

on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism. *J. Intern. Med.* 2010; 268: 320–328.

14. *Collado MC.* Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during pregnancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 92: 1023–1030.

15. *Kalliomaki M, Collado C, Salminen S, et al.* Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87: 534–538.

16. *Chervonsky A.* Microbiota and autoimmunity. *Cold Spring Harbor Perspective in Biology.* 2013; 5: a007294.

17. *Kobashi O, Kuwata Y, Takanashi T, et al.* Susceptibility to adjuvant-induced arthritis in germ-free, specific-pathogen-free and conventional rats. *Infect. Immunol.* 1979; 26: 791–794.

18. *Chinen T, Volchkov P, Chervonsky A, et al.* A critical role for regulatory T cell-mediated control of inflammation in the absence of commensal microbiota. *J. Exp. Med.* 2010; 207: 2323–2330.

19. *ClarkeTV, Davis RV, Lysenko ES, et al.* Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod 1 enhances systemic innate immunity. *Nat. Med.* 2010; 16: 228–231.

20. *Maslowski K, Vieira A, Ng A, et al.* Regulation of the inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GRP43. *Nature.* 2009; 461: 1282–1286.

21. *Sorini C, Falkone M.* Shaping the (auto) immune response in the gut; the role of intestinal immune regulation in the prevention of type 1 diabetes. *Am. J. Clin. Exp. Immunol.* 2013; 2: 156–171.

22. *Harrington L, Hatton R, Mangan P, et al.* Interleukin 17-producing CD⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nature Immunol.* 2005; 6: 1123–1132.

23. *Bedoya S, Lam B, Lau K, et al.* Th17 cells and autoimmunity. *Clinical and Dev. Immunol.* 2013; ID: 986789: 16 p.

24. *Klienewietfeld M, Manzel F, Totze J, et al.* Sodium chloride drives autoimmune diseases by the induction of pathogenic Th17 cells. *Nature.* 2013; 7446: 518–522.

25. *Mbongue J, Nicholas D, Firk A, et al.* The role of dendritic cells in tissue-specific autoimmunity. *J. of Immunology Res.* 2014; ID 857143: 17 p.

26. *Ganguly D, Haak S, Sisirak V, et al.* The role of dendritic cells in autoimmunity. *Nature. Rev. of Immunology.* 2013; 13: 566–577.

27. *Rook G, Lowry C, Raison C.* Microbial «Old friends», immunoregulation and stress resilience. *Evol. Med. Public. Health.* 2013; 1: 46–64.

28. *Scher J, Sczesnak A, Longman R, et al.* Expansion of intestinal Prevotellacopri correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLIFE.* 2:e01202.

29. *Chow J, Mazmanian S.* Getting the bugs out of the immune system: do bacterial microbiota «Fix» intestinal T cell response? *Cell Host&Microbe.* 2009; 5: 8–12.

30. *Marild K, Stephansson O, Montgomery S, et al.* Pregnancy outcome and risk of celiac disease: a nation-wide case-control study. *Gastroenterology.* 2012; 142 (1): 39–45.

31. *Sanchez E, Laparra J, Sanz Y.* Discerning the role of *Bacteroides fragilis* in celiac disease pathogenesis. *App. and Environ. Microbiol.* 2012; 78: 6507–6515.

32. *Sansonetti.* To be or not to be a pathogen: that is the mucosally relevant question. *Nature.* 2010; 4: 8–15.

33. *Lehuen A, Diana J, Zaccane P, et al.* Immune cross-talk in type 1 diabetes. *Nature Review Immunology.* 2010; 10: 501–513.

34. *Valle A, Giamporcaro G, Scavini M, et al.* Reduced circulating neutrophils precedes and accompanies type 1 diabetes. *Diabetes.* 2013; 62: 2072–2077.

35. *Vehik K, Dabelea D.* Why are C-section deliveries linked to childhood type 1 diabetes. *Diabetes.* 2012; 61: 36–38.

36. *Cardwell CR, Stene LC, Joner G, et al.* Caesarian section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2008; 51 (5): 726–735.

37. *Atkinson M.* Does gut microbiota have a role in type 1 diabetes? Early evidence from human and animal models of the disease. *Diabetologia.* 2012; 55: 2868–2877.

38. *Matsuzaki T, Takagi A, Ikemura H, et al.* Intestinal microbiota: probiotics and autoimmunity. *The J. of Nutrition.* 2007; 137: 798S–802S.

39. *Kwon H, Lee C, So J, et al.* Generation of regulatory dendritic cells and CD4Foxp3 T-cells by probiotic administration suppresses immune disorders. *PNAS.* 2010; 107 (2): 2159–2164.

© Корабельникова Е.А., 2014

Е.А. Корабельникова

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ТЕНОТЕН ДЕТСКИЙ – ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ: ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Кафедра нервных болезней Института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

В обзорной статье представлены убедительные данные, свидетельствующие об эффективности Тенотена детского для лечения всех типов вегетативных расстройств детского возраста. Обладая выраженным вегетостабилизирующим, ноотропным, анксиолитическим, нейропротекторным действием, Тенотен детский способствует восстановлению симпатико-парасимпатического баланса, обеспечивая слаженную работу обоих отделов вегетативной нервной системы. Безопасность и отсутствие побочных явлений наряду с высокой эффективностью позволяют уверенно рекомендовать препарат в терапии вегетативных расстройств, в т.ч. коморбидных с головной боли напряжения, нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта.

Контактная информация:

Корабельникова Елена Александровна – д.м.н., проф. каф. нервных болезней Института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991 г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Тел.: (925) 188-27-05, E-mail: e_korabel@mail.ru

Статья поступила 23.10.14, принята к печати 31.10.14.

Ключевые слова: синдром вегетативной дистонии, Тенотен детский, дети, терапия.

Review article presents on the effectiveness of treatment autonomic disorders in children using Tenoten for children. Treatment by Tenoten for children assisted to normalize autonomic nervous system parameters. The drug had distinct thymoleptic, stabilizing and nootropic activity and improved parameters of autonomic homeostasis. These data permit to recommend Tenoten for children for therapy of autonomic disorders including neurotic cardiovascular and gastrointestinal functional disorders and tension-type headache.

Key words: autonomic disorders, Tenoten for children, children, therapy.

Изучение вегетативных нарушений имеет 200-летнюю историю, с момента появления термина «вегетативная нервная система», предложенного Г. Райли (1807), и до настоящего времени остается одной из наиболее актуальных проблем в педиатрии. Распространенность расстройств вегетативной нервной системы (ВНС) у детей, по данным различных авторов, колеблется от 15 до 80%, при этом у девочек эта патология встречается в 2,5 раза чаще, чем у мальчиков. Термины «вегетативная дистония», «вегетативная дисфункция», «нейроциркуляторная дистония» одинаково часто используются современными педиатрами ввиду отсутствия в литературе единого представления об этой проблеме и в МКБ 10 рассматриваются в рубриках: F.45 (нейроциркуляторная астения), F.45.3 (соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы) и I.90 (расстройства вегетативной/автономной нервной системы). На сегодняшний день наиболее точным обозначением вегетативных расстройств, следует считать термин «вегетативная дисфункция» или «синдром вегетативной дистонии» (СВД), предложенный А.М. Вейном. Как такового нозологического диагноза «СВД» не существует. Его используют в качестве синдромального диагноза, отражающего наличие вегетативных нарушений, которые, как правило, являются вторичными. Среди причин, определяющих клинические проявления СВД, выделяют наследственно-конституциональные факторы, органические поражения нервной системы, соматические, в т.ч. эндокринные заболевания и возрастные перестройки (пубертат), острые или хронические стрессы, умственное и физическое переутомление, перенапряжение у спортсменов, а также психические нарушения, среди которых у детей и подростков лидируют невротические, проявляющиеся перманентно-пароксизмальными эмоционально-мотивационными и полисистемными соматовегетативными расстройствами [1].

Для СВД характерны сочетание эмоциональных и вегетативных нарушений, вовлечение в патологический процесс практически всех органов и систем организма. На фоне полисистемных нарушений (общих соматоформных расстройств) могут доминировать проявления нарушений отдельных органов, что позволяет специалистам выделять различные клинические синдромы. Согласно существующим представлениям, СВД

включает в себя все формы вегетативных нарушений, связанных с дисрегуляцией как надсегментарного, так и сегментарного отделов ВНС. Ключевую роль в регуляции вегетативного гомеостаза играет лимбико-ретикулярный комплекс (ЛРК), представленный лимбической системой, гиппокампом, гипоталамусом, миндалевидным ядром, ретикулярной формацией. ЛРК координирует взаимосвязь висцеральных реакций с эмоциями и мотивациями, обеспечивает адаптационно-компенсаторные реакции организма, направленные на поддержание гомеостаза, реализуя свои функции преимущественно за счет холинергических, норадренергических, дофаминергических, ГАМК-ергических и серотонинергических механизмов. В регуляции эмоциональных реакций принимают участие NMDA-рецепторы, а глутамат является основным нейромедиатором миндалевидного комплекса [2]. Важная роль в регуляции адаптационных реакций в условиях клеточного стресса принадлежит сигма-рецепторам, которые, ко всему прочему, участвуют в регуляции широкого спектра нейрональных реакций, в т.ч. в процессах обучения и памяти [3].

Таким образом, дезинтеграция надсегментарного вегетативного центра приводит к нарушению равновесия между парасимпатической и симпатической системами и сопровождается не только вегетативно-висцеральными, но и эмоциональными расстройствами. Это послужило обоснованием концепции лечения, базирующейся на необходимости достижения баланса между двумя отделами ВНС с помощью применения ноотропов, анксиолитиков и вегетотропных препаратов [4].

В детской практике при лечении пациентов с СВД предпочтение следует отдавать лекарственным средствам, обладающим поливалентным действием, с минимальными побочными эффектами, соблюдая правило монотерапии [5]. Примером подобного рода препаратов является Тенотен детский, который обладает мягким анксиолитическим, вегетотропным, ноотропным, нейропротекторным действием. Тенотен детский, созданный на основе антител (АТ) к мозгоспецифическому белку S100, модулирует активность этого белка. В свою очередь, белок S100 обеспечивает функциональный гомеостаз клеток мозга путем сопряжения и интеграции разноплановых процессов ЦНС: нормализацию

синаптических и метаболических процессов, нейрональную пластичность. Успешность применения Тенотена детского при СВД определяется его способностью оптимизировать вегетативный гомеостаз, уменьшать чрезмерное эмоциональное реагирование на стресс, защищать клетки головного мозга от гипоксического повреждения.

Широкий спектр фармакологической активности Тенотена детского объясняется воздействием на основные медиаторные системы: ГАМК-ергическую, серотонинергическую, NDMA-рецепторную систему глицинового сайта, а также сигма 1-рецептор, что подтверждено многочисленными экспериментальными исследованиями.

Интерес представляют результаты изучения механизма действия препарата, показавшие, что релиз-активные антитела к белку S100 (ATS100), входящие в состав Тенотена детского, влияют на синаптическую пластичность и электрические характеристики мембраны изолированных нейронов [6–8]; обладают ГАМК-А- и ГАМК-В-модулирующим действием, а также оказывают влияние на серотонинергическую систему [9–11]. О наличии взаимодействия препарата с ГАМК-ергической системой говорят и вызванные им электрофизиологические изменения в структурах головного мозга, характерные для бензодиазепиновых анксиолитиков (повышение мощности α - и β -ритмов) [12–14]. Следует отметить, что, в отличие от традиционных бензодиазепиновых анксиолитиков, AT S100 не оказывают седативного и миорелаксирующего действия [9, 15].

В исследованиях нейрорецепторного аппарата на линиях клеток Jurkat и MCF-7, проведенных в компаниях Serer (Франция) и Euroscreen S.A. (Бельгия), показано, что AT S100 реализуют свое действие в т.ч. через сигма 1-рецептор и глициновый сайт NMDA-глутаматного рецептора [15]. Наличие подобного взаимодействия может косвенно свидетельствовать о влиянии препарата на различные медиаторные системы, в т.ч. глутаматергическую [16, 17], норадренергическую [18], дофаминергическую [19] и холинергическую [20].

Дальнейшее изучение применения Тенотена детского в клинической практике показало его эффективность при различных формах СВД.

Тенотен детский в терапии СВД у детей

За период 2007–2014 гг. в различных медицинских и научных центрах был накоплен значительный опыт успешного клинического применения Тенотена детского.

Отчетливый вегостабилизирующий эффект Тенотена детского продемонстрирован в статье М.А. Лобова и соавт. [5]. По завершении 4-недельной монотерапии Тенотеном детским нормализовались показатели вегетативного гомеостаза у большинства пациентов ($p < 0,05$). Отмечались изменение направленности исходного вегетативного тонуса с тенденцией к эйтонии

и повышение количества пациентов с нормальной (симпатикотонической) вегетативной реактивностью более чем в 5 раз ($p < 0,001$). Положительная динамика показателя вегетативного обеспечения деятельности (ВОД) по данным кардиоинтервалографии (КИГ) проявлялась в стабилизации пульса и артериального давления (АД) у подавляющего числа пациентов, что сопровождалось снижением частоты встречаемости патологических вариантов избыточного (более чем 3 раза) и недостаточного (почти в 2 раза) ВОД.

Ранее полученные экспериментальные данные, показавшие вовлеченность ГАМК-ергической системы в реализацию стресспротекторного действия AT S100, в дальнейшем подтвердились результатами клинических исследований. Так, способность Тенотена детского обеспечивать нормальный ответ стресс-лимитирующей системы организма и способствовать адаптации детей, находящихся в периоде воздействия стрессогенных факторов и страдающих вегетативной дисфункцией, была продемонстрирована исследованием Е.Г. Кондюриной и соавт. [21]. В рамках слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования изучалась эффективность Тенотена детского при СВД в разных возрастных группах (дошкольники 3–6 лет, младшие школьники 7–11 лет и подростки 12–16 лет). Обследованы 200 детей, которые подвергались воздействию наиболее распространенных стрессогенных факторов, способствующих развитию вегетативных расстройств (находившихся в периоде адаптации к ДШУ, готовившихся к сдаче переводных экзаменов в III–IV учебных четвертях). При оценке таблицы А.М. Вейна, адаптированной для детского возраста, у 96,5% обследованных были выявлены различные варианты СВД (симпатикотонического, ваготонического или смешанного типа) различной степени тяжести. Исходные данные КИГ свидетельствовали о преобладании симпатикотонических воздействий и значимо не различались в различных возрастных группах. При измерении АД отклонения от возрастной нормы преобладали в группе подростков (54%) и реже встречались в младших возрастных группах: 22% в дошкольной и 32,5% среди младших школьников. В структуре особенностей ЭКГ у детей старшей возрастной группы преимущественно отмечались синусовые аритмии (у 90% подростков, 85% младших школьников и 67% дошкольников), в то время как синдром ранней реполяризации желудочков (СРРЖ) преобладал у детей младшей возрастной категории (у 45% дошкольников, 28% младших школьников и 18% подростков). 3-месячный курс терапии Тенотеном детским позволил добиться достоверно позитивной динамики исходного вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и ВОД по сравнению с терапией плацебо. Нивелировалась наиболее прогностически неблагоприятная асимпатико-

тония, значительно снижалась выраженность гиперсимпатикотонии и восстанавливалась нормальная, симпатикотоническая вегетативная реактивность. В процессе терапии у большинства детей во всех возрастных группах, принимавших препарат, были достигнуты физиологические значения АД, восстановление синусового ритма и снижение распространенности СРРЖ. Среди детей, получавших плацебо, статистически значимой динамики вышеперечисленных показателей зарегистрировано не было. Таким образом, Тенотен детский, подавляя чрезмерную активность симпатического отдела ВНС и уменьшая проявление парасимпатических компенсаторных влияний, способствовал восстановлению баланса между двумя отделами ВНС, обеспечивая тем самым адаптацию детей, находящихся в условиях стресса.

Способность Тенотена детского нормализовать показатели вегетативного гомеостаза, в т.ч. за счет повышения адаптации сердечно-сосудистой системы (по данным вариационной пульсометрии) продемонстрирована М.Ю. Галактионовой [22]. Оценка вариабельности сердечного ритма (BCP) является перспективным направлением современной диагностики вегетативных расстройств и в настоящее время признана наиболее информативным методом количественной оценки вегетативной регуляции ритма сердца и функционального состояния организма. По большинству показателей BCP у пациентов после проведенного курса лечения Тенотеном детским была выявлена достоверная положительная динамика: уменьшение времени SDNN с 0,073 до 0,059 ($p < 0,01$), rMSSD – с 0,063 до 0,054 ($p < 0,01$), Mo – с 0,684 до 0,642 с ($p < 0,01$); а также уменьшение индекса напряженности Баевского (ИН) с 260 до 207 усл. ед. ($p < 0,001$). При спектральном анализе (Frequency domain) частота сердечных сокращений (ЧСС), мощность спектра ритма сердца (TF, VLF, LF, HF), а также их соотношение (LF/HF) приближались к представлениям о норме: TF – 14760 мс^2 ($p < 0,001$), VLF – 7011 мс^2 ($p < 0,001$), LF – 3815 мс^2 ($p < 0,01$), HF – 3933 мс^2 ($p < 0,001$), LF/HF – 1,67 ($p < 0,01$). Кроме того, отмечалось достоверное повышение показателя адекватности процессов регуляции (ПАПР) с 51,88 до 71,39 ($p < 0,001$). Подобная динамика свидетельствовала о нормализации симпатических и парасимпатических влияний на синусовый узел, снижении количества быстрых высокочастотных колебаний и восстановлении ритма сердца. Следует отметить, что отчетливая положительная динамика соматического и вегетативного статуса на фоне лечения Тенотеном детским регистрировалась у 80% пациентов уже к концу 2-й недели от начала лечения. У детей группы сравнения, получавших базисную терапию, динамика вышеизложенных клинических симптомов отмечалась на момент выписки из стационара (на 28-й день) только лишь у 43,3% больных.

Клинические проявления СВД выявляются

в виде функциональных расстройств со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной, дыхательной, эндокринной и других систем организма. При этом у дошкольников наиболее часто отмечаются расстройства в виде запоров, диареи, у младших школьников преобладают боли в животе, а у подростков распространены головные боли, кардиалгии, синкопальные состояния.

О возможности устранения соматических дисфункций, сопровождающих СВД, за счет регулирующего воздействия Тенотена детского на вегетативные структуры упоминалось в работе Н.Н. Ильиной и соавт., изучавших эффективность ноотропных препаратов при соматических проявлениях СВД у подростков [23]. Исследователи отметили, что лучшие результаты были получены у пациентов, принимавших Тенотен детский, по сравнению с комплексной ноотропной терапией (фенибут, энцефабол). По окончании 1,5-месячной терапии в обеих группах было отмечено восстановление вегетативных показателей и соматических функций, однако на фоне лечения Тенотеном детским доля пациентов с эйтонией была выше, чем в группе сравнения. Также Тенотен детский лучше справлялся с астенической симптоматикой по сравнению с базисной терапией (положительная динамика была отмечена у 35,7 и 26,8% соответственно).

Успешность применения Тенотена детского при СВД обусловлена, в том числе, его способностью стабилизировать эмоциональное состояние детей, а именно: улучшать настроение, успокаивать, способствовать снижению раздражительности и капризности, нормализовать сон. С этим связана его высокая эффективность в терапии СВД при невротических расстройствах, являющихся самой частой причиной развития вегетативных расстройств в детском возрасте. Проведенные исследования указывают на высокую эффективность Тенотена детского при тревожных, астеноневротических расстройствах, сопровождающих СВД [5, 24–26]. При проведении клинико-психологического обследования (тест Айзенка) были отмечены уменьшение тревоги, раздражительности, плаксивости и повышение уровня эмоциональной устойчивости с 3,8 до 43,6% ($\chi^2=6,07$; $p=0,0138$), что клинически сопровождалось стабилизацией АД и вегетативных показателей [24]. При изучении тревожных проявлений у подростков с СВД применение Тенотена детского в течение 3 месяцев позволило уменьшить показатели тревоги от первоначально высокой и умеренной степени до верхней границы нормы ($p < 0,05$) (по шкале Спилбелгера) [25]. Антиастеническое действие Тенотена детского проявлялось в значительном повышении работоспособности, концентрации внимания, успеваемости в школе, уменьшении утомляемости при школьных занятиях и физической нагрузке (у 90% обследованных) [5]. Тенотен детский показал достаточную эффективность в лечении астеновегетативного синдрома у детей после перенесенных инфекционных заболеваний [26].

По окончании 4-недельной терапии Тенотеном детским отмечалось достоверное уменьшение выраженности эмоциональных расстройств (утомляемость, тревожность, эмоциональная неустойчивость, отвлекаемость, нарушения сна) и соматоневрологических симптомов (головные боли, головокружение, снижение аппетита, диспепсия) ($p < 0,05$).

Отчетливый ноотропный эффект Тенотена детского был продемонстрирован при изучении когнитивных функций у детей с СВД в работах В.В. Гузевой [27], В.Г. Майданника [28, 29], М.А. Лобова [5]. Улучшение концентрации внимания (по данным корректурной пробы Бурдона) было отмечено у 72–80% обследованных, улучшение показателей слухоречевой и зрительной памяти (по данным методики Лурия-90) – у большинства пациентов. Полученные результаты согласуются с данными доклинических исследований, расширяющих представление о механизме ноотропного действия АТ S100, реализуемого за счет оптимизации лиганд-рецепторных взаимодействий сигма 1- и NMDA-глутаматного рецепторов.

Высокая эффективность Тенотена детского наряду с его безопасностью и хорошей переносимостью позволяют применять его в комплексе с другими препаратами психотропного действия при СВД с тревожными, депрессивными и фобическими проявлениями. Выраженный терапевтический эффект комбинированного применения Тенотена детского и Феварина в межприступном периоде у пациентов с пароксизмальными формами вегетативных дисфункций описывает в своей работе Т.М. Радаева [30]. Клинический эффект от совместного лечения Феварином в дозе 25 мг/кг и Тенотеном детским по 1 табл. 1–3 раза в сутки выражался в снижении степени тревожно-фобических расстройств, подтвержденном мониторингом по шкале тревожности и личностной реактивности, уменьшении алгических проявлений по ВАШ, тенденции к снижению представленности парасомний и инсомний. При этом эффективность комбинированной терапии вегетативных расстройств легкой степени выраженности отмечалась по окончании 1 месяца, а в среднетяжелых и тяжелых случаях – 3 месяцев лечения.

Применение Тенотена детского при функциональных нарушениях сердечно-сосудистой системы

Среди вариантов СВД особенно часто встречается функциональная кардиопатия, в основе которой лежит расстройство нейроэндокринной регуляции сердечно-сосудистой системы. Для клинической картины характерно обилие субъективных ощущений и жалоб на кратковременные боли в области сердца, а по данным ЭКГ наблюдаются нарушения ритма и проводимости. Применение Тенотена детского повышает эффективность лечения функциональных кардиопатий и способствует улучшению прогноза

при вегетативных расстройствах, формируя благоприятный профиль безопасности. В целом ряде работ, посвященных изучению эффективности Тенотена детского, было отмечено его положительное влияние на показатели ЭКГ, сердечного ритма и АД у пациентов с функциональными кардиопатиями.

Успешность монотерапии Тенотеном детским при вегетативной дисфункции синусового узла описана Е.В. Зубовым [31]. Анализ данных суточного мониторирования АД на фоне приема Тенотена детского показал сходную эффективность с традиционной базисной терапией (ноотропные, вазоактивные препараты, кофакторы метаболизма и энергообмена) в виде увеличения представленности синусового ритма, уменьшения эпизодов предсердного ритма, СА-блокады и пауз ритма. Эффективность 3-месячного курса лечения Тенотеном детским по некоторым параметрам даже превышала эффективность терапии в контрольной группе. Так, при исследовании вегетативной реактивности положительная динамика в группе Тенотена детского достоверно отличалась от таковой в группе сравнения ($p < 0,05$). Аналогичные данные были получены в отношении жалоб на слабость и утомляемость ($p < 0,05$).

Включение Тенотена детского в комплексную терапию функциональных кардиопатий позволяет достичь достоверно значимого улучшения динамики клинических симптомов, вегетативных показателей и параметров ЭКГ по сравнению с группой сравнения. И.П. Остроухова и соавт. включали Тенотен детский в комплекс стандартной терапии, состоящей из сборов седативных трав, метаболических средств, поливитаминов. Положительное вегетостабилизирующее влияние Тенотена детского выражалось в восстановлении синусового ритма, нормальной ЧСС, нормализации процесса реполяризации (по данным ЭКГ), а также увеличении числа детей с достаточным ВОД (по данным клиноортостатической пробы – КОП). Положительная динамика вегетативных показателей достигалась за счет перераспределения детей, исходя из имеющихся патологические варианты КОП (гипердиастолический и асимпатикотонический), в группы с нормальным вариантом КОП [32].

Особый интерес представляет использование Тенотена детского при лабильной артериальной гипертензии (АГ), когда повышенный уровень АД регистрируется непостоянно (при динамическом наблюдении) по данным суточного мониторирования [25]. 12-недельная терапия Тенотеном детским совместно с базовой терапией (седативные фитопрепараты, метаболические средства) позволяет добиться снижения среднего дневного систолического АД (САД) на 6%, ночного САД – на 8,5% ($p < 0,05$), повышения количества детей с нормальным профилем САД (степень ночного снижения САД по показателю суточного индекса (СИ) 10–20% dippers) с 36,3 до 74%. В контрольной группе (только базовая

терапия) динамика этих показателей была менее выраженной и недостоверной, не произошло нормализации суточного профиля САД (среднее ночное САД снизилось на 3,2%, дневное САД – на 3,7%), по величине СИ (5,9%) пациенты продолжали относиться к категории non-dipper. Таким образом, включение в терапию лабильной АГ у подростков препарата сбалансированного вегетотропного и анксиолитического действия Тенотен детский способствует нормализации показателей гемодинамики и уменьшает риск развития АГ.

Применение Тенотена детского при головных болях напряжения у пациентов с СВД

Одним из распространенных проявлений СВД является цефалгический синдром. По данным литературы, у детей 6–15 лет, страдающих СВД, удельный вес головной боли напряжения (ГБН) в структуре цефалгий составляет 83%.

Выделяют эпизодическую и хроническую ГБН (ХГБН) в зависимости от длительности болевых ощущений, при этом эпизодическую ГБН в ряде случаев можно рассматривать как состояние, предшествующее хроническому течению. Условиями перехода эпизодической в ХГБН являются психогенные факторы: трансформация тревожных расстройств в депрессивные, выраженность депрессивных расстройств, склонность к ипохондрической фиксации, что снижает адаптивные возможности больных и способствует формированию болевой личности (А.М. Вейн, 1999). Отдельные пароксизмы эпизодической ГБН могут достаточно эффективно купироваться приемом обычных анальгетиков – парацетамолом или ибупрофеном. У подростков с СВД, страдающих ХГБН, регистрируются повышенный уровень тревоги и депрессии, а также снижение когнитивных показателей, что требует назначения дополнительных препаратов с соответствующими фармакологическими эффектами. Известно, что ХГБН тяжело поддаются лечению. В настоящее время в терапии таких пациентов наиболее часто применяются антидепрессанты, миорелаксанты и нестероидные противовоспалительные препараты, которые, помимо сомнительной эффективности, широкого спектра побочных действий, имеют ограничения в применении в педиатрической практике [33]. Ко всему прочему, ХГБН у детей повышают вероятность развития ХГБН у взрослых, приводят к снижению качества жизни при недостаточной терапии ХГБН, что еще более увеличивает актуальность этой проблемы в общей медицинской практике.

В свете вышесказанного важно отметить, что Тенотен детский зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство для лечения ХГБН в детском возрасте, действие которого направлено на патогенетические механизмы ХГБН. Подтвержденные противотревожное и антидепрессивное действия Тенотена детского

способствуют нормализации эмоционального состояния подростков с ГБН на фоне СВД и улучшают психологическую адаптацию таких пациентов в коллективе. В исследовании А.П. Рачина [34] было показано, что 4-недельная терапия Тенотеном детским приводит к снижению частоты жалоб на головную боль и увеличивает представленность пациентов с более редкими эпизодами (1–2 раза в месяц) ГБН. Отмечалось сужение спектра факторов, провоцирующих ГБН, таких как эмоциональное напряжение, перемена погоды, плохой сон, а также снижение частоты сопутствующих проявлений, таких как тошнота и желание прилечь. Показатель депрессии, исходно высокий практически у всех подростков с ГБН, на фоне терапии Тенотеном детским снизился с 20,6 до 12,4 баллов (по шкале Бека), а показатель реактивной тревожности (по шкале Спилбергера–Ханина) уменьшился на 6 баллов. М.В. Бархатовым и соавт. [33] показана положительная динамика в виде снижения интенсивности головной боли до средней оценки 1 балл ($p < 0,05$) по ВАШ и уменьшения количества эпизодов боли на 40,9% в месяц при использовании Тенотена детского в течение 8 недель. Кроме того, было зафиксировано снижение рангового индекса боли и количества прилагательных, используемых в опроснике Мак-Гилла, до 50%. При этом оба исследования показали хорошую переносимость Тенотена детского и отсутствие каких-либо побочных эффектов терапии.

Тенотен детский при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей

Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей объясняются дискоординацией моторной и секреторной функции или их сочетанием и связаны с вегетативной дисфункцией или гуморальной дисрегуляцией. Тенотен детский, оказывая успокаивающее, анксиолитическое действие, улучшая переносимость эмоциональных нагрузок и обладая стресспротективным действием, положительно влияя на работу ВНС, способствует нормализации моторики органов пищеварения. Благоприятное влияние Тенотена детского на чувствительность и тонус прямой кишки при функциональных нарушениях ЖКТ описано М.Л. Бабаян [35]. Включение Тенотена детского в терапию функциональных нарушений ЖКТ оказалось более эффективным по сравнению со стандартной терапией. В группе детей, получавших Тенотен детский, степень восстановления тонуса и чувствительности прямой кишки к наполнению, по данным аноректальной манометрии, была достоверно выше, чем в группе сравнения. Так, нормализация тонуса прямой кишки в группе Тенотена детского отмечалась у 56% детей ($p < 0,0001$, критерий $\chi^2 = 62,72$), в то время как в группе сравнения – у 16% ($p < 0,01$, критерий $\chi^2 = 6,827$). Нормализация

чувствительности прямой кишки при исходном ее повышенном уровне была отмечена только на фоне терапии Тенотеном детским ($p < 0,0001$, критерий $\chi^2 = 27,3$) и не была зарегистрирована в группе сравнения. При оценке клинической эффективности через 4 недели терапии в группе детей, получавших Тенотен детский, достоверно реже наблюдались боли, дискомфорт в животе и запоры ($p < 0,05$). Такие симптомы, как чувство быстрого насыщения, отрыжка, тошнота, энкопрез, сохранялись только у детей, не получавших Тенотен детский ($p < 0,001$).

Патология билиарного тракта у детей, по данным Р.Р. Шиляева (2008), часто сопровождается дисфункцией ВНС с преобладанием симпатической активации, повышением вегетативной реактивности при нормальных показателях ВОД. Исследование Р.Т. Галеевой [36] продемонстрировало эффективность применения Тенотена детского в лечении дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП) у детей. Было показано, что на фоне применения Тенотена детского в сочетании с традиционной терапией, включавшей спазмолитики и физиопроцедуры седативного и спазмолитического действия, клинические проявления гиперкинетического типа ДЖВП купировались в среднем на 4–5 дней раньше, чем у детей контрольной группы (получавшей только традиционную терапию). В другой работе, посвященной изучению эффективности Тенотена детского у детей с гепатобилиарной патологией, проживающих в условиях высокой антропогенной нагрузки [37], подчеркивалась необходимость использования вегетотропного препарата наряду с базисной терапией. Применение Тенотена детского позволяет добиться более выраженной положительной динамики со стороны клинической картины (уменьшения жалоб на абдоминальные боли, диспепсию, утомляемость, головокружение), что обусловлено его вегетостабилизирующим действием. Так, исследователями было продемонстрировано снижение симпатических (стрессогенных) и нарастание парасимпатических (регуляторных) влияний по данным КИГ, а также восстановление вегетативного тонуса (по данным КОП), что свидетельствовало о нор-

мализации адаптационно-компенсаторных процессов.

Таким образом, включение Тенотена детского в комплекс терапии функциональных расстройств ЖКТ повышает ответ на терапию и способствует более полноценному купированию клинических симптомов. Следует отметить отсутствие нежелательных побочных явлений на фоне приема Тенотена детского, а также совместимость его с препаратами базовой терапии.

Заключение

Анализ данных литературы убедительно свидетельствует, что Тенотен детский является препаратом, эффективным для лечения всех типов вегетативных расстройств у детей и подростков, проявляющихся самыми различными клиническими синдромами. В описанных выше исследованиях продемонстрирована способность Тенотена детского восстанавливать симпатико-парасимпатический баланс, обеспечивая слаженную работу обоих отделов ВНС. Обладая выраженным вегетостабилизирующим, ноотропным, анксиолитическим, нейропротекторным действиями, Тенотен детский повышает активность стресс-лимитирующих систем, нормализует нарушенные процессы церебрального гомеостаза, способствуя таким образом мобилизации приспособительно-компенсаторных реакций в организме. Его нормализующее воздействие на адаптивные процессы организма в целом способствует снижению риска перехода функционального нарушения в патологическое состояние и предотвращению хронизации заболевания.

Возможность длительного применения Тенотена детского, разнонаправленность его патогенетического воздействия и отсутствие побочных эффектов позволяют использовать его в лечении широкого круга детей, переживающих или переживших стрессовое воздействие и страдающих различными формами вегетативных расстройств.

Накопленный клинический опыт позволяет уверенно рекомендовать Тенотен детский в терапии различных форм СВД, в т.ч. сочетающихся с ГБН, нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы и ЖКТ.

Литература

1. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. А.М. Вейн, ред. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1998: 752 с.
2. Balster RL, Wiley JL, Tokarz ME, Tabakoff B. Effects of ethanol and NMDA antagonists on operant behavior in ethanol withdrawal seizure-prone and-resistant mice. *Behav. Pharmacol.* 1993; 4 (2): 107–113.
3. Воробьева О.В. Нейрофармакологический потенциал сигма 1-рецепторов – новые терапевтические возможности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012; 10 (вып. 2 Неврология и психиатрия пожилого возраста): 51–56.
4. Царегородцева Л.В. Лечение синдрома вегетативной дистонии. *Педиатрия.* 2003; 82 (2): 52–55.
5. Лобов М.А., Борисова М.Н., Осипова О.В. и др. Монотерапия препаратом «Тенотен детский» при синдроме вегетативной дистонии. *Педиатрия.* 2008; 87 (5): 107–109.
6. Epstein OI, Beregovoy NA, Sorokina NS, et al. Membrane and synaptic effects of anti-S-100 are prevented by the same antibodies in low concentrations. *Front. Biosci.* 2003; 8: 79–84.
7. Эпштейн О.И., Береговой Н.А., Сорокина Н.С. и др. Влияние различных разведений потенцированных антител к мозгоспецифическому белку S-100 на динамику посттетанической потенциации в переживающих срезах гиппокампа. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1999; 127 (3): 317–320.
8. Эпштейн О.И., Гайнутдинов Х.Л., Штарк М.Б. Влияние гомеопатических доз антител к антигену S-100 на электрические характеристики нейрональных мембран. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1999; 127 (4): 466–467.

9. Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. ГАМК-ергическая система в реализации анксиолитического действия «Пропротена»: экспериментальное исследование. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2003; Прилож. 1: 37–39.
10. Хейфец И.А., Дугина Ю.Л., Воронина Т.А. и др. Участие серотонинергической системы в механизме действия антител к белку S-100 в сверхмалых дозах. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007; 143 (5): 535–537.
11. Хейфец И.А., Молодавкин Г.М., Воронина Т.А. и др. Участие ГАМК-В системы в механизме действия антител к белку S-100 в сверхмалых дозах. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008; 145 (5): 552–554.
12. Krijzer F, Herrmann WM. Advances in Pharmacology-EEG. IPEG, 1996: 204 p.
13. Haenschel C, Baldeweg T, Croft RJ, et al. Gamma and beta frequency oscillations in response to novel auditory stimuli: A comparison of human electroencephalogram (EEG) data with in vitro models. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2000; 97 (13): 7645–7650.
14. Porjesz B, Almasy L, Edenberg HJ, et al. Linkage disequilibrium between the beta frequency of the human EEG and a GABA_A receptor gene locus. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2002; 99 (6): 3729–3733.
15. Эртузун И.А. Механизмы анксиолитического и антидепрессантного действия Тенотена (экспериментальное исследование): Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Томск, 2012: 23 с.
16. Monnet FP, Debonnel G, Junien JL, de Montigny C. N-methyl-D-aspartate-induced neuronal activation is selectively modulated by sigma- receptors. Eur. J. Pharmacol. 1990; 179: 441–445.
17. Maurice T, Privat A. SA4503, a novel cognitive enhancer with 1 receptor agonist properties, facilitates NMDA receptor-dependent learning in mice. Eur. J. Pharmacol. 1997; 328: 9–18.
18. Gonzalez-Alvear GM, Werling LL. Sigma receptor regulation of norepinephrine release from rat hippocampal slices. Brain. Res. 1995; 673: 61–69.
19. Steinfels GF, Tam SW, Cook L. Electrophysiological effects of selective receptor agonists, antagonists, and the selective phencyclidine receptor agonist MK-801 on midbrain dopamine neurons. Neuropsychopharmacology. 1989; 2: 201–208.
20. Maurice T, Su TP, Privat A. Sigma1 (1) receptor agonists and neurosteroids attenuate β 25-35-amyloid peptide-induced amnesia in mice through a common mechanism. Neuroscience. 1998; 83: 413–428.
21. Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В., Елкина Т.Н. и др. Профилактика и коррекция вегетативных нарушений у детей. Лечащий врач. 2010; 6: 83–85.
22. Галактионова М.Ю., Пан И.Р. Эффективность использования препарата «Тенотен детский» при лечении синдрома вегетативной дисфункции у детей и подростков. Педиатрия. 2010; 89 (1): 87–91.
23. Ильина Н.Н., Карпова Н.И., Горлова С.А. Ноотропные препараты в лечении первичной вегетодистонии у детей-подростков. XX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2013: 205.
24. Беляева Л.М., Король С.М., Микульчик Н.В., Нестерчук О.Н. Применение препарата «Тенотен» в педиатрии. Здоровоохранение. 2011; 12: 56–59.
25. Остроухова И.П., Зубов Е.В. Эффективность препарата Тенотен детский в терапии лабильной артериальной гипертензии у детей. Эффективная фармакотерапия. 2014; 16: 12–20.
26. Михайлова Е.В., Ильичева Т. Астеновегетативный синдром у детей после перенесенных инфекционных заболеваний. Лечащий врач. 2009; 8: 68–71.
27. Гузева В.В., Гузева О.В. Оценка и коррекция вегетативного гомеостаза у детей с синдромом вегетативной дисфункции. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011; 33 (1): 43–46.
28. Майданник В.Г., Митюрязова И.О., Кухта Н.М., Мойсієнко М.Б. Корекція змінної ропсихологічного та психоемоційного статусу у дітей з вегетативною дисфункцією. Український медичний альманах. 2011; 14 (2): 39–42.
29. Майданник В.Г., Митюрязова Л.Л., Місюра Л.Л., Мойсієнко М.Б. Використання тенотену у комплексному лікуванні вегетативних дисфункцій у дітей. Современная педиатрия. 2011; 35 (1): 1–5.
30. Радаева Т.М., Ганеев К.Г., Данильцева Г.М. и др. Опыт комбинированного применения феварина и тенотена в терапии межприступного периода пароксизмальных вегетативных дисфункций. XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2011: 340–341.
31. Зубов Е.В., Ершова О.А., Лобанова Е.В., Андрианова Е.Н. Возможности терапевтической коррекции вегетативной дисфункции синусового узла у детей. Педиатрия. 2010; 89 (3): 57–60.
32. Остроухова И.П., Васильева Т.М. Опыт применения Тенотена детского в терапии функциональных кардиопатий. Эффективная фармакотерапия. 2013; 50: 34–37.
33. Бархатов М.В., Бархатова С.Ю., Носырев А.В. и др. Применение препарата Тенотен детский в терапии хронических головных болей напряжения у детей. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2009; 148 (8) (Прилож.): 85–87.
34. Рачин А.П., Аверченкова А.А. Опыт применения препарата Тенотен детский при головных болях напряжения у подростков в сочетании с синдромом вегетативной дистонии. Вестник семейной медицины. 2010; 2: 44–48.
35. Бабаян М.Л. Современные подходы к терапии функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей. Доктор.Ру. 2012; 3 (71): 20–26.
36. Галеева Р.Т., Долгушкина Г.В., Астафьева А.Н. и др. «Тенотен детский» в лечении дискинезии желчевыводящих путей по гиперкинетическому типу. XV Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных» ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Пенза, 2011: 58–59.
37. Румянцева А.Н., Аминова А.И., Устинова О.Ю., Толмачева О.Г. Оценка эффективности вегетомодулирующей терапии у детей с гепатобилиарной патологией, проживающих в условиях высокой антропогенной нагрузки. Медицинская наука и образование Урала. 2011; 3: 37–40.