease in young child. Differential diagnosis is discussed in details. L-carnitine preparation produced significant improvement of symptoms.

Key words: mitochondrial disorder, secondary carnitine deficiency, carnitine

К вопросу о медикаментозной терапии аллергического ринита у детей

Д.А. Тулупов, Е.П. Карпова

Адрес для переписки: Денис Андреевич Тулупов, tulupovdenis@yandex.ru

В статье-обзоре представлен современный подход к медикаментозной терапии аллергического ринита у детей. На основании данных литературы оценена роль современных интраназальных глюкокортикостероидов в лечении аллергического ринита и коморбидных состояний.

Ключевые слова: аллергический ринит, мометазона фураат

Введение

Аллергический ринит – самое распространенное хроническое заболевание верхнего отдела респираторного тракта как у детей, так и у взрослых. За последние 50 лет число людей, страдающих этим заболеванием, значительно увеличилось. Так, в ряде стран более 50% населения имеют клинические проявления аллергического ринита [1]. Распространенность аллергического ринита в России в зависимости от региона колеблется в пределах 10–40% от всей детской популяции [2]. Согласно последним прогнозам экспертов, если тенденция ежегодного роста аллергического ринита в Европе сохранится, то уже в ближайшие годы на 1 ребенка, не имеющего аллергического ринита, будет приходиться

3 ребенка с аллергическим ринитом [3].

Несмотря на кажущуюся безобидность, аллергический ринит – это серьезное заболевание, значительно снижающее качество жизни людей и значимо повышающее риск развития ряда других респираторных заболеваний. До 40% больных аллергическим ринитом имеют астму [1]. У 25% пациентов с аллергическим ринитом выявляются назальные полипы, что в 4–5 раз выше, чем в общей популяции [4]. Экссудативный средний отит у пациентов с аллергическим ринитом встречается в 16,5% случаев, это приблизительно в 2 раза чаще, чем у пациентов без атопии [5].

Помимо общего отрицательного влияния на качество жизни, аллергический ринит у детей

и подростков ассоциируется с существенным нарушением когнитивных способностей [1]. В одном из зарубежных исследований было показано, что дети, страдающие аллергическим ринитом, пропускают до 1,5 млн школьных часов ежегодно [6].

На сегодняшний день медицина не способна излечить больного от аллергического ринита. Без полного устранения контакта с причинным аллергеном, что чаще всего невозможно, все существующие методы лечения позволяют лишь в той или иной степени контролировать проявление симптомов заболевания и таким образом улучшать качество жизни пациента. В позиционных документах, посвященных проблеме аллергического ринита, выделяются следующие направления в лечении данного заболевания [1, 7, 8]:

- образовательные программы;
- аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ);
- медикаментозная терапия;
- хирургическое лечение.

Основным специалистом, определяющим стратегию лечения пациента с аллергическим ринитом, является врач-аллерголог.



Только врач-аллерголог имеет право проводить аллергопробы, без которых невозможно подтвердить диагноз аллергического заболевания. Только в компетенции врача-аллерголога находится вопрос о проведении АСИТ – метода лечения, в ряде случаев позволяющего достичь длительной толерантности к большинству аллергенов, обеспечив тем самым продолжительную ремиссию. Составление и реализация образовательных программ, направленных на оптимизацию быта пациента с аллергией для достижения минимального контакта с аллергенами и триггерными факторами, чаще всего осуществляется именно врачами-аллергологами.

Однако, несмотря на главенствующую роль аллерголога в лечении пациентов с аллергическим ринитом, очень сложно добиться оптимального результата без участия врачей общей практики и врачей-оториноларингологов. Большинство пациентов с жалобами на симптомы аллергического ринита обращаются в первую очередь к участковому педиатру или терапевту. Учитывая схожесть симптоматики аллергического ринита и риносинусита, часть пациентов вначале обращаются за помощью к оториноларингологу. К сфере ответственности оториноларинголога относится и решение вопроса о лечении оториноларингологических осложнений аллергического ринита и определение показаний к хирургическому лечению. Под хирургическим лечением у пациентов с аллергическим ринитом обычно подразумеваются вмешательства по поводу гипертрофии аденоидных вегетаций (чаще у детей) и искривления носовой перегородки и/или аномалий строения нижней и средней носовой раковины (чаще у подростков и взрослых), то есть состояний, повлекших стойкое, выраженное снижение функции носового дыхания. Нередко причиной, обуславливающей необходимость хирургического лечения как у детей, так и у взрослых, служит хронический риносинусит с назальными полипами [9, 10].

Медикаментозная терапия при аллергическом рините не является прерогативой только какого-либо одного специалиста. Как аллерголог, так и врач общей практики или оториноларинголог должны дать пришедшему на прием пациенту с симптомами аллергического ринита рекомендации, которые позволят быстро улучшить его самочувствие. Существует достаточно большой перечень групп лекарственных препаратов, используемых в терапии аллергического ринита. При этом с позиции доказательной медицины далеко не все из данных лекарственных средств имеют основания для использования в качестве препаратов выбора.

Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов

Антигистаминные препараты (АГП), или блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов, являются одной из самых «старых» групп лекарственных препаратов, так как используются для лечения аллергического ринита уже более 80 лет. Существуют как топические (назальные и глазные), так и системные формы АГП. Применяемые в клинической практике пероральные формы АГП подразделяют на препараты 1-го и 2-го поколения. В основе этой классификации лежит их способность в терапевтической дозе вызывать седативный эффект. Препараты 1-го поколения хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и взаимодействуют с H₁-гистаминовыми рецепторами в коре головного мозга, обуславливая развитие седативного эффекта и блокируя физиологический эффект эндогенного гистамина. Наряду с сонливостью седативное действие подразумевает влияние на тонкие функции мозга и психомоторную активность. Практически все АГП 1-го поколения (дифенгидрамин, хлоропирамин, клемастин, мебгидролин, прометазин, диметинден, хифенадин) имеют разной степени выраженности седативный эффект, что ограничивает их применение у детей школьного

возраста и взрослых. Некоторые из них (дифенгидрамин) могут оказывать парадоксальное влияние на центральную нервную систему в виде беспокойства, возбуждения, раздражительности. АГП 1-го поколения не только блокируют H₁-рецепторы, но и проявляют конкурентный антагонизм в отношении ацетилхолина на уровне нейрональных и нейромышечных мускариновых рецепторов. Именно поэтому антагонисты мускариновых рецепторов могут вызывать такие побочные эффекты, как сухость во рту и слизистых оболочек носа, запор, тахикардия. Для АГП 1-го поколения характерен феномен тахифилаксии, вследствие чего необходима смена препарата каждые 7–10 дней [11]. С учетом вышеперечисленных недостатков, в современных позиционных документах АГП 1-го поколения не рекомендованы к применению в схемах терапии аллергического ринита и строго противопоказаны при наличии у пациента бронхиальной астмы [12].

АГП 2-го поколения (лоратадин, цетиризин, эбастин) и их активные метаболиты (дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, рупатадин) широко используются в клинической практике уже более 20 лет. Особенности АГП 2-го поколения являются высокая аффинность к H₁-рецепторам, значительная длительность действия (до 24 часов), отсутствие блокады других типов рецепторов, низкая проходимость через гематоэнцефалический барьер в терапевтических дозах, отсутствие инактивации препарата пищей, отсутствие тахифилаксии [11]. В клинических исследованиях доказано уменьшение выраженности всех симптомов аллергического ринита (ринореи, заложенности носа, чихания и зуда в носу) и аллергического конъюнктивита (слезотечение, зуд в глазах) на фоне применения АГП 2-го поколения [1].

В клинической практике нередко применяются назальные формы АГП – в виде монопрепаратов (азеластин) или в комбинациях

с альфа-1-адреномиметиками (диметинден). По причине достаточно высокой биодоступности (при интраназальном применении – до 40%) высокие дозы этих препаратов могут вызывать нежелательные эффекты, характерные для АГП. Согласно данным сравнительных исследований, назальные формы АГП по влиянию на симптомы аллергического ринита значительно уступают пероральным формам АГП 2-го поколения и не рекомендуются как препараты первого выбора в терапии аллергического ринита [12].

Стабилизаторы мембран тучных клеток (кромоны)

В России препараты этого класса в качестве средств для лечения аллергического ринита представлены назальными спреями кромоглициевой кислоты. Кромоны стабилизируют мембраны сенсibilизированных тучных клеток, предотвращая их дегрануляцию и высвобождение из них гистамина, брадикинина, лейкотриенов, простагландинов и других

биологически активных веществ, участвующих в аллергическом воспалении. Существенным недостатком кромонов является медленное развитие клинического эффекта и риск развития «синдрома отмены». Основной нишей этих препаратов считается профилактика сезонного аллергического ринита. Применение назального спрея кромоглициевой кислоты следует начать не позже чем за 10 дней до потенциально контакта с аллергеном. Курс продолжают весь период контакта с аллергеном с последующей постепенной отменой препарата. Однако, учитывая данные клинических исследований, указывающих на очень слабый эффект кромонов (меньше, чем у назальных антигистаминных препаратов) в отношении симптомов аллергического ринита, целесообразность применения стабилизаторов мембран тучных клеток сомнительна [12].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

На российском фармацевтическом рынке антагонисты лейкотриеновых рецепторов представлены таблетированными формами монтелукаста. Селективно блокируя лейкотриеновые рецепторы, монтелукаст оказывает умеренное влияние на симптомы сезонного аллергического ринита. Согласно данным литературы, эффект от применения монтелукаста в терапии круглогодичного аллергического ринита незначительный. На сегодняшний день основным показанием к применению монтелукаста остается бронхиальная астма [12]. При этом, поскольку более 80% пациентов с бронхиальной астмой могут страдать и аллергическим ринитом [12], монтелукаст является хорошим клиническим решением для пациентов с такой сочетанной патологией.

Альфа-1-адреномиметики

В терапии аллергического ринита у детей до 12 лет используются только назальные формы этих сосудосуживающих препаратов.

Поскольку эти препараты вызывают сокращение кавернозных тел нижних носовых раковин (альфа-2-агонисты – имидазолины) или артериол слизистой оболочки полости носа (альфа-1-агонисты), на фоне применения деконгестантов уменьшается выраженность лишь одного симптома ринита – заложенности носа. Применение сосудосуживающих препаратов при аллергическом рините актуально в основном при сопутствующем вирусном рините. Назальные сосудосуживающие препараты допустимо использовать только коротким курсом (не более 10 дней), во избежание развития медикаментозного ринита [1, 13].

Антихолинергические препараты

Для лечения аллергического ринита в России применяется назальный спрей ипратропия бромид в комбинации с ксилометазолином. Отметим, что согласно официально утвержденной инструкции по медицинскому применению препарата назальная форма ипратропия бромид разрешена к применению в России у лиц старше 18 лет. Результатом интраназального применения ипратропия бромид является значительное уменьшение выраженности ринореи; влияния на другие симптомы аллергического ринита не выявлено [12].

Ирригационно-элиминационная терапия

Орошение полости носа соляными растворами в первую очередь рассматривается как процедура, облегчающая туалет полости носа перед применением топических лекарственных препаратов, что существенно повышает их эффективность. При этом происходит частичная элиминация аллергенов с поверхности слизистой оболочки полости носа, благодаря чему улучшается самочувствие пациентов, особенно с персистирующими формами аллергического ринита [14]. Согласно данным последних исследований, определенные преимущества

NB

Назонекс® – мометазона фураат

- ✓ Обладает мощным противовоспалительным эффектом.
- ✓ Оказывает влияние на раннюю и позднюю фазы аллергического воспалительного ответа.
- ✓ Начинает действовать уже через 5–11 часов после введения первой дозы.
- ✓ Применение Назонекса 1 раз в сутки позволяет контролировать и назальные (в том числе заложенность носа), и глазные симптомы аллергического ринита в течение 24 часов.
- ✓ Не вызывает сухость слизистой носа, так как содержит увлажнитель (глицерин).
- ✓ Обладает хорошими органолептическими свойствами – не имеет запаха.
- ✓ При длительном применении способствует восстановлению гистологической структуры слизистой оболочки носа до норм.

по сравнению с традиционно используемыми изотоническими растворами имеют слабогипертонические соляные растворы (2–3%), регулярное применение которых достоверно улучшает качество жизни пациентов с персистирующим аллергическим ринитом и снижает необходимость в применении других противоаллергических препаратов [15].

Интраназальные глюкокортикостероиды

Клинический опыт применения интраназальных глюкокортикостероидов (ИнГКС) на протяжении более 40 лет доказал высочайшую эффективность препаратов этого класса в купировании симптомов аллергического ринита. При этом, имея силу эффекта, сравнимую с системными стероидными препаратами, ИнГКС обладают значительно более высоким профилем безопасности. Между собой препараты ИнГКС отличаются по риску развития нежелательных явлений. Если местные побочные эффекты (сухость слизистой полости носа, носовые кровотечения, перфорация носовой перегородки) у всех ИнГКС развиваются с приблизительно одинаковой частотой, то риск развития системных побочных эффектов, зависящий от показателя системной биодоступности, отличается у разных препаратов весьма существенно, особенно при длительном применении. «Старые» ИнГКС (на основе беклометазона, будесонида или триамцинолона), имеющие системную биодоступность от 34 до 46%, при длительном применении нередко подавляли функцию коры надпочечников, что при резкой отмене препарата приводило к регрессу ринологической симптоматики, а в тяжелых случаях – к развитию симптомов надпочечниковой недостаточности [16, 17]. В педиатрической практике длительное применение «старых» ИнГКС приводило к замедлению роста детей. Препараты «нового» поколения ИнГКС, к которым относят флутиказона пропионат,

флутиказона фураат и мометазона фураат, практически лишены вышеупомянутых побочных эффектов. Строение молекулы активного вещества препарата обеспечивает его ограниченную биодоступность. Например, при интраназальном применении системная биодоступность мометазона фураата составляет менее 1% (при чувствительности метода определения 0,25 пг/мл). Это обусловлено тем, что суспензия мометазона очень плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте, и то небольшое количество препарата, которое может попасть в желудочно-кишечный тракт после носовой ингаляции, еще до экскреции с мочой или желчью подвергается активному первичному метаболизму. Таким образом, при наличии соответствующих показаний и соблюдении определенных мер предосторожности такие препараты могут применяться на протяжении длительного времени. Отметим, что, характеризуясь низкой системной биодоступностью, препараты нового поколения ИнГКС отличаются высокой аффинностью к глюкокортикостероидным рецепторам, что определяет высокую клиническую эффективность этих лекарственных средств в терапии аллергического ринита, как минимум не уступающую таковой препаратов предыдущего поколения [16, 17]. Сравнительные исследования показали, что ИнГКС в качестве монотерапии по эффективности в купировании симптомов аллергического ринита значительно превосходят все остальные классы назальных топических препаратов; более того, они действуют значимо лучше даже АГП 2-го поколения [12]. Учитывая синергизм действия ИнГКС при применении в сочетании с другими противоаллергическими препаратами, не следует исключать возможность комбинированной терапии. Среди практикующих врачей наиболее популярно сочетание ИнГКС с АГП 2-го поколения, позволяющее в большинстве случаев эффективно и, если тре-

Самым эффективным средством медикаментозной терапии аллергического ринита являются ИнГКС. На сегодняшний день лидером среди ИнГКС с точки зрения соотношения «безопасность – эффективность» считается назальный спрей мометазона фураата.

буется, длительно контролировать симптомы аллергического ринита [1].

Заключение

Самым эффективным средством медикаментозной терапии аллергического ринита являются ИнГКС. Говоря об особенностях педиатрической практики, предпочтение следует отдавать «новым» ИнГКС, имеющим более высокий профиль безопасности. На сегодняшний день лидером среди ИнГКС с точки зрения соотношения «безопасность – эффективность» считается назальный спрей мометазона фураата. Так, статистически значимое различие с плацебо-группой в выраженности симптомов аллергического ринита (общий индекс симптомов, TSS) у ряда пациентов достигалось уже через 5 часов от начала лечения назальным спреем мометазона фураата, а заложенность носа купировалась уже на 2-е сутки. Результатами клинических исследований доказано выраженное снижение симптомов со стороны глаз на фоне применения мометазона фураата при аллергическом рините [18]. Огромным преимуществом мометазона фураата перед другими ИнГКС является доказанная в клинических исследованиях эффективность препарата в отношении уменьшения выраженности / симптомов оториноларингологических осложнений аллергического ринита: острого и хронического риносинусита (в том числе назального полипоза), аденоидита и экссудативного среднего отита [9, 19, 20].

Отметим еще одно немаловажное преимущество назального спрея мометазона фууроата: на 2013 г. в мире зарегистрирован лишь один препарат мометазона фууроата – Назонекс, не имеющий

фармакологических копий (генериков). Оригинальность препарата определяет его качество, а следовательно, и заявленные фармакокинетические показатели лекарства, что позволяет мак-

симально точно, при соблюдении инструкции по медицинскому применению препарата, прогнозировать достижение клинического результата и развитие побочных эффектов. ✪

Литература

1. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen) // *Allergy*. 2008. Vol. 63. Suppl. 86. P. 8–160.
2. Ильина Н.И. Эпидемиология аллергического ринита // *Российская ринология*. 1999. № 1. С. 23–25.
3. Passalacqua G., Baiardini I., Senna G., Canonica G.W. Adherence to pharmacological treatment and specific immunotherapy in allergic rhinitis // *Clin. Exp. Allergy*. 2013. Vol. 43. № 1. P. 22–28.
4. Kern R.A., Schenck H.P. Allergy: a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps // *J. Allergy*. 1933. Vol. 4. P. 485–497.
5. Caffarelli C., Savini E., Giordano S. et al. Atopy in children with otitis media with effusion // *Clin. Exp. Allergy*. 1998. Vol. 28. № 5. P. 591–596.
6. Aberg N., Sundell J., Eriksson B. et al. Prevalence of allergic diseases in schoolchildren in relation to family history, upper respiratory infections, and residential characteristics // *Allergy*. 1996. Vol. 51. № 4. P. 232–237.
7. Tran N.P., Vickery J., Blaiss M.S. Management of rhinitis: allergic and non-allergic // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2011. Vol. 3. № 3. P. 148–156.
8. Okubo K., Kuroso Y., Fujieda S. et al. Japanese guideline for allergic rhinitis // *Allergol. Int.* 2011. Vol. 60. № 2. P. 171–189.
9. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 // *Rhinol. Suppl.* 2012. № 23. 298 p.
10. Карпова Е.П. Лечение аллергического ринита у детей (руководство для врачей). М.: Гэотар-медиа, 2007.
11. Ревякина В.А. Антигистаминные препараты в клинической практике. Дискуссионные вопросы. Взгляд врача на привычные препараты // *Лечащий врач*. 2010. № 7. С. 71–73.
12. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. № 3. P. 466–476.
13. Карпова Е.П., Тулунов Д.А. Назальные сосудосуживающие препараты в педиатрической практике // *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. 2012. № 1. С. 18–22, 59–60.
14. Карпова Е.П., Соколова М.В., Антонова Н.В. Особенности терапии аллергического ринита у детей // *Вестник оториноларингологии*. 2009. № 2. С. 36–39.
15. Marchisio P., Varricchio A., Baggi E. et al. Hypertonic saline is more effective than normal saline in seasonal allergic rhinitis in children // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2012. Vol. 25. № 3. P. 721–730.
16. Wolthers O.D. Relevance of pharmacokinetics and bioavailability of intranasal corticosteroids in allergic rhinitis // *Recent. Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2010. Vol. 4. № 2. P. 118–123.
17. Sastre J., Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2012. Vol. 22. № 1. P. 1–12.
18. Bielory L., Friedlaender M.H. Allergic conjunctivitis // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2008. Vol. 28. № 1. P. 43–58.
19. Zhang L., Mendoza-Sassi R.A., César J.A., Chadha N.K. Intranasal corticosteroids for nasal airway obstruction in children with moderate to severe adenoidal hypertrophy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. № 3. CD006286.
20. Cengel S., Akyol M.U. The role of topical nasal steroids in the treatment of children with otitis media with effusion and/or adenoid hypertrophy // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2006. Vol. 70. № 4. P. 639–645.

Regarding a medicated therapy of allergic rhinitis in children

D.A. Tulupov, Ye.P. Karpova

State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy of Postgraduate Education', Department of Pediatric Otorhinolaryngology

Contact person: Denis Andreyevich Tulupov, tulupovdenis@yandex.ru

Here we review a current approach to medicated therapy of allergic rhinitis in children. A role of modern intranasal glucocorticosteroids used in treatment of allergic rhinitis and comorbid conditions is assessed based on published data.

Key words: *allergic rhinitis, mometasone furoate*

Назонекс®

(мометазона фураат)

интраназальный глюкокортикостероид



Ваш союзник и эксперт в борьбе с воспалением

Устраняет заложенность и другие симптомы заболеваний носа и околоносовых пазух при:

- ✓ Сезонном аллергическом рините (лечение и профилактика)
- ✓ Круглогодичном аллергическом рините
- ✓ Остром риносинусите
- ✓ Обострениях хронического синусита
(в качестве вспомогательного средства)
- ✓ Полипозе носа

Избранная информация по безопасности

НАЗОНЕКС® — мометазон (mometasone), спрей назальный дозированный. **Лекарственная форма:** назальный спрей. **Состав:** При каждом нажатии дозирующего устройства назального спрея НАЗОНЕКС® происходит выброс 50 мкг химически чистого МФ. **Фармакологические свойства.** Глюкокортикостероид (ГКС) для местного применения. АТС R01AD. Оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие при применении в дозах, при которых не возникает системных эффектов. Тормозит высвобождение медиаторов воспаления. МФ свойственна пренебрежимо малая биодоступность (<1%), и при назначении в виде ингаляции он практически не определяется в плазме крови. **Показания к применению:** 1. Лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита (АР) у взрослых, подростков и детей с 2 лет. 2. Профилактическое лечение сезонного АР среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых и подростков с 12 лет (рекомендуется за 2-4 недели до предполагаемого начала сезона пыления). 3. Обострение хронич. синуситов у взрослых и детей с 12 лет (как вспомогательное средство в составе комплексной антибактериальной терапии). 4. Острый риносинусит с умеренно выраженными симптомами без признаков тяжелой бактериальной инфекции у пациентов в возрасте 12 лет и более. 5. Полипоз носа, сопровождаемый нарушением носового дыхания и обоняния, у взрослых (от 18 лет). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к какому-либо из компонентов назального спрея НАЗОНЕКС®, недавно оперативное вмешательство или травма носа — до заживления раны, дети в возрасте до двух лет. В связи с отсутствием данных о применении назального спрея НАЗОНЕКС® у детей в возрасте до двух лет, препарат не может быть рекомендован для лечения больных этой возрастной группы. **Способ применения и дозы:** НАЗОНЕКС® применяется в виде интраназальных ингаляций суспензии, содержащейся во флаконе спрея. **Лечение сезонного или круглогодичного АР:** Для взрослых больных (в том числе старческого возраста) и подростков с 12 лет рекомендуемая профилактическая и терапевтическая доза составляет 2 ингаляции (по 50 мкг каждая) в каждую ноздрию 1 раз/день (суточная доза 200 мкг). После достижения лечебного эффекта для поддерживающей терапии целесообразно уменьшение дозы до 1 ингаляции в каждую ноздрию 1 раз/день (суточная доза 100 мкг). При необходимости возможно увеличение дозы до 400 мкг в сутки, после уменьшения симптомов — снижение дозы. Начало действия препарата обычно отмечается клинически в течение первых 12 часов после первого применения препарата. **Для детей 2-11 лет:** Рекомендуемая терапевтическая доза — 1 ингаляция в каждую ноздрию 1 раз/день (суточная доза 100 мкг). **Вспомогательное лечение обострений синуситов:** Взрослые (в том числе старческого возраста) и подростки с 12 лет: Рекомендуемая терапевтическая доза 2 ингаляции в каждую ноздрию 2 раз/день (суточная доза 400 мкг), возможно увеличение до 800 мкг, со снижением дозы после уменьшения симптомов. После 12-месячного лечения назальным спреем НАЗОНЕКС® не возникло признаков атрофии слизистой носа; кроме того, мометазона фураат проявлял тенденцию способствовать нормализации гистологической картины слизистой носа. **Лечение острого риносинусита (монотерапия):** по 2 ингаляции в каждую ноздрию 2 раз/день, суточная доза 400 мкг. **Полипоз носа:** по 2 ингаляции 2 раз/день в каждую ноздрию, суточная доза 400 мкг, после уменьшения симптомов снижение до 200 мкг в сутки. **Побочное действие:** носовые кровотечения (около 5%, на фоне плацебо 4%), фарингит, ощущение жжения в носу, раздражение слизистой оболочки носа, чихание. Частота возникновения всех других нежелательных явлений была сопоставимой с частотой их возникновения при назначении плацебо. Очень редко при интраназальном применении ГКС отмечались случаи перфорации носовой перегородки или повышения внутриглазного давления. **Меры предосторожности:** Как и при всяком долгосрочном лечении, больные, пользующиеся назальным спреем НАЗОНЕКС® в течение нескольких месяцев и дольше, должны периодически проходить осмотр на предмет возможных изменений слизистой носа. При проведении плацебо-контролируемых клинических испытаний у детей (суточная доза 100 мкг в течение года), задержки роста у детей не отмечалось. При продолжительном лечении назальным спреем НАЗОНЕКС® признаков подавления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не наблюдалось. Больные, которые переходят к лечению назальным спреем НАЗОНЕКС® после длительной терапии ГКС системного действия, требуют к себе особого внимания. Отмена системных ГКС у таких больных может привести к недостаточности функции надпочечников, что может потребовать принятия соответствующих мер. **Применение во время беременности и лактации:** После интраназального назначения препарата в максимальной терапевтической дозе мометазон не определяется в плазме крови даже в минимальной концентрации; следовательно, можно ожидать, что действие препарата на плод будет пренебрежимо малым, а потенциальная токсичность в отношении репродуктивной функции — очень низкой. Однако, в связи с тем, что специальных, хорошо контролируемых исследований действия препарата у беременных не проводилось, НАЗОНЕКС® следует назначать беременным, матерям, кормящим грудью, или женщинам детородного возраста только, если ожидаемая польза от его назначения оправдывает потенциальный риск для плода или новорожденного. **Взаимодействие с другими препаратами:** Совместная терапия с лекарственными средствами, хорошо переносилась больными. Исследования взаимодействия с другими препаратами не проводились. **Передозировка:** Вследствие малой (<1%) системной биодоступности препарата НАЗОНЕКС® маловероятно, что при случайной или намеренной передозировке потребуются принятие каких-либо мер помимо наблюдения с последующим назначением препарата в рекомендованной дозе.

Список литературы

1. Berkowitz RB, Roberson S, Zora J, et al. Mometasone furoate nasal spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in an outdoor (park), acute exposure setting. *Allergy Asthma Proc* 1999;20:167-172. 2. Schenkel E, LaForce C, Gates D. Mometasone furoate nasal spray is effective in relieving the ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Clin Immunol Int* 2007;19:50-53. 3. Small at all. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; vol 116(6): 1275-81. 4. Sjöjärne P, Olsson P. Efficacy of Mometasone Furoate Nasal Spray in the Postsurgical Treatment of Nasal Polyposis. *EAAI*. 2008. 5. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 118(5):648-654. 6. Nasonex Claims Evaluation. Synovate Market Research, 2006. 7. www.arthritis.org 8. Инструкция по медицинскому применению препарата Назонекс®. Регистрационный номер — ПН014744/01

Реклама



ООО «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1

Тел.: (495) 916 71 00, факс: (495) 916 70 94

RESP-1057198-0001; 10.2012



Симптоматическая терапия заложенности носа у детей

Е.П. Карпова, Д.А. Тулупов, Е.Е. Вагина

Адрес для переписки: Елена Евгеньевна Вагина, alenkava@mail.ru

В открытое мультицентровое исследование были включены 258 детей в возрасте от 1 до 6 лет. Диагноз «острый ринит» (как симптом острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ)) был у 229 (88,8%) детей; у 20 (7,8%) пациентов основным диагнозом был аденоидит, у 6 (2,3%) – обострение аллергического ринита и у 3 (1,2%) – бактериальный риносинусит. Всем пациентам в качестве симптоматической терапии заложенности носа было рекомендовано применение по необходимости (на усмотрение официальных представителей пациентов, чаще это были родители) назального дозированного спрея 0,025%-ного раствора оксиметазолина, не содержащего антисептики-консерванты, по 1 дозе в каждую половину носа с минимальным интервалом применения в 8 часов. Всем детям родители применяли назальный спрей оксиметазолина вечером для облегчения засыпания ребенка и улучшения качества ночного сна, у 137 (58,5%) детей отметили также факт необходимости применения сосудосуживающего препарата для облегчения засыпания ребенка во время дневного сна. Эффект от применения назального спрея оксиметазолина отмечали 205 (98,5%) родителей детей в группе ОРВИ, у всех пациентов в группе с аллергическим ринитом и острым бактериальным риносинуситом и только у 7 (41,1%) детей с аденоидитом. В ходе наблюдения ни у одного пациента, завершившего исследование, не было зафиксировано каких-либо нежелательных побочных эффектов. Применение назального дозированного спрея оксиметазолина в качестве средства симптоматической терапии заложенности носа при остром вирусном рините, остром бактериальном риносинусите и обострении аллергического ринита у детей является эффективным, безопасным, улучшающим качество жизни как ребенка, так и родителей.

Ключевые слова: острый ринит, заложенность носа, дети, оксиметазолин

Заболевания полости носа являются наиболее частым проявлением респираторной патологии [1]. При этом рутинная жалоба пациента на насморк ставит перед врачом достаточно сложную задачу по дифференциальной диагностике между различными нозологическими формами. Так,

только в педиатрической практике насморк у ребенка может быть обусловлен такими состояниями, как острый вирусный ринит (риносинусит), острый бактериальный риносинусит, аллергический ринит, хронический риносинусит, вазомоторный ринит, аденоидит. Помимо воспалительных заболеваний по-

лости носа ринологическая симптоматика у ребенка может отмечаться на фоне прорезывания зубов, при неадекватном уходе за полостью носа ребенка или инородном теле в полости носа [2]. Каждое заболевание, провоцирующее появление ринита, имеет различный прогноз и определяет зачастую противоположные подходы к этиотропному лечению. Например, острый ринит как проявление острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) – заболевание, склонное к саморазрешению, и не требует проведения этиотропной терапии, тогда как лечение бактериального риносинусита обязывает врача рассмотреть вопрос о назначении системной антибактериальной терапии [1].

Но, независимо от причины, вызвавшей симптомы ринита, при острых состояниях или у пациентов с обострением хронических процессов нередко возникает необходимость в проведении симптоматической терапии для достижения быстрого улучшения самочувствия. Доминирующим симптомом при насморке, во многом определяющим самочувствие пациента, является назальная обструкция, или заложенность носа.

Применяемые в виде капель и аэрозолей сосудосуживающие препараты (деконгестанты, вазоконстрикторы, альфа-адреномиметики) являются наиболее популярным средством симптоматической терапии заложенности носа. Деконгестанты различаются по выраженности и продолжительности своего непосредственного сосудосуживающего действия и побочных эффектов. Экспериментальные исследования с внутриартериальным



введением отдельных вазоконстрикторов показали, что по воздействию на кровоток в слизистой оболочке носа изученные препараты располагаются в такой последовательности: оксиметазолин – ксилометазолин > фенилэфрин – адреналин. Так, данные риноманометрии показали, что современные имидазолины (ксилометазолин и оксиметазолин) уменьшают сопротивление воздушному потоку в полости носа на 6–12 часов с его максимальным снижением на 33%, в то время как фенилэфрин – только на 0,5–2 часа с максимальным снижением носового сопротивления на 17% [3]. Наибольшая продолжительность действия отмечается у оксиметазолина: начиная действовать уже через 25–30 секунд после нанесения на слизистую оболочку полости носа, препарат сохраняет свое действие до 12 часов [4].

Все побочные эффекты, связанные с применением сосудосуживающих препаратов, можно разделить на две группы – местные и системные. Местные побочные эффекты характерны только для назальных форм деконгестантов. К ним относят цилиотоксическое действие и медикаментозный ринит. Цилиотоксическое действие клинически проявляется ощущением жжения, сухости, раздражения слизистой оболочки полости носа, возникающим вследствие нанесения на слизистую оболочку раствора сосудосуживающего препарата. Большинство современных исследований показали, что львиная доля цилиотоксического эффекта назальных сосудосуживающих препаратов обеспечивается консервантами-антисептиками (бензалкония хлорид, моногидрат лимонной кислоты, цитрат натрия), входящими в состав большинства деконгестантов [5, 6]. Важным моментом для практикующего педиатра является то, что топические деконгестанты могут оказывать резорбтивное действие, вызывая у ребенка развитие выраженной брадиаритмии, а при парадоксальной реакции у подростков с проявлениями вегетососудистой дистонии – тахикардии. Селективные альфа-адреномиметики характеризуются разной резорбтивной

способностью. Так, максимальную резорбтивную способность имеет нафазолин (системная биодоступность более 50%), а минимальную – ксилометазолин (около 1%). Это обуславливает тот факт, что отравления препаратами нафазолина являются одной из самых частых причин госпитализации в детские токсикологические отделения. Сходные результаты были получены и по данным наших исследований. Так, из 1520 детей, госпитализированных в токсикологическое отделение ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова, 371 пациент (24,4%) был с отравлением деконгестантами. Это являлось самой частой причиной, требующей госпитализации ребенка в отделение токсикологии. Состояние 32 (8,6%) пациентов потребовало их пребывания в условиях реанимационной палаты токсикологического отделения. Наиболее часто отравление деконгестантами отмечали у детей в возрасте от 1 года до 3 лет – 252 ребенка (67,9%), в возрасте младше 1 года – 66 детей (17,8%). Основной причиной развития токсического эффекта было применение препаратов нафазолина – у 354 (95,4%). Отравления препаратами тетризолина, оксиметазолина, ксилометазолина и фенилэфрина составили 6 (1,6%), 4 (1,1%), 4 (1,1%) и 3 (0,8%) случая соответственно. Отмечено, что в 157 (42,3%) случаях токсический эффект от применения препаратов был обусловлен нестандартизированным методом применения данных лекарственных средств: у 103 (27,8%) – промыванием носа методом перемещения раствором деконгестанта и у 54 (14,6%) – приемом раствора деконгестанта внутрь, в том числе случаи, связанные с недосмотром за ребенком. 143 (38,5%) случая отравления стали следствием повышения разовой дозы и кратности применения назальных сосудосуживающих препаратов. У 53 (14,3%) детей применялись препараты с концентрацией, адаптированной под более старший возраст. Только у 18 (4,9%) пациентов, со слов родителей, токсическое действие появилось при применении препарата согласно инструкции [7]. При этом есть исследования, демонстрирующие высокий профиль

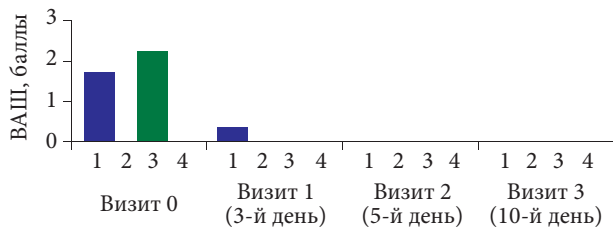
безопасности современных сосудосуживающих препаратов у детей. В работе А. Bergner и М. Tschalkin при обследовании 638 младенцев (средний возраст 6 месяцев) с клинической картиной ринита, у которых в качестве симптоматической терапии согласно инструкции использовали новую форму оригинального оксиметазолина – препарат Називин Сенситив, не было выявлено ни одного побочного эффекта при сохранении высокой клинической эффективности [8].

Согласно нашим данным, в терапии симптомов ринита хороший эффект дает сочетание препаратов ирригационно-элиминационной терапии и современных назальных деконгестантов. Так, орошение полости носа изотоническими растворами в сочетании с применением оригинального препарата оксиметазолина (Називин) не только привело к уменьшению выраженности симптомов ринита, но и сократило длительность проявлений заболевания почти на 35% [9]. Предположительно, данный эффект обусловлен «невазоконстрикторными» свойствами оксиметазолина. По данным лабораторных исследований было установлено, что оксиметазолин оказывает противовирусное действие в отношении некоторых РНК-вирусов (риновирусов и вирусов гриппа). В основе данного эффекта лежит ингибирование экспрессии молекул ICAM-1, обеспечивающих адгезию вирусных частиц к клеткам респираторного эпителия [10]. Результаты последующих лабораторных исследований показали, что оксиметазолин обладает также антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [11].

С учетом вышеизложенных данных было проведено мультицентровое открытое исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности симптоматической терапии заложенности носа у детей при применении дозированного спрея 0,025%-ного раствора оксиметазолина, не содержащего антисептики-консерванты.

В исследование были включены 258 детей в возрасте от 1 года до 6 лет с клиническими симптомами остро возникшей назальной

медиа



Здесь и на рис. 2: 1 – ОРВИ, 2 – аденоидит, 3 – аллергический ринит, 4 – острый бактериальный риносинусит.

Рис. 1. Влияние заложенности носа на качество жизни во время бодрствования

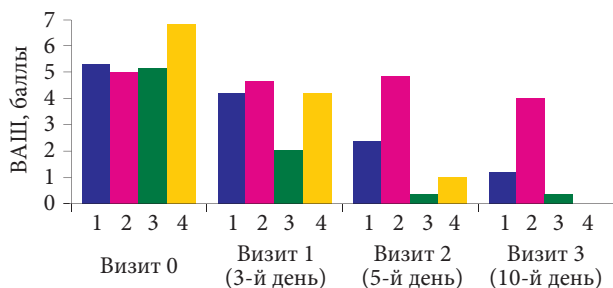


Рис. 2. Влияние заложенности носа на качество сна

обструкции. Критериями исключения из исследования были приняты стойкое или сохраняющееся более 10 дней затруднение носового дыхания; тяжелое течение и осложненные формы острого бактериального риносинусита, требующие стационарного лечения пациента; гипертрофия аденоидных вегетаций III степени, сопровождающаяся стойким затруднением носового дыхания; выраженное искривление перегородки носа и/или аномалии строения носовых раковин, сопровождающиеся стойким затруднением носового дыхания; наличие у ребенка состояний, оговоренных в разделе «противопоказания» в аннотации препарата оксиметазолина; наличие сопутствующих заболеваний, изменяющих, по мнению исследователя, естественное течение заболевания и влияющих на результат терапии (сахарный диабет, заболевания крови, онкологические заболевания, иммунодефицитные состояния и др.); несоответствие пациента исследованию (по усмотрению исследователя). Всем пациентам после оценки критериев исключения было рекомендовано применение по необходимости (на усмотрение официальных представителей пациентов) назального дозированного спрея 0,025%-ного раствора оксиметазолина, не содержащего антисептики-консерванты,

по 1 дозе в каждую половину носа с минимальным интервалом применения в 8 часов.

Пациенты, принявшие участие в исследовании, в зависимости от поставленного основного диагноза были разделены на группы. Пациенты всех групп применяли назальный спрей раствора оксиметазолина для купирования симптома заложенности носа после проведения ирригации полости носа изотоническим раствором морской воды с системой микродиффузного распыления. Все пациенты с диагнозами «аллергический ринит» и «острый бактериальный риносинусит», помимо симптоматического применения назального сосудосуживающего препарата, получали лечение согласно рекомендациям ARIA от 2008 г. и EP3OS от 2012 г. Оценку эффективности симптоматической терапии проводили на основании 10-балльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), заполняемой официальными представителями пациентов, отражающей нарушение сна и повседневной активности ребенка (где «10» – максимально выраженное отрицательное влияние, «0» – нет влияния). Отдельному учету подлежала частота применения пациентами назального спрея оксиметазолина. Оценку нежелательных побочных эффектов, связанных с применением препарата оксиметазолина, проводили при контрольных осмотрах на 3-й (± 1), 7-й (± 1) и 10-й (± 1) день от начала лечения. При скрининговом визите из 258 пациентов, подходивших по критериям включения-исключения для данного исследования, диагноз «острый ринит» (как симптом ОРВИ) был у 229 (88,8%) детей. У 20 (7,8%) пациентов основным диагнозом был аденоидит, у 6 (2,3%) – обострение аллергического ринита и у 3 (1,2%) – бактериальный риносинусит.

В ходе динамического наблюдения по причине неявки на контрольные осмотры из исследования был исключен 21 ребенок из группы с ОРВИ и 3 пациента с аденоидитом. При анализе показателей ВАШ обращает на себя внимание отсутствие влияния заложенности носа на повседневную активность

детей с аденоидитом и острым бактериальным риносинуситом, что явилось обоснованием для отказа от применения сосудосуживающего препарата у данных пациентов в утреннее время (рис. 1). В группе пациентов с острым вирусным ринитом и аллергическим ринитом при скрининговом визите родители отмечали умеренное влияние заложенности носа на качество жизни ребенка во время бодрствования, во всех случаях проявляющееся лишь небольшими проблемами при утреннем приеме пищи. Для решения данной проблемы к утреннему применению назального спрея оксиметазолина в течение последующих 1–2 дней прибегали у 12 (5,7%) детей с ОРВИ и у всех пациентов с аллергическим ринитом. Ни одному пациенту не применяли назальный спрей оксиметазолина для улучшения самочувствия во время бодрствования после 2-го дня наблюдения (рис. 1).

В отличие от незначительного влияния заложенности носа на качество жизни ребенка во время бодрствования, у всех пациентов отмечали нарушение сна различной степени выраженности (рис. 2). Данный факт объясняет согласие родителей всех пациентов с применением назального спрея оксиметазолина вечером для облегчения засыпания ребенка и улучшения качества ночного сна. Родители 137 (58,5%) детей на стадии визит 1 (3-й день лечения) отметили также факт применения сосудосуживающего препарата для облегчения засыпания ребенка во время дневного сна. Эффект от применения назального спрея оксиметазолина отметили 205 (98,5%) родителей детей в группе ОРВИ, у всех пациентов в группе с аллергическим ринитом и острым бактериальным риносинуситом и только у 7 (41,1%) детей с основным диагнозом «аденоидит», что, вероятно, обусловлено отсутствием в глоточной миндалине альфа-2-адренорецепторов. Ни один пациент в группе детей с аденоидитом, аллергическим ринитом и острым бактериальным риносинуситом не использовал назальные сосудосуживающие капли после 3-го дня лечения. С 3-го по 7-й день лечения

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Новый дозированный спрей от насморка

Действует до 12 часов

Действие достигается
минимальными дозировками¹

Произведён в Германии



Копцова Е.П., Трунов Д.А. «Називин: безопасность применения назальных сосудосуживающих препаратов в педиатрической практике», М. Педиатрия, стр. 6-10.
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. **Противопоказания:** атрофический ринит, закрытоугольная глаукома, гиперчувствительность к компонентам препарата. Две Називин Сensitive спрей назальный дозированный 11,25 мг/дозу – детский возраст до 1 года; для Називин Сensitive спрей назальный дозированный 22,5 мг/дозу – детский возраст до 6 лет. **Применение с осторожностью:** при повышении внутриглазного давления, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, стенокардии, аритмии, хронической почечной недостаточности, у пациентов с гиперплазией предстательной железы с клиническими симптомами (задержка мочи), выраженном 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 гипериния»). **Редко:** повышение артериального давления, головная боль, головокружение, ощущение сердцебиения, тахикардия, чувство тревоги, раздражительность, нарушение сна (у детей), тошнота, бессонница, экзантема, нарушение зрения (при попадании в глаза). **Длительное непрерывное использование сосудосуживающих препаратов может привести к тахифирии, 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 предназначены для интраназального введения. **Детям в возрасте от 1 года до 6 лет:** по 1 впрыскиванию Називин Сensitive спрей назальный дозированный 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 спрей назальный дозированный 22,5 мг/дозу в каждую ноздрю 2-3 раза в сутки. Если симптомы усиливаются или ухудшаются не наступают 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. Одно впрыскивание объемом 45 мкл содержит: 11,25 мг/дозу оксиметазолина гидрохлорида – для Називин Сensitive спрей назальный дозированный 11,25 мг/дозу; 22,5 мг/дозу оксиметазолина гидрохлорида – для Називин Сensitive спрей назальный дозированный 22,5 мг/дозу. 000 «Нижмед Дистрибуция Сентез» 119048, Москва, ул. Усамаха, 2, стр. 1, т. (495) 933 5511, ф. (495) 502 1625, www.njmed.ru. Препарат зарегистрирован МЗ РФ: Називин Сensitive дозированный спрей № ЛП – 000511. Информация для специалистов здравоохранения, полная информация в инструкции по применению. **Дата выхода рекламы: февраль 2013 г.****



сохранили дневное и/или вечернее применение назального спрея оксиметазолина 42 (20,2%) ребенка с острым вирусным ринитом.

Родители 196 (94,2%) детей оценили опыт применения нового дозированного спрея 0,025%-ного раствора оксиметазолина как положительный и высказали готовность к дальнейшему применению данного препарата при симптоматической терапии заложенности носа во время последующих простудных заболеваний.

В ходе наблюдения ни у одного пациента, завершившего исследование, не было зафиксировано

каких-либо нежелательных побочных эффектов, связанных с применением назального дозированного спрея 0,025%-ного раствора оксиметазолина.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать заключение, что применение нового дозированного спрея 0,025%-ного раствора оксиметазолина, не содержащего антисептики-консерванты, в качестве средства симптоматической терапии заложенности носа при остром вирусном рините, остром бактериальном риносинусите и обострении аллергического ринита у детей в возрасте

от 1 года до 6 лет является эффективным и безопасным. Длительно сохраняющийся вазоконстрикторный эффект оксиметазолина и система распыления, обеспечивающая равномерное распределение препарата в полости носа, дают возможность использовать дозированный спрей оксиметазолина преимущественно в дневное и вечернее время для улучшения сна ребенка, что позволяет у большинства пациентов сократить кратность применения данного сосудосуживающего препарата с 3 до 2 раз в сутки без снижения качества жизни. *

Литература

1. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 // Rhinol. Suppl. 2012. № 23. 1–298.
2. Карпова Е.П., Тулунов Д.А., Вагина Е.Е., Карнычева И.Е. Синдром «неухоженного носа» как проблема педиатрии // Российская ринология. 2010. № 3. С. 12.
3. Лопатин А.С. Сосудосуживающие препараты: механизм действия, клиническое применение и побочные эффекты // Российская ринология. 2007. № 1. С. 43–49.
4. Reinecke S., Tschaikin M. Investigation of the effect of oxymetazoline on the duration of rhinitis. Results of a placebo-controlled double-blind study in patients with acute rhinitis // MMW Fortschr. Med. 2005. Vol. 147. Suppl. 3. P. 113–118.
5. Hofmann T., Gugatschga M., Koidl B., Wolf G. Influence of preservatives and topical steroids on ciliary beat frequency in vitro // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2004. Vol. 130. № 4. P. 440–445.
6. Васина Л.А. Влияние местных деконгестантов, содержащих раствор ксилометазолина, на цилиарную активность реснитчатых клеток // Российская ринология. 2008. № 3. С. 14–17.
7. Карпова Е.П., Тулунов Д.А. К вопросу безопасности применения назальных сосудосуживающих препаратов у детей // Вестник оториноларингологии. 2011. № 5. С. 206–207.
8. Bergner A., Tschaikin M. Treating rhinitis in babies and toddlers // Deutsche Apotheker. 2005. Vol. 44. № 145. P. 97–99.
9. Карпова Е.П., Божатова М.П. Рациональные методы лечения ОРВИ у детей // Фарматека. 2008. № 19. С. 89–92.
10. Koelsch S., Tschaikin M., Sacher F. Anti-rhinovirus-specific activity of the alpha-sympathomimetic oxymetazoline // Arzneimittelforschung. 2007. Vol. 57. № 7. P. 475–482.
11. Beck-Speier I., Oswald B., Maier K.L. et al. Oxymetazoline inhibits and resolves inflammatory reactions in human neutrophils // J. Pharmacol. Sci. 2009. Vol. 110. № 3. P. 276–284.

Symptomatic therapy of stuffiness in nose in children

Ye.P. Karpova, D.A. Tulupov, Ye.Ye. Vagina

State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy of Postgraduate Education', Department of Pediatric Otorhinolaryngology

Contact person: Yelena Yevgenyevna Vagina, alenkava@mail.ru

Open multi-center clinical trial enrolled 258 children aged 1-6 years. Acute rhinitis as a sign of acute respiratory viral infection (AVRI) was diagnosed in 229 (88.8%) of children. 20 patients (7.8%) had adenoiditis as main diagnosis, 6 patients (2.3%) had relapse of chronic allergic rhinitis and 3 children (1.2%) had bacterial rhinosinusitis. Metered-dose nasal spray of 0.025% oxymetazoline (free of antiseptics-preservatives) was recommended as symptomatic therapy of stuffiness in nose in all patients of necessity (at discretion of parents/guardian of the patient) 1 dose in every nostril; minimal interval – 8 hours. Oxymetazoline nasal spray was used in all the cases before night sleep for better falling asleep and for better sleep quality; 137 (58.5%) patients needed in decongestant for better falling asleep in the day time. Positive effect of oxymetazoline nasal spray occurred in 205 (98.5%) of children with AVRI, in all the patients with allergic rhinitis and with bacterial rhinosinusitis and only in 7 (41.1%) of children with adenoiditis. Nobody developed adverse reactions. So, usage of oxymetazoline nasal metered spray as symptomatic therapy of stuffiness in nose in cases of acute viral rhinitis, acute bacterial rhinosinusitis and in allergic rhinitis is effective, safe and improves life quality of both the patient and his/her parents.

Key words: acute rhinitis, stuffiness in nose, children, oxymetazoline

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

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

Основные научные направления Конгресса

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

Регистрационный взнос в размере 900,00 (девятьсот) рублей (включая НДС) должен быть переведен на расчетный счет 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 детских инфекций РНИМУ по *e-mail*. В регистрационный взнос входит: присутствие на всех заседаниях, получение бейджа и портфеля участника Конгресса, размещение тезисов в сборнике Конгресса.

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

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

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

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

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

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

Организатор выставки — Ассоциация педиатров-инфекционистов

Контактные данные Организационного комитета chinf-tezis@mail.ru

www.detinf.ru



Клиническая эффективность анти-IgE-терапии при тяжелой бронхиальной астме у детей

С.Э. Цыпленкова, Ю.Л. Мизерницкий, Л.В. Соколова, Е.В. Сорокина

Адрес для переписки: Юрий Леонидович Мизерницкий, yulmiz@mail.ru

Результаты проведенного исследования показали высокую эффективность анти-IgE-терапии при неконтролируемой тяжелой бронхиальной астме у детей в течение 2 и более лет наблюдения. Нормализация уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (Fe_{NO}) в первые месяцы от начала лечения может служить прогностическим маркером высокой эффективности анти-IgE-терапии у пациентов с ярко выраженными атопическими механизмами воспаления дыхательных путей, что позволяет рекомендовать мониторинг Fe_{NO} у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получающих анти-IgE-терапию, для оценки эффективности проводимого лечения и оптимизации объема базисной противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, анти-IgE-терапия, омализумаб (Ксолар®), уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе

Актуальной проблемой пульмонологии детского возраста остается терапия тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы [1]. По данным статистики, при всем имеющемся арсенале современных противоастматических препаратов почти у 40% пациентов с тяжелым течением данного заболевания не удается достичь желаемой степени контроля над его симптомами. Новые перспективы в этом направлении открывает анти-IgE-терапия, недавно пополнившая арсенал лечебных возмож-

ностей врачей-пульмонологов [2–5]. Моноклональные антитела к иммуноглобулину E (IgE) – лекарственный препарат омализумаб – воздействуют на иммунологическую фазу аллергической реакции [2–4].

В патогенезе бронхиальной астмы IgE отводится ключевая роль, поскольку он отвечает за инициацию аллергической реакции при контакте с аллергеном, что сопровождается выбросом ряда медиаторов, обуславливающих клинические проявления болезни. При этом в ответ на антиген-

ную стимуляцию В-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки; те, в свою очередь, продуцируют и выбрасывают в кровотоки IgE-антитела. Циркулирующие в крови IgE-антитела связываются с высокоаффинными рецепторами (Fc-эпсилон-RI) на поверхности тучных клеток в тканях и на поверхности базофилов. При повторном контакте с причинным аллергеном его связывание с молекулами IgE индуцирует выброс медиаторов воспаления, что приводит к обострению бронхиальной астмы. Именно поэтому воздействие на указанный механизм аллергии является привлекательной мишенью для терапевтических воздействий [2–8].

С этой целью с помощью гибридной технологии с последующей гуманизацией был получен оригинальный препарат анти-IgE-антител – омализумаб (Ксолар®), созданный на основе каркаса человеческого IgG, в который имплантированы определяющие комплементарность участки мышиных анти-IgE-антител. Омализумаб связывается с определенным участком молекулы IgE, с тем же локусом, который взаимодействует с IgE-рецептором. При связывании с IgE омализумаб формирует небольшие



по размеру, биологически инертные, не связывающие комплемент комплексы, что препятствует дальнейшему прикреплению IgE к рецептору на поверхности эффекторных клеток. Будучи направленным на IgE, омализумаб прерывает сразу несколько ключевых звеньев воспалительного каскада. Он связывает свободно циркулирующие молекулы IgE, значительно снижает экспрессию высокоаффинных рецепторов (Fc-эпсилон-RI-рецепторов) на поверхности тучных клеток и базофилов, что сопровождается уменьшением активации тучных клеток, уменьшением сенсибилизации, а также сокращением притока эозинофилов. Следствием этих событий является значительное снижение выброса медиаторов, уменьшение воспаления и выраженности симптомов обострения бронхиальной астмы [9–11].

Биодоступность омализумаба составляет 62%. Препарат медленно абсорбируется из места введения (пик концентрации отмечается на 7–8-й день) и медленно выводится ретикулогистиоцитарной системой печени. Период полувыведения ($T_{1/2}$) в среднем занимает 26 дней, кажущийся клиренс составляет около $2,4 \pm 1,1$ мл/кг/сут, при увеличении массы тела вдвое происходит приблизительно двукратное увеличение кажущегося клиренса, что необходимо учитывать при расчете вводимой дозы препарата. В реальной клинической практике расчет индивидуальной дозы препарата проводится разово в начале лечения с учетом уровня общего IgE и массы пациента согласно разработанным таблицам дозирования. Перерасчет индивидуальной дозы проводится только после перерыва в лечении свыше года с учетом вновь определенного уровня общего IgE и массы пациента. Оценку эффективности препарата производят не ранее чем через 16 недель лечения. В ходе исследований лекарственных взаимодействий не установлено [12–14].

В опубликованных данных четырех метаанализов большое внимание уделено эффективности и безопасности применения омализумаба у пациентов с бронхиальной астмой [15, 16]. Сообщается, что среди пациентов с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой (согласно критериям GINA*, 2006), получавших лечение омализумабом, отмечено достоверно значимое снижение частоты обострений заболевания, сокращение частоты госпитализаций и обращений за неотложной медицинской помощью; у трети пациентов с тяжелой бронхиальной астмой терапия омализумабом позволила вдвое уменьшить объем базисной противовоспалительной терапии и в большинстве случаев достичь полного контроля заболевания или значительного клинического улучшения. На основании этих результатов данный препарат был рекомендован в качестве средства дополнительной терапии для пациентов с плохим контролем бронхиальной астмы, несмотря на применение высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в комбинации с длительнодействующими бета-2-агонистами [1].

В клинических исследованиях частота развития нежелательных реакций среди пациентов, получавших Ксолар®, была сравнима с частотой в группе плацебо [5, 10, 17]. Частыми ($> 1/100 - > 1/10$) нежелательными явлениями были боль, отек, эритема и зуд в месте введения препарата, а также головные боли. Они развивались чаще всего в течение первого часа от момента введения препарата и сохранялись до нескольких дней, однако их выраженность значительно снижалась с каждым последующим введением. Среди серьезных нежелательных эффектов отмечены анафилактические реакции ($< 0,1\%$) в течение 2 часов после введения препарата, которые требовали прекращения лечения (описаны также несколько случаев отсроченной анафилак-

тической реакции – через 24 часа и более), причем до настоящего момента не удалось выявить закономерности их развития [17]. Детальный анализ 67 клинических исследований I–IV фаз с использованием препарата Ксолар® позволил подтвердить отсутствие влияния омализумаба на частоту развития злокачественных новообразований [18].

Имеются отдельные сообщения о возможности развития тяжелой идиопатической тромбоцитопении, алопеции, аллергического гранулематозного ангиита (синдром Черджа – Стросса (Churg-Strauss)). Прием Ксолара может также способствовать повышению частоты гельминтозов, поскольку при этом в норме формируется IgE-опосредованный ответ (частота гельминтозов составила менее 1:1000) [11].

Выяснилось, что среди всех критериев эффективности наиболее общим предиктором ответа на прием омализумаба является уровень общего IgE, так как в исследованиях его низкий исходный уровень (менее 75 МЕ/мл) ассоциировался с незначительным терапевтическим эффектом. Предсказать клиническую эффективность этого препарата, исходя из других индивидуальных критериев оценки бронхиальной астмы, оказалось затруднительным [7, 19], поэтому по истечении 16 недель лечения омализумабом предлагается в каждом конкретном случае принять решение о дальнейшем его использовании с учетом степени тяжести заболевания до лечения, потребности в дополнительной терапии и динамики частоты обострений. Согласно отечественным рекомендациям, омализумаб (Ксолар®) показан для лечения среднетяжелой и тяжелой атопической бронхиальной астмы персистирующего течения при недостаточном эффекте ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов старше 6 лет [1]. Несмотря на то что в российской педиатрической практике омализумаб (Ксолар®) использует-

* Global Initiative for Asthma – Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы (GINA).



ся с 2008 г., опыт лечения детей с тяжелой бронхиальной астмой этим препаратом в нашей стране невелик, что объясняется высокой стоимостью препарата, строгими критериями отбора на лечение, а также необходимостью организации тщательного мониторинга за состоянием здоровья пациентов, получающих терапию омализумабом.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности анти-IgE-терапии у детей с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой и определение прогностической значимости мониторинга уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (Fe_{NO}) на фоне данного лечения.

В клинике пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии с 2008 по 2013 г. накоплены данные по длительной непрерывной терапии омализумабом у 22 детей в возрасте от 8 до 17 лет с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой (6 девочек, 16 мальчиков). Из них 15 детей (5 девочек, 10 мальчиков) продолжают получать лечение препаратом Ксолар® в настоящее время. Ранее все исследуемые пациенты неоднократно проходили стационарное обследование по поводу тяжелой бронхиальной астмы. Средний возраст пациентов составил $12,5 \pm 0,5$ лет, продолжительность заболевания – от 5 до 16 лет (табл. 1).

У всех пациентов были выявлены сопутствующие аллергические заболевания (аллергический ринит, пищевая аллергия, полиноз, атопический дерматит).

При иммунологическом исследовании отмечалось увеличение уровня общего IgE в крови от 72 до 1130 (618 ± 54) МЕ/мл, что доказывало атопический характер заболевания; выявлена высокая сенсibilизация к бытовым (у 19 из 22), эпидермальным (у 10 из 22) аллергенам и примерно в половине случаев – к грибковым (у 8 из 22) и пыльцевым (у 14 из 22) аллергенам. Пищевая сенсibilизация имела место у 1/3 больных. Все пациенты на момент назначения препарата Ксолар® в качестве базисной противовоспалительной терапии длительно получали комбинированные препараты, содержащие ингаляционные глюкокортикостероиды и длительнодействующие бета-2-агонисты (Серетид®, Симбикорт®) в высоких дозах (500–1000 мкг/сут по флутиказона пропионату или 480–640 мкг/сут по будесониду), тем не менее у них сохранялась низкая степень контроля над заболеванием.

Измерение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (Fe_{NO}) проводилось в режиме онлайн с помощью хемилюминесцентного газоанализатора 280i (Sievers, США) в соответствии с общепринятыми требованиями протоколов Американского торакального общества (American Thoracic Society – ATS) / Европейского респираторного общества (European Respiratory Society – ERS) [20].

С учетом исходного уровня общего IgE и массы тела, 8 пациентов получали подкожно Ксолар® 2 раза, остальные – 1 раз в месяц. Местных и общих реакций на

введение препарата ни в одном случае отмечено не было, что свидетельствует о его хорошей переносимости. Средняя продолжительность лечения составила $1,8 \pm 0,4$ года. К настоящему моменту из пятнадцати детей, получающих Ксолар®, 5 пациентов получают препарат в течение 2,5 лет, четверо – 1,5 года, остальные – от 6 до 12 месяцев.

Пять пациентов старшего возраста (старше 18 лет) по окончании двухлетнего курса лечения препаратом Ксолар® продолжили получать традиционную базисную терапию комбинированными препаратами, содержащими ингаляционный глюкокортикостероид и длительнодействующий бета-2-агонист, и были направлены для продолжения терапии Ксоларом в лечебные учреждения для взрослых, но только одна пациентка в настоящее время смогла реально продолжить данный вид лечения. Двое пациентов прекратили введение препарата в первые месяцы лечения из-за низкой комплаентности (пропускали очередные введения без уважительных причин и не следовали рекомендациям по продолжению базисного лечения).

На фоне добавления препарата Ксолар® к базисной противовоспалительной терапии все пациенты отметили стойкую положительную динамику в течении тяжелой бронхиальной астмы, что выразилось в сокращении потребности в дополнительном использовании бронхолитиков, снижении частоты дневных и ночных симптомов, улучшении переносимости физических нагрузок. При анализе результатов АСТ-теста (Asthma Control Test – тест по контролю над астмой) в динамике отмечалось стойкое линейное увеличение в зависимости от продолжительности лечения: от $13,3 \pm 2,5$ (9–15) баллов до начала лечения Ксоларом до $19,9 \pm 1,8$ баллов к концу второго года анти-IgE-терапии. За все время наблюдения тяжелых обострений, требующих использования системных глюкокортикостероидов, а также вызовов скорой медицинской помощи

Таблица 1. Характеристика больных бронхиальной астмой, получавших лечение препаратом Ксолар® (n = 22)

Параметр	Значение
Длительность заболевания, лет	7,8 (5–16)
Атопический дерматит, абс. / %	6 / 27%
Круглогодичный аллергический ринит, абс. / %	22 / 100%
Поллиноз, абс. / %	10 / 46%
Пищевая аллергия, абс. / %	8 / 36%
Доза ингаляционного глюкокортикостероида в сутки, мкг/сут (в пересчете на флутиказона пропионат / будесонид)	785 ± 55 (500–1000) / 560 ± 40 (480–640)



и экстренных госпитализаций по поводу обострений бронхиальной астмы, у всех пациентов, получавших Ксолар®, не регистрировали. У большей части детей на фоне введения препарата Ксолар® отмечено значительное уменьшение выраженности симптомов аллергического ринита, поллиноза и атопического дерматита, что у некоторых пациентов сопровождалось не только отсутствием сезонных обострений, но и возможностью расширения рациона питания за счет включения в него ранее недоступных косточковых фруктов.

Поскольку все пациенты длительно получали комбинированные препараты, содержащие ингаляционный глюкокортикостероид и длительнодействующий бета-2-агонист, параметры внешнего дыхания у большинства из них значимо не выходили за пределы должных значений, отчетливой их динамики на фоне терапии Ксоларом нами не отмечено (табл. 2). Следует заметить, что добавление препарата Ксолар® в схему традиционного базисного лечения тяжелой бронхиальной астмы в большинстве случаев не позволило нам существенно уменьшить объем базисной противовоспалительной терапии, однако у всех пациентов степень контроля над заболеванием стала качественно выше.

Весьма показательны результаты мониторинга уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (Fe_{NO}) у 22 пациентов с неконтролируемой тяжелой бронхиальной астмой на фоне анти-IgE-терапии препаратом омализумаб (Ксолар®). Исходно у 80% исследуемых детей ($n = 18$) уровень Fe_{NO} был значительно увеличен – до $48,9 \pm 5,2$ ppb ($28,6-78,4$ ppb). К 16-й неделе лечения препаратом Ксолар® он сократился до $36,5 \pm 3,8$ ppb ($19,4-49,4$ ppb; $p = 0,188$). В последующие 2 года лечения Ксоларом на фоне достижения хорошего контроля над заболеванием уровень Fe_{NO} оставался близким к нормальным значениям ($21,5 \pm 4,3$ ppb; $10,7-26,3$ ppb; $p = 0,002$). В то же время у пациентов с худ-

Таблица 2. Динамика клинико-функциональных показателей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой на фоне длительного (в течение 2 лет) лечения препаратом Ксолар® ($n = 13$)

Показатели	Исходно	Через 2 года лечения
Частота обострений бронхиальной астмы в год	$4,1 \pm 0,3^*$	$2,0 \pm 0,4^*$
Частота вызовов скорой медицинской помощи в год	$6,1 \pm 0,4^*$	0*
Частота госпитализаций в год	$2,0 \pm 0,2^*$	0*
Частота дневных симптомов бронхиальной астмы в неделю	$3,2 \pm 0,4^*$	$1,5 \pm 0,2^*$
Частота ночных приступов удушья в неделю	$2,7 \pm 0,3^*$	$1,1 \pm 0,3^*$
Частота ингаляций бета-2-агонистов короткого действия в неделю	$5,2 \pm 0,7^*$	$2,6 \pm 0,4^*$
Частота обострений аллергического ринита в год	$4,1 \pm 0,4^*$	$2,1 \pm 0,2^*$
ОФВ ₁ , % от должного	$92,8 \pm 5,2$	$101,3 \pm 4,6$

Достоверность различий между столбцами: * $p \leq 0,001$.

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду.

шей степенью контроля сохранялось значимое повышение уровня Fe_{NO} ($39,7 \pm 4,8$ ppb; $27,4-53,6$ ppb; $p = 0,26$).

Отметим, что у 4 детей уровень Fe_{NO} исходно был близок к нормальному ($17,8 \pm 3,2$ ppb; $12,5-22,8$ ppb); у них же имелся относительно невысокий уровень общего IgE ($72-87$ МЕ/мл). Последующее наблюдение этой группы больных продемонстрировало сравнительно меньшую эффективность добавления препарата Ксолар® к базисной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы, чем у пациентов с исходно высокими уровнями общего IgE и Fe_{NO} . В ходе двухлетнего наблюдения уровень Fe_{NO} у них не претерпел значимых изменений. Это, по нашему мнению, позволяет прогнозировать более выраженный ответ на анти-IgE-терапию у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой с выраженными атопическими механизмами воспаления. Подобные выводы были сделаны также в работах P. Silkoff и соавт. (2004), M. Diarmuid и соавт. (2012) [21, 22].

Поскольку данная методика определения высокоспецифичного маркера атопического воспаления дыхательных путей – уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (Fe_{NO}) – является неинвазивной, чувствительной и быстрой в исполнении [23–25], то, с учетом ее растущей распространенности и доступности, целесообразно ре-

комендовать мониторинг уровня Fe_{NO} у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получающих анти-IgE-терапию, для оценки эффективности проводимого лечения и оптимизации объема базисной противовоспалительной терапии.

Для иллюстрации данного положения приводим клиническое наблюдение.

Пациентка С., страдающая тяжелой бронхиальной астмой. Семейный аллергоанамнез отягощен: у старшей сестры – поллиноз, у тетки по материнской линии и двух ее детей – бронхиальная астма. Из анамнеза заболевания известно, что у ребенка с первого года жизни отмечались проявления атопического дерматита, пищевой и лекарственной аллергии; с 6 лет – круглогодичный аллергический ринит. С первого года жизни отмечались повторные обструктивные бронхиты, с 3 лет – типичные приступы удушья (круглогодично, ежемесячно). По тяжести состояния ребенок 3–6 раз в год госпитализировался в стационар, получал инфузионную терапию с эуфиллином, преднизолоном, однако диагноз бронхиальной астмы был установлен только в возрасте 6 лет. В качестве базисной терапии пациентка длительно получала препараты кромонового ряда без выраженного эффекта. С 9 лет получала ингаляционные глюкокортикостероиды – Фликсотид



(250–750 мкг/сут), затем – Серетид в постоянно возрастающих дозировках (50/250–100/500 мкг/сут). На фоне непрерывной терапии комбинированными препаратами, содержащими ингаляционный глюкокортикостероид и длительнодействующий бета-2-агонист, в течение 6 лет состояние ребенка несколько улучшилось: приступы стали реже, легче и купировались в домашних условиях ингаляциями беродуала через небулайзер, количество госпитализаций сократилось до 2–3 раз в год. Состояние ребенка вновь ухудшилось в возрасте 14 лет: приступы затрудненного дыхания участились до нескольких раз в сутки, резко возросла потребность в бета-2-агонистах (до 10 доз/сут), за 3 месяца пациентка дважды была госпитализирована для проведения инфузионной терапии, доза Серетида была увеличена до 1000 мкг/сут по флутиказону. Однако в течение 8 месяцев лечения стабилизации достигнуть не удалось, течение бронхиальной астмы оставалось плохо контролируемым, сохранялись приступы затрудненного дыхания до 3–4 раз в неделю, эпизоды ночного кашля и одышка при физической нагрузке, в связи с чем ребенок был направлен в Московский НИИ педиатрии и детской хирургии.

При поступлении в нашу клинику пульмонологии в возрасте 15 лет состояние пациентки было расценено как тяжелое: отмечалась одышка при умеренной физической нагрузке, ночной кашель. При осмотре грудная клетка была вздута, перкуторно над легкими определялся тимпанит, при аускультации дыхание ослаблено, хрипы не выслушивались. При обследовании в общем анализе крови – без патологических изменений, при иммунологическом обследовании выявлено

повышение уровня общего IgE до 134 МЕ/мл, значимая сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам. На рентгенограмме органов грудной клетки отмечались признаки обструктивного синдрома. Поскольку исходные показатели функции внешнего дыхания на фоне приема комбинированных препаратов, содержащих ингаляционные глюкокортикостероиды и бета-2-агонисты длительного действия, в высоких дозах находились в пределах должных величин, была проведена проба с дозированной физической нагрузкой, выявившая наличие генерализованного постнагрузочного бронхоспазма, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе был увеличен в 2,5 раза (до 50,3 ppb при норме до 20 ppb). Таким образом, на основании данных анамнеза, результатов обследования был установлен диагноз частично контролируемой тяжелой атопической бронхиальной астмы. Базисная терапия Серетидом (100/1000 мкг/сут) была дополнена омализумабом (Ксолар®) подкожно 300 мг × 1 раз в 4 недели.

Последующее динамическое наблюдение в течение 2 лет показало: если до начала терапии Ксоларом на фоне комбинированных ингаляционных препаратов в высоких дозах пациентке не удавалось достичь контроля над тяжелой бронхиальной астмой (результат АСТ-теста до лечения Ксоларом составил 12 баллов), то спустя 16 недель после назначения терапии результат АСТ-теста составил уже 20 баллов, что свидетельствовало о хорошей степени контроля заболевания и делало оправданным продолжение анти-IgE-терапии. Высокая суточная вариабельность показателей пиковой скорости выдоха до лечения Ксоларом свидетельствовала о нестабильном состоянии паци-

ентки; на фоне терапии Ксоларом график, отражающий изменение пиковой скорости выдоха, постепенно приобрел вид плавной кривой, а суточный разброс показателей пиковой скорости выдоха составил менее 20%. На фоне добавления в комплекс базисной противовоспалительной терапии инъекций Ксолара, наряду с отчетливым клиническим улучшением, было выявлено улучшение функциональных параметров – исчез бронхоспазм после пробы с дозированной физической нагрузкой, и нормализовался уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (18,5 ppb).

По достижении возраста 18 лет пациентка была направлена для продолжения анти-IgE-терапии в НИИ пульмонологии, где она наблюдается по настоящее время. Достигнутая в начале терапии препаратом Ксолар® степень контроля заболевания сохраняется на прежнем уровне; значительно легче протекают сезонные обострения, сохраняется высокая толерантность к физической нагрузке. Госпитализаций и вызовов скорой медицинской помощи по поводу обострений бронхиальной астмы в течение последних 5 лет не отмечалось. Пациентка успешно учится в вузе, что подтверждает возможность качественной социальной адаптации больного с тяжелой бронхиальной астмой при правильно подобранной базисной противовоспалительной терапии.

В целом, учитывая широкие терапевтические возможности и доказанную эффективность у наиболее тяжелого контингента больных с бронхиальной астмой, угрожаемых по смертельному исходу заболевания, следует полагать, что терапия препаратом Ксолар® займет достойное место в арсенале современных противостматических средств у детей. ✪

Литература

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд., испр. и перераб. М.: Оригинал-макет, 2012. 184 с.
2. Княжеская Н.П. Перспективы использования анти-IgE-препаратов в терапии аллергических заболеваний // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М., 2004. Вып. 4. С. 191–192.
3. Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э. Ксолар – новые возможности в терапии тяжелой бронхиальной астмы



Когда высокие дозы
ИГКС не дают
достаточного
контроля, и симптомы
аллергической астмы
среднетяжелого/тяжелого
течения ухудшаются...

КСОЛАР®
даст Вам возможность
контролировать риск обострений¹⁻⁶
и вернуть пациентов к нормальной жизни

КСОЛАР / XOLAIR®
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ.

Лекарственная форма. Омализумаб. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг.
1 флакон содержит 150 мг омализумаба (гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК).
Показания. Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Дозы и способ применения. В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели. Противопоказания. Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. Предосторожности. Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения препаратом Ксолар не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у больных с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с сахарным диабетом, с риском развития гельминтных инфекций, при развитии системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции), при беременности и в период грудного вскармливания. Побочное действие. В ходе клинических исследований редко отмечались следующие серьезные нежелательные явления: ангионевротический отек, анафилактические реакции и другие аллергические реакции, бронхоспазм. На фоне терапии препаратом Ксолар в клинической практике наблюдались следующие серьезные нежелательные явления (отдельные сообщения): аллергический гранулематозный ангиит, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сывороточная болезнь. Очень часто: гипертермия (у детей), головная боль (часто — у взрослых и подростков). Часто: боль в месте введения препарата, отек, эритема, зуд, боль в верхней половине живота (у детей). Иногда: головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы» крови к лицу, фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, повышенная фоточувствительность, увеличение массы тела, повышенная утомляемость, отек рук, гриппоподобный синдром. Редко: паразитарные инфекции, отек гортани, появление антител к препарату. При применении препарата Ксолар в клинической практике отмечались: алопеция, артралгия, миалгия и отек суставов.

Форма выпуска. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем — вода для инъекций. Один флакон с лиофилизатом в комплекте с одной ампулой с растворителем и с инструкцией по применению в картонной упаковке.
Применение для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению.
НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ
Регистрационное удостоверение: ЛОР-000082 от 29.05.2007

Литература:

1. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309–16. 2. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004;59:701–8. 3. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis (SOLAR). *Allergy* 2004;59:709–17. 4. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001;108:184–90. 5. Soler M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254–61. Erratum in: *European Respiratory Journal* 2001;18:739–40. 6. Holgate ST, Chuchalin AG, Humbert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clinical & Experimental Allergy* 2004;34:632–8.

186797/XOL/A4/11.2013/17500

Реклама



- у детей // Пульмонология и аллергология. 2008. № 3. С. 33–36.
4. Куличенко Т.В. Омализумаб в лечении аллергических болезней // Педиатрическая фармакология. 2007. № 4. С. 63–71.
 5. Фассахов Р.С. Ксолар (омализумаб): новые возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы // Пульмонология. 2007. № 4. С. 100–105.
 6. Barnes P.J. Anti-IgE therapy in asthma: rationale and therapeutic potential // Int. Arch. Allergy Immunol. 2000. Vol. 123. № 3. P. 196–204.
 7. Bousquet J., Rabe K., Humbert M. et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma // Respir. Med. 2007. Vol. 101. № 7. P. 1483–1492.
 8. Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. Vol. 108. № 2. P. 184–190.
 9. Holgate S.T., Holloway J., Wilson S. et al. Understanding the pathophysiology of severe asthma to generate new therapeutic opportunities // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 117. № 3. P. 496–506.
 10. Michils A., Baldassarre S., Van Muylem A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 31. № 3. P. 539–546.
 11. Soresi S., Togiias A. Mechanisms of action of anti-immunoglobulin E therapy // Allergy Asthma Proc. 2006. Vol. 27. № 2. Suppl. 1. P. S15–S23.
 12. Chapman K.R., Cartier A., Hébert J. et al. The role of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma // Can. Respir. J. 2006. Vol. 13. Suppl. B. P. 1B–9B.
 13. DuBuske L.M. IgE, allergic diseases, and omalizumab // Curr. Pharm. Des. 2006. Vol. 12. № 30. P. 3929–3944.
 14. Milgrom H., Berger W., Nayak A. et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) // Pediatrics. 2001. Vol. 108. № 2. P. E36.
 15. Nowak D. Management of asthma with anti-immunoglobulin E: a review of clinical trials of omalizumab // Respir. Med. 2006. Vol. 100. № 11. P. 1907–1917.
 16. Walker S., Monteil M., Phelan K. et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. № 3. CD003559.
 17. Holgate S.T., Chuchalin A.G., Hébert J. et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma // Clin. Exp. Allergy. 2004. Vol. 34. № 4. P. 632–638.
 18. Busse W., Buhl R., Fernandez Vidaurre C. et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis // J. Allergy Clin. Immunol. 2012. Vol. 129. № 4. P. 983–989.
 19. Johansson S.G., Oman H., Nopp A., Pettersson S. The importance of IgE antibody levels in anti-IgE treatment // Allergy. 2006. Vol. 61. № 10. P. 1216–1219.
 20. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005 // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. Vol. 171. № 8. P. 912–930.
 21. Silkoff P.E., Romero F.A., Gupta N. et al. Exhaled nitric oxide in children with asthma receiving Xolair (omalizumab), a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody // Pediatrics. 2004. Vol. 113. № 4. P. e308–e312.
 22. McNicholl D.M., Stevenson M., McGarvey L.P., Heaney L.G. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012. Vol. 186. № 11. P. 1102–1108.
 23. Lim K.G., Mottram C. The use of fraction of exhaled nitric oxide in pulmonary practice // Chest. 2008. Vol. 133. № 5. P. 1232–1242.
 24. Turner S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2008. Vol. 8. № 1. P. 70–76.
 25. Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э., Мельникова И.М. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей. М.: Медпрактика-М, 2012. 176 с.

Clinical efficacy of anti-IgE therapy in severe childhood asthma

S.E. Tsyplenkova, Yu.L. Mizernitsky, L.V. Sokolova, Ye.V. Sorokina

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

Contact person: Yury Leonidovich Mizernitsky, yulmiz@mail.ru

High efficacy of anti-IgE therapy was demonstrated in children with uncontrolled severe asthma. Duration of follow-up was ≥ 2 years. Attaining normal levels of fractional exhaled nitric oxide (Fe_{NO}) during the first months of treatment was regarded as a prognostic marker for good efficacy of anti-IgE therapy in patients with predominately atopic airways inflammation. Thus, monitoring of Fe_{NO} may be recommended for the control of treatment efficacy and timely correction of basic anti-inflammatory therapy in patients with severe asthma treated with anti-IgE antibodies.

Key words: children, asthma, anti-IgE therapy, omalizumab (Xolair®), fractional exhaled nitric oxide



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени И.М. СЕЧЕНОВА

КАФЕДРА КОЖНЫХ И ВЕНЕРИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ имени В.А. РАХМАНОВА



XXXI Научно-практическая конференция с международным участием, посвященная памяти члена-корреспондента АМН СССР, заслуженного деятеля науки, профессора Виктора Александровича Рахманова

«РАХМАНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ: ИММУНОЗАВИСИМЫЕ ДЕРМАТОЗЫ»

и специализированная выставка

«ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ:
ДИАГНОСТИКА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ»

24 января 2014 г.

Цель: обмен научно-практическим опытом, знакомство с новыми передовыми достижениями в диагностике, лечении, реабилитации пациентов с кожными и венерическими болезнями, повышение эффективности лечебных мероприятий, улучшение качества жизни пациентов, налаживание междисциплинарных контактов специалистов.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сопредседатель Организационного комитета конференции:
заведующий кафедрой кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова,
профессор Олисова Ольга Юрьевна
тел.: +7 (916) 514 51 90

Ответственный секретарь Организационного комитета конференции:
профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова
Кочергин Николай Георгиевич,
тел.: +7 (916) 171 69 29; e-mail: nkocha@yandex.ru

Организация участия в специализированной выставке
«ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ»
Егорова Тамара Александровна,
тел.: +7 (906) 069 66 29, тел./факс: (499) 248-50-16; e-mail: ta.egorova@mma.ru

МЕСТО И АДРЕС ПРОВЕДЕНИЯ:

Гостиничный комплекс «ЗОЛОТОЕ КОЛЬЦО» г. Москва, ул. Смоленская, д. 5 (проезд: станция метро «Смоленская»)

Подробная информация о тематических направлениях работы конференции представлена на сайтах: <http://www.mma.ru> и <http://www.dermatology.ru>



ГБОУ ВПО
«Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России,
кафедра педиатрии

Детская городская
клиническая больница
Святого Владимира,
Москва

Детская городская
поликлиника № 52,
Москва

Опыт применения Тенотена детского в терапии функциональных кардиопатий

И.П. Остроухова, Т.М. Васильева

Адрес для переписки: Ираида Павловна Остроухова, deti5@mail.ru

В статье представлены результаты амбулаторного лечения 80 детей в возрасте от 5 до 15 лет с функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы, обусловленными вегетативной дисфункцией. В течение 3 месяцев пациенты основной группы (n = 50) получали препарат Тенотен детский в дозировке по 1 таблетке 3 раза в день в сочетании с режимными мероприятиями (рациональным питанием, соблюдением режима труда и отдыха, регулярной умеренной физической нагрузкой, водными процедурами – обливания, души) и стандартной фармакотерапией (сборы седативных трав, метаболические средства – Элькар, Кудесан, поливитамины). Группу контроля составили 30 детей, получавших базовую терапию без включения Тенотена. Добавление Тенотена детского в комплексную терапию детей с синдромом вегетативной дисфункции повысило эффективность стандартной терапии функциональных кардиопатий, что выразилось в улучшении вегетативной регуляции, клинических проявлений и электрокардиографических показателей. В ходе исследования не отмечено несовместимости Тенотена детского с препаратами базовой терапии, как и нежелательных побочных явлений.

Ключевые слова: синдром вегетативной дисфункции, дети, кардиопатия, Тенотен детский

Вегетативная нервная система (ВНС) является главным регулятором реакций организма, обеспечивающим функциональную связь органов и систем, баланс метаболических процессов, взаимодействие с окружающей средой. Синдром вегетативной дисфункции (СВД) – это состояние, характеризующееся нарушениями вегетативной регуляции работы

внутренних органов. В основе его развития лежат изменения структуры и функций центрального и периферического звеньев ВНС. Все эти изменения имеют обратимый характер, а значит, данное состояние не представляет угрозы для жизни ребенка. Однако у взрослых СВД может переходить в такие психосоматические заболевания, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь,

бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, нейродермит и другие, чем и обусловлена актуальность поиска вариантов лечения вегетативных дисфункций на начальном этапе.

Распространенность СВД значительна. У детей вегетативные нарушения могут проявляться начиная с периода новорожденности, но степень их выраженности меняется в зависимости от возрастного периода. По данным разных авторов, частота СВД колеблется от 15 до 85%, а за период обучения в школе возрастает в 16 раз [1, 2]. Известно, что 50–75% детей, обращающихся к педиатру с неинфекционными заболеваниями, имеют СВД, причем большинство таких детей составляют девочки [3].

Гипоталамус, лимбико-ретикулярный комплекс и некоторые зоны коры головного мозга представляют собой надсегментарную часть ВНС. Периферический (сегментарный) отдел ВНС служит для проведения возбуждения к рабочим органам (эффекторам). Парасимпатический отдел находится в стволе мозга и в крестцовом отделе. Парасимпатические ганглии расположены близко от рабочего органа, действие их локально и касается в основном внутренних органов. В симпатической системе ганглии расположены в отдалении, и эффекты симпатического раздражения имеют более диффузный и генерализованный характер.



Симпатический отдел ВНС регулирует в основном адаптационно-трофические процессы в ситуациях, требующих напряженной психической и физической деятельности. Парасимпатический отдел ВНС проявляет свою основную функцию преимущественно в период «отдыха» и регулирует анаболические процессы, функции пищеварения, опорожнения полых органов, способствует поддержанию гомеостаза. Оба отдела ВНС в физиологических условиях работают синергично, что позволяет организму адаптироваться к изменениям окружающей среды. У каждого ребенка с СВД можно выявить, как правило, несколько факторов, способных играть роль причинных, провоцирующих.

К врожденным факторам относят наследственно-конституциональные особенности деятельности ВНС, передаваемые по аутосомно-доминантному типу. От родителей ребенку передается тип реагирования на изменяющиеся условия внешней среды. СВД возникает при накоплении большого количества провоцирующих факторов или при длительном их воздействии.

Неблагоприятное течение беременности и родов, заболевания и вредные привычки матери (курение, алкоголизм, наркомания) способствуют нарушению созревания клеточных структур центральной нервной системы. Большинство детей с СВД рождаются в результате быстрых, стремительных родов с применением различных видов родовспоможения, осложняющихся травмами спинного (особенно в шейном отделе) и головного мозга. Развитие вегетативных нарушений у этих детей связано с тем, что внутриутробная или родовая гипоксия плода может воздействовать на гипоталамус непосредственно или способствовать развитию ликворной гипертензии в области третьего желудочка, где расположены многие структуры лимбико-ретикулярного комплекса.

К приобретенным этиологическим факторам относят повреждения центральной нервной системы (травмы черепа, опухо-

ли, инфекции), гормональный дисбаланс в пре- и пубертатный период, врожденные и приобретенные заболевания желез внутренней секреции, психоэмоциональное напряжение, связанное с воздействием на ребенка психотравмирующих ситуаций [1, 4].

По мнению отечественных клиницистов, основным патогенетическим механизмом при СВД является повреждение сегментарных и надсегментарных образований центральной нервной системы вследствие травматических и/или гипоксических воздействий [1, 2, 5]. Перечисленные выше врожденные (наследственные) и приобретенные этиологические факторы приводят к изменению функционирования автономной нервной системы, нарушению взаимосвязи между различными параметрами вегетативного гомеостатического (исходного тонууса, реактивности и обеспечения деятельности).

В клинической картине у детей с СВД чаще отмечаются множественные и разнообразные клинические проявления, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс практически всех органов и систем – сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, эндокринной и иммунной.

При вегетативной дисфункции наиболее часто встречается функциональная кардиопатия, в основе которой лежит расстройство нейроэндокринной регуляции сердечно-сосудистой системы. В клинической картине характерно обилие субъективных ощущений и жалоб на кратковременные боли в области сердца. При этом отсутствуют выраженные изменения – размеры сердца в пределах нормы, тоны звучные, систолический «функциональный» шум средней интенсивности, не проводится за область сердца. При функциональной кардиопатии часто наблюдаются изменения на электрокардиограмме в виде нарушений ритма (синусовая аритмия, тахикардия, эктопический предсердный ритм, функциональный вариант синдрома слабости синусового узла) и проводимости

(АВ блокада 1-й степени, нарушение процесса реполяризации желудочков) [6, 7].

Пролапс митрального клапана – аномальное прогибание створок митрального клапана во время систолы левого желудочка; может быть обусловлен нарушением сократимости и релаксации левого желудочка и вегетативной иннервации, напряжением хорд, папиллярных мышц. Вегетативная дисфункция часто сочетается с нарушениями строения соединительной ткани, которые нередко сопровождаются пролапсом митрального клапана. При такой сочетанной патологии степень выраженности пролапса может быть выше [8, 9].

Лечение детей с проявлениями вегетативной дисфункции проводится с учетом разнообразных вариантов нарушений, подбираются и изучаются схемы терапии. В последние годы все больше внимания уделяется препаратам, эффективность которых сочетается с высоким профилем безопасности [10, 11]. Среди них выделяется препарат Тенотен детский, созданный на основе антител к мозгоспецифическому белку S-100. Белок S-100 – узловый молекулярный компонент сложных внутриклеточных систем, который обеспечивает функциональный гомеостаз клеток мозга путем сопряжения и интеграции разноплановых метаболических процессов. Тенотен, оказывая моделирующее влияние на функцию нейронов, способствует восстановлению активности белка S-100, нормализации синаптических и метаболических процессов в центральной и вегетативной нервной системе, процессов нейрональной пластичности [10, 11].

Тенотен действует как ноотропное, нейротрофическое, нейропротективное, антиастеническое средство, защищает клетки мозга от гипоксического повреждения, не оказывая при этом седативного, миорелаксантного, холинолитического эффекта [12]. Тенотен нормализует нарушенные процессы активации и торможения в центральной нервной системе, улучшает память и внимание [13].

недуга



Целью нашего исследования явилась оценка клинической эффективности препарата Тенотен детский при лечении детей с СВД с преимущественными проявлениями в виде функциональной кардиопатии.

Материал исследования

Обследовано 80 детей в возрасте от 5 до 15 лет с функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы, обусловленными вегетативной дисфункцией. Среди обследованных было больше мальчиков, чем девочек (49 и 31 соответственно). Отбор детей осуществлялся случайным образом. Все дети проходили обследование на базе соматического отделения Детской городской клинической больницы Святого Владимира г. Москвы и Городской детской поликлиники № 52 (филиал 1). Из инструментальных методов исследования применялись электрокардиография (ЭКГ) – до лечения, через 1 месяц и через 3 месяца по окончании курса лечения; эхокардиография и клиноортостатическая проба (КОП) – до лечения и через 3 месяца по окончании курса лечения. Продолжительность лечения в обеих группах составила 3 месяца. Лечение проводилось амбулаторно. Схема терапии в основной группе включала препарат Тенотен детский по 1 таблетке 3 раза в день в сочетании с режимными мероприятиями (рациональным питанием, соблюдением режима труда и отдыха, регулярной умеренной физической нагрузкой, водными процедурами – обливания, душ) и стандартной фарма-

котерапией (сборы седативных трав, метаболические средства – Элькар, Кудесан, поливитамины). В контрольной группе в комплекс режимной и фармакотерапии Тенотен детский не включался.

Дети в обеих группах исследования не различались по основным демографическим и клиническим показателям. Длительность заболевания до включения в исследование была сопоставимой в обеих группах и составляла в среднем более 1 года. При сборе анамнеза выявлено, что все дети – жители мегаполиса. У большинства мам беременность протекала на фоне гипоксических и стрессовых состояний, угрозы выкидыша (20%), анемии (36%), гипотонии (54%). Роды самостоятельные, но со стимуляцией у четверти женщин, путем операции кесарева сечения – у 10%. Таким образом, неблагоприятное течение беременности и родов уже предвещало вегетативную дисфункцию у большинства детей.

Как видно из графика (рисунок), наибольшее число обращений было с детьми в возрасте 7 лет, что коррелировало с началом обучения в школе, напряженным графиком рабочей недели, ограничением продолжительности сна, эмоциональным напряжением, уменьшением двигательной нагрузки. Следующий подъем частоты обращений относится к 10 годам, когда ребенок переходит в среднюю школу, с несколько иным по сравнению с начальной школой ритмом занятий, увеличением продолжительности работы над домашними заданиями и, в частности, работы с компьютером. В подростковом возрасте обращений меньше, что, вероятно, связано с большей самостоятельностью подростков и меньшей информированностью родителей о проблемах здоровья детей.

Таким образом, уже при первом опросе проводился анализ и выяснялись причины и механизмы развития нарушений функции ВНС у детей. На основании этого анализа в последующем осуществлялся подбор режимных и лечебных мероприятий.

Отклонения в физическом развитии могут быть сигналом неблагополучия в состоянии ребенка. В этой связи напомним, что на рост и развитие ребенка могут влиять не только генетические факторы, но и такие внешние факторы, как частые заболевания и неблагоприятные условия жизни (несоблюдение режима сна, чрезмерные эмоциональные и физические нагрузки). Физическое развитие ребенка оценивалось по антропометрическим данным – росту, массе тела. Они указывают на потенциальные возможности организма. С массой тела, соответствующей возрасту, было 43 ребенка (53,7%), с увеличенной – 6 детей (7,5%), со сниженной массой тела – 31 ребенок (38,7%); с низким ростом было меньше детей – 16 (20%), чем с нормальным и высоким. Таким образом, большинство детей имели пропорциональное развитие, небольшое отставание в физическом развитии отмечено у пятой части детей. У 23 детей (28,7%) выявлены нарушения осанки в виде кифотических или сколиотических изменений, гипермобильность суставов рук, что указывало на недостаточный тонус мышечного каркаса и склонность к диспластическим изменениям соединительной ткани.

При оценке жалоб пациентов с СВД наиболее характерными были жалобы на повышенную утомляемость, снижение работоспособности – у 60 детей (75%), снижение настроения, плаксивость – у 27 детей (33,7%). Неприятные ощущения в области сердца, кратковременные колющие боли отмечали 12 человек (15%), головную боль – 19 школьников (23,7%), эпизоды головокружения наблюдались у 28 (35%), обморочные состояния при резком подъеме и в душном помещении были у 7 детей (8,7%). Сонливость была проблемой у 12 детей (15%), беспокойный сон и снохождение отмечены у 9 детей (11,2%). Не предьявляли жалоб лишь 15 человек (18,7%), в этом случае признаки вегетативной дисфункции выявлялись на профилактическом осмотре при определении числа сердечных



Рисунок. Распределение детей по возрасту



сокращений, артериального давления и ЭКГ в покое и с нагрузкой. При оценке исходного вегетативного тонуса в обеих группах с помощью таблицы А.М. Вейна, адаптированной для детского возраста [3], симпатикотонический тип или смешанный с преобладанием симпатикотонии был выявлен у 18 детей (22,5%), вегетосудистая дистония по ваготоническому типу или по смешанному типу с преобладанием ваготонии – у 62 человек (77,5%). При рандомизации группы значительно не отличались по исходному вегетативному тону. Наблюдалась определенная тенденция возрастного распределения варианта преобладания симпатического или парасимпатического влияния. Так, в возрасте 5–7 лет у детей чаще выявлялись признаки симпатикотонии, в 7–11 лет более значимы были симптомы ваготонии, которые преобладали и в возрастной группе 12–15 лет. При осмотре ребенка обращали внимание на реакцию кожных покровов: дермографизм был красным и быстрым у 50 детей (62,5%), белым реже – у 10 детей (12,5%), потливость отмечена у 26 детей (32,5%). Этот признак в совокупности с КОП (изменение систолического, диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений в горизонтальном и вертикальном положении) помогал в оценке варианта СВД. Для кардиологического статуса обследованных детей была харак-

терна высокая частота брадикардии – у 60 (75%) обследованных. Артериальное давление было снижено у 47 детей (58,7%).

При аускультации сердца у детей с брадикардией выявлялась дыхательная аритмия, обычно в положении лежа, у большинства детей выслушивался мезосистолический шум на верхушке и точке Боткина. При эхокардиографии установлено наличие пролапса митрального клапана 1-й степени с небольшой регургитацией у 27 (33,7%) детей. В основном это были дети с признаками гипермобильности суставов. У 42 (52,5%) детей установлено наличие аномальных хорд левого желудочка, что согласовывалось с аускультативной картиной функционального шума.

Результаты исследования

По завершении курса лечения у большинства обследованных детей обеих групп отмечалось уменьшение количества и интенсивности жалоб (табл. 1). Но наиболее отчетливая положительная динамика при приеме препарата Тенотен детский наблюдалась у больных с ваготоническим характером жалоб: мигреноподобными головными болями, выраженной эмоциональной лабильностью, повышенной утомляемостью, головокружением, беспокойным сном. Все дети этой группы стали спать спокойно, легче просыпаться утром, не возникало предобморочных состояний после подъема

с постели. Родители отмечали, что у детей повысилась физическая активность, появилось желание двигаться. По окончании лечения в основной группе также отмечено уменьшение частоты и интенсивности симпатикотонических жалоб: на повышенную возбудимость, неусидчивость и невнимательность. При этом у детей контрольной группы динамика клинических симптомов была менее выраженной – сниженное настроение и плаксивость сохранялись у 35 детей (43,7%), сонливость и предобморочные состояния прослеживались у половины пациентов данной группы с подобными жалобами, все дети также продолжали отмечать тревожность, прислушивались к ощущениям в области сердца.

При оценке динамики исходного вегетативного тонуса с помощью таблицы А.М. Вейна в группе детей, принимавших Тенотен детский, показана тенденция к сбалансированному воздействию на надсегментарные отделы ВНС. Это выражалось в достоверном уменьшении среднего балла преобладающего симпатического и парасимпатического влияния. В контрольной группе отмечалось разнонаправленное влияние базовых лечебных мероприятий на вегетативный тонус – незначительное ослабление симпатикотонии и сохранение ваготонии (табл. 2). В начале исследования нормальный уровень вегетативного обес-

Таблица 1. Динамика жалоб у детей с СВД в обследованных группах

Жалоба	Количество детей (n = 80), абс.	Основная группа (n = 50)			Контрольная группа (n = 30)		
		До лечения, абс.	После лечения, абс.	% детей с улучшением	До лечения, абс.	После лечения, абс.	% детей с улучшением
Кардиалгия	12	9	2	77,7	3	2	33,3
Повышенная утомляемость, слабость	60	33	5	84,8**	27	8	70,3**
Головокружения	28	15	6	60*	13	5	61,5*
Обморочные состояния	7	5	0	100*	2	1	50
Головная боль	19	10	1	90**	9	4	55,5
Снижение настроения, плаксивость	26	16	2	87,5**	10	5	50
Сонливость	11	6	1	83,3	5	3	40
Беспокойный сон	9	5	0	100*	4	2	50

* – различия достоверны (p < 0,01). ** – различия достоверны (p < 0,001).



Таблица 2. Динамика исходного вегетативного статуса по таблице А.М. Вейна, адаптированной для детского возраста (средний балл в группе)

Группа	Симпатикотония, средний балл		Ваготония, средний балл	
	Исходно	Через 3 месяца	Исходно	Через 3 месяца
Основная группа	8,8 ± 1,2	5,2 ± 1,2*	16,8 ± 0,6	9,8 ± 0,6**
Контрольная группа	9,1 ± 1,0	9,0 ± 1,0	17,6 ± 1,0	17,8 ± 1,2

* – различия достоверны (p < 0,01). ** – различия достоверны (p < 0,001).

Таблица 3. Динамика распределения вариантов вегетативного обеспечения

Варианты КОП	Основная группа (n = 50), абс. (%)		Контрольная группа (n = 30), абс. (%)	
	Исходно	Через 3 месяца	Исходно	Через 3 месяца
Нормальный	30 (60%)	41 (82%)*	19 (63,3%)	18(60%)
Патологические				
■ гиперсимпатикотонический	9 (18%)	5 (10%)*	5 (16,6%)	4 (13,3%)
■ асимпатикотонический	4 (8%)	0*	2 (6,6%)	1 (3,3%)

* – различия достоверны (p < 0,01).

печения по результатам КОП выявлен у 27 (54%) детей в группе Тенотена и у 17 (56,6%) детей из группы базовой терапии. Патологические варианты КОП – асимпатикотонический и гиперсимпатикотонический – встречались в основной группе в 16% и 12%, а в контрольной – в 16,6% и 13,3% случаев соответственно.

Положительное вегетостабилизирующее влияние Тенотена детского было достоверно значимым и отражалось в значительном сокращении (с 17% до 10%) патологического и наиболее прогностически неблагоприятного гипердиастолического варианта КОП и полном исчезновении асимпатикотонического варианта (табл. 3) с перераспределением

детей, исходно имевших такой вариант, в группы достаточного вегетативного обеспечения, в связи с чем отмечался рост числа детей с нормальным вариантом КОП на 22,7%. В группе сравнения статистически значимой динамики вегетативного обеспечения не зарегистрировано, сохранились либо вновь появились асимпатикотонический и гиперсимпатикотонический варианты КОП, что в большей мере отягощает течение функциональной кардиальной патологии.

При проведении электрокардиографического исследования выявлены следующие изменения у большинства обследованных детей: миграция водителя ритма – в 35% случаев, предсердный ритм

и сочетание его с миграцией водителя ритма – в 46%; у остальных детей был зарегистрирован синусовый ритм. Патологические отклонения электрической оси сердца у обследованных пациентов не регистрировали. При оценке функции проводимости отмечены следующие особенности: ускорение атриовентрикулярного проведения в виде укорочения интервала PQ выявлено у 18% детей, имевших исходно синусовый ритм. Длительность атриовентрикулярного проведения у детей, имевших исходно нарушение функции автоматизма в виде миграции водителя ритма и предсердного ритма, мы не оценивали. Нарушение внутрижелудочковой проводимости – неполная блокада правой ножки пучка Гиса – установлено у 62% обследованных. Изменение процессов реполяризации в виде синдрома ранней реполяризации и особенностей морфологии сегмента ST, зубца T отмечено у 37% пациентов.

Проводимая терапия позволила достичь улучшения электрокардиографических показателей в обеих группах (табл. 4). При повторном исследовании ЭКГ в покое у детей, принимавших Тенотен детский в течение 3 месяцев, отмечена положительная достоверная динамика по показателю «миграция водителя ритма» – у детей с указанным симптомом в 41,2% восстановился синусовый ритм. Отчетливая динамика определялась в восстановлении нормальной частоты сердечных сокраще-

Таблица 4. Динамика параметров ЭКГ у обследованных детей (число детей)

Параметр	Количество детей (n = 80), абс.	Основная группа (n = 50)			Контрольная группа (n = 30)		
		До лечения, абс.	После лечения, абс.	% детей с улучшением	До лечения, абс.	После лечения, абс.	% детей с улучшением
Миграция водителя ритма	28	17	10	41,2*	11	9	18
Предсердный ритм	37	22	15	31,8	15	10	33,3
Брадикардия	60	31	16	48,3*	29	21	27,5
Укорочение интервала PQ	15	9	6	33,3	6	4	20
Нарушения внутрижелудочковой проводимости	51	24	19	20,8	27	22	18,5
Нарушение процессов реполяризации	30	18	7	61,1*	12	9	25

* – различия достоверны (p < 0,01).

ТЕНОТЕН

ДЕТСКИЙ

*СОЗДАН СПЕЦИАЛЬНО
ДЛЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА*



- *Оказывает вегетостабилизирующее действие*
- *Успокаивает без сонливости и заторможенности*
- *Повышает эффективность терапии соматических заболеваний*



ний – в 48,3% случаев ($p < 0,01$). Анализ изменений конечной части желудочкового комплекса (ST-T нарушений) показал, что положительный эффект в виде нормализации процесса реполяризации наблюдался у 61,1%. В контрольной группе также выявлены положительные изменения на ЭКГ (см. табл. 4), но они были менее значимыми в сравнении с основной группой. При эхокардиографическом контроле наблюдаемых детей существенной динамики после курса проведенного лечения ни в основной, ни в контрольной группе выявлено не было.

В исследовании не было отмечено несовместимости Тенотена детского с препаратами базовой терапии и нежелательных побочных явлений.

Выводы

Результаты проведенного исследования показали, что у детей с СВД из клинических проявлений наиболее часто встречается функциональная кардиопатия, в основе которой лежит расстройство нейроэндокринной регуляции сердечно-сосудистой системы.

Включение в комплексную терапию кардиологических наруше-

ний препарата Тенотен детский с выраженным вегетостабилизирующим действием улучшает вегетативную регуляцию, нормализует показатели вегетативного тонуса и вегетативного обеспечения, что положительно влияет на клинические проявления и электрокардиографические показатели. Таким образом, Тенотен детский повышает эффективность терапии функциональных кардиопатий и способствует улучшению прогноза вегетативных дисфункций, характеризуясь при этом благоприятным профилем безопасности. *

Литература

1. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. М.: Медицина, 1987.
2. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / под ред. А.М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство, 2000. 752 с.
3. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Гаврюшова Л.П. и др. Вегетативная дистония у детей. М.: Медпрактика-М, 2007. 68 с.
4. Захаров А.И. Происхождение и психотерапия детских неврозов. СПб.: Каро, 2006. 672 с.
5. Неудахин Е.В. Основные представления о синдроме вегетативной дистонии у детей и принципах лечения // Практика педиатра. 2008. № 3. С. 5–10.
6. Вегетативная дисфункция у детей и подростков / под ред. Л.В. Козловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 96 с.
7. Школьникова М.А. Жизнеугрожающие аритмии у детей. М.: Нефтяник, 1999. 230 с.
8. Мутафьян О.А. Детская кардиология: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 504 с.
9. Белозеров Ю.М. Детская кардиология. М.: Медпресс-информ, 2004. 600 с.
10. Бархатов М.В., Бархатова С.Ю., Носырев А.В. и др. Применение препарата Тенотен детский в терапии хронических головных болей напряжения // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2009. Т. 148. № 8. Прил. С. 85–87.
11. Лобов М.А., Борисова М.Н., Осипова О.В. и др. Монотерапия препаратом «Тенотен детский» при синдроме вегетативной дистонии // Педиатрия. 2008. Т. 87. № 5. С. 107–109.
12. Эпштейн О.И. Сверхмалые дозы. История одного исследования. М.: Издательство РАМН, 2008. 336 с.
13. Заваденко Н.Н., Суворинова М.Ю. Лечение синдрома дефицита внимания с гиперактивностью Тенотеном детским: результаты двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования // Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2010. № 5. С. 60–65.

Tenoten Kid in the treatment of functional cardiopathy

I.P. Ostroukhova, T.M. Vasilyeva

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov' of the Ministry of Health of Russia, Department of Pediatrics
Saint Vladimir Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow
Children's Municipal Clinic No 52, Moscow

Contact person: Iraida Pavlovna Ostroukhova, deti5@mail.ru

The article presents the results of outpatient management of 80 children (age 5-15 years old) with functional cardiovascular disorders due to autonomic dysfunction. Children were allocated into treatment and control group. In the treatment group (n=50), all children were treated with Tenoten Kid in combination with lifestyle interventions (diet, work-rest balance, regular physical exercises, hydrotherapeutic procedures) and standard drug therapy (herbal sedatives, metabolic agents – Elcar, Qudesan, multivitamin preparations). Control patients (n=30) were treated with lifestyle interventions and standard therapy. In children with functional cardiopathy, therapy with Tenoten Kid was associated with improved autonomic regulation, clinical symptoms, and electrocardiographic performance. Tenoten Kid was compatible with standard therapies; no adverse drug effects were reported.

Key words: autonomic dysfunction syndrome, children, cardiopathy, Tenoten Kid

ПЛАН научно-практических мероприятий на 2014 г.

24-26 февраля 2014

г. Москва

Всероссийская научно-практическая конференция
«Общество, государство и медицина для пожилых» и
Специализированная школа повышения квалификации
врачей первичного звена «Болезни пожилых людей»



24-25 марта 2014

г. Москва

Первый университетский фестиваль терапевтической науки



7-8 апреля 2014

г. Москва

Всероссийская конференция с международным участием
«Медицина для спорта – 2014»



9 апреля 2014

г. Москва

IV научно-практическая конференция «Реабилитация
при патологии опорно-двигательного аппарата»

22 мая 2014

г. Бонн, Германия

Третий Российско-Германский медицинский форум



25-26 сентября 2014

г. Москва

XII Международный конгресс
«Реабилитация и санаторно-курортное лечение – 2014»



24-25 ноября 2014

г. Москва

II Международный конгресс
«Профилактика и лечение метаболических нарушений и
сосудистых заболеваний. Междисциплинарный подход»

Ноябрь 2014

г. Москва

Специализированная школа повышения квалификации
врачей первичного звена «Болезни пожилых людей»



Декабрь 2014

г. Москва

Международный медико-технический форум
«Медицинские изделия – 2014»

Декабрь 2014

г. Москва

Третий Российский медицинский инвестиционный форум





Эффективность местной иммунопрофилактики острых респираторных инфекций у детей раннего возраста в общесоматических отделениях

Е.С. Кешишян, О.М. Зенина, М.В. Кушнарева

Адрес для переписки: Елена Соломоновна Кешишян, ekeshishian@list.ru

В статье обсуждаются вопросы, связанные с высокой инфекционной внутрибольничной заболеваемостью, в частности респираторно-вирусными инфекциями, в неинфекционных стационарах для детей раннего возраста. Высказывается предположение о роли незрелости иммунной и противовирусной защиты у недоношенных детей.

Приводятся данные собственных исследований, в которых изучена дополнительная профилактика с использованием геля ВИФЕРОН® у преждевременно рожденных детей, находящихся в стационарах восстановительного лечения. Представлены доказательства клинической эффективности и благоприятного профиля безопасности препарата: на фоне его применения отмечены снижение вирусно-бактериальной обсемененности носовых ходов, отсутствие системного действия.

Ключевые слова: местная иммунопрофилактика, гель ВИФЕРОН®, профилактика острых респираторных инфекций в стационарах

Введение

Проблема высокой заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) у детей раннего возраста при пребывании в условиях неинфекционного стационара (например, в отделениях восстановительного лечения) неоднократно поднималась специалистами [1–4]. Наиболее высокая частота развития ОРИ встречается у недоношенных детей. Именно эта группа детей вынуждена чаще находиться на стационарном лечении (круглосуточного или только дневного

пребывания), так как ранняя, активная и постоянная реабилитация позволяет обеспечить наилучшие условия для их развития и снизить риск инвалидизации.

Возбудителями ОРИ могут быть респираторные вирусы, энтеровирусы, коронавирусы, многочисленные бактерии, а также так называемые атипичные микроорганизмы – хламидии, микоплазмы, пневмоцисты, грибы. Однако ведущее место занимают респираторные вирусы, на долю которых приходится примерно 90–95% всех

инфекций верхних дыхательных путей, на ОРИ бактериальной этиологии приходится лишь около 5%. Заболеваемость ОРИ в стационарах носит круглогодичный характер, при этом повышение ее уровня отмечается в период сезонного эпидемиологического подъема [4]. В стационарах грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) до сих пор плохо контролируются, несмотря на соблюдение противозидемических мер, таких как санитарная обработка поверхностей дезинфицирующими растворами, проветривание, применение бактерицидных облучателей – рециркуляторов закрытого типа и средств индивидуальной профилактики (масок), изоляция и разобщение детей при появлении первых признаков инфекции, пребывание не более двух детей в палате совместно с матерями или ухаживающим лицом.

Сложившуюся ситуацию можно объяснить полиэтиологичностью возбудителей, отсутствием средств активной специфической профилактики (исключение – вакцины против гриппа), массовостью заболеваний, смешанным характером инфекций, изменчивостью антигенных свойств вирусов, развивающейся резистентностью к препаратам, а также морфофункциональной незрелостью иммун-



ной системы недоношенных детей, особенно рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела. Анализ современной литературы свидетельствует о большом интересе исследователей к системе интерферона (ИФН), прежде всего в неонатальном и постнеонатальном периодах. Известно, что система ИФН играет важную роль как в осуществлении противовирусного иммунитета, так и в регуляции иммунного ответа при бактериальных и грибковых заболеваниях.

Интерферон относится к классу индуцибельных белков, синтезируемых клетками организма и осуществляющих разнообразные контрольно-регуляторные функции, направленные на сохранение клеточного гомеостаза и иммунитета. Способностью к продукции ИФН обладает большая часть тканей и клеток организма человека (лимфоциты, макрофаги, фибробласты, лимфоидная ткань желудочно-кишечного тракта и бронхиального дерева) [5–9].

Биологическое действие ИФН характеризуется следующими признаками:

- универсальность (ИФН активен против многих ДНК(дезоксирибонуклеиновая кислота)- и РНК(рибонуклеиновая кислота)-содержащих вирусов);
- последствие (даже после удаления ИФН в обработанных клетках сохраняется способность подавлять размножение вирусов);
- внутриклеточная активность (ИФН действует на вирусы лишь в процессе их репродукции);
- необходимость полноценного метаболизма клеток (действие ИФН подавляется ингибиторами синтеза белка и нуклеиновых кислот).

Многообразие обнаруженных и изученных к настоящему времени функций ИФН указывает на их контрольно-регуляторную роль в сохранении гомеостаза организма.

В период внутриутробного развития и новорожденности действие ИФН направлено не столько на защиту, сколько на размножение

и дифференциацию клеток плода. В период новорожденности в становлении противoinфекционной защиты организма принимает участие только ИФН-гамма. Однако синтез ИФН-гамма значительно снижен, в первую очередь у глубоко недоношенных детей. Уменьшение способности новорожденных к синтезу ИФН-гамма обуславливает нарушение показателей иммунорегуляторного индекса с сторону преобладания супрессорной активности Т-лимфоцитов и снижения киллерной активности клеток. В возрасте от 1 до 3 лет формируется синтез всех типов ИФН (альфа, бета и гамма), но их количество в сыворотке меньше, чем у взрослых. У ребенка содержание ИФН в сыворотке крови достигает уровня взрослого человека к 8–10 годам [9–12].

Ниже мы представляем клинико-лабораторные результаты исследования эффективности местного использования препарата альфа-2-ИФН в лекарственной форме для наружного применения – геля ВИФЕРОН® для профилактики внутрибольничных респираторно-вирусных заболеваний в стационарах восстановительного лечения для детей раннего возраста. Отметим, что местное лечение имеет несомненные преимущества перед системным использованием иммуномодуляторов, в частности ИФН, а именно: отсутствие непосредственного воздействия на иммунную систему, не ограниченный по времени курс лечения, воздействие на вирусы в области входных ворот инфекции, отсутствие риска аутоиммунных реакций, сохранение возможности в случае необходимости использовать препарат в лечебных целях при заболевании ребенка.

Материалы и методы исследования

В период с декабря 2011 по март 2012 г. обследовано 76 детей в возрасте от 3 месяцев до 2 лет, родившихся в сроке 26–36 недель гестации, с массой тела 680–2600 г. Для проведения анализа пациенты были распределены на 2 группы по гестационному возрасту (менее

32 недель и более 32 недель). К критериям исключения отнесены тяжелое поражение центральной нервной системы (ЦНС) и хронические заболевания легких (бронхолегочная дисплазия тяжелой степени).

Исследование показателей интерфероновой системы включало определение ИФН-альфа и ИФН-гамма (сывороточного, спонтанного, индуцированного) методом «сэндвич»-иммуноферментного анализа (ИФА, англ. enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA). При этом использовали стандартные тест-системы «ИФА-БЕСТ» (производство ЗАО «Вектор-БЕСТ», Новосибирск) с пероксидазой хрена в качестве индикаторного фермента. Для определения индуцированной продукции ИФН *in vitro* использовались супернатанты. Индукцию ИФН-альфа осуществляли с помощью вируса болезни Ньюкасла (ВБН), штамм Канзас (концентрация – 1 ЦПЕ/мл), индукцию ИФН-гамма – с помощью фитогемагглютинаина (концентрация 5 пкг/мл). Количественная оценка результатов проводилась с помощью построения калибровочной кривой, отражающей зависимость оптической плотности от концентрации исследуемого вещества. Учет результатов проводился на спектрофотометре StatFax-2100 с микропроцессором при длине волны для ИФН-альфа – 450 нм, а для ИФН-гамма – 492 нм.

Всем детям, поступающим в стационар, проводилась ежедневная двухразовая обработка слизистой оболочки носа при помощи ватного тампона одной горошиной препарата гель ВИФЕРОН® (согласно инструкции по медицинскому применению препарата длина полоски геля не превышала 0,5 см), с предварительной санацией носовых ходов 0,9%-ным раствором хлорида натрия.

При наблюдении в клинике оценивали общие показатели иммунного и интерферонового статуса, вирусную и бактериальную обсемененность, секреторный иммуноглобулин А в носовых ходах при поступлении и при выписке детей, а также частоту вирусной

медиа



внутрибольничной заболеваемости, выраженность и длительность катаральных проявлений (ринита, гиперемии зева, кашля, гипертермической реакции). Сравнение частоты заболеваемости осуществляли с аналогичным периодом прошлого года, когда специфическая профилактика не проводилась. Влияние геля ВИФЕРОН® на элиминацию этиологически значимых вирусов из носоглотки оценивали на основании их наличия/отсутствия после терапии.

Результаты

На фоне применения препарата ВИФЕРОН® у 30 детей положительный эффект отмечался в 86,6% (26 детей) случаев, что

выразилось в отсутствии вирусов в смыве со слизистой оболочки носа до и на фоне профилактики у 19 детей (63,3%), санации смывов – у 3 (10%), уменьшении количества вирусов – у 4 обследованных детей (13,3%) (табл. 1). Положительного эффекта на фоне проводимой специфической профилактики не наблюдалось лишь у 13,4% пациентов. При этом из 11 детей, у которых в смывах выделялся вирус, только у 4 пациентов на фоне профилактической обработки гелем ВИФЕРОН® отмечались катаральные проявления. При проведении микробиологического исследования (табл. 2) установлено, что на фоне применения препарата ВИФЕРОН® в форме геля снижение общего микробного числа в 10–100 раз отмечено у 21 ребенка ($P = 0,84$), количество штаммов оставалось на прежнем уровне у 4 детей ($P = 0,16$) и не увеличивалось ни в одном случае. Количество же ассоциаций микроорганизмов сократилось с 14 ($P = 0,56$) до 6 ($P = 0,24$), то есть в 2,3 раза ($\chi^2 = 9, p < 0,05$). При поступлении в стационар у 4 детей был выявлен гемолитический стафилококк, при повторном обследовании после профилактики гелем ВИФЕРОН® этот возбудитель не определялся ни в одном случае. Эти данные позволяют охарактеризовать микробиологическую эффективность

препарата ВИФЕРОН®, оцененную по общему микробному числу, ассоциациям и гемолитической микрофлоре, как высокую.

Таким образом, показано, что ВИФЕРОН® гель прежде всего препятствует проникновению вирусов. Кроме того, препарат характеризуется умеренным бактериостатическим действием.

Нами не установлены изменения в показателях уровня IgA в носовых смывах до и после применения специфической профилактики. А при анализе иммунного статуса, как и системы ИФН, не выявлено достоверных различий показателей. Это свидетельствует об очень важном положительном свойстве препарата – способности проявлять свои биологические свойства главным образом в месте аппликации и избегать системных побочных реакций.

За исследуемый период (декабрь 2011 – март 2012 г.) частота заболеваемости ОРИ в стационаре составила 22,4% от общего числа пациентов. Для сравнения: за аналогичный период 2008 г. этот показатель равнялся 33,3%, 2009 г. – 37,4%, 2010 г. – 40,3%. Другими словами, практически от трети до половины поступающих детей, которым профилактика не проводилась, заболели в период нахождения в стационаре. Специфическая профилактика с местным применением препарата ВИФЕРОН® гель позволила снизить уровень общей заболеваемости в отделении примерно в 1,5–2 раза.

Частота встречаемости катаральных проявлений в группе пациентов, у которых не проводилась профилактика препаратом ВИФЕРОН®, была незначительно выше, чем в исследуемой группе. Однако, как видно из данных, представленных на рисунке, значительно сократилась продолжительность и выраженность симптомов заболевания. Так, средняя продолжительность ринита в группе детей с проведенной местной интерферонпрофилактикой была почти вдвое короче, чем у детей, не получавших профилактику (3,4 и 6,27 дня соответственно), кашля – в 1,5 раза

Таблица 1. Влияние геля ВИФЕРОН® на вирусную обсемененность носовых ходов

Характеристика клинической эффективности	Число детей, % (n = 30)
Отсутствие вирусов в смыве со слизистой оболочки носа до и на фоне профилактики	63,3
Дети, имеющие вирусы в смывах при поступлении с последующей санацией смывов	10
Уменьшение числа вирусов на фоне применения геля ВИФЕРОН®	13,3
Число возбудителей осталось на том же уровне	6,7
Смена возбудителя	3,3
Увеличение числа возбудителей	3,3

Таблица 2. Бактериальная обсемененность верхних дыхательных путей у детей, поступивших в стационар, и на фоне применения геля ВИФЕРОН®

Микроорганизмы	До лечения		После лечения	
	Количество штаммов, абс.	Частота встречаемости, P	Количество штаммов, абс.	Частота встречаемости, P
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (негемолизирующий)	21	0,84	23	0,92
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (гемолизирующий)	4	0,16	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	0,08	1	0,04
<i>Streptococcus viridans</i>	2	0,08	1	0,04
<i>Streptococcus anhaemolyticus</i>	1	0,04	0	0
<i>Candida</i> spp.	10	0,4	5	0,2
Отсутствие роста	1	0,04	1	0,04
Ассоциации микроорганизмов	14	0,56	6	0,24
Ассоциации бактерий и грибов	9	0,36	5	0,2
Ассоциации бактерий	5	0,2	1	0,04

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

реклама



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

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



P N000017/01**

P N001142/02

P N001142/01



**Блокирует
размножение
вируса**



**Защищает
здоровые клетки
от заражения**



**Восстанавливает
баланс иммунной
системы**

* «Современная интерферонотерапия гриппа и острых респираторных инфекций у детей», Чеботарева Т.А., Выжлова Е.Н. 2013 год, журнал "Лечащий врач", №4.

** ВИФЕРОН® Мазь – детям с 1 года.

Виферон Суппозитории, Гель



ферон

(499) 193 30 60

viferon.su

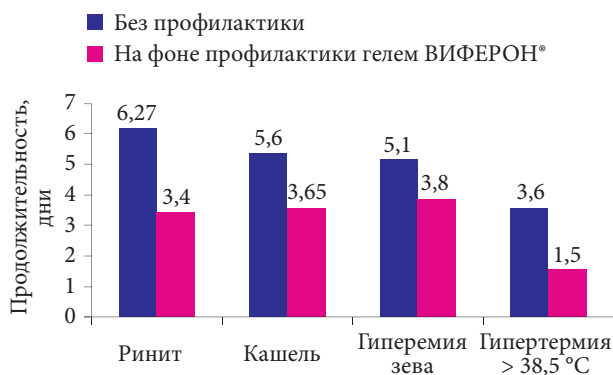


Рисунок. Показатели средней продолжительности катаральных проявлений у детей в зависимости от наличия местной профилактики гелем ВИФЕРОН®

короче (3,65 и 5,6 дня), гиперемии зева – в 1,3 раза меньше (3,8 и 5,1 дня). Гипертермическая реакция, достигающая фебрильных значений, отмечалась более чем в 2,5 раза чаще в группе, не получавшей гелем ВИФЕРОН® в качестве профилактики.

Заключение

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что при равных условиях (нахождение в стационаре восстановительного лечения) дети раннего возраста, получающие препарат ВИФЕРОН®

в форме геля, заболевают реже, чем пациенты, не получающие интерферонпрофилактику, а у заболевших ОРИ детей течение инфекции проходит значительно легче. Это позволяет значительно снизить частоту использования антибактериальных средств и не прерывать начатое восстановительное лечение. Как следствие, не увеличивается число койко-дней и общее время пребывания ребенка в стационаре, что важно с экономической точки зрения и благотворно влияет на общие показатели здоровья ребенка. *

Литература

1. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Современные представления об инфекционной патологии и основные направления совершенствования стратегии ее профилактики // Вестник РАМН. 2000. № 1. С. 3–7.
2. Лаврентьев О.Э. Социальное взаимодействие врачей-педиатров и родителей в профилактике и лечении ОРВИ у детей: дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2011.
3. Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Чебуркин А.А. и др. Дети с рекуррентными инфекциями респираторного тракта: модификационная интерферонотерапия острых респираторных инфекций // Лечащий врач. 2012. № 6. С. 20–23.
4. Кешишян Е.С., Зенина О.М. Эффективность профилактики респираторно-вирусной инфекции в стационарах для детей раннего возраста // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2012. № 4. С. 26–28.
5. Заплатников А.Л. Иммунопрофилактика и иммунотерапия острых респираторных инфекций у детей // Лечащий врач. 2006. № 9. С. 50–56.
6. Перцева В.А., Захарова Н.И. Характеристика гуморального иммунитета недоношенных новорожденных детей в зависимости от особенности течения неонатального периода // Российский медицинский журнал. 2011. № 31. С. 1990–1993.
7. Кешишян Е.С., Малиновская В.В. Особенности системы интерферона у новорожденных. Обоснование применения препарата виферон в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. 2006. Т. 3. № 3. С. 212–214.
8. Малиновская В.В. Особенности системы интерферона в онтогенезе // Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996. С. 117–134.
9. Малиновская В.В. Возрастные особенности системы интерферона: автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 1986. С. 34.
10. Макарова З.С., Доскин В.А., Малиновская В.В., Парфенов В.В. Эффективность применения наружной формы интерферона при реабилитации часто болеющих детей // Лечащий врач. 2012. № 8. С. 114–116.
11. Макарова З.С., Доскин В.А., Малиновская В.В. Эффективность интерферонотерапии часто болеющих детей // Ремедиум Приволжье. 2010. № 5. С. 26–27.
12. Стернин Ю.И., Кнорринг Г.Ю. Системная иммунотерапия в педиатрической практике // Практика педиатра. М., 2010. С. 14–15.

Efficacy of local immune prophylaxis of acute respiratory infections in young children stayed at the departments of general somatic treatment

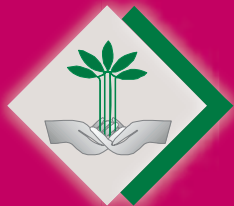
Ye.S. Keshishyan, O.M. Zenina, M.V. Kushnareva

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

Contact person: Yelena Solomonovna Keshishyan, ekeshishian@list.ru

High morbidity rate of nosocomial infections, particularly of viral respiratory infections in early children at non-infectious hospitals is discussed. It is supposed that this may be due to immature immune and antiviral host defense found in premature infants. Data from the personal studies evaluating additional prophylaxis by using Viferon® gel in premature infants at the hospitals of medical rehabilitation are discussed. Evidence of clinical efficacy and favorable safety profile for the medication are shown: viral and bacterial loads from the nasal passages were reduced during administration of the preparation, that, in addition, had no systemic effect.

Key words: local immune prophylaxis, Viferon® gel, prophylaxis of acute respiratory infections at hospitals



XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля 2014 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

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

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

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

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

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Клиническая фармакология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

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

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

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

КОНТАКТЫ:

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

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

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

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

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

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЭНЕРГОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

- ▶ недоношенность, гипотрофия
- ▶ вегетативные расстройства
- ▶ нарушения нервно-психического развития
- ▶ патология эндокринной системы, ожирение
- ▶ заболевания сердечно-сосудистой системы
- ▶ патология почек и мочевой системы
- ▶ иммунодефицитные состояния
- ▶ митохондриальные болезни
- ▶ нервно-мышечные заболевания
- ▶ болезни соединительной ткани
- ▶ наследственные болезни обмена
- ▶ профилактическая медицина, спорт



Реклама
Рег. № ЛСР - 006143/10

Элькар®

ЛЕВОКАРНИТИН

ФОРМА ВЫПУСКА:

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

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

Источник дополнительной энергии

ООО «ПИК-ФАРМА»

125047 Москва, Оружейный пер., д. 25, стр. 1

тел./факс: (495) 925-57-00

www.elkar.ru

