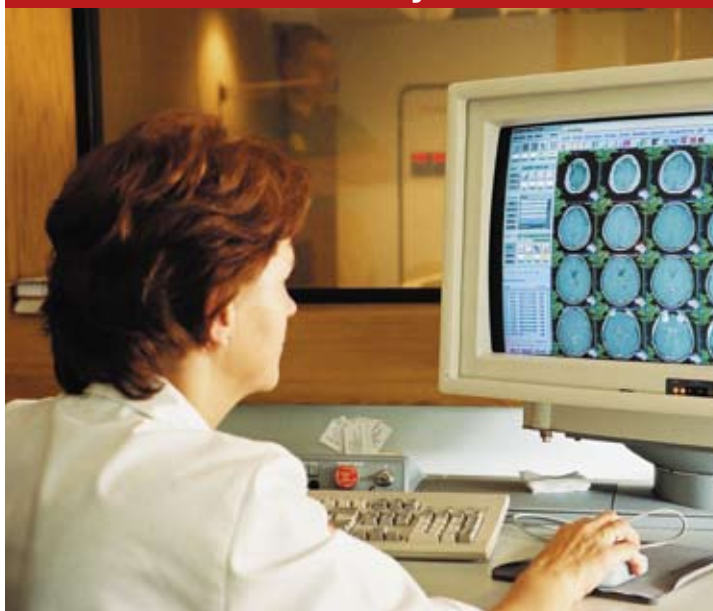


Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 5 2011

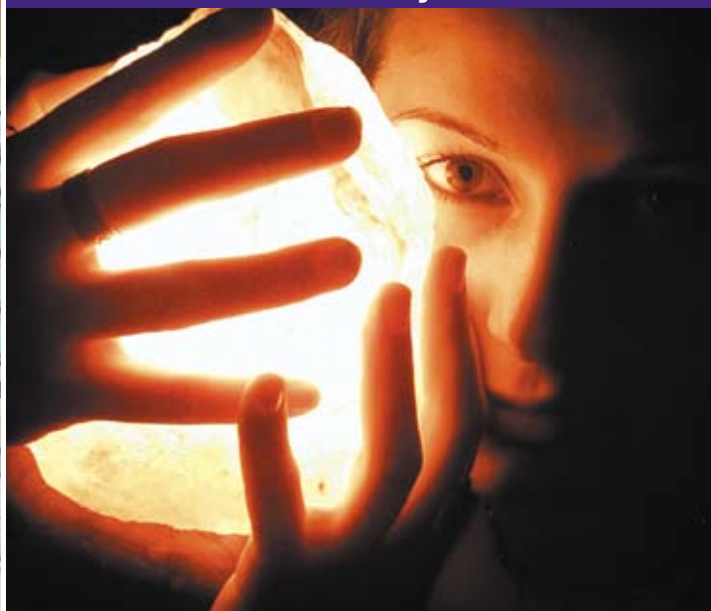
Симпозиум



ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

- Лечение тригеминальной невралгии
- Нарушения сна в молодом возрасте
- Миофасциальный болевой синдром
- Герпес-ассоциированная боль
- Эректильные дисфункции

Коллоквиум



ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

- Демодекоз
- Васкулиты кожи
- Лечение гиперпигментаций
- Лечение псориаза
- Осложнения атопического дерматита

Страничка педиатра

- Задержки психического развития у детей и принципы их коррекции
- Перинатальная патология мозга и ее неврологические последствия: СДВГ и эпилепсия

Новости фармынка

- Кишечная микрофлора и здоровье

Актуальная тема

- Современные тенденции применения азитромицина
- Применение энтеросорбентов в лечении ОКИ
- Влияние помповой инсулинотерапии на показатели качества жизни детей и подростков
- Метформин в терапии сахарного диабета второго типа

Клинические исследования

- Стресс и антистрессовая терапия
- Препарат люцерны как антиатеросклеротическое средство
- Опыт применения анксиолитического средства у кардиологических больных



Пантокальцин®

Гопантенвая кислота 250 мг №50 и 500 мг №50

**Эффективный препарат
для лечения неврологических заболеваний у детей!**



**СДВГ (синдром
гиперактивности
с дефицитом
внимания)**

**Задержка
речевого
развития**



**ПЭП
(перинатальная
энцефалопатия)**

Энурез



ОАО «Валента Фарм»

119530, Москва, ул. Генерала Дорохова, д. 18, корп. 2
тел. (495) 933-60-80, 933-12-68 | факс (495) 933-60-81
www.valentapharm.com

The Practitioner Лечащий Врач

№5/30.5.2011

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОРИрина Ахметова, proektlv@osp.ru**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

Елена Шварц

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Мария Кирдакова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Тел.: (495) 619-1130, 725-4780

Факс: (495) 725-4783, E-mail: pract@osp.ru<http://www.lvrach.ru>**МАРКЕТИНГ**

Екатерина Сергеева

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Издательство «Открытые Системы»

123056, Москва, Электрический пер.,

д. 8, строен. 3

© 2010 Издательство «Открытые Системы»
Все права защищены.Издание зарегистрировано в Государственном
комитете Российской Федерации по печати
25.12.97. Регистрационный номер 016432**Журнал входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК**

Подписные индексы по каталогам:

Почта России — 99479, Пресса России — 38300

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Елена Бахирева, Алена Балакина

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

ООО «ОСП-Курьер», тел.: (495) 725-4785

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 40б,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 494

Тираж 50 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Все
исключительные (имущественные) права с момента получения
материалов от авторов принадлежат редакции.Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру
и сокращение текстов.Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Полное или частичное воспроизведение или
размножение каким бы то ни было способом материалов,
опубликованных в настоящем издании, допускается только
с письменного разрешения издательства «Открытые Системы».
Иллюстрации — Stock.XCHNG.**ПРЕЗИДЕНТ**

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина

ДИРЕКТОР ПО МАРКЕТИНГУ

Ольга Аралова

Уважаемые коллеги!

От имени всех сотрудников редакции
журнала «Лечащий Врач» поздравляю вас
с наступающим профессиональным празд-
ником — Днем медицинского работника!

Желаю вам удачи! Как сказал вели-
кий политический деятель прошлого века
Уинстон Черчилль, «не желайте здоро-
вья и богатства, а желайте удачи, ибо
на «Титанике» все были богаты и здоро-
вы, а удачливыми оказались единицы».

Пусть удача сопутствует вам всегда
и во всем!

*С уважением,
главный редактор и руководитель
проекта «Лечащий Врач»
Ирина Брониславовна Ахметова*



Лечить, спасать — что может быть важнее?

*Все медики идут на риск, собой рискуя прежде,
Всегда исполнят долг свой до конца.
Желаем Вам того, за что идет борьба,
Здоровья Вам в нелегком деле и терпенья!
Не знать ошибочных решений никогда,
Путь выбирая свой в момент сомненья!*



The Practitioner Лечащий Врач

РЕКЛАМА

Редакционный совет

А. А. Баранов, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФППО педиатров, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

А. Л. Верткин, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва

В. Л. Голубев, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФППО врачей, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

И. Н. Денисов, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

И. Я. Конь, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва

Н. А. Коровина, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва

В. Н. Кузьмин, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва

В. И. Маколкин, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра факультетской терапии № 1, лечебный факультет, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Г. А. Мельниченко, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва

Т. Е. Морозова, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Л. С. Намазова-Баранова, д. м. н., профессор, НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Е. Л. Насонов, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва

Г. И. Нечаева, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск

В. А. Петеркова, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва

В. Н. Прилепская, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

Г. Е. Ройтберг, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра семейной медицины, РГМУ, Москва

Г. А. Самсыгина, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РГМУ, Москва

В. И. Скворцова, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РГМУ, Москва

В. П. Сметник, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

Г. И. Сторожаков, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РГМУ, Москва

А. Г. Чучалин, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва

Н. Д. Юшук, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии:

М. Б. Анциферов /Москва/

Н. Г. Астафьева /Саратов/

З. Р. Ахмедов /Махачкала/

С. В. Бельмер /Москва/

Ю. Я. Венгеров /Москва/

Н. В. Болотова /Саратов/

Г. В. Волгина /Москва/

Ю. А. Галлямова /Москва/

Н. А. Геппе /Москва/

Т. М. Желтикова /Москва/

С. Н. Зоркин /Москва/

Г. Н. Кареткина /Москва/

С. Ю. Калинин /Москва/

Е. Н. Климова /Москва/

Я. И. Левин /Москва/

М. А. Ливзан /Омск/

Е. Ю. Майчук /Москва/

Д. Ш. Мачарадзе /Москва/

С. Н. Мехтеев /С.-Петербург/

Ю. Г. Мухина /Москва/

Ч. Н. Мустафин /Москва/

А. М. Мкртумян /Москва/

С. В. Недогода /Волгоград/

Г. И. Нечаева /Омск/

Г. А. Новик /С.-Петербург/

В. А. Ревякина /Москва/

Е. Б. Рудакова /Омск/

Т. В. Сологуб /С.-Петербург/

А. И. Синопальников /Москва/

В. М. Студеникин /Москва/

В. В. Смирнов /Москва/

Г. Д. Тарасова /Москва/

Л. Г. Турбина /Москва/

Н. В. Торопцова /Москва/

Е. Г. Филатова /Москва/

Н. В. Чичасова /Москва/

М. Н. Шаров /Москва/

В. Ю. Шило /Москва/

А. М. Шилов /Москва/

Л. Д. Школьник /Москва/

П. Л. Щербаков /Москва/

Л. А. Щеплягина /Москва/

П. А. Щеплев /Москва/

Лечащий Врач

The Practitioner

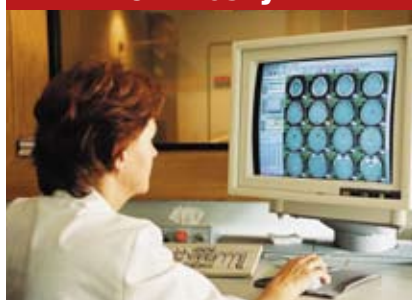
Основан в 1868 г.

Май 2011, № 5

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

Симпозиум



Коллоквиум



Страничка педиатра

Новости фармрынка

Актуальная тема

Клинические исследования

Достижения, события, факты	4
Современный подход к лечению тригеминальной невралгии/ С. А. Гордеев, Л. Г. Турбина, А. А. Зусьман	5
Нарушения сна в молодом возрасте: инсомнии и расстройства дыхания во сне/ М. Г. Полуэктов	10
Первичная диагностика и лечение миофасциального болевого синдрома лица в условиях амбулаторного стоматологического приема/ И. Н. Брега, А. В. Адоньева, Б. М. Доронин, П. Г. Сысолятин, Н. Г. Воропай	16
Опоясывающий герпес и герпес-ассоциированная боль/ Е. Г. Филатова	24
Эректильные дисфункции в клинике соматоформных расстройств/ Н. Д. Кибрик, М. И. Ягубов, И. Ю. Кан	28
Современные представления о демодекозе/ И. В. Верховляд	34
Васкулиты кожи/ И. Б. Мерцалова	36
Новые возможности в лечении гиперпигментаций/ О. Ю. Олисова	39
Последние тренды в лечении псориаза/ Н. Г. Кочергин, Л. М. Смирнова	42
Под стекло/ В помощь практикующему врачу	46
Инфекционные осложнения атопического дерматита/ А. С. Бишарова, И. Н. Сормолотова	48
Задержки психического развития у детей и принципы их коррекции/ А. П. Скоромец, И. Л. Семичова, И. А. Крюкова, Т. В. Фомина, М. В. Шумилина	53
Перинатальная патология мозга и ее неврологические последствия: СДВГ и эпилепсия/ Е. А. Морозова	58
Кишечная микрофлора и здоровье	62
Современные тенденции применения азитромицина при остром стрептококковом тонзиллофарингите и остром среднем отите: короткие курсы, высокие дозы/ И. В. Андреева, О. У. Стецюк, О. А. Егорова	63
Применение энтеросорбентов в лечении острых кишечных инфекций/ А. К. Токмалаев	69
Влияние помповой инсулинотерапии на показатели качества жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа/ Н. В. Болотова, О. В. Компаниец, И. В. Винярская, Н. Ю. Филина, Н. В. Николаева	75
Метформин в терапии сахарного диабета второго типа: бестселлер, не прочитанный до конца/ И. В. Друк	79
Стресс и антистрессовая терапия/ О. В. Воробьева, И. В. Рябоконь	85
Препарат люцерны как антиатеросклеротическое средство для лечения сердечно-сосудистой патологии/ А. В. Погожева, Н. В. Аныкина, Т. Г. Давыдова	90
Опыт применения анксиолитического средства у кардиологических больных в условиях психосоматического отделения/ Г. А. Иванова, В. И. Курпатов, В. В. Рунова, Д. Н. Скворцов	94

Разработан препарат для лечения заболеваний печени на основе стволовых клеток

Российскими специалистами разработан новый препарат на основе стволовых клеток пуповинной крови для борьбы с тяжелыми заболеваниями печени. Гемацелл — первый российский клеточно-терапевтический препарат, содержащий гемопоэтические стволовые клетки пуповинной крови, предназначенный для лечения инфаркта миокарда и цирроза печени в рамках комплексной терапии.

В основе препарата — одноядерные клетки пуповинной крови, которые получают по технологии, аналогичной забору и выделению стволовых клеток из пуповинной крови, с использованием дополнительных технологических приемов, позволяющих полностью удалить из препарата плазму крови, тромбоциты и эритроциты. Действие Гемацелла основано на защитных свойствах гемопоэтических стволовых клеток и их способности стимулировать собственный восстанавливающий потенциал пораженного органа. Тщательно подобранные дозировки и очистка позволяют максимально снизить риск осложнений при применении препарата.

«Наш препарат дает надежду полного выздоровления сотням тысяч больных гепатитом, — считает Артур Исаев, генеральный директор Института стволовых клеток человека. — Однако ответ на вопрос, эффективен он или нет, могут дать только клинические испытания».

Всемирный день борьбы с менингитом

24 апреля отмечался Всемирный день борьбы с менингитом, который проводится с 2009 г. по инициативе Конфедерации по борьбе с менингитом (Confederation of Meningitis Organisations (CoMO)). Менингит опасен тем, что очень быстро прогрессирует и может привести к летальному исходу в течение 1–2 дней или вызвать у больного тяжелые осложнения. Каждый пятый пациент, перенесший бактериальный менингит, может получить повреждение мозга, потерять слух или испытывать трудности в обучении. Педиатры подчеркивают, что на сегодня единственный способ эффективной борьбы с менингитами — вакцинация.

В России, как и в мире в целом, менингиты являются одними из самых грозных инфекционных заболеваний, которые даже при адекватном лечении могут заканчиваться летально. Так, по оценкам ВОЗ,

пневмококковый менингит ежегодно является причиной 125 тысяч случаев смерти во всем мире.

Гнойный менингит чаще всего вызывается пневмококками, менингококками и гемофильной палочкой типа b. Самыми тяжелыми по течению и исходам являются пневмококковые менингиты, приводящие к летальным исходам или инвалидности в 40–75% случаев в мире. В России летальность при пневмококковом менингите составляет 25–30%.

Опыт применения массовой вакцинации против пневмококковой инфекции в США, Европе и других странах мира дал значительный эффект и привел к снижению заболеваемости менингитом детей первых лет жизни. К примеру, во Франции за несколько лет после введения массовой иммунизации от пневмококковой инфекции произошло снижение числа случаев пневмококковых менингитов среди групп максимального риска (дети до одного года) на 36,5%, пневмококковых менингитов, вызванных серотипами, включенными в вакцину, среди детей до 2 лет, на 35%.

При проведении широкомасштабного полевого исследования в США было установлено, что защитный иммунитет против инвазивной пневмококковой инфекции, включающей менингиты, обусловленные вакцинными серотипами, составил 97,4%. Через 3 года после внедрения массовой вакцинации от пневмококковой инфекции в США заболеваемость всеми видами инвазивной пневмококковой инфекции среди детей младше одного года снизилась на 84,1%.

Учитывая вышеперечисленные факторы, ведущие педиатры России считают необходимым, чтобы пневмококковая вакцинация вошла и в российский Национальный календарь прививок. Благодаря этому уровень заболевания детьми раннего возраста опасными для их жизни, здоровья и развития инфекциями значительно сократится и в России.

О чем молчат женщины: количество женщин с недержанием мочи достигло уровня социальной значимости

В декабре 2010 года стартовал проект «Здоровье женщины», разработанный Научным центром акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (НЦАГиП) при поддержке Министерства здравоохранения РФ и немецкой медицинской компании «Пауль Хартманн». Цель проекта — профилактика женского здоровья и оказание бесплатной меди-

цинской помощи пациенткам с тяжелыми формами гинекологических заболеваний. Вторая волна скрининга проходила во Владимире с 28 марта по 1 апреля 2011 года. Бесплатное обследование прошли более 1200 женщин Владимира и Владимирской области. Более 350 из них были направлены на госпитализацию в Москву на средства из федерального бюджета.

Первый этап скрининга «Здоровье женщины» во Владимире был проведен в декабре 2010 г. В город приезжали ведущие специалисты НЦАГиП и проводили обследование, включавшее в себя анкетирование, осмотр и консультацию. Желающих пройти обследование у специалистов оказалось более тысячи, поэтому в марте 2011 года медики приехали во Владимир повторно. Всего было обследовано более 1200 женщин.

Скрининг показал, что количество женщин, регулярно проходящих профилактический осмотр у врача, крайне низкое — некоторые пациентки приходили с результатами анализов и УЗИ 4-летней давности. Различные формы гинекологических заболеваний выявлены у 80% женщин, прошедших обследование. Пациенткам с легкими и средними формами заболеваний были даны рекомендации по лечению и профилактике. У четверти обследованных жительниц города был выявлен ряд тяжелых гинекологических заболеваний, требующих высокотехнологичных операций. После первого этапа скрининга высококвалифицированными специалистами Центра были прооперированы около 50 женщин. Еще около 300 пациенток получили направление на бесплатную госпитализацию в марте 2011 года. В их числе 70% с проблемами недержания мочи.

По мнению специалистов Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова одна из главных причин тяжелых форм выявленных заболеваний — несвоевременное обращение к врачу. Многие заболевания развиваются бессимптомно, и поэтому одна из основных задач проекта «Здоровье женщины» — привлечь женщин на первичное обследование. Регулярные профилактические осмотры позволяют диагностировать заболевание на ранней стадии и своевременно назначить эффективное лечение. Геннадий Тихонович Сухих, директор НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова, считает планомерную профилактическую работу одной из первоочередных задач медицины. Для ее эффективного решения важно сделать процедуры обследования максимально простыми и требующими минимальных временных затрат.

Современный подход к лечению тригеминальной невралгии

С. А. Гордеев*, доктор медицинских наук

Л. Г. Турбина**, доктор медицинских наук, профессор

А. А. Зусьман**, кандидат медицинских наук

*Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, **МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Ключевые слова: тригеминальная невралгия, антиконвульсанты, антидепрессанты, Актовегин, Нейробион, рациональная полифармакотерапия, хирургическое лечение.

Тригеминальная невралгия (ТН) (синонимы: *tic douloureux*, или болезнь Фотергилла) является одной из самых распространенных лицевых болей (прозопалгий) и относится к числу наиболее устойчивых болевых синдромов в клинической неврологии [1]. ТН является типичным примером нейропатической боли (НБ) пароксизмального характера и считается самым мучительным видом прозопалгии. ТН чаще всего имеет хроническое или рецидивирующее течение, сопровождается большим количеством коморбидных расстройств, гораздо труднее поддается лечению, чем многие другие типы хронической боли и приводит к временной или постоянной нетрудоспособности, что делает ее большой экономической и социальной проблемой [2]. Хроническая НБ оказывает значительное отрицательное воздействие на качество жизни пациентов, вызывая нарушения сна, усиление тревоги, депрессии, снижение повседневной активности [3]. Высокая интенсивность и стойкость ТН, ее особый, часто мучительный характер, резистентность к традиционным методам обезболивания придают этой проблеме исключительную актуальность. Тригеминальная невралгия — заболевание, характеризующееся возникновением приступообразной, обычно односторонней, кратковременной, острой, резкой, интенсивной, напоминающей удар электрическим током, боли в области иннервации одной или нескольких ветвей тройничного нерва [4, 5]. Чаще всего поражение возникает в зоне II и/или III ветви и крайне редко — I ветви *n. trigeminus* [6].

По данным ВОЗ распространенность ТН составляет до 30–50 больных на 100 000 населения, а заболеваемость — 2–4 человека на 100 000 населения. ТН чаще встречается у женщин, чем у мужчин, дебютирует на пятом десятилетии жизни и в 60% случаев имеет правостороннюю локализацию [7, 8].

Согласно Международной классификации головных болей (2-е издание), предложенной Международным обществом головной боли (2003), ТН подразделяется на классическую, вызванную компрессией тригеминального корешка извилистыми или патологически измененными сосудами, без признаков явного неврологического дефицита, и симптоматическую, вызванную доказанным структурным повреждением тройничного нерва, отличным от сосудистой компрессии [9].

Наиболее частой причиной возникновения ТН является компрессия проксимальной части тригеминального корешка в пределах нескольких миллиметров от входа корешка в мост мозга (т. н. «входная зона корешка»). Примерно в 80% случаев происходит компрессия артериальным сосудом (чаще всего патологически извитой петлей верхней мозжечковой артерии). Этим объясняется тот факт, что ТН возникает в пожилом и старческом возрасте и практически не встречается у детей. В остальных случаях таковая компрессия вызвана аневризмой базилярной артерии, объемными процессами в задней черепной ямке, опухолями мостомозжечкового угла и бляшками рассеянного склероза [1, 8, 10, 11].

На экстракраниальном уровне основными факторами, приводящими к возникновению ТН, являются: туннельный синдром — компрессия в костном канале, по которому проходит нерв (чаще

в подглазничном отверстии и нижней челюсти), связанная с его врожденной узостью, присоединением сосудистых заболеваний в пожилом возрасте, а также в результате хронического воспалительного процесса в смежных зонах (кариес, синуситы); местный одонтогенный или риногенный воспалительные процессы. Развитие ТН может провоцироваться инфекционными процессами, нейроэндокринными и аллергическими заболеваниями, демиелинизацией корешка тройничного нерва при рассеянном склерозе [7, 12].

В зависимости от воздействия патологического процесса на соответствующий отдел тригеминальной системы выделяют ТН преимущественно центрального и периферического генеза. В возникновении ТН центрального генеза большую роль играют нейроэндокринные, иммунологические и сосудистые факторы, которые приводят к нарушению реактивности корково-подкорковых структур и формированию очага патологической активности в ЦНС. В патогенезе ТН периферического уровня большую роль играют компрессионный фактор, инфекции, травмы, аллергические реакции, одонтогенные процессы [7, 8, 12].

Несмотря на появившееся в последние годы большое количество обзоров литературы и метаанализов, посвященных проблеме лечения НБ [13], к которой относится и ТН, среди исследователей не существует единого мнения относительно основных принципов медикаментозной терапии этого заболевания [14]. Лечение нейропатической боли все еще остается недостаточно эффективным: менее чем у половины пациентов отмечается значительное улучшение в результате проведенного фармакологического лечения [15, 16].

Проблема терапии тригеминальной невралгии на сегодняшний день остается не до конца решенной, что связано с неоднородностью данного заболевания в отношении этиологии, патогенетических механизмов и симптоматики, а также с малой эффективностью обычных анальгетических средств и развитием фармакорезистентных форм ТН, требующих проведения хирургического лечения. В современных условиях лечебная тактика при данном заболевании включает в себя медикаментозные и хирургические методы.

Основными направлениями медикаментозной терапии являются: устранение причины ТН, если она известна (лечение больных зубов, воспалительных процессов смежных зон и др.), и проведение симптоматического лечения (купирование болевого синдрома).

Патогенетическое лечение больных с ТН включает применение препаратов нейрометаболического, нейротрофического, антиоксидантного, антигипоксантного действия. В последние годы обнаружена высокая эффективность использования метаболических препаратов в комплексном лечении НБ [8, 17]. При лечении пациентов с ТН показана высокая эффективность препарата метаболического действия Актовегина — депротеинизированного деривата из крови молодых телят. Основное действие этого препарата заключается в стабилизации энергетического потенциала клеток за счет повышения внутриклеточного транспорта и утилизации глюкозы и кислорода. Актовегин обладает также антигипоксическим эффектом, являясь непрямым антиоксидантом. Кроме того, действие Актовегина проявляется непрямым вазоактивным и реологическим эффектами за счет повышения капиллярного кровотока, снижения периферического сосудистого сопротивления и улучшения перфузии органов и тканей [17]. Такой широкий спектр фармакологического действия Актовегина позволяет использовать его в терапии ТН. В период приступа целесообразно применение Актовегина внутривенно медленно струйно или капельно в течение 10 дней в дозе 400–600 мг/сутки. В межприступном периоде препарат назначается внутрь в дозе 200 мг 3 раза в сутки на протяжении 1–3 месяцев [8]. К патогенетическому лечению больных с ТН можно отнести применение высоких доз витаминов группы В в составе поликомпонентных препаратов, что обусловлено их полимодальным нейротропным дей-

ствием (влиянием на обмен веществ, метаболизм медиаторов, передачу возбуждения в нервной системе), а также способностью существенно улучшать регенерацию нервов. Кроме того, витамины группы В обладают анальгезирующей активностью. К таким препаратам, в частности, относятся Мильгамма, Нейромультивит, Нейробион, содержащие сбалансированную комбинацию тиамина (B_1), пиридоксина (B_6), цианокобаламина (B_{12}). Витамин B_1 устраняет ацидоз, снижающий порог болевой чувствительности; активизирует ионные каналы в мембранах нейронов, улучшает эндоневральный кровоток, повышает энергообеспечение нейронов и поддерживает аксоплазматический транспорт белков. Эти эффекты тиамина способствуют регенерации нервных волокон [18–20]. Витамин B_6 , активируя синтез миелиновой оболочки нервного волокна и транспортных белков в аксонах, ускоряет процесс регенерации периферических нервов, проявляя тем самым нейротропный эффект. Восстановление синтеза ряда медиаторов (серотонина, норадреналина, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и активация нисходящих тормозных серотонинергических путей, входящих в антиноцицептивную систему, приводит к снижению болевой чувствительности (антиноцицептивное действие пиридоксина) [18, 21]. Витамин B_{12} участвует в процессах регенерации нервной ткани, активируя синтез липопротеинов, необходимых для построения клеточных мембран и миелиновой оболочки; уменьшает высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамата); обладает противоанемическим, гемопоэтическим и метаболическим эффектом [18, 22]. Для быстрого купирования боли и патогенетического нейротропного воздействия при ТН целесообразно использование парентеральной формы препарата Нейробион — комбинированного препарата витаминов группы В, содержащего оптимальное количество витамина B_{12} как в ампулированной, так и в таблетированной форме. Нейробион применяется в дозе 3 мл в сутки внутримышечно 2–3 раза в неделю — 10 инъекций (при выраженном болевом синдроме можно применять ежедневно в той же дозировке в течение 10–15 дней). Затем для усиления, пролонгирования терапевтического эффекта и профилактики рецидива заболевания назначается Нейробион в таблетированной форме в дозировке

по 1 таблетке внутрь 3 раза в день в течение 1–2 месяцев [8].

Также препаратами выбора для лечения ТН являются антиконвульсанты, а карбамазепин стал одним из первых препаратов, официально зарегистрированных для лечения этого состояния [24].

В начале 90-х годов прошлого столетия появилась новая генерация противоэpileптических препаратов, и теперь антиконвульсанты обычно делят на препараты первого и второго поколения.

К антиконвульсантам первого поколения относятся фенитоин, фенобарбитал, примидон, этосуксимид, карбамазепин, вальпроевая кислота, диазепам, лоразепам, клоназепам. Препараты первого поколения практически не рассматриваются в качестве первой линии терапии НБ (за исключением карбамазепина при ТН) из-за недостаточного уровня обезболивающего эффекта и высокого риска возникновения нежелательных реакций. К наиболее частым побочным эффектам антиконвульсантов первого поколения относятся: реакции со стороны ЦНС (сонливость, головокружение, атаксия, седативный эффект или повышенная возбудимость, диплопия, дизартрия, когнитивные расстройства, ухудшение памяти и настроения), гематологические нарушения (агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения), гепатотоксичность, снижение минеральной плотности кости, кожные высыпания, гиперплазия десен, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, анорексия). К антиконвульсантам второго поколения относятся прегабалин (Лирика), габапентин (Нейронтин, Габагамма, Тебантин), ламотриджин (Ламиктал), окскарбазепин (Трилептал), топирамат (Топамакс), леветирацетам (Кеппра), тиагабин (Габитрил), зонисамид (Зонегран), вигабатрин (Сабрил), фелбамат (Талокса). Эти препараты имеют более благоприятные фармакокинетические характеристики и профили безопасности, а также низкий риск лекарственных взаимодействий по сравнению с антиконвульсантами первого поколения [24, 25].

Основные механизмы действия антиконвульсантов 1-го и 2-го поколения представлены в таблице [26].

Первым антиконвульсантом, успешно используемым для лечения ТН, был фенитоин (Дифенин) [27]. Дифенин, производное гидантоина, близкого по химической структуре к барбитуровой кислоте, противопоказан при тяже-

лых заболеваниях почек, печени, сердечной недостаточности.

Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ (2009) фармакотерапия ТН основана, прежде всего, на использовании предложенного С. Блюмом в 1962 году карбамазепина (Финлепсина, Тегрета) (200–1200 мг/сутки), который является препаратом первого выбора (уровень доказательности А) [27, 28]. Противоболевое действие этого препарата обусловлено, главным образом, его способностью уменьшать проницаемость для натрия мембран нейронов, участвующих в ноцицептивных реакциях. Обычно назначается следующая схема лечения карбамазепином. В первые два дня суточная доза составляет 200 мг (по 1/2 таблетки утром и вечером), затем в течение двух дней суточная доза увеличивается до 400 мг (утром и вечером), а после этого — до 600 мг (по 1 таблетке утром, в обед и вечером). Если эффект недостаточный, то общее количество препарата в сутки может быть доведено до 800–1000 мг. У части больных ТН (около 15% в популяции) карбамазепин не оказывает анальгезирующего воздействия, поэтому в таких случаях применяется другой антиконвульсант — фенитоин.

Проведенные около 40 лет назад три плацебо-контролируемые исследования, которые включали в себя в общей сложности 150 пациентов с ТН, показали эффективность карбамазепина в отношении как частоты, так и интенсивности пароксизмов [24]. Рядом авторов было показано, что карбамазепин может уменьшить болевую симптоматику приблизительно в 70% случаев. [29]. Однако применение карбамазепина ограничено фармакокинетическими факторами и возникающими в ряде случаев тяжелыми побочными эффектами (например, синдром Стивенса—Джонсона), особенно у пожилых пациентов.

Оскарбазепин (Трилептал) имеет структурное сходство с карбамазепином, но гораздо лучше переносится пациентами и имеет гораздо меньше побочных эффектов. Обычно оскарбазепин используется в начале лечения ТН в дозе 600–1800 мг/сутки (уровень доказательности В) [30].

В качестве дополнительной терапии ТН показана эффективность ламотриджина (Ламиктала) в дозе 400 мг/сутки [31] и баклофена в дозе 40–80 мг/сутки [32], которые относятся к препаратам второй линии (уровень

Механизмы действия антиконвульсантов

Таблица

Механизм действия	Препараты
Блокаторы Na ⁺ -каналов	Дифенин, карбамазепин, ламотриджин, вальпроаты
Блокаторы Ca ²⁺ -каналов	Габапентин, прегабалин
Агонисты рецепторов ГАМК	Барбитураты, бензодиазепины
Изменение метаболизма ГАМК	Габапентин, прегабалин, вальпроаты
Снижение выброса глутамата	Ламотриджин, габапентин, прегабалин
Изменение метаболизма глутамата	Габапентин, прегабалин

доказательности С). Малые открытые исследования (класс IV) свидетельствуют об эффективности применения клоназепама, вальпроата, фенитоина [33, 34]. Указанная терапия наиболее эффективна при классической форме ТН. При ТН периферического генеза в схемы лечения предпочтительно включать ненаркотические анальгетики, а в случае развития хронического болевого синдрома (более трех месяцев) показано назначение антидепрессантов (амитриптилин) [7, 12].

Габапентин (Нейронтин) — первый в мире препарат, который был зарегистрирован для лечения всех видов нейропатической боли. Во многих исследованиях была показана эффективность габапентина у больных с ТН, не отвечающих на лечение другими средствами (карбамазепин, фенитоин, вальпроаты, амитриптилин); при этом в большинстве случаев наблюдалось полное купирование болевого синдрома [35]. Терапевтическая доза составляет от 1800 до 3600 мг/сутки. Препарат принимают 3 раза в сутки по следующей схеме: 1-я неделя — 900 мг/сутки, 2-я неделя — 1800 мг/сутки, 3-я неделя — 2400 мг/сутки, 4-я неделя — 3600 мг/сутки.

Недавно были опубликованы результаты открытого проспективного 12-месячного исследования 53 пациентов с ТН, в котором оценивалась эффективность прегабалина (Лирики) в дозе 150–600 мг/сутки. Лечение прегабалином привело к обезболиванию или, по крайней мере, к 50%-му снижению интенсивности боли у 25% и 49% пациентов соответственно [36]. В другом мультицентровом проспективном 12-недельном исследовании 65 больных, резистентных к предшествующей анальгетической терапии, лечение прегабалином в средней дозе 196 мг/сутки (в подгруппе монотерапии) и 234 мг/день (в подгруппе политерапии) приводило к уменьшению интенсивности боли ≥ 50% в среднем у 60% больных, а также уменьшало степень выраженности тре-

воги, депрессии и нарушений сна [37]. При лечении ТН начальная доза прегабалина может составлять 150 мг/сутки в 2 приема. В зависимости от эффекта и переносимости дозу можно увеличить до 300 мг/сутки через 3–7 дней. При необходимости можно увеличить дозу до максимальной (600 мг/сутки) через 7-дневный интервал.

Впервые об использовании леветиретама (Кеппра) при лечении ТН сообщили в 2004 году K. R. Edwards et al. [38]. Механизм действия леветиретама неизвестен; имеются данные, полученные в экспериментах на животных, что он является селективным блокатором N-типа кальциевых каналов [39]. Свойства этого препарата особенно подходят для лечения пациентов с ТН с тяжелой болью, нуждающихся в быстром ответе на терапию. Фармакокинетика леветиретама линейна и предсказуема; концентрация в плазме крови увеличивается пропорционально дозе в пределах клинически обоснованного диапазона от 500 до 5000 мг [40]. В отличие от других антиконвульсантов, особенно карбамазепина, в метаболизм леветиретама не вовлечена система печеночного цитохрома P450 и препарат экскретируется через почки [41]. Кроме того, данный препарат характеризуется благоприятным терапевтическим индексом и имеет незначительное число неблагоприятных побочных эффектов (что является основной проблемой при использовании препаратов для лечения ТН) [42]. Побочными эффектами леветиретама, о которых обычно сообщают, являются: астения, головокружение, сонливость, головная боль и депрессия. В 10-недельном проспективном открытом исследовании показано, что для лечения ТН по сравнению с терапией эпилепсии были необходимы более высокие дозы леветиретама, составляющих 3000–5000 мг/день (50–60 мг/кг/день), которые, тем не менее, не вызвали значительных побочных эффектов. Это обстоятельство свидетельствует

о перспективе использования этого лекарственного средства для лечения ТН [43].

В одном отечественном исследовании отмечены положительные результаты при комбинации карбамазепина и габапентина [44].

С 1970-х годов прошлого столетия для лечения ТН стали использовать антидепрессанты [45]. В настоящее время доказана эффективность использования трициклических антидепрессантов (ТЦА) при лечении ТН [46].

До настоящего времени подбор анальгезирующей терапии НБ является скорее искусством, чем наукой, поскольку выбор препаратов осуществляется в основном эмпирически. Нередки ситуации, когда применение одного препарата оказывается недостаточно эффективным и возникает потребность в комбинации лекарственных средств. Назначение «рациональной полифармакотерапии» (одновременное применение препаратов, обладающих нейротропным, нейрометаболическим и анальгезирующим механизмами действия) позволяет повысить эффективность лечения при меньших дозировках препаратов и меньшем количестве побочных эффектов [47].

Пациентам, длительно страдающим от непереносимой боли, и при неэффективности консервативной терапии в случае классической ТН рекомендуется хирургическое лечение. В настоящее время используются следующие подходы:

- 1) хирургическая микроваскулярная декомпрессия [48];
- 2) стереотаксическая лучевая терапия, гамма-нож [49];
- 3) чрескожная баллонная микрокомпрессия [50];
- 4) чрескожный глицириновый ризолизис [51];
- 5) чрескожное радиочастотное лечение Гассерова узла [52].

Наиболее эффективным методом хирургического лечения ТН является метод Р. Janetta, заключающийся в размещении специальной прокладки между тройничным нервом и раздражающим сосудом; в отдаленном периоде эффективность лечения составляет 80% [53–55].

В заключение заметим, что лечение ТН должно носить мультидисциплинарный характер, при этом с пациентом должны быть обсуждены выбор различных методов лечения и риски возможных осложнений. ■

Литература

1. Карлов В. А. Неврология лица. М.: Медицина, 1991. 288 с.
2. O'Connor A. B. Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy // *Pharmacoeconomics*. 2009. Vol. 27, № 2. P. 95–112.
3. Jensen M. P., Chodroff M. J., Dworkin R. H. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications // *Neurology*. 2007. Vol. 68. P. 1178–1182.
4. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. А. М. Вейна. М.: МЕДпресс-информ, 2001. 368 с.
5. Love S., Coakham H. B. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis // *Brain*. 2001. Vol. 124, № 12. P. 2347–2360.
6. Турбина Л. Г., Гордеев С. А., Зусман А. А. Тригеминальная невралгия. Эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение // Сборник трудов Московской областной ассоциации неврологов «Всемирный день инсульта в Подмоскowie 29 октября 2009 г.»: Сб. статей. М., 2009. С. 65–70.
7. Грицай Н. Н., Кобзистая Н. А. Классическая невралгия тройничного нерва и одонтогенный болевой синдром // *Новости медицины и фармации*. 2009. № 299. С. 23–25.
8. Тобазианская Е. Л. Невралгия тройничного нерва: современные аспекты комплексной терапии // *Международ. неврол. журн.* 2010. № 3 (33). С. 141–145.
9. Международная классификация головных болей. 2-е издание. М.: «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», 2003. 380 с.
10. Kress B., Schindler M., Rasche D. MRI volumetry for the preoperative diagnosis of trigeminal neuralgia // *Eur. Radiol.* 2005. Vol. 15. P. 1344–1348.
11. Rasche D., Kress B., Stippich C. et al. Volumetric measurement of the pontomesencephalic cistern in patients with trigeminal neuralgia and healthy controls // *Neurosurgery*. 2006. Vol. 59. P. 614–620.
12. Степанченко А. В. Типичная невралгия тройничного нерва. М.: Изд. Группа «ВХМ», 1994. 39 с.
13. Saarto T., Wiffen P. J. Antidepressants for neuropathic pain // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 4: CD005454.
14. Chong M. S., Bajwa Z. H. Diagnosis and treatment of neuropathic pain // *J. Pain Symptom Manage.* 2003. Bd. 25. (Suppl. 5). S. 4–11.
15. Dworkin R. H., Backonja M., Rowbotham M. C. et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanism, and treatment recommendation // *Arch. Neurol.* 2003. Vol. 60. P. 1524–1534.
16. Finnerup N. B., Otto M., McQuay H. J. et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal // *Pain*. 2005. Vol. 118, № 3. P. 289–305.
17. Аметов А. С., Дадаева Е. Е., Строков И. А. с соавт. Актовегин в лечении заболеваний центральной и периферической нервной системы // *Рус. мед. журн.* 2007. Т. 15, № 24. С. 1824–1827.
18. Луцкий И. С., Лютикова Л. В., Луцкий Е. И. Витамины группы В в неврологической практике // *Международ. неврол. журн.* 2008. № 2. С. 89–93.
19. Ba A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2008. Vol. 28. P. 923–931.
20. Gibson G. E., Blass J. T. Thiamin-dependent processes and treatment strategies in neurodegeneration // *Antioxid. Redox Signal.* 2007. Vol. 9. P. 1605–1619.
21. Wilson R. G., Davis R. E. Clinical chemistry of vitamin B₆ // *Adv. Clin. Chem.* 1983. Vol. 23. P. 1–68.
22. Solomon L. R. Disorders of cobalamin (vitamin B₁₂) metabolism: emerging concept in pathophysiology, diagnosis and treatment // *Blood Rev.* 2007. Vol. 21. P. 113–130.
23. Тригеминальная невралгия. Интернет-обзор // *Международ. неврол. журн.* 2010. № 2 (32). С. 103–104.
24. Wiffen P. J., McQuay H. J., Moore R. A. Carbamazepine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 3: CD005451.
25. Richter R. W., Portenoy R., Sharma U. et al. Relief of diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomised placebo-controlled trial // *J. Pain*. 2005. Vol. 6. P. 253–260.
26. Кукушкин М. Л. Неврогенная (Невропатическая боль) // *Международ. неврол. журн.* 2007. № 2 (12). С. 141–145.
27. Sindrup S. H., Jensen T. S. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia // *Clin. J. Pain.* 2002. Vol. 18. P. 22–27.
28. Jorns T. P., Zakrzewska J. M. Evidence-based approach to the medical management of trigeminal neuralgia // *Br. J. Neurosurg.* 2007. Vol. 21. P. 253–61.
29. Gronseth G., Cruccu G., Alksne J. et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies // *Neurology*. 2008. Vol. 71. P. 1183–1190.
30. Jensen T. S. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence // *European Journal of Pain*. 2002. Vol. 6 (Suppl. A). P. 61–68.
31. Zakrzewska J. M., Chaudhry Z., Nurmikko T. J. et al. Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial // *Pain*. 1997. Vol. 73. P. 223–230.
32. Fromm G. H., Terrence C. F. Comparison of L-baclofen and racemic baclofen in trigeminal neuralgia // *Neurology*. 1987. Vol. 37. P. 1725–1728.
33. Камчатов П. В. Невропатическая боль: проблемы и решения // *НейроNEWS*. 2009. № 4. С. 45–47.

34. Attal N., Cruccu G., Haanpaa M. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain // European Journal of Neurology. 2006. Vol. 13. P. 1153–1169.
35. Cheshire W. Defining the role for gabapentin in the treatment of trigeminal neuralgia: a retrospective study // J. Pain. 2002. Vol. 3. P. 137–142.
36. Obermann M., Yoon M.S., Sensen K. et al. Efficacy of pregabalin in the treatment of trigeminal neuralgia // Cephalgia. 2008. Vol. 28. P. 174–181.
37. Perez C., Navarro A., Saldana M. T. et al. Patient-reported outcomes in subjects with painful trigeminal neuralgia receiving pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings // Cephalgia. 2009. Vol. 29. P. 781–790.
38. Edwards K. R., O'Connor J. T., Button J. Levetiracetam for the treatment of trigeminal neuralgia // Epilepsia. 2004. Vol. 45 (Suppl. 7). P. 306.
39. Lukyanetz E. A., Shkryl V. M., Kostyuk P. G. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam // Epilepsia. 2002. Vol. 43. P. 9–18.
40. Patsalos P. N. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics // Pharmacol. Ther. 2000. Vol. 85. P. 77–85.
41. Brockmoller J., Thomsen T., Wittstock M. et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in patients with moderate to severe liver cirrhosis (Child-Pugh classes A, B, and C): characterization by dynamic liver function tests // Clin. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 77. P. 529–541.
42. Zakrzewska J. M. Consumer views on management of trigeminal neuralgia // Headache. 2001. Vol. 41. P. 369–376.
43. Jorns T. P., Johnston A., Zakrzewska J. M. Pilot study to evaluate the efficacy and tolerability of levetiracetam (Keppra®) in treatment of patients with trigeminal neuralgia // European Journal of Neurology. 2009. Vol. 16. P. 740–744.
44. Степанченко А. В., Шаров М. Н. Применение габапентина при лечении обострений невралгии тройничного нерва // Боль. 2005. Т. 3, № 8. С. 58–61.
45. Braune S. Evidence-based pharmacotherapy of neuropathic pain syndromes // MMW Fortschr. Med. 2004. Vol. 146, № 50. P. 49–51.
46. Cruccu G. Treatment of painful neuropathy // Curr. Opin. Neurol. 2007. Vol. 20, № 5. P. 531–535.
47. Hall G. C., Carroll D., Parry D., McQuay H. J. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: The UK primary care perspective // Pain. 2006. Vol. 122. P. 156–162.
48. Jannetta P. Trigeminal neuralgia: treatment by microvascular decompression // Neurosurgery/Eds. Wilkins R., Regachary S. New York: McGraw-Hill, 1996. P. 3961–3968.
49. Perez C., Galvez R., Huelbes S. et al. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component // Health Qual Life Outcomes. 2007. Vol. 5. P. 66.
50. Mullan S., Lichtor T. Percutaneous microcompression of the trigeminal ganglion for trigeminal neuralgia // J. Neurosurg. 1983. Vol. 59. P. 1007–1012.
51. Hakanson S. Trigeminal neuralgia treated by the injection of glycerol into the trigeminal cistern // Neurosurgery. 1981. Vol. 9. P. 638–646.
52. Sweet W. H., Wepsic J. G. Controlled thermocoagulation of trigeminal ganglion and root for differential destruction of pain fibers. Part I: trigeminal neuralgia // J. Neurosurg. 1974. Vol. 39. P. 143–156.
53. Barker F. G., Jannetta P. J., Bissonette D. J. et al. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 334. P. 1077–1083.
54. Tyler-Kabara E. C., Kassam A. B., Horowitz M. H. et al. Predictors of outcome in surgically managed patients with typical and atypical trigeminal neuralgia: Comparison of results following microvascular decompression // J. Neurosurg. 2002. Vol. 96. P. 527–531.
55. Jannetta P. J. Microsurgical management of trigeminal neuralgia // Arch. Neurol. 1985. Vol. 42. P. 800.

В **1** **6** **12**

Нейробион

Тройная комбинация в победе над болью

В1

В6

В12

Высокая эффективность
в лечении болевых синдромов

•

Содержание трех витаминов
В1, В6 и В12 в таблетированной
и ампулированной формах

•

Полная преемственность лечения
в стационаре и поликлинике

Регистрационный номер ЛСР — 004689/08
Дата регистрации: 17.06.2006; № ЛС — 001540 от 28.04.2006
на правах рекламы

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»:
119048 г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1 Тел: +7 (495) 933 5511, Факс: +7 (495) 502 1625 www.nycomed.ru

Нарушения сна в молодом возрасте: инсомнии и расстройства дыхания во сне

М. Г. Полуэктов, кандидат медицинских наук, доцент

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: сон, нарушения сна, инсомния, снотворные препараты, синдром обструктивного апноэ сна, СИПАП.

Согласно одному из определений сон представляет собой особое генетически детерминированное состояние организма человека (и теплокровных животных, т. е. млекопитающих и птиц), характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий [1]. Предопределенность процесса сна означает и то, что мы не можем вольно или невольно отказывать себе во сне и не иметь при этом негативных последствий для организма или общества. Показано, что у людей с нарушениями сна ниже производительность труда, больше вероятность попадания в дорожно-транспортные происшествия, чаще развиваются психосоматические заболевания [2].

Большое социэкономическое звучание нарушения сна получают во многом потому, что затрагивают наиболее активную часть популяции. В исследовании, проведенном в провинции Квебек (Канада) было показано, что ежегодные затраты, связанные только с одной лишь категорией нарушений сна — инсомнией, составляют 6,6 млрд канадских долларов. При этом наибольшая часть всех финансовых потерь (76%) связана со снижением производительности труда и абсентизмом (отсутствием на рабочем месте) [3]. Что касается другого тяжелого нарушения сна, синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), то автомобильные аварии, обусловленные этим синдромом, обошлись США в 2000 году в 15,9 млрд долларов.

В связи с этим актуальной представляется проблема своевременного

выявления и коррекции нарушений сна у лиц молодого возраста, вовлеченного в активную социальную и производственную деятельность.

Согласно ВОЗ молодым считается возраст взрослого человека в диапазоне от 25 до 45 лет. В этом периоде наибольшее влияние на качество и продолжительность жизни имеют нарушения сна из категорий, определяемых Международной классификацией расстройств сна 2005 года (МКРС-2) как инсомнии и расстройства дыхания во сне [4].

Инсомния представляет собой клинический синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, случаемых несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна и проявляющихся нарушениями дневной деятельности различного вида. Таким образом, можно выделить три основных свойства инсомнии. Первое — клиническими проявлениями этого синдрома могут быть любые нарушения течения процесса сна — его инициации, поддержания или окончания. Второе — для того, чтобы предъявлять жалобы на нарушения сна, необходимо иметь возможность получать его каждую ночь в достаточном количестве. Это неприменимо к людям, сознательно ограничивающим себя в сне. Третье — нарушенный сон должен иметь последствиями нарушение деятельности в дневное время. Это нарушение может проявляться в различной форме: усталостью, нарушением внимания, сосредоточения или запоминания информации, социальной дисфункцией, расстройством настроения, раздражительностью, дневной сонливостью, снижением мотивации и инициативности, склонностью к ошибкам за рулем и на рабо-

те, мышечным напряжением, головной болью, нарушениями деятельности желудочно-кишечного тракта, обеспокоенностью состоянием своего сна [4, 5].

Опубликованные значения распространенности инсомнии могут варьировать в значительных пределах, так как сильно зависят от методологии проведения опроса. При использовании в качестве критерия наличия инсомнии данных ответа на вопрос: «Считаете ли вы, что ваш сон нарушен?» или подобных ему 30% респондентов ответили утвердительно. При ужесточении критериев — добавлении информации о наличии еще и нарушений дневного бодрствования, инсомния определялась в 10% случаев. При использовании наиболее строгого критерия диагностики инсомнии, взятого из классификации психических расстройств DSM-IV, распространенность инсомнии составила 6% [6].

Наиболее важными последствиями инсомнии являются социальные: увеличение риска дорожно-транспортных происшествий в 2,5–4,5 раза и снижение производительности труда плохо спящих людей в 2 раза.

Наличие инсомнии сопровождается увеличением риска развития в дальнейшем психических нарушений, алкоголизма и лекарственной зависимости, например, психические расстройства у больных инсомнией выявляются в 2,5 раза чаще, чем у здоровых людей. Показано, что пожизненный риск развития депрессивных расстройств при инсомнии увеличивается в 4 раза [2, 5, 6].

В молодом возрасте наиболее часто встречаются две из девяти упомянутых в классификации формы инсомнии.

Адаптационная инсомния (острая инсомния) характеризуется развитием нарушений сна вследствие воздей-

ствия идентифицируемого стрессового фактора. Это наиболее часто встречающаяся в быту форма расстройств сна. Ежегодная распространенность адаптационной инсомнии во взрослой популяции оценивается в 15–20%.

Причинами развития нарушений сна в этом случае часто становятся эмоциональные стрессы, изменения привычного окружения сна, например при переезде на другое место, госпитализации, а также воздействие измеряемых физических факторов, например шума строительства под окнами.

Диагноз адаптационной инсомнии устанавливается при продолжительности расстройств сна в течение не более чем трех месяцев. При большей длительности инсомнии она обычно переходит в одну из двух других распространенных форм — психофизиологическую инсомнию или инсомнию при приеме лекарственных препаратов и иных субстанций.

Тактика лечения адаптационной инсомнии строится на устранении или снижении воздействия стрессового фактора путем изменения окружения или приема седативных препаратов. Используются как безрецептурные средства (например, препараты валерианы, пустырника, гомеопатические смеси), так и более мощные седативные препараты — чаще всего бензодиазепиновые (тофизопам, диазепам) и небензодиазепиновые транквилизаторы (гидроксизин, аминоксипрол, аминалон, аминалон, аминалон).

Достаточными возможностями для коррекции нарушений сна при адаптационной инсомнии обладают блокаторы центральных гистаминовых рецепторов. Гистаминаргическая система мозга относится к группе активирующих систем. Основным источником церебрального гистамина является туберомамиллярное ядро, расположенное между мамиллярными телами и оптическим перекрестом в области серого ядра гипоталамуса. У человека в этом месте насчитывается около 64 тысяч гистаминаргических нейронов. Активирующее воздействие церебрального гистамина обеспечивается проекциями из туберомамиллярного ядра непосредственно в таламус и кору мозга и опосредованно — через стимуляцию других активирующих мозговых систем: холинергических и аминергических. Выделяют 4 типа гистаминовых рецепторов, активирующее влияние на мозг обеспечивается сти-

муляцией рецепторов 1-го типа (H_1). Блокада этих рецепторов приводит к реципрокному усилению сомногенных влияний и, как следствие, развитию сонливости [7].

Снотворными возможностями H_1 -блокаторов объясняется клинический эффект доксиламина сукцината (Донормила). Препарат представляет собой этаноламин с гистаминоблокирующими и М-холиноблокирующими свойствами. Донормил принимается за 15 минут до сна в дозе от 7,5 до 15 мг (0,5–1 таблетки). Время достижения максимальной концентрации препарата в плазме составляет 2 часа, период полувыведения 10 часов. Важными противопоказаниями к назначению препарата являются детский возраст (до 15 лет), закрытоугольная глаукома и гиперплазия предстательной железы.

Показано, что при приеме Донормила в качестве снотворного сохраняется естественная структура сна, отсутствуют привыкание и зависимость (не развивается синдром отмены). Применение препарата не сопровождается ухудшением когнитивных функций.

В исследовании, проводившемся на базе Московского городского сомнологического центра и кафедры нервных болезней ФППОВ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова была продемонстрирована эффективность Донормила в отношении как субъективных (по данным опросников), так и объективных (по результатам полисомнографии) показателей сна больных инсомнией. При сравнении данных этих пациентов до и после лечения было выявлено улучшение показателей суммарной балльной оценки качества сна на 37%, отмечалось достоверное (при $p < 0,05$) увеличение продолжительности сна, латентного времени дельта-сна и количества быстрого сна и уменьшение времени засыпания и индекса качества сна. Не было отмечено негативного влияния препарата на показатели дыхания во время сна [8].

Применяются при адаптационной инсомнии и другие снотворные препараты, причем среди них предпочтение отдается селективным агонистам бензодиазепиновых рецепторов (так называемые Z-препараты зопиклон, золпидем, залеплон). В исследовании, проведенном на той же базе, было показано, что назначение зопиклона здоровым добровольцам нивелирует изменения структуры сна, двигательной актив-

ности во время сна и ЧСС, отмеченные в условиях экспериментально индуцированного острого эмоционального стресса [9].

Психофизиологическая инсомния характеризуется наличием нарушений структуры сна и снижением эффективности дневного бодрствования вследствие возникновения соматизированного напряжения с постепенным формированием нарушающих сон ассоциаций.

Распространенность этой формы инсомнии в популяции составляет 1–2%, чаще ей подвержены женщины.

Наиболее часто развитие психофизиологической инсомнии происходит следующим образом. Вначале развивается эпизодическая инсомния по типу адаптационной в ответ на эмоциональный стресс или изменение привычного окружения сна. Затем включается элемент «кондиционирования» — расстройство сна становится самоподдерживающимся. Пациент заранее, до укладывания в постель, начинает беспокоиться о том, заснет он или не заснет (феномен «боязни подушки»), при этом повышается уровень соматизированного напряжения и мозговой активации и засыпание затрудняется. В дальнейшем устанавливается стойкая ассоциация между местом или временем сна и нарастанием соматизированного напряжения. Очень характерно при этом, что пациент в других, непривычных условиях (даже в условиях лаборатории сна) спит значительно лучше.

Для постановки диагноза психофизиологической инсомнии требуется исключение других возможных причин инсомнии, прежде всего психического заболевания. Часто у таких пациентов определяются высокие уровни тревоги и депрессии, феномен алекситимии, дисфункциональные убеждения в отношении ценности своего сна и обязательной потребности получать точно установленное его количество.

В лечении этой формы инсомнии основную роль играют поведенческие методики. Использование снотворных препаратов не устраняет патологические ассоциации, мешающие сну, и может привести к развитию другой формы инсомнии, связанной с зависимостью от приема этих средств.

В первую очередь следует добиться соблюдения пациентом правил гигиены сна, которые хотя и общеизвестны, но почти всегда не выполняются в полном объеме. К основным реко-

Правила гигиены сна		Таблица
1	Соблюдать режим: ложиться спать и вставать в одно и то же время	
2	Перед укладыванием в постель заранее ограничить объем умственной и физической активности	
3	Не принимать перед сном стимулирующие препараты (кофеин, колу), не курить	
4	Не переедать перед сном	
5	Обеспечить комфортные условия в месте для сна: минимальный уровень освещенности, шума, умеренную температуру воздуха, удобные матрац и подушку	
6	После укладывания в постель не заниматься умственной или физической деятельностью (чтением, просмотром телепередач). Сексуальная активность разрешена!	

мендациям по гигиене сна относятся следующие (таблица).

Используются методы поведенческой терапии инсомнии. Выделяют три основных техники: релаксационную, ограничения стимуляции и ограничения сна.

Релаксационная техника способствует снятию соматизированного напряжения, игнорированию приобретенных нарушающих сон ассоциаций, отстранению от навязчивых мыслей о работе, личных проблемах. Она включает методики аутотренинга — переход с мышечного расслабления к ментальному и переключения внимания — «счет овец» или концентрация на своем дыхании.

Метод ограничения стимуляции подразумевает уменьшение внешних источников раздражения или препятствование их восприятию (повязка на глаза, вкладыши в уши, рекомендация не смотреть на часы в ночное время).

Ограничение сна требует уменьшения времени пребывания в постели (ложиться спать, только когда чувствуется сонливость, вставать — в одно и то же время, исключить дневной сон). Одна из эффективных модификаций техники ограничения сна подразумевает пребывание в постели ночью ограниченное время (3–4 часа) с увеличением его продолжительности на 15 минут, если пациент субъективно ощущает, что не менее 85% этого времени ему удавалось проводить во сне.

Рецептурные и безрецептурные седативные препараты в лечении психофизиологической инсомнии применяются как вспомогательные средства, снижающие уровень соматизированного напряжения и облегчающие проведение поведенческих методик.

Следует подчеркнуть, что соблюдение правил гигиены сна и поведенче-

ская терапия являются основой коррекции любой формы инсомнии независимо от ее происхождения [8]. Это было продемонстрировано в исследовании С. М. Mogin с соавт. (2005). Авторами были отобраны две группы больных инсомнией численностью по 96 человек каждая, у них была проведена оценка текущего качества сна. Затем пациенты одной из групп прошли заочное обучение: в течение 6 недель 1 раз в неделю им присылалась информация о сне, его нарушениях, способах нелекарственной коррекции и правилах гигиены сна. Через 6 месяцев была вновь проведена оценка качества сна в группах и оказалось, что больные инсомнией, получавшие информацию о сне, стали спать на 21 минуту больше, чем люди из контрольной группы [9].

Другой категорией нарушений сна, затрагивающей лиц молодого, трудоспособного возраста, являются расстройства дыхания во сне. Наиболее распространенным и клинически значимым из этих расстройств является СОАС.

Синдром обструктивного апноэ сна определяется как состояние, при котором во время сна повторяются эпизоды обструкции верхних дыхательных путей, обычно ассоциированные с падением уровня насыщения крови кислородом [4, 10].

Эпизоды полных (апноэ) или неполных (гипопноэ) остановок дыхания во время сна развиваются вследствие того, что во время вдоха присасывающая сила, нацеленная на стенки верхних дыхательных путей, преодолевает усилие мышц, которые стремятся сохранить дыхательные пути открытыми. В бодрствовании обструктивные апноэ не развиваются, так как мотонейроны мышц-дилататоров верхних дыхательных путей получают мощный поток стимуляции со стороны рети-

кулярной активирующей системы наряду с возможностью произвольной регуляции со стороны передних отделов головного мозга. При засыпании этот активирующий поток значительно ослабевает, и при наличии факторов, которые влияют на состояние мускулатуры, или же при значительном сужении верхних дыхательных путей создаются условия для развития эпизодов обструкции, чаще всего в самом слабом, язычном сегменте ротоглотки.

Наиболее характерными клиническими проявлениями СОАС, наряду с замечаемыми эпизодами остановок дыхания во сне являются громкий храп и выраженная сонливость днем. Сами пациенты редко предъявляют жалобы на пробуждения с ощущением нехватки воздуха. Чаще об этом рассказывают их партнеры по постели (частота выявления симптома около 30%). Храп у больных СОАС носит нерегулярный характер, когда периоды молчания, соответствующие эпизодам обструктивных апноэ, периодически сменяются громкими звуками возобновления дыхания. Храп является практически облигатным симптомом СОАС и отмечается у 95% пациентов.

Частые эпизоды апноэ сопровождаются множественными активациями и переходами в более поверхностные стадии сна. В связи с этим сон больных СОАС является неполноценным — у них значительно снижена представленность глубоких стадий медленного сна и фазы быстрого сна. Так, в наших исследованиях, проводившихся на базе Московского городского сомнологического центра, кафедры нервных болезней ФППОВ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова и Клиники нервных болезней им. А. Я. Кожевникова, было показано, что больные СОАС, не имевшие неврологической патологии (185 человек, средний возраст $57,2 \pm 13,3$ года, 100 мужчин, 85 женщин) имели достоверно (значение $p < 0,05$ при сравнении групп с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA) большее время засыпания ($16,5 \pm 28,7$ против $8,8 \pm 3,2$ минуты в контрольной группе) и меньшую общую продолжительность сна ($418,1 \pm 64,5$ против $431,0 \pm 34,7$ в контрольной группе), меньшую представленность 4-й стадии медленного сна ($8,2 \pm 8,6$ против $12,6 \pm 3,5\%$ в контрольной группе) и большее суммарное время бодрствования ($44,0 \pm 45,4$

против $8,0 \pm 4,2$ минуты по сравнению с контрольной группой). Больные СОАС с наличием неврологической патологии (113 больных, средний возраст $53,8 \pm 23,2$ года, 51 мужчина, 62 женщины) имели еще более выраженные нарушения структуры сна по сравнению с контрольной группой, выражавшиеся в достоверно ($p < 0,05$) более высоком времени засыпания ($20,9 \pm 16,7$ против $8,8 \pm 3,2$ минуты), меньшей общей продолжительности сна ($386,9 \pm 90,4$ против $431,0 \pm 34,7$ минуты), меньшей представленности 4-й стадии медленного сна ($8,1 \pm 6,7$ против $12,6 \pm 3,5\%$) и большим суммарным временем бодрствования ($37,5 \pm 47,4$ против $8,0 \pm 4,2$ минуты).

В связи с неполноценным ночным сном больные СОАС испытывают постоянный его дефицит, который проявляется в форме выраженной сонливости в дневное время (у 90% пациентов). К другим частым симптомам относят беспокойный ночной сон, никтурию, утренние головные боли, отсутствие освежающего эффекта ночного сна.

Частые эпизоды гипоксемии и недостаток восстанавливающей функции ночного сна способствуют развитию

патологии, прежде всего, в сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной системах. Эпизоды апноэ сопровождаются колебаниями уровня артериального давления с формированием сначала ночной, а затем, по мере десенситизации барорецепторов, и дневной артериальной гипертензии. Повышенное системное артериальное давление в дневное время имеют 50–90% больных СОАС. К другим серьезным последствиям СОАС относится частое развитие легочной гипертензии вследствие гипоксического воздействия на эндотелий легочных капилляров (формирование легочного сердца у 10% пациентов) [11].

Нервная и эндокринная сфера человека также страдают при этом синдроме. Методами функциональной магнитно-резонансной спектроскопии было продемонстрировано наличие морфологических дефектов в сером и белом веществе головного мозга больных СОАС. Множественные обструктивные апноэ во сне сопровождаются нарушением глюкозотолерантности, развитием резистентности к инсулину, снижением выработки соматотропного гормона и увеличением выброса

гормонов симпатoadренальной оси и глюкокортикоидов.

Распространенность синдрома обструктивных апноэ во сне среди мужчин в возрасте 30–60 лет составляет 4%, а среди женщин — 2%.

Наиболее важными факторами, которые влияют на вероятность развития СОАС, являются: масса тела, пол, возраст, состояние лицевого скелета и наличие ЛОР-патологии.

Ожирение является наиболее частым спутником этих больных — не менее 3/4 из них имеют индекс массы тела более 30 кг/м^2 . Увеличение этого показателя на величину одного стандартного отклонения приводит к возрастанию риска развития СОАС в четыре раза. Избыток массы тела обуславливает большую вероятность развития обструктивных апноэ во сне за счет уменьшения сократительной активности мышц, поддерживающих просвет верхних дыхательных путей, снижения порогов хеморецепторных ответов на гипоксию и гиперкапнию и увеличения с возрастом объема жировой клетчатки в области шеи.

Женщины страдают СОАС значительно реже, чем мужчины (в 2–8 раз). Это обусловлено защитным влияни-

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ»*

СТОИМОСТЬ ПОДПИСКИ

6 номеров

для получения по почте (РФ) —

561 руб.

11 номеров

для получения по почте (РФ) —

1028,50 руб

В стоимость входят 10% НДС.

Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.

Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.

Цены действительны до 30 ноября 2011 г.

Банковские реквизиты:

ЗАО «Издательство «Открытые системы»,

ИНН 7706128372, р/с 40702810438170101424

в Московском банке ОАО «Сбербанк России», г. Москва

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, КПП 771001001,

ОКОНХ 87100, ОКПО 45880530

Пожалуйста, заполните отрезную карточку и вышлите ее вместе с копиями сертификата подписчика (если Вы владелец сертификата) и документа об оплате (копию квитанции почтового перевода или платежное поручение с отметкой банка) по факсу: 253-92-04/05 с пометкой «маркетинг» или по адресу: Россия, 123056, Москва, Электрический пер., д. 8, стр. 3, издательство «Открытые системы», маркетинг.

ОТРЕЗНАЯ КАРТОЧКА ЛВ № 5 / 11

Пожалуйста, заполните печатными буквами:

Ф. И. О. _____
полностью

А д р е с _____

страна, индекс, нас.
пункт, область, улица,
дом/корп./кв.

Место работы _____

Должность _____

Е - m a i l : _____

Т е л е ф о н _____

Специальность _____

Оплаченная сумма _____

Прошу оформить подписку на журнал «Лечащий Врач»

* с 2008 года журнал
вошел в список изданий,
рекомендованных
Высшей Аттестационной
Комиссией (ВАК)

Оплата производится
в рублях.
Назначение платежа
«Подписка на журнал
«Лечащий Врач»,
в том числе 10% НДС»

По вопросам подписки
обращаться:
тел.: (495) 725-47-85
e-mail: xpress@osp.ru,
http://www.lvrach.ru

Реклама

ем на дыхание гормона прогестерона, а также с особенностями отложения жира по женскому типу — в большей степени в нижних отделах туловища. С наступлением менопаузы женщины «сравниваются в правах» на развитие обструктивных апноэ во сне с мужчинами.

Различные аномалии строения лицевого скелета, которые сопровождаются уменьшением размеров верхних дыхательных путей, также способствуют развитию обструктивных апноэ во время сна. Наиболее часто апноэ такого рода выявляют при синдромах Тричера—Коллинза, Аперта, Крузона, когда имеется недоразвитие верхней или нижней челюстей.

Присасывающее действие дыхательного потока воздуха на стенки верхних дыхательных путей значительно увеличивается при наличии у пациента какого-либо заболевания ЛОР-органов. Это может быть связано с патологией в области носоглотки: сужением носовых ходов вследствие искривления носовой перегородки или полипозных изменений слизистой полости носа. Чаще развитию обструктивных апноэ во сне способствуют нарушения в области ротоглотки: увеличение небных, глоточных или язычной миндалин.

Диагностика СОАС базируется на клинических данных (наличие жалоб на нарушения сна, храп, остановки дыхания во сне, сонливость и т. д.), которые обязательно должны быть подтверждены результатами объективного исследования сна (полисомнографическим исследованием). При наличии одного из клинических симптомов и выявлении пяти и более эпизодов апноэ и/или гипопноэ обструктивного характера на час сна диагноз считается подтвержденным.

В ряде случаев СОАС удается устранить очевидную причину синдрома, что приводит к излечению. Например, при обструктивных апноэ, обусловленных аномалиями лицевого скелета (микрогнатия, ретрогнатия), эффективными оказываются операции distractionного остеосинтеза, позволяющие увеличить размер челюсти и, соответственно, внутренних воздухоносных путей.

Ожирение рассматривается не как причина, а как один из главных факторов развития СОАС. Снижение массы тела, как было неоднократно продемонстрировано, приводит к уменьшению выраженности синдрома. При

снижении массы тела на 10% обычно достигается 25–50% уменьшение числа обструктивных апноэ/гипопноэ. Несмотря на кажущуюся доступность и эффективность такого метода лечения массы тела сложность его заключается в трудности достижения стойкого эффекта снижения веса. Это возможно лишь при радикальном изменении образа жизни и пищевых привычек пациентов.

При легкой и средней степени тяжести СОАС используются оперативные методы лечения. Наиболее распространенной является увулопалатофарингопластика — операция удаления язычка с частью мягкого неба, а также небных миндалин. Такая операция «максимизирует» размеры верхних дыхательных путей на уровне ротоглотки и уменьшает вероятность апноэ. По данным метаанализа эффективность этого метода вмешательства при СОАС составляет около 50%. Для повышения вероятности успеха оперативного лечения подчеркивается необходимость тщательного отбора пациентов.

Методом выбора в лечении СОАС любой этиологии в настоящее время является применение специальных приборов, поддерживающих в дыхательных путях пациента во время сна постоянное положительное давление воздуха (СиПАП-терапия — русская транслитерация англоязычной аббревиатуры CPAP, continuous positive airway pressure). В условиях лаборатории сна подбирается уровень давления воздуха, при котором верхние дыхательные пути пациента остаются открытыми во время вдоха (обычно оно составляет 10–12 см водного столба). Правильность подбора давления воздуха подтверждается нормализацией показателей насыщения крови кислородом и уменьшением индекса дыхательных расстройств до нормативного значения. Затем пациент постоянно (5–7 ночей в неделю) использует прибор в домашних условиях, добиваясь нормального сна и хорошего самочувствия в бодрствовании [12].

При прекращении использования СиПАП-терапии пациент возвращается практически к тому же состоянию, которое предшествовало лечению. Удачный «уход» от необходимости постоянного использования прибора с сохранением положительного эффекта лечения СОАС возможен лишь при устранении причины развития

синдрома. Чаще всего этого удается добиться после значительного снижения массы тела, так как на фоне приращения СиПАП-терапии для этого создаются благоприятные предпосылки в плане нормализации гормонального баланса и повышения физической активности. ■

Литература

1. Ковальзон В. М. О функциях сна // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 1993; 29 (5–6): 627–634.
2. Левин Я. И., Ковров Г. В., Полуэктов М. Г., Корабельникова Е. А., Стрыгин К. Н., Тарасов Б. А., Посохов С. И. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы. М.: Медпрактика-М, 2005.
3. Daley M., Morin C. M., LeBlanc M., Gregoire J.-P., Savard J. The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers // Sleep. 2009; 32 (1): 55–64.
4. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
5. Schutte-Rodin S., Broch L., Buysse D., Dorsey C., Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults // J Clin Sleep Med. 2008; 4 (5): 487–504.
6. Roth T. Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences // J Clin Sleep Med. 2007; 3 (5 Suppl.): S7–S10.
7. Haas H. L., Sergeeva O. A., Selbach O. Histamine in the nervous system // Physiol Rev. 2008; 88: 1183–1241.
8. Левин Я. И., Стрыгин К. Н. Донормил в терапии инсомнии // Лечение нервных болезней. 2005; 6 (2): 23–26.
9. Стрыгин К. Н. Влияние стрессов разной модальности на цикл сон-бодрствование здорового человека. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007.
10. NIH Consensus and State-of-the-Science Statement on Manifestation and Management of Chronic Insomnia in Adults // NIH Consensus and State-of-the-Science Statements. 2005; 22 (2).
11. Morin C. M., Beaulieu-Bonneau S., Leblanc M., Savard J. Self-help treatment for insomnia: a randomized controlled trial // Sleep. 2005; 28 (10): 1319–1327.
12. Веин А. М., Елигулашвили Т. С., Полуэктов М. Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М.: Эйдос Медиа, 2002.
13. Shepard J. W. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea // Clin. Chest. Med. 1992; 13: 437–458.
14. Freedman N. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome // Clin Chest Med. 2010; 31 (2): 187–201.

ДОНОРМИЛ

При расстройствах сна

- ☾ **Сохраняет физиологическую структуру сна¹**
- ☾ **Не отмечено признаков синдрома отмены или влияния на функцию дыхания^{2,3}**
- ☾ **Рекомендован при острой и хронической инсомнии, в том числе как препарат первой линии терапии^{3,4}**



РЕКЛАМА

Пер. уд. ПН№008683/01 от 07.10.2005

Литература:

1. Hausser-Hauw et al. Effect on sleep architecture and residual effect of a dose of 15 mg of Doxylamine in healthy volunteers Sep Hop Paris 1995; 71: no 23-24, 742-750.
2. B.SCHADECK, M.CHELLY et al. Comparative efficacy of doxylamine and zolpidem for the treatment of common insomnia. Sep Hop Paris 1996; 72: no 13-14, 428-439.
3. Левин Я.И., Стрыгин К.Н.. Применение Донормила в терапии инсомнии// Лечение нервных болезней. Т.6. 2(16). 2005; 2; с.23-26
4. Левин Я.И., Вейн А.М.. Современная сомнология и некоторые аспекты применения снотворных препаратов//Кремлёвская медицина. Клинический вестник. Доп. номер, 1998 №5; с.56-59

Данная информация предназначена для врачей.

RU.DOX.09.10.01

 **UPSA**
Bristol-Myers Squibb*

*распространение в России ЗАО «Авентис Фарма»
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2. Тел.: (495) 721-14-00, Факс: (495) 721-14-11.

Первичная диагностика и лечение миофасциального болевого синдрома лица в условиях амбулаторного стоматологического приема

И. Н. Брега*, кандидат медицинских наук

А. В. Адоньева*, кандидат медицинских наук, доцент

Б. М. Доронин*, доктор медицинских наук, профессор

П. Г. Сысолятин*, доктор медицинских наук, профессор

Н. Г. Воропай**, кандидат медицинских наук

*НГМУ, **Новосибирский городской неврологический центр «Сибнейромед», Новосибирск

Ключевые слова: миофасциальный болевой синдром лица, височно-нижнечелюстной сустав, дисфункция, триггерные точки, окклюзионные нарушения, медиальная крыловидная мышца, латеральная крыловидная мышца, спазм жевательной мускулатуры, гипертонус мышц, зубочелюстная система.

Болевые синдромы в области лица, обусловленные различными по характеру причинами, являются наиболее сложными в диагностике и лечении на амбулаторном стоматологическом приеме. Данная ситуация связана с ограниченными диагностическими возможностями стоматологических клиник.

Стоматология в последние годы ознаменовалась успехами, связанными с использованием новейших достижений материаловедения и новыми технологиями. Вместе с тем в различные стоматологические клиники все чаще обращаются больные с головными и лицевыми болями, щелканьем в височно-нижнечелюстном суставе (ВНЧС), заложенностью ушей, затрудненными движениями нижней челюсти. Это контингент больных, которые ставят сложные диагностические задачи не только перед стоматологами, но и в первую очередь перед невропатологами, отоларингологами, вертебрологами, а иногда и психиатрами [1, 14]. Врач-стоматолог, оказав, с его точки зрения, необходимую помощь пациенту, не всегда имеет возможность выполнить необходимое обследование пациента для выявления причины

подобных жалоб. Причины этих болей могут быть связаны с нарушением функции ВНЧС, но чаще всего обусловлены миофасциальным болевым синдромом лица (МФБСЛ), который проявляется изменениями в жевательной мускулатуре и ограничением движений нижней челюсти.

В объяснении этиологического начала дисфункции ВНЧС существует две основные точки зрения. Одни авторы защищают теорию окклюзионного дисбаланса, другие — психофизиологическую. По утверждению первых окклюзионные нарушения являются первопричиной функциональных расстройств в ВНЧС и устранение окклюзионного дисбаланса приводит к излечению или улучшению. Существование групп больных с нормальной окклюзией, имеющих функциональные расстройства, свидетельствуют, что не только нарушение окклюзии может явиться причиной заболевания.

Шварц, введя термин «височно-нижнечелюстной болевой синдром», предположил, что психофизиологическое состояние больного имеет большее значение, чем нарушения окклюзии. По утверждению Laskin данное заявление было первым значительным сдвигом на пути узкой механистической концепции окклюзионной этиологии к психофизиологической теории. Наблюдение Schwartz положило начало первым исследованиям, в результате

которых стало возможно в 1969 г. введение психофизиологической теории для объяснения дисфункционального синдрома ВНЧС. Первенство в этом плане принадлежало центру изучения ВНЧС и лицевой боли при университете в Иллинойсе. И хотя их теория довольно значительно отличалась от концепции Schwartz, обе теории не являлись взаимоисключающими. По утверждению Schwartz, спазм жевательной мускулатуры является первичным фактором, ответственным за признаки и симптомы болевого синдрома дисфункции ВНЧС. Мышечный спазм может быть результатом их травмы, мышечного утомления, сверхнапряжения, сверхсокращения. Дальнейший процесс протекает по схеме, приведенной на рис. 1.

Независимо от того, чем вызывается спазм, пациент начинает ощущать боль и ограничение открывания рта, то есть возникает болевая мышечная дисфункция. Развившиеся нарушения являются на данной стадии функциональными. Однако если состояние является постоянным, это может привести к органическим изменениям в зубочелюстной системе, мышцах и ВНЧС. Односторонний спазм одной или нескольких жевательных мышц, особенно латеральной крыловидной, может вызвать легкие изменения в положении челюсти. Это состояние относится к острому нарушению

окклюзии. Если ненормальное положение нижней челюсти сохраняется в течение нескольких дней и более, зубочелюстная система может значительно изменяться и аккомодировать к новой позиции. В таких случаях данное несоответствие не видно в положении центральной окклюзии. Однако когда спазм прекращается либо ослабевает и мышцы возвращают нижнюю челюсть к ее первоначальной позиции, пациент ощущает окклюзионную дисгармонию. Изменения в позиции нижней челюсти, сопровождаемые постоянным миоспазмом, могут вызывать анатомические нарушения суставных структур, приводя, в конечном итоге, к дегенеративным изменениям.

Патофизиологическая теория дисфункционального болевого синдрома ВНЧС имеет преимущества, так как объясняет начальные признаки и симптомы, а также показывает, как окклюзионная дисгармония может возникать раньше появления признаков заболевания. Стресс, эмоциональные факторы, тревога и напряжение приводят к мышечной гиперактивности, мышечному спазму, парафункциям и боли [2].

Согласно психофизиологической теории заболевание протекает по схеме, приведенной на рис. 2.

Copland, Kydd, Franks, Berry показывали увеличение активности мышц, связанное со стрессом. Schwartz, Cobin, Ricketts, Berry отмечали, что боль, связанная с мышечным спазмом, появляется гораздо раньше боли, возникшей в самом суставе. Как следствие, микротравмы суставных элементов в результате изменения окклюзии, воспаления, дегенеративных изменений, заднего смещения мышечка. По существу, обе теории признают, что боль при дисфункции ВНЧС носит миогенный характер. Основным патогенетическим фактором является дискоординация жевательных мышц, спазм.

Публикации в профессиональных стоматологических изданиях за последние несколько лет отражают возрастающий интерес к проблеме болевых синдромов лица, что объясняется значительным количеством таких больных, недостаточной изученностью этого вопроса, необычайным полиморфизмом, трудностями диагностики и лечения и ставят эти заболевания в ряд важных проблем здоровья населения [10].

Предложенные термины: синдром Костена (1934), «болевой дис-

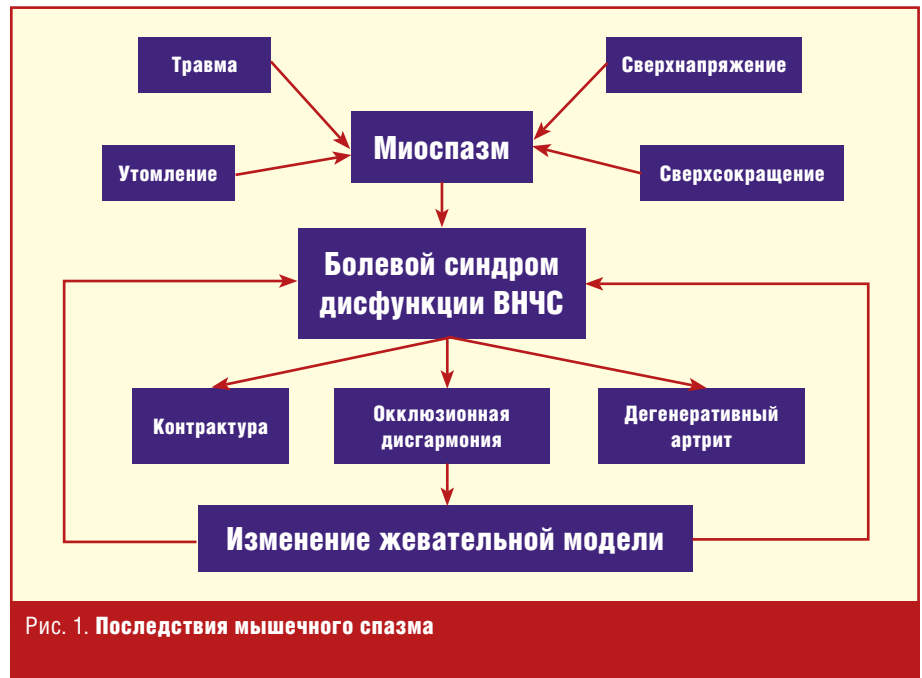


Рис. 1. Последствия мышечного спазма

функциональный синдром височно-нижнечелюстного сустава» (Schwartz, 1955), «миофасциальный болевой дисфункциональный синдром лица» (Laskin, 1969), «синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава» (П. М. Егоров и И. С. Карапетян, 1986) отражают основные клинические симптомы: боль в лице, болезненность при исследовании жевательных мышц, ограничение открывания рта, шелкание

в височно-челюстном суставе. Костен объяснял развитие болевого синдрома следствием потери зубов и снижения окклюзионной высоты, приводящим к возникновению тупой постоянной боль в околоушной области, в особенности вблизи наружного слухового прохода, распространяющейся на затылочную область и шею, боли во фронтальной группе зубов, ксеростомии, головокружению, головной боли, шуме в ушах,



Рис. 2. Психофизиологическая теория протекания болевого синдрома

шелканью в ВНЧС. Simons и Travell в 1980 году опубликовали данные о ведущих факторах в механизмах возникновения такого вида нарушения функций жевательной мускулатуры, в которой обнаруживаются болезненные уплотнения с участками гиперчувствительности — мышечные триггерные точки (ТТ) [17]. Авторы выделяют два периода — период дисфункции и период болезненного спазма жевательной мускулатуры. Основными причинами возникновения болевого синдрома являются психоэмоциональные нарушения, которые приводят к рефлекторному спазму жевательных мышц. В спазмированных мышцах возникают болезненные участки — «курковые» или «триггерные» мышечные зоны, из которых боль иррадирует в соседние области лица и шеи. Начало того или иного периода зависит от различных факторов, действующих на жевательную мускулатуру.

Дисфункциональные состояния ВНЧС возникают на фоне нарушений нейромышечного комплекса в результате стрессов, факторов механической перегрузки мышц, парافункций жевательных мышц, аномалии прикуса, ошибок в изготовлении ортодонтических аппаратов, мышечного спазма. Симптомы заболевания появляются внезапно и связаны с нарушением прикуса, болезненностью при жевании, чувством неудобства при смыкании зубов, шелканьем в суставе [12, 13, 16].

Нейромускулярный дисфункциональный синдром характеризуется сильными невралгическими болями артрогенного происхождения, а также болью в мышцах, шелканием в суставе, смещением (девиацией) челюсти в сторону, толчкообразными, зигзагообразными движениями, головными болями, головокружением, шумом в ушах, чувством «пересыпания песка» или прилива крови в ушах, бруксизмом, при этом рентгенологические изменения в суставе отсутствуют.

Мышечный спазм — это основа развития дисфункционального синдрома. Он возникает от чрезмерного растяжения; от сокращения; от утомления мышц. На первом этапе в мышце возникает остаточное напряжение, а затем стабильный локальный гипертонус. Локальные мышечные гипертонусы могут быть причинами кратковременных болезненных спазмов мышц, например, в челюстной области при зевании или форсированном открывании рта. В других случаях

гипертонус приводит к стабильному мышечному напряжению. При длительном фиксированном локальном гипертонусе в мышце возникают вторичные расстройства: сосудистые, обменные, воспалительные и т. д. Локальные гипертонусы становятся источником локальных и отраженных болей и превращаются в ТТ. На лице ТТ обнаруживаются чаще в жевательных мышцах, височной, латеральной и медиальной крыловидных мышцах. Оклюзионная дисгармония, патологии периодонта и пародонта способствуют нарушению нервно-мышечной функции и вызывают спазм жевательных мышц. Оклюзионные нарушения не только могут способствовать возникновению синдрома, но и значительно осложняют его течение. Следует отметить возможность развития болевого синдрома после зубного протезирования, когда функция жевательных мышц не успевает адаптироваться к непривычной окклюзии. Изменения окклюзии могут вызвать минимальные нарушения в ВНЧС, но в результате длительных необычных движений нижней челюсти в дальнейшем приводят к дегенеративным изменениям в одном или в обоих сочленениях. Спастические сокращения латеральной крыловидной мышцы вызывают резкие боли в ВНЧС, в периартикулярных тканях и у мест прикрепления жевательных мышц, асинхронное сокращение которых приводит к атипичным движениям обеих мышечек в суставных ямках, к травмированию, сдавливанию отдельных участков внутрисуставного мениска, ущемлению задних и заднебоковых отделов суставной сумки, богатой первичными рецепторами. Перераспределение мышечно-связочного аппарата, ведущего к дисфункции, может возникнуть в результате чрезмерного открывания рта при зевоте; при крике; при смехе; при гримасах; при пении; при откусывании пищи; при интенсивном кашле, чихании; при бронхоскопии или эндотрахеальном наркозе; при лечении и удалении зубов; при производстве внутриротовых снимков. Во время стоматологических манипуляций массивное воздействие избыточного афферентного потока от слизистой ротовой полости, тканей пародонта и перерастяжение жевательной мускулатуры могут явиться пусковым, провоцирующим моментом в развитии МФБСЛ. С этих позиций вопросы диагностики МФБСЛ, выявления причин его воз-

никновения на амбулаторном стоматологическом приеме в настоящее время приобретают все большее значение, что послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования: обоснование алгоритма диагностики и лечения пациентов с МФБСЛ с позиций патогенеза.

Материал и методы исследования.

Для оценки эффективности различных схем терапии МФБСЛ проведено обследование и лечение 114 пациентов с болевыми синдромами лица, сопровождающимися нарушением движений нижней челюсти. Всем пациентам был проведен комплекс клинических и лучевых методов диагностики, включающей рентгенографию, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию. Все результаты зафиксированы в унифицированной диагностическо-лечебной карте, которая позволила выделить пациентов с МФБСЛ и болевым синдромом, развившимся вследствие дисфункции ВНЧС. Пациентам с дисфункцией ВНЧС, сопровождающейся болевым синдромом, проведен комплекс лечебных мероприятий в зависимости от анатомо-функциональных нарушений [11, 15]. Выбор оптимального метода лечения пациентов с МФБСЛ определялся с учетом характера болевого синдрома, определения возможных причин, его вызвавших, и наличия местных и общих отягощающих факторов. На клинических базах кафедры факультетской хирургической стоматологии и стоматологической имплантации НГМУ за период с сентября 2007 г. по март 2011 г. было проведено лечение 41 пациента с МФБСЛ, что составило 35,9% от общего числа пациентов. Распределение пациентов по половому составу и возрастным группам представлено следующим образом: 8 (19,5%) пациентов составили мужчины и 33 (80,5%) пациента — женщины. По возрасту пациенты были распределены следующим образом: от 19 до 35 лет — 2 (4,8%) пациента, от 35 до 44 — 12 (29,4%), от 44 до 60 лет — 18 (43,9%), старше 60 лет — 9 (21,9%).

Статистическая обработка материала включила определение относительных величин распределения пациентов с МФБСЛ по длительности течения заболевания, причин развития болевого синдрома, наличия патологии ВНЧС, аномалий прикуса, локализации ТТ в жевательных мышцах.

Схема клинического обследования включила выяснение анамнеза заболевания, определение этиологических факторов, выявление жалоб и определение симптомов. При осмотре и пальпации ВНЧС и жевательных мышц определяли объем открывания рта и характер движения нижней челюсти, проводился анализ статической и динамической окклюзии.

Результаты и их обсуждение. В клиническом обследовании ведущими диагностическими критериями явились: болевой синдром в жевательных мышцах, усиливающийся при движениях нижней челюсти, ограничение подвижности нижней челюсти, отклонение нижней челюсти в сторону или вперед при открывании рта, боль при пальпации мышц, поднимающих нижнюю челюсть. Болевые ощущения были характерными, носили ноющий сжимающий, тянущий, ломящий характер, локализовались в щечной, околоушной, височной, лобной областях, усиливались при жевании и эмоциональном стрессе, иррадиировали в верхнюю и нижнюю челюсти и зубы, небо. Утром ограничение подвижности нижней челюсти было более выражено. У 8 (19,5%) пациентов болевой синдром носил двухсторонний характер.

По длительности течения заболевания сроки варьировали от 2 месяцев у одной пациентки до 8 лет у трех пациентов, в среднем 3–4 года. Возникновение боли после посещения стоматолога отметили 22 (53,6%) пациента: у 8 пациентов боли появились после протезирования, у 7 — после удаления зубов, у 7 пациентов — после лечения зубов. 10 (24,3%) пациентов связывают развитие болевого синдрома с имеющейся патологией ВНЧС, трое (7,3%) — с невралгией тройничного нерва, четверо (9,7%) — с эмоциональным стрессом и двое (4,8%) — с травмой челюстно-лицевой области.

Общесоматический анамнез был отягощен у всех пациентов: у 8 (19,5%) выявлен бруксизм, у 7 (17,0%) — патология щитовидной железы, гипертоническая болезнь у 11 (26,8%), остеохондроз с вовлечением шейного отдела позвоночника зарегистрирован у 25 (60,9%) пациентов. Нарушение функции нижней челюсти в виде ограничения открывания рта присутствовало у всех пациентов и варьировало от 1 см между режущими краями верхних и нижних резцов до незначительного. Суставные шумы в виде хруста

от легкого до умеренного при движениях нижней челюсти определялись у 15 пациентов (36,5%), щелчки выявлены у 12 (29,2%) пациентов, которые на основании данных лучевой диагностики составили клиническую группу без внутренних нарушений ВНЧС.

Все пациенты имели нарушения окклюзии, связанные с аномалиями прикуса (глубокий прикус, нижняя ретрогнатия), дефектами зубных рядов, стираемостью зубов. Остеоартроз ВНЧС диагностирован у 16 (39,0%) пациентов, у 10 (24,3%) — хронический вывих головок нижней челюсти, у двух (4,8%) — хронический вывих суставного диска ВНЧС.

Проведение пальпации выявило изменения в жевательных мышцах в виде болезненных уплотнений, в толще которых определялись участки гиперчувствительности — мышечные ТТ, при давлении на которые возникала боль, распространяющаяся на ушную раковину, височную область, зубы верхней и нижней челюсти. Очень важно на этапе пальпации жевательных мышц и верификации ТТ определить глубину залегания последних. Чаще всего поражается поверхностная часть жевательной мышцы. Миофасциальные ТТ, локализованные в поверхностной части жевательной мышцы, вызывают боль главным образом в нижней челюсти, в нижних молярах, слизистой оболочке в проекции моляров нижней челюсти, а также в верхней челюсти. При локализации миофасциальных ТТ в области переднего края и верхнего конца поверхностной части мышцы отраженная боль наблюдается в верхних молярах, слизистой оболочке альвеолярного отростка верхней челюсти в области жевательной группы зубов и в самой верхней челюсти. Боль в верхней челюсти часто оценивается больными как «синусит». ТТ, локализованные несколько ниже середины брюшка поверхностной части мышцы, вызывают боль в нижних больших коренных зубах и в нижней челюсти. От ТТ, локализованных вдоль прикрепления мышцы к нижней челюсти, боль распространяется в виде дуги через височную область в надбровную часть лба, а также в нижнюю челюсть. ТТ, локализованная в жевательной мышце на уровне угла нижней челюсти, иногда вызывает боль в области ВНЧС. При локализации ТТ в глубокой части жевательной мышцы, покрывающей ветвь нижней челюсти, боль распро-

страняется диффузно в область щеки, куда проецируется и латеральная крыловидная мышца, а иногда в ВНЧС. От ТТ, локализованной в непосредственной близости от прикрепления глубокой части мышцы к заднему участку скуловой дуги, боль отражается в глубокие структуры уха. Кроме того, эта ТТ может вызывать звон в ухе. Широкое раскрытие рта может либо вызывать, либо прекращать звон в ухе. Звон в ухе обычно описывается больными как низкочастотный шум и не связан с глухотой и головокружением центрального происхождения. При локализации ТТ в поверхностной части жевательной мышцы ограничение открывания рта (тризм) выражено сильнее, чем при локализации ТТ в ее глубокой части. Удивительно, что больные часто не знают об этом ограничении, если рот открывается достаточно широко, чтобы есть бутерброд. Одностороннее поражение жевательной мышцы при мышечном болевом синдроме приводит к отклонению челюсти в сторону поражения.

Локализованные в латеральной крыловидной мышце ТТ отражают боль глубоко в ВНЧС и в область верхнечелюстного синуса. Боль всегда связана с функциональными расстройствами этого сустава. Наши наблюдения подтверждают, что ТТ, локализованные в этой мышце, являющиеся основным миофасциальным источником отраженной боли, ощущаемой в области ВНЧС. Интенсивность миофасциальной боли имеет тенденцию усиливаться пропорционально интенсивности жевания. Щелчки и области ВНЧС, которые характерны для внутренних нарушений в суставе, связанных с дислокацией суставного диска, могут возникать в результате дисфункции латеральных крыловидных мышц, хотя ограничение открывания рта больные могут не замечать. Боль, сопровождаемая нарушением окклюзионных взаимоотношений, часто возникает при дисфункции жевательных мышц и особенно латеральной крыловидной мышцы, но аномальная окклюзия сама по себе может быть также результатом нарушений внутри ВНЧС.

При поражении только нижней головки латеральной крыловидной мышцы наблюдается небольшое ограничение открывания рта до 3,5 см между верхними и нижними резцами и уменьшение амплитуды смещения нижней челюсти в противоположную пораженной мышце сторону. Когда

больной медленно открывает и закрывает рот, наблюдается отклонение траектории резцов от средней мышцы, она колеблется вперед и назад. Наиболее выражено при таких движениях отклонение нижней челюсти в противоположную от пораженной мышцы сторону. Поражение других жевательных мышц, особенно медиальной крыловидной мышцы, также может вносить свой вклад в эти смещения нижней челюсти. Если во время открывания рта больной скользит кончиком языка по твердому небу назад до его задней границы, функция латеральной крыловидной мышцы практически элиминируется, тем самым это предотвращает смещение суставной головки по суставному бугорку. Если при медленном открывании рта траектория движения резцов приближается к прямой линии, то мышечный дисбаланс вызван главным образом поражением латеральной крыловидной мышцы. Если же эта траектория имеет зигзагообразную форму, то поражены другие мышцы и/или имеются внутренние нарушения в ВНЧС, а латеральная крыловидная мышца в этом случае может быть и не поражена. При проведении диагностического теста в виде вставления языка между коренными зубами на больной стороне часто устраняется боль при сильном стискивании зубов, что указывает на поражение нижней боковой головки латеральной крыловидной мышцы с больной стороны. Латеральная крыловидная мышца (нижняя головка), как правило, всегда вовлекается в миофасциальный или ВНЧС-болевого дисфункциональный синдром [5].

Локализованные в медиальной крыловидной мышце ТТ вызывают отраженную боль в недостаточно четко ограниченных зонах ротовой полости (язык, глотка и твердое небо), в зоне, расположенной ниже и сзади ВНЧС, глубоко в ухе, но которая не отмечается в зубах. Некоторые авторы сообщают о локализации болей, вызванных этими ТТ, в ретромандибулярной и подушной областях, а также в области латеральной крыловидной мышцы, в основании носа и в гортани. По описаниям пациентов боль, вызванная ТТ, локализованными в медиальной крыловидной мышце, носит более диффузный характер, чем боль, вызванная ТТ, расположенной в латеральной крыловидной мышце [3, 4]. Иногда при ТТ, локализованной в медиальной крыловидной мышце, появляется ощущение

заполненности в ухе. Для того чтобы мышца, напрягающая небную занавеску, расширила слуховую (евстахиеву) трубу, она должна отснять прилегающую к ней медиальную крыловидную мышцу и фасцию в сторону. В состоянии покоя медиальная крыловидная мышца способствует поддержанию слуховой трубы в закрытом состоянии. Тугие тяжи с миофасциальными ТТ в этой мышце могут блокировать функцию мышцы, напрягающей небную занавеску, и, следовательно, блокировать открывание слуховой трубы, вызывая барогипоакузис (ощущение заполненности в ухе). При обследовании четырех (9,7%) больных с этим симптомом у всех была обнаружена болезненность в медиальной крыловидной мышце. Наиболее характерная локализация ТТ: передние отделы височной мышцы; нижнелатеральные отделы собственно жевательной мышцы, медиальная крыловидная мышца у места прикрепления к внутренней поверхности угла нижней челюсти.

На уровне амбулаторного стоматологического приема доступным методом диагностики на сегодняшний день при МФБСЛ является рентгенологическое исследование. Лечебные учреждения стоматологического профиля в основном располагают аппаратами для проведения панорамной томографии зубов, позволяющей оценить характер межчелюстных контактов, равномерность смыкания зубов справа и слева; на наличие адентии (вторичного или первичного происхождения); наличие протезов и качества их исполнения; общее состояние тканей пародонта; наличие структурных изменений в альвеолярной кости верхней и нижней челюсти (остеопороз, атрофия, наличие системных заболеваний, опухолевых процессов и т. д.); состояние зубов и наличие периапикальных костных изменений. Проведение рентгенографии ВНЧС в стандартных укладках ограничено вследствие их редкого выполнения в общесоматических поликлиниках и отсутствия необходимой аппаратуры в стоматологических учреждениях.

Выполнение компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии проводилось в целях диагностики патологии ВНЧС, а также по направлению невролога. Анализ данных компьютерной томографии позволил диагностировать остеоартроз ВНЧС у 16 (39,0%) пациентов, проявляющийся в виде субхондрального остеоскле-

роза головок нижней челюсти, формирования остеофитов. Магнитно-резонансная томография позволила уточнить анатомо-функциональные взаимоотношения элементов ВНЧС: у двух (7,1%) пациентов суставной диск при открывании рта деформировался в виде сжатия. Кроме того, по рекомендации невролога проводилась рентгенография шейного отдела позвоночника.

Анализ причин, вызвавших развитие МФБСЛ и способствующих его развитию и прогрессированию, позволил установить, что у пяти пациентов причиной явилась травма и бруксизм, не связанный с патологией зубочелюстной системы. Причины увеличения количества пациентов с МФБСЛ обусловлены как возрастающими психоэмоциональными нагрузками, ответом на эмоциональный стресс стискиванием зубов, так и нарушениям окклюзионных взаимоотношений при аномалиях прикуса и потере зубов. Окклюзионная дисгармония, патологии периодонта и пародонта нарушает нервно-мышечную функцию и вызывает спазм жевательных мышц. Окклюзионные нарушения не только способствуют возникновению синдрома, но и значительно осложняют его течение. Следует отметить возможность развития болевого синдрома после зубного протезирования, когда функция жевательных мышц не успевает адаптироваться к непривычной окклюзии. Изменения окклюзии могут вызвать минимальные нарушения в ВНЧС, но в результате длительных необычных движений нижней челюсти в дальнейшем могут привести к дегенеративным изменениям в одном или в обоих сочленениях. Дистрофические процессы в шейном отделе позвоночника, в частности клинически значимый шейный остеохондроз, также могут являться причиной лицевых болей — МФБСЛ [7, 15]. Во время стоматологических манипуляций массивное воздействие избыточного афферентного потока от слизистой ротовой полости, ткани пародонта, перерастяжение жевательной мускулатуры могут явиться пусковым, провоцирующим фактором в развитии МФБСЛ. С этих позиций вопросы диагностики МФБСЛ, выявления причин его возникновения на амбулаторном стоматологическом приеме в настоящее время приобретают все большее значение [5, 6].

На основании клинического опыта нами была предпринята попытка соз-

дания плана ведения больных в соответствии с требованием страховой медицины о необходимости формулирования и обозначения диагноза по МКБ-10, относящим мышечную болевую дисфункцию к синдрому болевой дисфункции ВНЧС (синдром Костена) (K07.60) (табл. 1–3) [11].

Проведенное комплексное лечение пациентов основывалось на устранении возможных причинных факторов и воздействии на патогенетические механизмы формирования болевого синдрома: санация полости рта, избирательное пришлифовывание зубов, шинная терапия. Особое значение придавали нормализации окклюзионных взаимоотношений. При снижении интенсивности болевого синдрома проводили рациональное протезирование.

Учитывая, что вследствие длительного напряжения жевательных мышц, без их последующей релаксации, в мышце возникает остаточное напряжение, приводящее к формированию локальных мышечных уплотнений, при этом межклеточная жидкость трансформируется в миогеллоидные уплотнения, развивается асептическое воспаление. Миогеллоидные узелки являются источником патологической импульсации в вышележащие отделы центральной нервной системы.

С целью купирования болевого синдрома и развивающегося в мышцах асептического воспаления, возникающего вследствие каскада метаболизма арахидоновой кислоты, сопровождающегося образованием медиаторов отека и воспаления, целесообразно использовать нестероидные противовоспалительные средства. При выборе препарата следует учесть возможность его применения не только системно, но и локально на область уплотненного участка мышц. Применение препаратов данной группы следует проводить с учетом их фармакологических свойств, токсичности, выраженности противовоспалительной активности. При наличии факторов риска, таких как пожилой возраст, сопутствующая патология, препаратами выбора, несомненно, являются ингибиторы циклооксигеназы-2. Данной категории пациентов лечение проводили с использованием Найза в среднетерапевтической дозировке — 200 мг в сутки, учитывая его анальгетическую и противовоспалительную активность. Найз в форме геля наносят на спазмированные мышцы 4 раза в сутки в сочетании с компрессами

Таблица 1

Диагностика МФБСЛ

Амбулаторный прием хирурга-стоматолога	
1. Физикальные методы исследования — обязательные	
1.1	Сбор жалоб, анамнез
1.2	Внешний осмотр челюстно-лицевой области
1.3	Пальпация и аускультация
1.4	Пальпация жевательных мышц, мышц шеи и пояса верхних конечностей
1.5	Определение степени и характера движения нижней челюсти, наличие суставных звуковых явлений (обратить внимание на функциональное состояние ВНЧС)
1.6	Оценка прикуса и окклюзии (обратить внимание на состояние окклюзии)
2. Функциональные методы исследования — обязательные	
2.1	Электромиография жевательных мышц
2.2	Аксиография
3. Лучевые методы исследования	
3.1.	Рентгенография нижней челюсти — обязательно
3.2	Рентгенография ВНЧС — обязательно
3.3	МРТ ВНЧС — дополнительно
3.4	КТ ВНЧС — дополнительно
4. Консультации других специалистов	
4.1	Челюстно-лицевой хирург — обязательно
4.2	Ортопед-стоматолог — обязательно
4.3	Невропатолог (при наличии симптомов остеохондроза шейного и грудного отделов позвоночника, сдавления позвоночной артерии, нарушений в атланто-оципитальном сочленении)
4.4	Психотерапевт (при наличии психозомоциональных нарушений)
4.5	Оториноларинголог (при наличии симптомов нарушения органов слуха)
4.6	Ортодонт (при наличии деформаций челюстей и зубных рядов)
4.7	Гастроэнтеролог (при наличии патологии)
4.8	Эндокринолог (при наличии патологии)

Таблица 2

Лечение МФБСЛ

Мероприятие	Амбулаторный прием хирурга-стоматолога
Общие мероприятия	
1. Нормализация окклюзии (избирательное пришлифовывание зубочелюстных деформаций, устранение дефектов зубных рядов, использование окклюзионных шин, при необходимости хирургическая коррекция деформации челюстей)	
2. Физиотерапевтическое лечение (ультразвуковая, лазерная и магнитотерапия, чрезкожная электронейростимуляция, электромиостимуляция, иглорефлексотерапия, КВЧ-терапия)	
3. Лечебная физкультура (лечебная гимнастика, аутогенная тренировка, массаж жевательной мускулатуры, мышц шеи, пояса верхних конечностей)	
4. Медикаментозное лечение - Нестероидные противовоспалительные средства в период обострения МФБСЛ в течение 7–10 дней: ибупрофен 200 мг 4 раза в сутки, нимесулид 100 мг 2 раза в сутки и др. - Транквилизаторы по показаниям - Антидепрессанты по показаниям - Миорелаксанты: Сирдалуд по 2 мг 3 раза в день, Мидокалм 50–150 мг 3 раза в день	
5. Применение местного обезболивания: инфильтрация болезненных участков жевательных мышц, блокада двигательных ветвей тройничного нерва по П. М. Егорову	
6. Психотерапия	

25% раствора димексиды и 2% раствора лидокаина для уменьшения тонуса мышц.

Для уменьшения тонуса жевательных мышц проводилось назна-

чение миорелаксантов (Мидокалм, Сирдалуд), блокад двигательных ветвей тройничного нерва 2% раствором лидокаина по Егорову. Для улучшения метаболизма мышцы и профилактики

Обоснование плана лечения МФБСЛ	
Мероприятие	Клинические рекомендации
Нормализация окклюзии	Окклюзионно-арткуляционные нарушения являются патогенетическим звеном в МФБСЛ
Физиотерапевтическое лечение (УЗ, лазеро-, магнитотерапия, чрескожная нейростимуляция, электромиостимуляция)	Нормализует функциональное состояние мышц, обладает обезболивающим действием
Лечебная физкультура (лечебная гимнастика, массаж жевательной мускулатуры, мышц шеи и пояса верхних конечностей, аутогенная тренировка)	Лечебная гимнастика, массаж мышц для профилактики и устранения функциональных нарушений, повышенного тонуса жевательных мышц, устранения их дискоординации
Медикаментозная терапия	Транквилизаторы назначаются с целью уменьшения эмоционального напряжения, обеспечения мышечно-расслабляющего и противосудорожного действия Антидепрессанты применяются для снятия депрессии, которое имеет большое значение в патогенезе заболевания Миорелаксанты используют для устранения избыточного мышечного тонуса, анальгезирующего эффекта Нестероидные противовоспалительные препараты применяются с целью воздействия на асептически воспалительный процесс в мышцах и устранения боли
Применение местного обезболивания	Производится с целью блокады курковых зон и двигательных ветвей тройничного нерва, устранения болей и спазма жевательных мышц

дегенеративно-дистрофических процессов применяли Актовегин в течение месяца также в сочетании с местным применением мази или крема в области мышц для улучшения их метаболизма. Витамины группы В использовали с целью уменьшения выраженной боли в острый период в виде инъекций, сочетая с никотиновой кислотой, для улучшения метаболизма периферических нервов в период стихания болевого синдрома переходили на пероральные формы (Нейромультивит, Мильгамма). Положительный эффект с целью коррекции эмоциональной составляющей болевого синдрома дало использование препаратов Афобазол, Грандаксин, Гелариум, Феварин [8].

Локальная терапия включала физиолечение: ультрафонофорез геля ибупрофена или 1% гидрокортизоновой мази, диадинамотерапия, флюктуоризация, КВЧ-терапия на область спазмированной мышцы.

Выводы. Методы функционального анализа состояния жевательных мышц при МФБСЛ, такие как электромиография, электрофизиологическое исследование периферической и центральной нервной системы, являются регистрирующими и подтверждающими клиническую симптоматику, но требуют наличия соответствующего оборудования и специалистов. Стоматологи в настоящее время могут провести коррекцию имеющейся патологии зубочелюстной системы, исключить ее как причинный фактор влияния на болевой синдром. Комплексная диагностика и планирование лече-

ния требуют участия не только стоматологов, но и неврологов, специалистов по лучевой и функциональной диагностике, психологов и терапевтов-интернистов. ■

Литература

- Беглярова М. А. Вторичный миофасциальный болевой синдром при невралгии тройничного нерва. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005. 25 с.
- Брега И. Н. Артрография височно-нижнечелюстного сустава. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1998. 25 с.
- Гречко В. Е. Неотложная помощь в нейростоматологии. М.: Медицина, 1990. 256 с.
- Егоров П. М., Карапетян И. С. Болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава. М.: Медицина, 1986. 130 с.
- Козлов Д. Л., Вязьмин А. Я. Этиология и патогенез синдрома дисфункции височно-нижнечелюстного сустава // Сибирский медицинский журнал. 2007. № 4. С. 5–7.
- Мингазова Л. Р. Клинико-физиологический анализ и лечение миофасциального болевого синдрома лица. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005. 25 с.
- Михайлов М. К., Хитров В. Ю., Силантьева Е. Н. Миофасциальный болевой дисфункциональный синдром при шейном остеохондрозе. Казань: Изд-во рекламного агентства «Чара». 1997. 128 с.
- Мицкевич И. И. Медико-психологические аспекты диагностики и лечения больных с дисфункциями височно-нижнечелюстного сустава // Обозрение психиатрии и мед. психологии им. В. М. Бехтерева. 1996. № 3–4. С. 13–18.
- Орлова О. Р., Мингазова Л. Р., Вейн А. М. Миофасциальный болевой синдром лица: новые аспекты клиники, патогенеза и лечения // Новое в стоматологии. 2003, № 1. С. 26.
- Орлова О. Р., Мингазова Л. Р., Соколова М. О., Вейн А. М. Миофасциальный болевой синдром лица: патогенез и комплексное лечение с применением миофункционального трейнера и антидепрессанта Феварина (флувоксамин) // Тезисы докладов Российской научно-практической конференции «Клинические и теоретические аспекты острой и хронической боли». Нижний Новгород, 2003. С. 112–113.
- Планы ведения больных. Стоматология / Под ред. Атькова О. Ю., Каменских В. М., Бесякова В. Р. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 201–209.
- Петров Е. А. Комплексное лечение больных с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава и остеохондрозом позвоночника: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2003, 24 с.
- Пузин М. Н., Вязьмин А. Я. Болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава. М.: Медицина, 2002. 160 с.
- Силантьева Е. Н. Миофасциальный болевой дисфункциональный синдром у больных с шейным остеохондрозом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Казань, 1995, 24 с.
- Хитров В. Ю., Силантьева Е. Н. Комплексное лечение миофасциального болевого дисфункционального синдрома челюстно-лицевой области при шейном остеохондрозе: Учебное пособие для врачей. Казань: «Прайд», 2007. 16 с.
- Thilander B., Rubio G., Pena L., de Mayorga C. Prevalence of temporomandibular dysfunction and its association with malocclusion in children and adolescents: an epidemiologic study related to specified stages of dental development // Angle Orthod. 2002. № 72 (2). P. 146–154.
- Travell J. Identification of myofascial trigger point syndromes: a case of atypical facial neuralgia // Arch. Phys. Med. Rehabil., 1981, 62, p. 100–106.

Роль врача-психотерапевта в общесоматической поликлинике

Контингент пациентов врача-психотерапевта в общесоматической клинике — это лица, страдающие (согласно DSM-1 V) тревожными расстройствами в рамках панических атак, генерализованными тревожными расстройствами, различного рода фобиями, обсессивно-компульсивными и посттравматическими стрессовыми расстройствами, проблемами настроения, в основном в виде дистимий или маскированных депрессий, соматоформными расстройствами как в рамках соматизированных, так и стойких соматоформных болевых синдромов [4].

Одной из особенностей работы психотерапевтической службы в общесоматической поликлинике является обращаемость пациентов (около 90% случаев) по направлению терапевтов, узких специалистов. Врачи-интернисты не обнаруживают объективного подтверждения соматических жалоб у больных и рекомендуют консультацию психотерапевта.

Скептическое отношение пациентов к психотерапевтической помощи имеет достаточно глубокие корни в нашей ментальности: длительное время основным лозунгом наших граждан был принцип: «Взять себя в руки и идти вперед», обращает также на себя внимание и настороженное отношение к психотерапии как ветви психиатрии, которая занимается «проблемами разума и рассудка». Пациенты либо не осознают наличия у себя проблем «душевного характера», либо сами перед собой отрицают данный факт.

Оказание психотерапевтической помощи осуществляется по трем направлениям: это психофармакологическая коррекция состояния (около 80% пациентов), сочетание психотерапевтических и психофармакологических подходов (15%), психотерапия (5%).

Основной удельный вес психофармакологической помощи в коррекции состояния больных определяется «низкой трудоемкостью» лечения для пациентов. С одной стороны, частота посещения психотерапевта колеблется от одного до нескольких раз в месяц, с другой стороны, нынешний уровень развития психофармакологии. Используемые в настоящее время медикаменты имеют узкий профиль побочных эффектов и позволяют достигать положительных результатов лечения при сохранении высокой работоспособности больных.

В качестве основного психотерапевтического метода нами используется эриксоновский подход в рамках индивидуальной реконструктивной недирективной психотерапии.

Милтон Эриксон — один из выдающихся психотерапевтов-практиков XX века.

В основе его подхода лежит понимание им роли бессознательного как «резервуара ресурсов» [2], кладеза человеческой мудрости, знаний, полученных человеком в течение всей его жизни. Именно получение доступа к этой информации, возможность ее реорганизации и бессознательного переобучения пациента адаптивным вариантам поведения является целью терапии, так как «проблемы пациентов связаны с приобретенными ограничениями» [8].

М. Эриксон использовал различные психотерапевтические методики [7, 8]. Основным направлением его подхода был недирективный гипноз, различной степени глубины. При этом, по мнению автора, глубина погружения в гипноз не является критерием эффективности терапии [3], а «транс сам по себе терапевтичен» [2]. Именно в процессе гипнотического транса происходит мобилизация ресурсов бессознательного, что «влечет за собой реорганизацию и реструктурирование психики» [2], при этом «транс это уникальный для каждого человека опыт, непохожий на другие» [8].

Использование данного метода подразумевает глубинное изучение истории жизни, болезни пациента, так как проведение сеанса лечебного транса носит исключительно индивидуальный характер. Методика бази-

руется на активизации внутреннего поиска пациентом именно той информации, которая необходима пациенту для решения проблем. Во время транса «осуществляется активное бессознательное обучение без вмешательства сознательных целей и намерений» [7].

На фоне монотерапии психофармакологическими средствами положительная динамика отмечалась ко второй-третьей неделям (что отражает сроки начала антидепрессивного эффекта, длительность курса лечения — 6–12 месяцев).

В ходе проведения комплексной терапии (психотерапия и психофармакология) общее улучшение состояния отмечалось в пределах первой недели. С одной стороны, это фармакологическая коррекция состояния в рамках нормализации сна (транквилизаторы), некоторого уравнивания дневного состояния (мягкие нейролептики). С другой стороны, в ходе психотерапевтических бесед в рамках рациональной психотерапии удавалось сформировать у пациентов позитивное ожидание от проводимого лечения, а сеансы лечебного транса оказывали общее упорядочивающее, стабилизирующее действие. В дальнейшем динамика состояния пациентов была волнообразной в силу многих субъективно и объективно значимых факторов, но с положительным индексом.

Эффективность курса психотерапии (без использования медикаментов) носила ярко выраженный индивидуальный характер. Сроки улучшения и стабилизации состояния были различны, в общей сложности охватывая весь курс лечения в течение от двух месяцев до двух лет.

Как выше было сказано, позитивная динамика состояния пациентов раньше всего регистрировалась на фоне сочетания психо- и фармакотерапии — в пределах одной недели. При этом число сеансов реконструктивной психотерапии было от 5–10 (2–3 месяца лечения) в рамках стратегической краткосрочной психотерапии до длительных курсов терапии (4-разовое посещение в месяц при общей длительности лечения 6–18 месяцев).

Катамнестическое наблюдение пациентов (от одного до пяти лет), которое основывается на анализе результатов предшествующих лет работы врача-психотерапевта в рамках описанных выше схем лечения, показывает более длительные периоды ремиссий при сочетанном подходе к лечению либо при использовании монопсихотерапии.

Таким образом, имеющийся в распоряжении врача-психотерапевта арсенал медикаментозных и психотерапевтических методов лечения позволяет проводить терапию, сохраняя работоспособность пациентов. Предпочтение при этом отдается комплексному подходу, когда сочетание антидепрессантов (в основном, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС)), малых доз мягких нейролептиков и транквилизаторов с курсом стратегической краткосрочной психотерапии (эриксоновский подход) является оптимальным в условиях оказания психотерапевтической помощи в общесоматической поликлинике. ■

И. И. Крашкينا, кандидат медицинских наук, врач-психотерапевт

Литература

1. Альманах психологических тестов / Под. ред. Римских Р. Р. и Римских С. А. М., 1995.
2. Беккио Ж., Жюслен Ш. Новый гипноз. М., 2001.
3. Бэндлер Р., Гриндер Д. Трансформейшн. Сыктывкар, 2000.
4. Клиническая психиатрия / Под ред. Т. Б. Дмитриевой. М., 1998.
5. Психологическая помощь и консультирование в практической психологии / Под ред. Тутушкиной М. К. СПб, 2006.
6. Сандомирский М. Психосоматика и телесная психотерапия: практическое руководство. М., 2005.
7. Эриксон Б. Э. Новые уроки гипноза. М., 2002.
8. Эриксон М., Росси Э., Росси Ш. Гипнотические реальности. М., 2003.

Опоясывающий герпес и герпес-ассоциированная боль

Е. Г. Филатова, доктор медицинских наук, профессор

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: Varicella zoster virus, ветряная оспа, опоясывающий лишай, постгерпетическая невралгия, нейропатическая боль, противовирусная терапия, противоболевая терапия, габапентин, прегабалин, антидепрессанты.

Опоясывающий герпес (ОГ) — спорадическое заболевание, представляющее собой реактивацию латентной вирусной инфекции, вызванной вирусом герпеса 3-го типа (Varicella zoster virus (VZV)). Заболевание протекает с преимущественным поражением кожи и нервной системы.

VZV является этиологическим агентом двух клинических форм заболевания — первичной инфекции (ветряной оспы) и ее рецидива (опоясывающего герпеса). После перенесенной, как правило, в детском или подростковом возрасте первичной инфекции (ветряной оспы) вирус переходит в латентное состояние, локализуясь в чувствительных ганглиях спинномозговых нервов. Общность возбудителя ветряной оспы и опоясывающего лишая была установлена еще до выделения вируса с помощью серологических реакций, в которых в качестве антигена использовалась жидкость, полученная из пузырьков на коже пациентов. Позднее методом геномной гибридизации было доказано, что в остром периоде заболевания опоясывающим лишаем частота выявления VZV составляет 70–80%, а у лиц без клинических проявлений, но имеющих антитела, ДНК вируса определяется в 5–30% нейронов и глиальных клеток.

Распространенность опоясывающего лишая в различных странах мира составляет от 0,4 до 1,6 случаев заболевания на 1000 пациентов/в год в возрасте до 20 лет и от 4,5 до 11,8 случаев на 1000 пациентов/в год в старших возрастных группах. Вероятность заболевания опоясывающим лишаем в течение жизни составляет до 20%. Основным фактором риска его возникновения является снижение специфического иммунитета к VZV, возникающее на фоне различных иммуносупрессивных состояний.

Клиническая картина ОГ

Клиническая картина ОГ складывается из кожных проявлений и неврологических расстройств. Наряду с этим у большинства больных наблюдаются общеинфекционные симптомы: гипертермия, увеличение региональных лимфатических узлов, изменение ликвора (в виде лимфоцитоза и моноцитоза). Приблизительно 70–80% пациентов с ОГ в продромальном периоде предъявляют жалобы на боли в пораженном дерматоме, в котором впоследствии проявляются кожные высыпания. Продромальный период обычно длится 2–3 дня, но нередко превышает неделю. Высыпания при ОГ имеют короткую эритематозную фазу, часто она вообще отсутствует, после чего быстро появляются папулы. В течение 1–2 дней эти папулы превращаются в везикулы, которые продолжают

появляться в течение 3–4 дней — везикулярная форма herpes zoster. На этой стадии на коже могут присутствовать элементы всех типов. Элементы склонны к слиянию. Пустулизация везикул начинается через неделю или даже раньше после появления первых высыпаний. Через 3–5 дней на месте везикул появляются эрозии и образуются корочки. Если период появления новых везикул длится более одной недели, это указывает на возможность наличия иммунодефицитного состояния. Корочки обычно исчезают к концу 3-й или 4-й недели. Однако шелушение и гипо- или гиперпигментация могут надолго оставаться после разрешения ОГ.

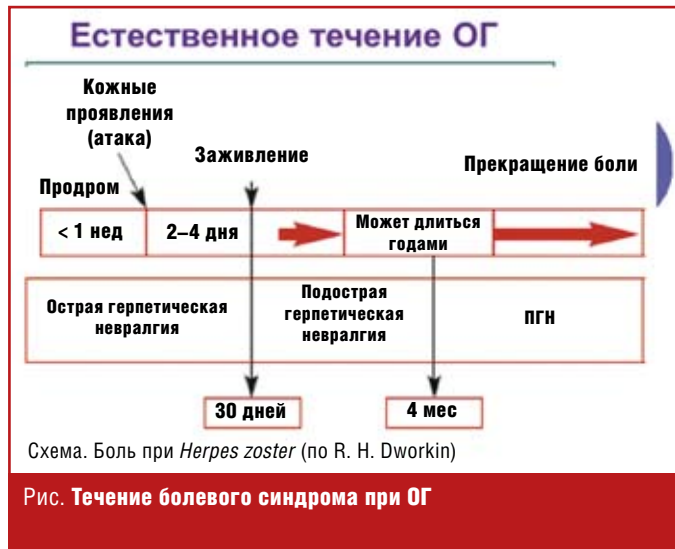
Болевой синдром является наиболее мучительным проявлением ОГ. У одних пациентов сыпь и боль имеют относительно короткую длительность, у 10–20% пациентов возникает постгерпетическая невралгия (ПГН), которая может длиться месяцы и годы, значительно снижает качество жизни, доставляет большие страдания, может приводить к потере независимости и сопровождается существенными финансовыми затратами. Эффективное лечение болевого синдрома, ассоциированного с ОГ, является важной клинической задачей.

Герпес-ассоциированная боль

Согласно современным представлениям болевой синдром при ОГ имеет три фазы: острую, подострую и хроническую. Если в острой фазе болевой синдром носит смешанный (воспалительный и нейропатический) характер, то в хронической фазе — это типичная нейропатическая боль (рис.). Каждая из перечисленных фаз имеет свои особенности лечения, основанные на патогенетических механизмах болевого синдрома и подтвержденные контролируемые клиническими исследованиями.

Острая герпетическая невралгия

Боль при острой герпетической невралгии возникает как правило в продромальную фазу и длится в течение 30 дней — это время, необходимое для разрешения сыпи. У большинства пациентов появлению сыпи предшествует чувство жжения или зуд в определенном дерматоме, а также боль, которая может быть колющей, пульсирующей, стреляющей, носить приступообразный или постоянный характер. У ряда больных болевой синдром сопровождается общими системными воспалительными проявлениями: лихорадкой, недомоганием, миалгиями, головной болью. Определить причину боли на этой стадии крайне сложно. В зависимости от ее локализации дифференциальный диагноз следует проводить со стенокардией, межреберной невралгией, острым приступом холецистита, панкреатита, аппендицита, плевритом, кишечной коликой и др. Причина болевого синдрома становится очевидной после появления характерных высыпаний. В типичных случаях продромальный



период длится 2–4 дней, не более недели. Интервал между началом продромального периода до появления высыпаний — это время, необходимое для репликации реактивированного VZV в ганглии и переноса по кожному нерву в нервные окончания в дермоэпидермальном соединении. Еще некоторое время занимает репликация вируса в коже с последующим образованием воспалительных реакций. Непосредственной причиной продромальной боли является субклиническая реактивация и репликация VZV в нервной ткани. В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что в местах репликации VZV повышается концентрация нейропептида Y в нервной ткани, являющегося маркером нейропатической боли [1]. Присутствие выраженной боли в продромальном периоде увеличивает риск более выраженной острой герпетической невралгии и вероятности развития впоследствии постгерпетической невралгии.

У большинства иммунокомпетентных пациентов (60–90%) сильная, острая боль сопровождается появлением кожной сыпи. Выраженность острого болевого синдрома увеличивается с возрастом. Сильная боль отмечается также чаще у женщин и при наличии продрома. Характерной особенностью острой герпетической невралгии является аллодиния — боль, вызванная действием неболевого стимула, например прикосновением одежды. Именно аллодиния в остром периоде является предиктором возникновения постгерпетической невралгии [2, 3]. Отсутствие аллодинии, наоборот, хороший прогностический признак и может предполагать выздоровление в течение трех месяцев.

Подострая герпетическая невралгия

Подострая фаза герпетической невралгии начинается после окончания острой фазы и длится до начала постгерпетической невралгии. Другими словами, это боль, которая длится более 30 дней от начала продрома и заканчивается не позднее 120 дней (рис.). Подострая герпетическая невралгия может переходить в постгерпетическую невралгию. К факторам, предрасполагающим к продолжению боли, относят: более старший возраст, женский пол, наличие продрома, массивные кожные высыпания, локализация высыпаний в области иннервации тройничного нерва (особенно области глаза) или плечевого сплетения, сильную острую боль, наличие иммунодефицита [3, 4].

Постгерпетическая невралгия

Согласно определению Международного форума по лечению герпеса ПГН определяют как боль, длящуюся более четырех месяцев (120 дней) после начала продрома. ПГН, особенно

у пожилых пациентов, может длиться в течение многих месяцев или лет после заживления высыпаний. При ПГН можно выделить три типа боли: 1) постоянная, глубокая, тупая, давящая или жгучая боль; 2) спонтанная, периодическая, колющая, стреляющая, похожая на «удар током»; 3) боль при одевании или легком прикосновении у 90%.

Болевой синдром, как правило, сопровождается нарушениями сна, потерей аппетита и снижением веса, хронической усталостью, депрессией, что приводит к социальной изоляции пациентов.

ПГН рассматривают как типичную нейропатическую боль, возникающую в результате поражения или дисфункции соматосенсорной системы. В ее патогенезе участвует несколько механизмов.

- Повреждение нерва нарушает передачу болевых сигналов, что приводит к усилению активности нейронов высших порядков (деафферентационная гипералгезия) [6–8].
- Нервные волокна, поврежденные VZV, могут генерировать спонтанную активность в месте повреждения или других участках по ходу нерва (спонтанная эктопическая активность поврежденных аксонов).
- Повреждение или воспаление нерва в результате реактивации вируса приводит к снижению порога активации ноцицепторов, активации мочащих ноцицепторов — периферической сенситизации [5, 9].
- В результате перечисленных изменений в периферических отделах соматосенсорной системы происходит усиление активности центральных ноцицептивных нейронов, формирование новых связей между ними при условии продолжения боли — центральная сенситизация [10–12]. Системы распознавания болевых и температурных стимулов характеризуются повышенной чувствительностью к незначительным механическим раздражителям, вызывая выраженную боль (аллодинию).

У большинства пациентов боль, связанная с ПГН, уменьшается в течение первого года. Однако у части пациентов она может сохраняться годами и даже в течение всей оставшейся жизни, причиняя немалые страдания. ПГН оказывает значительное отрицательное влияние на качество жизни и функциональный статус пациентов, у которых могут развиваться тревога и депрессия.

Как уменьшить риск ПГН?

Этот вопрос является наиболее важным для любого врача, занимающегося лечением пациента с ОГ, и включает раннее начало этиотропной (противовирусной) терапии и адекватное обезболивание в острой стадии.

Противовирусная терапия. Результаты многих клинических исследований показали, что назначение противовирусных препаратов уменьшает период вирусывыделения и образование новых очагов, ускоряет разрешение сыпи и уменьшает тяжесть и продолжительность острой боли у пациентов с ОГ. Так, в контролируемых исследованиях с использованием рекомендуемых дозировок время до полного прекращения болевого синдрома при назначении фамцикловира составило 63 дня, а при назначении плацебо — 119 дней. В другом исследовании была показана большая эффективность валацикловира по сравнению с ацикловиром: болевой синдром при назначении валацикловира (Валавира) исчезал полностью через 38 дней, а при назначении ацикловира через 51 день. Валацикловир и фамцикловир имеют сходный эффект на герпес-ассоциированную боль у иммунокомпетентных пациентов [13, 23]. Таким образом, противовирусная

Противовирусная терапия ОГ

Препарат	Дозировка	Лечение, дни	Наиболее частые побочные эффекты	Меры предосторожности и противопоказания
Ацикловир	800 мг 5 раз в день каждые 4–5 ч	7–10	Тошнота, головная боль	Требуется изменение дозы при почечной недостаточности
Фамцикловир	500 мг 3 раза в день	7	Тошнота, головная боль	Требуется изменение дозы при почечной недостаточности
Валавир	1000 мг 3 раза в день	7	Тошнота, головная боль	Требуется изменение дозы при почечной недостаточности

терапия показана не только для скорейшего купирования кожных проявлений, но и острой фазы болевого синдрома.

Во всех контролируемых клинических исследованиях по противовирусной терапии (табл.) рекомендуется начало терапии в течение 72 часов от начала высыпаний [1, 14].

Эффективность противоболевого действия противовирусной терапии, начатой в более поздние сроки, систематически не изучалась, однако многочисленные клинические данные говорят о том, что и поздно начатая терапия также может влиять на длительность и выраженность острого болевого синдрома.

Противоболевая терапия. Эффективное купирование острого болевого синдрома при ОГ является важнейшим этапом профилактики ПГН. Целесообразно поэтапное лечение зостерассоциированного болевого синдрома во всех его фазах. Так, при лечении острой и подострой герпетической невралгии противоболевая терапия состоит из трех основных этапов:

- 1-й этап: Аспирин, парацетамол, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС);
- 2-й этап: опиоидные анальгетики, включая трамадол;
- 3-й этап: препараты с центральным анальгетическим действием (трициклические антидепрессанты, антиконвульсанты).

Учитывая, что в нашей стране имеются известные организационные трудности при назначении опиоидных анальгетиков, при недостаточной эффективности простых анальгетиков и НПВС необходимо переходить к назначению препаратов с центральным действием.

Лечение постгерпетической невралгии

В настоящее время выделяют 5 основных групп лечебных средств: антиконвульсанты, трициклические антидепрессанты, пластырь с лидокаином, капсаицин, опиоидные анальгетики [21].

Антиконвульсанты: габапентин и прегабалин — два наиболее часто используемых для купирования невропатической боли, связанной с ПГН, антиконвульсанты. Препараты чаще применяются в начале развития ПГН для уменьшения острого компонента невропатической боли. В одном из исследований [15] у пациентов, принимавших габапентин, у 43,2% уменьшилось восприятие боли при 12,1% в группе плацебо. В аналогичном испытании [16] прегабалин также способствовал уменьшению числа пациентов с ПГН, особенно в возрасте 65 лет и старше. По-видимому, габапентин и прегабалин одинаково эффективны в отношении уменьшения невропатической боли [17]. Габапентин является препаратом первого выбора для лечения любого типа невропатической боли, относится к числу наиболее хорошо изученных и широко используемых в практике невролога средств для купирования болевого синдрома при ПГН. Это структурный аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Габапентин усиливает синтез ГАМК, стимулируя активность глутаматдекарбоксилазы; модулирует активность NMDA-рецепторов; блокирует α -2-d-субъединицы потенциалзависимых кальциевых каналов и тормозит вход Ca^{2+} в нейроны; снижает высвобождение

моноаминов и активность натриевых каналов; уменьшает синтез и транспорт возбуждающего нейромедиатора глутамата; способствует уменьшению частоты потенциалов действия периферических нервов. Концентрация габапентина в плазме крови достигает пика через 2–3 ч после приема, период полувыведения 5–7 ч. Интервал дозирования не должен превышать 12 ч, биодоступность составляет 60%. Прием пищи не влияет на фармакокинетику препарата, антациды снижают его концентрацию в крови, поэтому принимать габапентин следует не ранее чем через 2 ч после приема антацидов. Выводится с грудным молоком; действие препарата на организм ребенка не изучено. Крайне редко развиваются побочные реакции: легкое головокружение, сонливость. Габапентин усиливает эффект лидокаина и антидепрессантов. Следует воздерживаться от сочетания его с алкоголем, транквилизаторами, антигистаминными препаратами, барбитуратами, снотворными средствами, наркотиками. Препарат имеет важные преимущества при лечении невропатической боли: безопасность, низкий потенциал взаимодействия с другими препаратами, хорошая переносимость, он не метаболизируется в печени. Габапентин — препарат выбора для лечения пожилых людей при полифармакотерапии, удобен при использовании, доказана его высокая эффективность.

Схема применения габапентина. Начальная доза: 1-й день 300 мг вечером; 2-й день по 300 мг 2 раза (днем и вечером); 3-й день по 300 мг 3 раза. Титрование: 4–6 день 300/300/600 мг; 7–10 день 300/600/600 мг; 11–14 день 600/600/600 мг. Суточная терапевтическая доза 1800–3600 мг, поддерживающая доза 600–1200 мг/сут.

Прегабалин обладает сходным с габапентином механизмом действия, однако не требует медленного титрования и поэтому более удобен при клиническом применении. Препарат назначают два раза в сутки. Начальная доза 75 мг два раза, суточная терапевтическая доза 300–600 мг. Проведено несколько рандомизированных клинических исследований эффективности прегабалина при постгерпетической невралгии, в которых было показано быстрое развитие противоболевого эффекта (в течение первой недели приема), хорошая переносимость, простота применения и уменьшение нарушений сна, связанных с болевым синдромом [22].

Антидепрессанты. Препараты этой группы, особенно трициклические (нортриптилин и амитриптилин), являются важными компонентами в лечении боли при ПГН. Благодаря активации нисходящих серотонин- и норадреналинергических антиноцицептивных систем и способности блокировать натриевые каналы антидепрессанты блокируют восприятие боли. В клинических исследованиях эффективности трициклических антидепрессантов в уменьшении боли при ПГН от 47% до 67% пациентов сообщили об «умеренном до превосходного» эффекте купирования болевого синдрома, причем сообщалось об эквивалентном действии амитриптилина и нортриптилина [17]. Однако нортриптилин не вызывает большого числа антихолинергических эффектов, поэтому может быть более предпочтительным по сравнению с амитриптилином.

Пластырь с 5% лидокаином апплицируется на зону воздействия в начале хронизации боли или сразу после установления диагноза ПГН. Пластырь накладывают на интактную, сухую, невоспаленную кожу. Его не используют на воспаленной или поврежденной коже (т.е. во время активных герпетических высыпаний). Лидокаин является антагонистом ионных натриевых каналов, анальгетический эффект развивается в результате предотвращения генерации и проведения потенциалов нейрональной активности, путем связывания натриевых каналов гиперактивных и поврежденных ноцицепторов. Пластырь с 5% лидокаином обладает местным действием и почти не оказывает системных влияний. В нескольких работах показано, что пластырь с лидокаином уменьшает интенсивность боли по сравнению с плацебо [18]. В сравнительных исследованиях эффективности 5% лидокаина и прегабалина показана их одинаковая эффективность [19]. Капсаицин, изготавливаемый из красного перца и оказывающий раздражающее действие, используется в виде мази или пластыря. При нанесении на кожу истощает запасы пептидергических нейромедиаторов (например, вещество Р) в первичных ноцицептивных афферентах. Препарат должен наноситься на область поражения 3–5 раз в день для поддержания длительного эффекта. Несмотря на то, что в ряде исследований показана эффективность капсаицина в отношении ПГН, у многих пациентов часто наблюдались существенные побочные реакции: так, треть больных сообщали о развитии «невыносимого» раздражающего эффекта препарата, что значительно ограничивает его клиническое применение при ПГН.

Опиоидные анальгетики (оксикодон, метадон, морфий) также могут использоваться в лечении ПГН. Они уменьшают невропатическую боль благодаря связыванию опиоидных рецепторов в ЦНС либо ингибированию обратного захвата серотонина или норадреналина в периферических нервных окончаниях — нервных синапсах. Согласно результатам исследований, оксикодон по сравнению с плацебо способствует большему облегчению боли и уменьшает тяжесть аллодинии, но вызывает развитие таких побочных реакций, как тошнота, запор, сонливость, потеря аппетита, лекарственная зависимость [20]. Сравнительное изучение эффективности опиоидов и трициклических антидепрессантов продемонстрировало их эквивалентную эффективность.

В разделе «Лечение постгерпетической невралгии» в Европейских рекомендациях 2009 [21] по лечению нейропатической боли выделяют терапию первой линии (препараты с доказанной эффективностью — класс А): прегабалин, габапентин, лидокаин 5%. Препараты второй линии (класс В): опиоиды, капсаицин.

При лечении пациентов с ПГН целесообразно соблюдать определенные этапы.

Вначале назначают препараты первой линии: габапентин (прегабалин), или ТЦА, или местные анестетики (пластины с 5% лидокаином). Если удается достигнуть хорошего снижения боли (оценка боли по ВАШ —3/10) при допустимых побочных эффектах, то лечение продолжают. Если ослабление боли недостаточно, то добавляют другой препарат первого ряда. При неэффективности средств первого ряда можно назначить препараты второго ряда: трамадол или опиоиды, капсаицин, нефармакологическую терапию. В комплексной терапии постгерпетической невралгии используют также нефармакологическую терапию: иглорефлексотерапию, обезболивающий аппарат ЧЭНС, наиболее перспективным и эффективным методом является нейростимуляция.

Лечение ПГН является крайне сложной задачей. Даже при использовании различных противоболевых препаратов

и направлении к специалисту-алгологу не всегда удается добиться исчезновения болевого синдрома. ■

Литература

1. Dworkin R. H., Johnson R. W., Breuer J., Gnann J. W., Levin M. J. Recommendation for management of herpes zoster // *Clin Infect Dis*. 2007; 44: (Supl 1): S1–S26.
2. Dworkin R. H., Nagasako E. V., Johnson R. W., Griffin D. R. Acute pain in herpes zoster: the famciclovir database project // *Pain*. 2001; 94: 113–119.
3. Hope-Simpson R. E. Postherpetic neuralgia // *J. R. Coll Gen. Pract.* 1975; 157: 571–675.
4. Choo P., Galil K., Donahue J. G., Walker et al. Risk factors for postherpetic neuralgia // *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 1217–1224.
5. Garry E. M., Delaney A., Anderson H. A. et al. Varicella zoster virus induces neuropathic changes in rat dorsal root ganglia and behavior reflex sensitization that is attenuated by gabapentin or sodium channel blocking drugs // *Pain*. 2005; 118: 97–111.
6. Yung B. F., Johnson R. W., Griffin D. R., Dworkin R. H. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster // *Neurology*. 2004; 62: 1545–1551.
7. Jonson R. W. Zoster-associated pain: what is known, who is at risk and how can it be managed? // *Herpes*. 2001, 14 Supplement; 2: 31A–34A.
8. Tal. M., Bennett G. J. Extra territorial pain in rats with a peripheral mononeuropathy: mechano-hyperalgesia and mechano-allodynia in the territory of an uninjured nerve // *Pain*. 1994; 57: 375–382.
9. Oaklander A. L. The density of remaining nerve endings in human skin with and without postherpetic neuralgia after shingles // *Pain*. 2001; 92: 139–145.
10. Rowbotham M. C., Yosipovitch G., Connolly M. K., Finlay D., Forde G., Fields H. L. Cutaneous innervation density in allodynic form of postherpetic neuralgia // *Neurobiol. Dis.* 1996; 3: 205–214.
11. Rowbotham M. C., Fields H. L. The relationship of pain, allodynia and thermal sensation in post-herpetic neuralgia // *Brain*. 1996; 119 (Pt2): 347–354.
12. Scholz J., Broom D. C., Youn D. H., Mills C. D., Kohno T. et al. Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of dorsal horn after peripheral nerve injury // *J Neurosci*. 2005; 25: 7317–7323.
13. Tyring S. K., Beutner K. R., Tucker B. A. et al. Antiviral therapy for herpes zoster. Randomized, controlled clinical trial of valacyclovir, and famciclovir therapy in immunocompetent patients of 50 years and older // *Arch Fam Med*. 2000; 9: 863–869.
14. Gross G., Schofer H. et al. Herpes zoster guideline of German Dermatology Society (DDG) // *J of Clinical Virology*. 2003; 26: 277–289.
15. Rowbotham M., Harden N., Stacey B. et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial // *JAMA*. 1998. Vol. 280. P. 1837–1842.
16. Dworkin R., Young J., Sharma U. et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial // *Neurology*. 2003. Vol. 60. P. 1274–1283.
17. Stankus S., Dlugopolski M., Packer D. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia // *Am Fam Physician*. 2000. Vol. 61. P. 2437–2444.
18. Karly P. Garnock-Jones, Gillin M. Keating/Lidocaine 5% Medical Plaster. A review of its use in herpetic neuralgia // *Drugs*. 2009; 69 (15): 2149–2165.
19. Rehm S., Binder A., Baron R. Post-herpetic neuralgia: 5% lidocaine medicated plaster? Pregabalin, or a combination both? A randomized, open/clinical effectiveness study // *Curr. Med. Res.* 2010, v. 26, № 7.
20. Watson C., Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia // *Neurology*. 1998. Vol. 50. P. 1837–1841.
21. Attal N. et al. EFNS guidelines of the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision // *European Journal of Neurology*. 2010.
22. Seventer R., Feister H. et al. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial // *Curr Med Res Opin*. 2006; 22 (2): 375–384.
23. Beutner K. R. et al. Valaciclovir compared with acyclovir from improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995, July, vol. 37, № 7, p. 1546–1553.

Эректильные дисфункции в клинике соматоформных расстройств

Н. Д. Кибрик, доктор медицинских наук, профессор

М. И. Ягубов, доктор медицинских наук

И. Ю. Кан, кандидат медицинских наук

НИИ психиатрии, Москва

Ключевые слова: эректильные дисфункции, соматоформные расстройства, диагностика, клиника, терапия.

Расстройства эрекции преобладают среди жалоб, предъявляемых пациентами при обращении за сексологической помощью. На основании этого нередко делаются выводы о том, что именно данные нарушения по сравнению с другими являются наиболее распространенными в структуре сексуальной патологии. Однако при более детальном обследовании выявляется, что эректильные дисфункции часто сочетаются или возникают на фоне расстройств полового влечения, что нередко обусловлено психическими нарушениями. В этих случаях причиной расстройства полового влечения и эректильной дисфункции преимущественно оказываются неотчетливо выраженные психические нарушения, нераспознаваемые врачами соматической практики, к которым чаще всего обращаются пациенты за сексологической помощью. Аффективные расстройства у этих больных чаще представлены в виде соматизированных, субдепрессивных и астенических нарушений, чем и объясняется их редкая обращаемость к психиатрам. На фоне подобной клинической картины пациентам часто назначают различные гормональные средства, противовоспалительные препараты, биологически активные добавки, витамины, препараты из группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, которые, несмотря на их эффективность в ряде случаев, оказываются неэффективными при этих состояниях.

Вопросы клиники, диагностики и терапии эректильных дисфункций при соматоформных психических расстройствах у мужчин являются сферой пересечения интересов психиатров, сексологов и врачей других специальностей (урологов, эндокринологов, терапевтов и др.), к которым больные обращаются в первую очередь. В связи со своеобразием жалоб на субъективные тягостные ощущения, локализующиеся в различных частях тела, и на эректильные дисфункции пациенты в течение длительного времени не попадают в поле зрения психиатра и не получают адекватной помощи. Даже в случае выявления соматических (чаще урологических) отклонений их наличие не объясняет субъективной тяжести, обширности, вариабельности и упорства жалоб на сексуальные расстройства. Диагностические сложности и отсутствие своевременного адекватного лечения способствуют затяжному течению соматоформных расстройств с преобладанием эректильных нарушений, что, в свою очередь, приводит к супружеской дисгармонии, распаду семьи и антивитальному поведению.

Современная систематика психических расстройств (МКБ-10, DSM-IV), включающая соматоформные расстройства как самостоятельную диагностическую категорию, является сравнительно новой для отечественных исследователей, относивших данные состояния к маскированным депрессиям, неврозам (в том числе вегетоневрозам, «органным неврозам», «системным неврозам» и ипохондрическим неврозам), сенесто-ипохондрическому синдрому при малопрогрессирующей и параноидной

формах шизофрении. Зарубежными авторами эти расстройства чаще описывались в рамках истерии и синдрома Брика.

Под соматоформным расстройством (F45) понимается повторяющееся возникновение физических симптомов, заставляющее предположить соматическое заболевание, которое не подтверждается объективными данными медицинского обследования [13, 27]. Нередко в качестве таких симптомов выступают патологические ощущения в области половых органов и сексуальные дисфункции [5–7, 9, 10, 15, 16, 18, 25, 27, 29, 31]. Наиболее часто в сексологической практике встречаются состояния, которые относятся к таким диагностическим категориям, как соматизированное расстройство, ипохондрическое расстройство и неврастения. При них нередко наблюдается депрессивная, тревожная или дистимическая симптоматика. М. И. Ягубовым изучена взаимосвязь структуры психической и сексуальной патологии при этих расстройствах и проанализирована динамика состояния пациентов на различных этапах терапии [22].

В данной статье не рассматриваются сексуальные нарушения при шизофрении.

Популяционная распространенность соматоформных расстройств остается точно не известной, однако по некоторым данным ими могут страдать 20–25% больных общей практики [14]. Популяционная распространенность соматизированных психических расстройств составляет 0,1–0,5%, у мужчин — 0,2% [8, 26, 30]. Пациенты, страдающие сексуальными нарушениями, составляют 15%

от общего числа мужчин, обнаруживающих признаки соматизированных расстройств [18].

Подробному изучению клинических особенностей эректильных дисфункций при соматоформных расстройствах посвящены лишь немногие работы, и вопросы феноменологии, эпидемиологии, прогноза, клинического течения и их терапии в них освещены недостаточно [5–7, 9, 10, 19]. Немалую сложность представляет также необходимость разграничения соматоформных и истинных соматических нарушений (при псевдоневротическом «фасаде» стертых соматических заболеваний эндокринной и иной природы), которые могут иметь место и у психически больных. Наряду с клиническими и дифференциально-диагностическими сложностями, привлечению внимания психиатров к проблеме соматоформных расстройств в последнее время способствовали ее экономические аспекты: около 20% всех средств, отпущенных на здравоохранение, расходуется именно больными с этими нарушениями [14].

Материалы и методы

Проанализированы материалы обследования 90 пациентов мужского пола в возрасте от 22 до 52 лет (средний возраст $36,5 \pm 8,9$ года), обратившихся в отдел сексopatологии ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава». Диагностическая оценка имеющихся у больных психических и сексуальных расстройств проводилась согласно МКБ-10 по ведущему нарушению с учетом классификационных признаков, соответствующих разделам: F45.0 — «Соматизированное расстройство», F45.2 — «Ипохондрическое расстройство», F48.0 — «Неврастения», F52.0 — «Отсутствие или потеря сексуального влечения», F52.2 — «Недостаточность генитальной реакции».

Основные методы исследования: клинко-психопатологический, клинко-сексологический и клинко-динамический с применением квантифицированной шкалы анкеты «Сексуальная формула мужская» (СФМ) и шкалы векторного определения половой конституции, разработанной Г.С. Васильченко [17]. Кроме того, для оценки психического состояния и терапевтической динамики использовались опросник Спилбергер-Ханина и шкала Гамильтона.

Результаты

Проведенный анализ включал оценку клинической динамики психических и сексуальных расстройств у пациентов, характера партнерской ситуации, конституциональных и личностных особенностей. Телесные сенсации, наблюдающиеся у этих больных и являющиеся одним из основных проявлений клинической картины, были сходны с симптомами соматической патологии и могли выступать в рамках моносимптома (психалгии) либо сочетаться с истероконверсионными расстройствами, такими как спазмы в горле, удушье, озноб, тремор конечностей (истероалгии).

Типы акцентуаций личности у пациентов с соматизированным и ипохондрическим расстройством были схожими, однако различались по соотношению. Акцентуации личности демонстративного типа были выявлены у 36,8% пациентов с соматизированным расстройством и у 8,3% с ипохондрическим расстройством, застревающего — у 26,3% с соматизированным и у 41,7% с ипохондрическим, тревожного — у 21,1% с соматизированным и у 16,7% с ипохондрическим, педантичного — у 15,8% с соматизированным и у 33% с ипохондрическим. У 80% больных с неврастенией были выявлены акцентуации личности тревожного (32,5%), эмотивного (20%), дистимического (15%) и педантичного (12,5%) типов.

Исследование половой конституции показало, что среди пациентов с соматоформными расстройствами преобладали лица со слабым и ослабленным вариантом средней половой конституции (58,1%). Таким образом, анализ полученных данных показывает, что наличие акцентуированных черт личности и изначально слабого соматобиологического преморбиды, возможно, предопределяя слабость адаптационных механизмов, способствует формированию как сексуальных, так и соматоформных расстройств.

51,6% пациентов на момент обращения состояли в браке, остальные 48,4% не были женаты, из них 16,1% были разведены. Супружеские отношения в 56,3% случаев характеризовались как «неудовлетворительные», в 18,8% — как «частично удовлетворительные/неудовлетворительные» и лишь в 24,9% — как «удовлетворительные». Несмотря на неудовлетворительные отношения в семье, больные предпочитали сохра-

нять брак, опасаясь остаться одинокими.

Самую многочисленную группу (40 чел.) составили больные с соматизированным расстройством. Помимо сексуальных расстройств в клинической картине заболевания у этих больных отмечались имеющиеся на протяжении ряда лет вне рамок соматического заболевания множественные и часто видоизменяющиеся ощущения в области половых органов и вне их, интерпретируемые пациентами как основные причины их сексуальной несостоятельности. Эти ощущения возникали повторно или усиливались на фоне сексуальной активности. Жалобы на боли являлись одним из наиболее часто встречающихся симптомов. Их появление и выраженность зависели от психического состояния. Они меняли локализацию и сочетались с вегетативными и псевдоневрологическими проявлениями, периодически возобновлялись, чаще всего в психотравмирующей ситуации семейно-сексуального характера, и сохранялись от нескольких минут до 6–8 недель. Было установлено, что пациенты неоднократно обращались за медицинской помощью к врачам других специальностей с жалобами на желудочно-кишечные расстройства (тошнота, боли в животе), болевые симптомы (боли в спине, во время мочеиспускания, в грудной клетке) и др.; подробное обследование и лечение при этом значимых результатов не давали. По поводу неприятных ощущений в области половых органов и сексуальных дисфункций пациенты неоднократно обращались за сексологической помощью к урологам. Неэффективность проводимой терапии вынуждала больных искать помощи у представителей нетрадиционной медицины (экстрасенсов, знахарей) и экспериментировать, принимая разнообразные препараты, в том числе рекомендованные знакомыми и рекламируемые в средствах массовой информации. Сексуальные нарушения возникали на фоне наблюдающихся в клинической картине заболевания тревожных, депрессивных и астенических расстройств, проявлявшихся снижением настроения, подавленностью, обеспокоенностью и фиксированностью на ощущениях в области половых органов, снижением активности, невозможностью расслабиться и периодическим расстройством сна. Уровень ситуационной тревожности (в среднем $43,1 \pm 8,7$ балла по шкале

Спилбергера–Ханина) соответствовал умеренной степени выраженности. Средний балл по шкале Гамильтона составил $12,9 \pm 1,3$, что подтверждало наличие депрессии легкой степени выраженности у исследуемых больных. Продолжительность соматизированного расстройства к моменту обращения в отдел сексопатологии у этих пациентов ($47,4 \pm 13,5$ месяца) была значительно больше ($p < 0,001$), чем продолжительность сексуальных дисфункций ($31,9 \pm 12,2$ месяца). Возраст пациентов на момент обращения в среднем составил $35,2 \pm 12,2$ года, а к началу манифестации заболевания не превышал 30 лет, что свидетельствовало о затяжном характере расстройства.

Сексуальные дисфункции у больных с соматизированным расстройством проявлялись у 31,6% расстройством эрекции, в 68,4% случаев ($p < 0,001$) эректильная дисфункция сочеталась со снижением сексуального влечения. Значимое место в клинической картине соматизированных расстройств занимали коиталгии — болезненные ощущения во время полового акта.

Сексуальное влечение у пациентов снижалось на фоне депрессивной симптоматики и неприятных ощущений в половых органах. Патологическая фиксация и тревожное ожидание возможного возникновения этих ощущений приводили к снижению настроения и сопровождалась вегетативной симптоматикой. На этом фоне эрекция или вообще не возникала, или ослабевала в ходе полового акта. Даже после успешного проведения полового акта, который происходил очень редко, у пациентов усиливались болевые ощущения. После каждого такого полового акта пациенты начинали бесконтрольно принимать на протяжении нескольких дней антибиотики для снятия мнимого воспаления. Впоследствии больные полностью прекращали сексуальные попытки.

Ведущими переживаниями больных с соматизированным расстройством являлись озабоченность наличием болевой и соматовегетативной симптоматики (головные боли, тахикардия, потливость, неустойчивость артериального давления и др.), а также неудовлетворенность эмоциональными отношениями с партнершей или одиночество. Они включали в себя как переживания собственной невосприимчивости, недостатка внимания к себе, ревности, фрустрации вслед-

ствие высокого уровня притязаний, так и отсутствие чувств к партнерше, безразличие, неприязнь, отвращение к ней.

В ходе обследования неврологической и сосудистой патологии выявить не удалось.

Средний суммарный балл по анкете СФМ у больных данной группы составил $15,3 \pm 1,8$. У пациентов с расстройством либидо самые низкие показатели были по первой триаде, а у пациентов с расстройством эрекции — по второй.

В группу больных с эректильными дисфункциями, обусловленными ипохондрическим расстройством, вошли 30 мужчин. Основным признаком, объединяющим этих больных, была постоянная озабоченность наличием возможного тяжелого и прогрессирующего заболевания. Причинами возникновения ипохондрических идей с сексуально-тематическим оформлением были факторы, имеющие психогенную связь с половой сферой. Так, источником ощущений, привлекающих внимание пациентов, стали перенесенные инфекции, передающиеся половым путем (трихомониаз, гонорея, хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз), неспецифический острый простатит в результате переохлаждения. У акцентуированных личностей эти ощущения приобретали особую актуальность и сопровождалась патологической фиксацией внимания на половых органах. Постоянные переживания, связанные с провоцирующими факторами и неприятными ощущениями в половых органах, приводили к снижению настроения разной степени выраженности, тревоге и доминирующим идеям о наличии серьезного заболевания или повреждении половых органов. Со временем присоединялись астеническая симптоматика, нарушение сна и общего самочувствия. Пациенты постоянно следили за сексуальными проявлениями и были убеждены в наличии сосудистой и неврологической патологии, полученной в результате воспаления, инфекции или травмы. На этом фоне возникали эректильные дисфункции.

Большинство пациентов с ипохондрическим расстройством негативно относились к приему медикаментов с целью купирования болей и использовали различные формы ограничительного поведения: особые позы, изменения положения тела, уменьшение различных видов активности. Они отрицали наличие эффекта

от любого способа лечения болевых и сексуальных расстройств («ничего не помогает») и не верили в помощь врачей. Мотивацией обращения за медицинской помощью для большинства больных являлось желание всесторонне обследоваться и подтвердить собственные опасения, что и определяло особенности внутренней картины болезни этих пациентов.

Длительность ипохондрического расстройства у данных больных в среднем составила $48,5 \pm 10,4$ месяца, а сексуальных дисфункций $31,0 \pm 11,8$ месяца, что свидетельствовало о затяжном характере этих расстройств. Средний возраст больных на момент обращения составил $38,7 \pm 10,0$ года.

Эректильные дисфункции при ипохондрии формировались на фоне тревожно-депрессивного аффекта. Данные клинко-психопатологического обследования подтверждались результатами психометрического исследования. Выраженность ситуационной тревожности по тесту Спилбергера–Ханина составила в среднем $43,7 \pm 10,0$ балла, что соответствовало практически высокому его уровню. Уровень депрессии по шкале Гамильтона составил $13,3 \pm 1,4$ балла, что также подтверждало наличие депрессии легкой степени выраженности у данных больных.

У 33,3% пациентов с ипохондрическим расстройством отмечались изолированные нарушения эрекции, у 66,7% эректильные дисфункции на фоне снижения полового влечения. Нерегулярные спонтанные эрекции, которые на фоне возникшей астенической симптоматики становились слабее и реже, оценивались больными как признак органической патологии в половых органах. Средний суммарный балл по анкете СФМ у больных данной группы составил $15,6 \pm 1,4$, что указывало на существенное снижение сексуальной активности.

Эректильные дисфункции у 20 пациентов наблюдались в рамках неврастения. Их средний возраст составил $41,4 \pm 9,5$ года. Длительность неврастения у пациентов данной группы ($42,8 \pm 10,7$ месяца) была значительно больше ($p < 0,001$), чем длительность сексуальных дисфункций ($29,3 \pm 11,3$ месяца), что указывало на то, что нарушения эрекции возникли на фоне уже имеющегося невротического процесса.

Патогенную роль в формировании неврастения сыграли систематические стрессовые факторы, психическое и физическое переутомление

на работе, недосыпание, перенесенные соматические и простудные заболевания, в том числе инфекции. В клинической картине расстройства наряду с сексуальными дисфункциями преобладали астенические нарушения. Больные чаще всего были раздражительными, невнимательными, тревожными, создавали вокруг себя напряженную обстановку. При этом общение в семье сводилось к минимуму. Раздражительность, несдержанность затрудняли общение и понимание между супругами. Конфликты и ссоры снижали сексуальную предприимчивость и активность. Вовлечение сексуальной сферы в клиническую картину невроза, вызванного несексуальными факторами, становилось дополнительной травмой, отягощало состояние пациента и способствовало его затяжному течению. Сексуальные расстройства у больных этой подгруппы возникали через 2–4 месяца после появления выраженных невротических симптомов. Помимо астенической симптоматики наблюдались нерезко выраженные тревожные и депрессивные проявления. Степень выраженности ситуационной тревожности по тесту Спилбергера–Ханина составила в среднем $43,4 \pm 11,3$ балла, что несколько выше уровня личностной тревожности у этих больных — $39,3 \pm 11,3$. Уровень депрессии был низким и по шкале Гамильтона — в среднем $7,5 \pm 1,9$ балла, что соответствовало нижней границе легкой депрессии.

Преобладающей сексуальной патологией ($p < 0,001$) среди больных с неврастениями были эректильные дисфункции на фоне расстройства сексуального влечения (65%). На фоне невротической симптоматики сексуальные отношения дезактуализировались, попытки интимной близости становились все более редкими — вплоть до их прекращения. Осознание факта сексуальной несостоятельности приводило к фиксации на сексуальной сфере. В клинической картине происходило смещение акцента с невротических симптомов на сексуальные расстройства. На фоне сниженного сексуального влечения пациенты предпринимали редкие половые контакты из чувства долга по отношению к жене, чтобы избежать обид и упреков с ее стороны. Снижение сексуальной активности вызывало неудовлетворенность партнерши и приводило к конфликту в интимно-личностных

отношениях. Нарастающее ухудшение межличностных отношений, вызванное сексуальной дезадаптацией супругов, являясь усугубляющим фактором, приводило к еще большему утяжелению состояния и тем самым создавало новые препятствия к нормализации половой жизни, определяя развитие болезни по патологической спирали. На этом фоне пациенты отмечали также нарушение эякуляции и бледность оргазмических ощущений. По мере своего развития сексуальное расстройство занимало у всех больных ведущее место в структуре невроза и усугубляло его течение вследствие дополнительной психотравматизации личности больного.

Нарушение эрекции и эякуляции в качестве стержневого расстройства отмечалось с одинаковой частотой — по 17,5%. Указанные нарушения способствовали более легкой невротической фиксации пациентов на сексуальной сфере, что еще больше усугубляло их состояние.

Средний суммарный показатель по анкете СФМ у больных данной группы составил $16,4 \pm 2,5$. 15% больных данной группы страдали хроническими соматическими болезнями (ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, язвой желудка, ревматизмом, остеохондрозом, пневмонией) и 15% перенесли ряд инфекционных заболеваний (гепатит, гонорею, трихомониаз, хламидиоз, микоплазмоз и уреоплазмоз), которые способствовали возникновению невротического расстройства, а впоследствии и сексуальной дисфункции.

В связи с тем, что в формировании эректильных дисфункций ведущую роль играли аффективные нарушения, в качестве основного метода лечения была избрана психотерапия в сочетании с психофармакотерапией. При выборе психотропных средств учитывались литературные данные, многолетний собственный опыт, опыт сотрудников отдела сексопатологии Московского НИИ психиатрии [1, 2, 6, 7, 9, 10, 14, 22–24]. Для предупреждения отрицательного действия на сексуальную функцию препараты назначались в малых терапевтических дозах. Психофармакотерапия проводилась с самого начала лечения. Препаратами выбора были антидепрессанты, которые назначались в зависимости от ведущего аффекта в сочетании с нейрорептиками. Длительность психотропной терапии

была разной (1–2 месяца) и зависела от скорости редукции психопатологической симптоматики и улучшения сексуальной функции. Больным с соматизированным и ипохондрическим расстройством назначали один из антидепрессантов (кломипрамин 37,5–75 мг, мапротилин 30–75 мг, тианептин 12,5–25 мг/сут, нитразадон 50–150 мг/сут, миансерин 15–30 мг/сут) в сочетании с одним из нейрорептиков (амисульприд 100–200 мг, кветиапин 100–200 мг, тиоридазин 50–100 мг/сут, сульпирид 200–400 мг/сут). У больных с неврастениями применялись транквилизаторы (алпразолам 0,125–0,25 мг/сут или гидроксизин 75–100 мг/сут) или антидепрессанты (пирлиндол 25–75 мг/сут) в сочетании с ноотропными средствами (гопантеновая кислота 250,0–500,0 мг/сут, пиритинол 25,0–75,0 мг/сут) и препаратом, улучшающим мозговой метаболизм (Танакан 120–240 мг/сут).

Психотерапевтическая работа с больными начиналась с момента первого посещения и продолжалась на всех этапах лечебно-реабилитационных мероприятий, основываясь на различных методах психотерапевтического воздействия (рациональной с элементами когнитивной и поведенческой терапии, релаксационной и суггестивной). Так как межличностные конфликты между супругами предшествовали во многих случаях развитию эректильных дисфункций или развивались вслед за возникшими сексуальными проблемами, точкой приложения психотерапевтических мероприятий были и семейно-сексуальные отношения. Для решения проблем межличностного взаимодействия с партнером применялись приемы и техники семейной и супружеской психотерапии.

К концу первого этапа на фоне улучшения настроения, сна, повышения активности, редукции тревожной и соматовегетативной симптоматики возобновились и участились спонтанные эрекции. На этом фоне появился интерес к сексуальным отношениям. Прослеживалась тенденция к постепенной нивелировке патологических ощущений в области половых органов, но они еще сохранялись. Улучшение настроения и повышение активности этими пациентами расценивались как положительный результат терапии.

В конце первого этапа было проведено повторное тестирование по опроснику Спилбергера–Ханина и шкалам Гамильтона и СФМ.

Таблица 1

Результаты тестирования до и после первого этапа лечения

Клинические группы	Результаты тестирования (средний балл)					
	СФМ до лечения	СФМ в конце 1-го этапа лечения	Ситуационная тревожность до лечения*	Ситуационная тревожность в конце 1-го этапа лечения*	Выраженность депрессии до лечения**	Выраженность депрессии в конце 1-го этапа лечения**
Больные с соматизированным расстройством (n = 40)	15,3 ± 1,8	18,0 ± 1,8	43,1 ± 8,7	42,1 ± 8,4	12,9 ± 1,3	8,9 ± 1,7
	P < 0,05		P > 0,05		P < 0,001	
Больные с ипохондрическим расстройством (n = 30)	15,6 ± 1,4	16,9 ± 3,3	43,7 ± 10,0	41,1 ± 10,5	13,3 ± 1,4	9,6 ± 1,8
	P > 0,05		P > 0,05		P < 0,001	
Больные с неврастениями (n = 20)	16,4 ± 2,5	19,1 ± 2,6	43,4 ± 11,3	41,2 ± 10,6	7,5 ± 1,9	6,3 ± 1,4
	P < 0,05		P > 0,05		P < 0,05	

* Тест Спилберга–Ханина. ** Шкала Гамильтона.

Примечание: По опроснику Спилберга–Ханина и шкале Гамильтона о положительной динамике свидетельствует снижение показателей, а по шкале СФМ — повышение.

Таблица 2

Результаты терапии

Клинические группы	Результаты терапии									
	Полное восстановление		Значительное улучшение		Незначительное улучшение		Без изменений		Прерванное лечение	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Больные с соматизированным расстройством (n = 40)	11	27,5	15	37,5	6	15	2	5	6	15
Больные с ипохондрическим расстройством (n = 30)	7	23,3	7	23,3	5	16,7	4	13,3	7	23,3
Больные с неврастениями (n = 20)	8	40	8	40	2	10	2	10	—	—

К концу первого этапа терапии наблюдалась значительная редукция депрессивной симптоматики (табл. 1).

У основной части больных представленности групп (70%) в клинической картине заболевания преобладала депрессивная и астеническая симптоматика, поэтому достоверные изменения были зарегистрированы по шкале Гамильтона. Тревожная симптоматика была выражена лишь у 30%, и поэтому изменения, регистрируемые по опроснику Спилберга–Ханина для всех пациентов этих групп, незначительны. Положительная динамика отмечается и по шкале СФМ, но достоверны эти изменения лишь у пациентов с сексуальными дисфункциями, обусловленными соматизированным расстройством и неврастениями.

На втором этапе терапии по мере редукции психопатологической симптоматики у больных с положительной динамикой как психопатологической, так и сексопатологической симптоматики (72,5%) дозировки препаратов постепенно снижались. Больным со слабой терапевтической динамикой психотропные препараты были сохранены в прежней дозировке. В схему лечения добавлялись средства, повышающие адаптивные возможности, — адаптогены и поливитамины (Спеман

771 мг/сут, Спеман форте 942 мг/сут, Тентекс форте 658–987 мг/сут, Геримакс Женьшень 400–600 мг сут.

К концу второго этапа терапии, на фоне месячного курса приема стимулирующих и тонизирующих средств и продолжающегося психотропного лечения, пациенты с улучшением в психической и сексуальной сфере на первом этапе отметили дальнейшее улучшение состояния, проявляющееся в значительной редукции патологических ощущений и повышении сексуального влечения. На этом фоне увеличилось количество и улучшилось качество как спонтанных, так и адекватных эрекций.

Третий этап лечебно-реабилитационных мероприятий был направлен на сексуальную реадaptацию пар. С этой целью были применены методы рациональной терапии, включающие в себя секс-терапевтические рекомендации с учетом индивидуальных особенностей пар. Для восстановления эректильной функции и возобновления сексуальных контактов 28,9% больных был назначен один из препаратов группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (Левитра 10–20 мг/сут).

Эффективность терапии оценивалась как по улучшению параметров сексуальной активности и редукции

психопатологической симптоматики, так и по восстановлению партнерских и сексуальных отношений. Для оценки различной терапевтической эффективности была применена следующая градация:

- «полное восстановление» включало полное восстановление сексуальной активности до уровня, предшествовавшего расстройству, полную или значительную редукцию аффективных нарушений;
- «значительное улучшение» включало значительное улучшение сексуальной активности, не достигающее уровня, предшествовавшего расстройству, и полную или значительную редукцию аффективных нарушений;
- «незначительное улучшение» включало незначительное улучшение сексуальных проявлений без возобновления сексуальной активности и значительную редукцию аффективной симптоматики.

Улучшение сексуальной функции было достигнуто у 80% пациентов (табл. 2), страдающих соматизированным расстройством (при средней длительности лечения $2,4 \pm 0,8$ месяца), и у 63,3% пациентов с ипохондрическим расстройством (при средней длительности лечения $2,6 \pm 0,4$ месяца) и у 90%

Таблица 3

Результаты тестирования до и в конце лечения по опроснику Спилберга–Ханина и шкалам Гамильтона и СФМ

Клинические группы	Результаты тестирования (средний балл)					
	СФМ до лечения	СФМ в конце лечения	Ситуационная тревожность до лечения*	Ситуационная тревожность в конце лечения *	Выраженность депрессии до лечения**	Выраженность депрессии в конце лечения**
Больные с соматизированным расстройством (n = 19)	15,3 ± 1,8	20,3 ± 3,9	43,1 ± 8,7	41,0 ± 8,2	12,9 ± 1,3	7,7 ± 1,8
	P < 0,001		P > 0,05		P < 0,001	
Больные с ипохондрическим расстройством (n = 12)	15,6 ± 1,4	19,0 ± 4,0	43,7 ± 10,0	40,1 ± 10,5	13,3 ± 1,4	8,1 ± 2,2
	P < 0,05		P > 0,05		P < 0,001	
Больные с неврастениями (n = 40)	16,4 ± 2,5	20,8 ± 3,7	43,4 ± 11,3	40,2 ± 10,6	7,5 ± 1,9	5,9 ± 1,6
	P < 0,001		P > 0,05		P < 0,001	

* Тест Спилберга–Ханина. ** Шкала Гамильтона.

с неврастениями (при средней длительности лечебно-реабилитационных мероприятий $1,8 \pm 0,3$ месяца).

В конце лечения отмечалась достоверно положительная динамика в редукции как депрессивной, так и тревожной симптоматики (табл. 3).

Выводы

В результате проведенного анализа было установлено, что возникновение и специфика клинической картины эректильных дисфункций у больных с соматоформными расстройствами определялись их клиническими особенностями. Разработанные лечебно-реабилитационные мероприятия, включающие в себя психотерапевтические методы и дифференцированное применение фармакологических средств на основе анализа клинической картины эректильных нарушений в рамках соматоформных расстройств, достаточно эффективны (у 80% пациентов, страдающих эректильными нарушениями при соматизированном расстройстве, у 63,3% — при ипохондрическом расстройстве и у 90% — при неврастении), так как они направлены не только на нормализацию сексуальной функции, но и на редукцию психопатологической симптоматики и коррекцию партнерских отношений. ■

Литература

1. Авруцкий Г. Я., Гурович И. Я., Громова В. В. Фармакотерапия психических заболеваний. М.: Медицина, 1974. 471 с.
2. Авруцкий Г. Я., Недува А. А. Лечение психически больных. М.: Медицина, 1988. 527 с.
3. Гейер Т. А. Проблемы клиники мягких форм и пограничных состояний. В кн.: Проблемы пограничной психиатрии (клиника и трудоспособность) / Под ред. Т. А. Гейер. М. Л.: Изд-во биол. и мед. литературы, 1935. С. 5–14.
4. Гришин А. В. Эмоционально-стрессовая психо-

терапия в комплексном лечении сексуальных расстройств: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1988. 24 с.

5. Загородный П. И. Физиология и патология половой функции. М.: Медицина, 1975. 263 с.
6. Кан И. Ю. Сексуальные нарушения при соматизированных психических расстройствах у мужчин: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. 135 с.
7. Кан И. Ю., Кибрик Н. Д. Сексуальные дисфункции при соматизированных расстройствах у мужчин // Соц. и клин. психиатрия. 1999. Т. 9. Вып. 3. С. 45–49.
8. Каплан Г. И., Сэдок Б. Дж. Клиническая психиатрия/Пер. с англ., доп. Под ред. проф. Т. Б. Дмитриевой. М.: Гэотар Медицина, 1998. С. 180.
9. Кибрик Н. Д. Вопросы клиники ипохондрического синдрома в сексопатологической практике. В кн.: Проблемы современной сексопатологии: Сб. трудов. М., 1972. С. 323–341.
10. Кибрик Н. Д., Ягубов М. И. Клинические особенности и терапия сексуальных дисфункций у больных с соматоформными расстройствами // Соц. и клин. психиатрия. 2006. Т. 16. Вып. 3. С. 54–57.
11. Клиническое руководство: модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств / Под ред. В. Н. Краснова, И. Я. Гуровича. Прил. к журналу «Социальная и клиническая психиатрия», 2000. 223 с.
12. Корик Г. Г. Половые расстройства у мужчин. М.: Медицина, 1973. 230 с.
13. МКБ-10. Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии / Пер. с англ. СПб: АДИС, 1994. 208 с.
14. Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб: Мед. информ. агентство, 1995. 565 с.
15. Пашенков С. З. Клиника, некоторые вопросы патогенеза и терапии ипохондрических состояний: Дис. ... докт. мед. наук. М., 1971. 278 с.
16. Рохлин Л. Л. Особенности ипохондрических состояний при различных психических заболеваниях. В кн.: Вопросы психоневрологии:

Сб. трудов. М., 1965. С. 128–142.

17. Сексопатология: Справочник / Под ред. Г. С. Васильченко. М.: Медицина, 1990. 576 с.
18. Смуглевич А. Б. Малопрогрессирующая шизофрения и пограничные состояния. М.: Медицина, 1987. 235 с.
19. Соколова М. Н. Оценка личности сексологического больного // Сексология и андрология. К., 1997. С. 88–95.
20. Терапия сексуальных расстройств при различных формах психической патологии: Пос. для врачей. МНИИП МЗ РФ, 2000. 31 с.
21. Ушаков Г. К. Пограничные нервно-психические расстройства. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1987. 304 с.
22. Ягубов М. И. Клинико-динамические особенности и комплексная патогенетическая терапия сексуальных дисфункций у мужчин с психическими расстройствами непсихотического уровня: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2006. 500 с.
23. Ягубов М. И. Клинические особенности и терапия сексуальных дисфункций у больных с невротическими расстройствами // Соц. и клин. психиатрия. 2006. Т. 16. Вып. 3. С. 46–53.
24. Ягубов М. И. Принципы терапии наиболее часто встречающихся форм сексуальных дисфункций у мужчин // Рос. психiatr. журн. 2002. № 2. С. 48–52.
25. Beutel M. Psychosomatic aspects in the diagnosis and treatment of erectile dysfunction // J. Andrologia, 1999; 31: 37–44.
26. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM 4 th ed. American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994: 886 p.
27. Ford C. V. The somatizing disorders. Illness a way of life//Elsevier Biomedical, New York, 1983: 265.
28. Glatzel J. // Klin. Med., 1974; 69: 1333–1338.
29. Kellner R. Somatization // J. Nerv. Ment. Dis., 1990; 178: 150–160.
30. Shader R. I. Manual of psychiatric therapeutic. 2 nd ed. Little Brown and Comp. (Inc.), Washington, D.C., 1994: 378 p.
31. Wise T. N. The somatizing patients // Ann. Clin. Psychiat., 1992; 4: 9–17.

Современные представления о демодекозе

И. В. Верхогляд, доктор медицинских наук, доцент

РМАПО, Москва

Ключевые слова: клещ-железница, эритематозные пятна, акарициды, гипосенсибилизирующая терапия, антипаразитарная терапия, препараты перметрина.

Демодекоз относится к числу распространенных хронических дерматозов. Заболеваемость данным дерматозом составляет от 2% до 5% и стоит примерно на седьмом месте по частоте среди кожных болезней. В эстетическом плане это довольно тяжелое заболевание, поскольку локализуется, главным образом, на лице у молодых женщин (наибольшее количество больных — в возрасте от 20 до 40 лет). Соотношение болеющих женщин и мужчин приблизительно 4:1.

Возбудителем заболевания является клещ-железница. Акбулатовой Л.Х. (1968, 1970) выделено две формы клеща *Demodex folliculorum*, паразитирующие у человека и отличающиеся по строению взрослых особей и по циклу развития.

Первая форма (*D. folliculorum longus*) характерна длинным вытянутым червеобразным телом, хорошо дифференцированными гнатосомой (головной конец), подсосомой (грудь) и своеобразной опистосомой (брюшко). Все тело клеща покрыто хитиновой оболочкой. Самки и самцы почти одинаковы по размеру — 0,3–0,04 мм с очень короткими трехчленистыми ножками, задний отдел тела поперечно исчерчен. Для второй формы (*D. folliculorum brevis*) характерна короткая опистосома, задний конец которой конусовидно заострен, и своеобразное строение гнатосомы (короткая и уплощенная). Самцы всегда меньше самок и после оплодотворения погибают. Подосома как у самцов, так и у самок широкая, в отличие от клещей первой формы, лишена щетинок. Кутикула, покрывающая брюшко, менее прозрачна.

Оба вида являются наиболее частыми и постоянными эктопаразитами человека. Паразитируют клещи в волосяных фолликулах и сальных желе-

зах, протоки которых открываются на поверхности кожи.

По данным разных авторов носителями клеща-железницы является 55–100% населения, причем не имеющих при этом каких-либо проявлений заболевания; то есть можно сказать, что *Demodex* — физиологический представитель микрофлоры кожи, поражение им фолликулов увеличивается с возрастом. Поскольку *Demodex* обнаруживается на здоровой коже, его можно считать условно-патогенным паразитом. Клещи обитают в волосяных фолликулах, протоках и секрете сальных желез лица взрослого человека, иногда обнаруживаются на коже волосистой части головы, в области бровей и ресниц. Клещи рода *Demodex* могут длительное время сохранять свою активность вне организма человека. Заражение происходит непосредственно от человека (носителя или больного) или опосредованно — через нательное или постельное белье. Некоторые авторы не исключают заражение от домашних животных. В весенне-летний период клещи обнаруживаются на коже чаще. Цикл развития демодекса в коже длится 15 дней. Оплодотворенная самка откладывает яйца ромбовидной формы в устье фолликула. С появлением большого количества клещей начинаются первые высыпания на коже.

Заболевание, как правило, возникает исподволь, проявляет тенденцию к прогрессированию и распространению. Основными элементами сыпи являются рассеянные эритематозные пятна на коже вокруг устьев волосяных фолликулов, сопровождающиеся мелкофолликулярным или крупнопластинчатым шелушением. В зоне эритемы располагаются фолликулярные папулы розового или красного цвета с конической верхушкой и наличием сероватых чешуек на поверхности, папуловезикулы, папулопустулы. При запущенных формах болезни наблюдаются очаговое или даже диффузное утолщение кожи, чувство стя-

гивания, уменьшение эластичности и мягкости кожи, наличие серозных или кровянисто-гнойных корок. Кожа выглядит смуглой, у некоторых больных она приобретает желтовато-коричневый оттенок. При дальнейшем течении болезни в результате присоединения вторичной пиококковой инфекции возникают более крупные пустулы, нодулярные элементы, что иногда приводит к значительному обезображиванию лица.

Диагностические критерии. Диагноз основан на обнаружении клещей в соскобе с пораженной кожи или в секрете сально-волосяных фолликулов, удаленных волосах и ресницах. Однако, по мнению М.В.Камакиной (2002), существует статистическая возможность отрицательного результата анализа при наличии заболевания, составляющая 1,5% с доверительным интервалом 0–6,1% при $p = 0,95$.

Лабораторная диагностика. Соскоб производят скальпелем или глазной ложечкой. Материал для исследования можно получить также при выдавливании содержимого фолликула. Исследуемый материал наносят на предметное стекло в каплю 10% щелочи, закрывают покровным стеклом и просматривают в течение 5–10 мин после забора материала под микроскопом.

Результат лабораторного исследования считается положительным при обнаружении в препарате клещей, яиц, личинок, опустевших яйцевых оболочек. В случае обнаружения только оболочек необходимо повторное исследование.

Трудности терапии демодекоза, которая далеко не всегда успешна, даже при применении самых эффективных акарицидов, связаны с особенностями строения покровов клещей. Кутикула демодицид состоит из трех слоев: внешнего — эпикутикулы, среднего — экзокутикулы и внутреннего — эндокутикулы и в структурном отношении наиболее развита у самок. Ее толщина варьирует от 0,11 мкм (толщина скор-

Таблица

Терапия демодекоза различными препаратами

Препарат	Форма выпуска	Дозировка	Длительность
Тетрациклины	100 мг	100 мг 2 р/сут	3 недели
Метронидазол	Таблетки по 200 и 400 мг	400 мг/сут	2–4 недели
Трихопол	Таблетки по 250 мг	500 мг/сут	10 дней
Орнидазол	Таблетки по 500 мг	500 мг/сут	10 дней

лупы яиц паразитов) до 0,6 мкм (кутикула взрослых особей в наиболее склеротизованных участках), что защищает демодицид от внешних воздействий. Характерной особенностью строения кутикулы является то, что во внутренних слоях экзо- и эндокутикулы отсутствуют поровые каналы, сообщающиеся с внешней средой, из-за чего она может участвовать только в водном и газовом обмене. По этой причине через кутикулу демодицид затруднено или вообще невозможно прохождение больших молекул экзогенных веществ, в частности акарицидных препаратов контактного действия.

Именно этим и объясняются трудности антипаразитарной терапии при демодекозе, необходимость длительных курсов лечения и выбора препаратов, имеющих минимальный размер молекул. Терапия должна быть этапной и включать симптоматические препараты, противовоспалительные, антибактериальные (табл.), десенсибилизирующие и антипаразитарные средства, а также вылечивание сопутствующих заболеваний и профилактические мероприятия. Этапы лечения демодекоза:

- 1 этап: симптоматическая противовоспалительная и гипосенсибилизирующая терапия.
- 2 этап: антипаразитарная терапия.
- 3 этап: применение препаратов, снижающих салоотделение, влияющих на состояние сосудистой стенки и сосудистую регуляцию.

В качестве антипаразитарных препаратов применяются препараты перметрина (группа пиретроидов). Пиретроиды действуют на мембраны нервных клеток, связываются с их липидными структурами, нарушают работу натриевых каналов, которые регулируют поляризацию мембран. В результате этого возникают замедление реполяризации мембраны и паралич паразита. Молекулы пиретроидов способны проникать через кутикулу клеща и концентрироваться в гемолимфе. Абсорбция перме-

трина через кожу изучалась на различных лабораторных животных и человеке и оказалась видоспецифичной. У человека абсорбируется менее 2% от общей массы препарата, причем в первые 48 часов — только 0,5% (у крыс — 60%, кроликов — 30%, собак — 12%). У млекопитающих перметрин быстро нейтрализуется эстеразным гидролизом в крови и тканях, включая кожу. Основные метаболиты перметрина (цис- и трансвиниловые кислоты) практически полностью выводятся с мочой в течение 72 часов в свободной форме или связанные глюкурономидом. Перметрин метаболизируется и выводится в виде неактивных метаболитов быстрее, чем способен абсорбироваться через кожу, поэтому проблемы кумуляции в тканях и органах не существует. ■

Литература

1. Акбулатова Л. Х. Патогенная роль клеща Demodex и клинические формы демодекоза у человека // Вестник дерматологии. 1996, № 2, с. 57–61.
2. Акбулатова Л. Х. О двух формах клеща демодекс фолликулорум гоминис и о демодекозе человека / Труды Ленинградского института усовершенствования врачей. Выпуск 4. М.: Л.: Медицина, 1970, с. 54–66.
3. Антоньев А. А., Шеварова В. Н., Иванова Г. Н. и др. Розацеа и демодекоз по данным кафедры дерматовенерологии ЦОЛИ-УВ за 5 лет. В кн.: Новые косметические препараты и лечение заболеваний и косметических недостатков. М., 1988, с. 41–43.
4. Бакиш Б. П. Фолликулярный демодекс у больных розацеа // Вестник дерматологии. 1966, № 8, с. 15–21.
5. Быстрова Л. Н., Аскарова Ш. З. Необычная локализация Demodex folliculorum // Вестник дерматологии. 1968, № 8, с. 73–74.
6. Варпанетов А. Я. Фолликулярный демодекс в патологии кожи / Тезисный доклад на научно-практической конференции, Московский НИИ косметологии МЗ РСФСР. М., 1972, с. 38–39.
7. Довжанский С. И., Грашкова И. Г., Яксанова Э. М. К патогенезу и терапии розацеа и периорального дерматита // Вестник дерматологии. 1980, № 4, с. 38–40.

8. Балашов Ю. С. Паразитозы и их отношения к клещам. Вильнюс, Мокслас, 1988, с. 119.
9. Канчурин А. Х., Васкаускайте Р. Л. Аллергия к клещам. Вильнюс, Мокслас, 1988, с. 119.
10. Коган Б. Г. Современные аспекты патогенеза и клинического течения демодекоза // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. 2002, № 6.
11. Коган Б. Г. Клинико-иммунопатологические особенности, диагностика и лечение демодекоза. Автореферат кандидатской диссертации. К., 1995, с. 23.
12. Коган Б. Г., Горголь В. Т. Специфичность клещей Demodex folliculorum и Demodex brevis — возбудителей демодекоза человека // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. 2001, № 21, с. 37–41.
13. Майчук Ю. Ф. Паразитарные заболевания глаз. М.: Медицина, 1988, 288 с.
14. Подгаецкая М. П., Гринченко Т. А., Мариняк З. Н. Диагностика и лечение демодекоза // Дерматология и венерология. 1973, с. 103–105.
15. Смирнов Н. И. К вопросу о демодекозе // Сборник трудов Киргизского медицинского института. Фрунзе, 1973, т. 84, с. 174–177.
16. Фрейман Н. И. Поражение кожи клещом-железницей // Вестник дерматологии. 1977, № 2, с. 12–17.
17. English F. P., Nutting W. B. Feeding characteristics in Demodectic mites of the eyelid // Australian journal of ophthalmology. 1981, v. 9, p. 311–313.
18. Desch C. E., Nutting W. B. Morphology and functional anatomy of demodex folliculorum (Simon) of man // Acarologia. 1977, v. 19, № 3, p. 422–462.
19. Nutting W. B., Geer A. C. Pathogenesis associated with hair follicle mites (Demodex spp.) in Australian aborigines // Br. J. Dermatol. 1976, v. 94, P. M.
20. Nutting W. B. Pathogenesis associated with hair follicle mites (Acari: Demodicidae) // Acarologia. 1975, v. 17, p. 493–507.
21. Nutting W. B. Coevolution of parasitic arthropods and mammals. Ch. 11. Prostigmata-Mammalia // John Wiley, Sons. Ins., 1985, p. 569–640.
22. Ruffl T., Mumcuogly Y. The hair follicle mites Demodex folliculorum and Demodex brevis: biology and medical importance // Dermatol. 1981, p. 162.

Васкулиты кожи

И. Б. Мерцалова, кандидат медицинских наук

РМАПО, Москва

Ключевые слова: первичные васкулиты, фокальная инфекция, микробид Мишера—Шторка, пурпура Майокки, геморрагический васкулит, узелковый периартериит.

Васкулиты кожи — группа заболеваний мультифакторной природы, при которых ведущим признаком является воспаление кровеносных сосудов дермы и подкожной клетчатки.

Трудность в освещении этой темы заключается в том, что до настоящего времени нет общепринятой классификации и даже согласованной терминологии васкулитов. В настоящее время описано около 50 различных нозологических форм, и разобраться в этом многообразии непросто. Пестрота клинических проявлений и недостаточно изученные патогенетические механизмы привели к тому, что под разными названиями может скрываться лишь вариант основного типа поражения кожи. Также, помимо первичных васкулитов, в основе которых лежит воспалительное поражение сосудов кожи, выделяют и вторичные васкулиты (специфические и неспецифические), развивающиеся на фоне определенного инфекционного (сифилис, туберкулез и др.), токсического, паранеопластического или аутоиммунного (системная красная волчанка, дерматомиозит и др.) процесса. Возможна трансформация васкулита кожи в системный процесс с поражением внутренних органов и развитием тяжелых, иногда опасных для жизни осложнений.

Васкулиты кожи — заболевания полиэтиологические. Наиболее часто наблюдается связь с фокальной инфекцией (стрептококки, стафилококки, микобактерии туберкулеза, дрожжевые грибы, вирусы и др.). Определенное значение имеет повышенная чувствительность к ряду лекарственных веществ, в частности к антибиотикам и сульфаниламидным препаратам. Нередко, несмотря на тщательно собранный анамнез и проведенное

обследование, этиологический фактор остается невыясненным. Среди факторов риска при васкулитах следует учитывать: возраст (наиболее уязвимы дети и пожилые люди), переохлаждение, чрезмерную инсоляцию, тяжелые физические и психические нагрузки, травмы, операции, заболевания печени, сахарный диабет, гипертонию. Патогенетическим механизмом развития васкулитов кожи в настоящее время считается образование циркулирующих иммунных комплексов с последующей их фиксацией в эндотелии, хотя окончательно это доказано не для всех заболеваний данной группы.

Васкулиты кожи — это неоднородная группа заболеваний, и клинические проявления их чрезвычайно разнообразны. Однако существует целый ряд общих признаков, объединяющих эти дерматозы:

- 1) воспалительный характер изменений кожи;
- 2) симметричность высыпаний;
- 3) склонность к отеку, кровоизлияниям и некрозу;
- 4) первичная локализация на нижних конечностях;
- 5) эволюционный полиморфизм;
- 6) связь с предшествующими инфекционными заболеваниями, приемом лекарств, переохлаждением, аллергическими или аутоиммунными заболеваниями, с нарушением венозного оттока;
- 7) острое или обостряющееся течение.

Поражения кожи при васкулитах многообразны. Это могут быть пятна, пурпура, узелки, узлы, некрозы, корки, эрозии, язвы и др., но основным клиническим дифференциальным признаком является пальпируемая пурпура (геморрагическая сыпь, возвышающаяся над поверхностью кожи и ощущаемая при пальпации).

Общепринятой классификации васкулитов не существует. Систематизируют васкулиты по разным принципам: этиологии и патогенезу, гистологической кар-

тине, остроте процесса, особенностям клинических проявлений. Большинство клиницистов пользуются преимущественно морфологическими классификациями кожных васкулитов, в основу которых обычно положены клинические изменения кожи, а также глубина расположения (и соответственно калибр) пораженных сосудов. Выделяют поверхностные (поражение сосудов дермы) и глубокие (поражение сосудов на границе кожи и подкожной клетчатки) васкулиты. К поверхностным относят: геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна—Геноха), аллергический артериолит (полиморфный дермальный ангиит), лейкокластический геморрагический микробид Мишера—Шторка, а также хронические капилляриты (гемосидерозы): кольцевидная телеангиэктатическая пурпура Майокки и болезнь Шамберга. К глубоким: кожную форму узелкового периартериита, острые и хронические узловатые эритемы.

Геморрагический васкулит — системное заболевание, поражающее мелкие сосуды дермы и проявляющееся пальпируемой пурпурой, артралгиями, поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и гломерулонефритом. Встречается в любом возрасте, но наибольшему риску подвергаются мальчики в возрасте от 4 до 8 лет. Развивается после инфекционного заболевания, через 10–20 дней. Острое начало заболевания, с повышением температуры и симптомами интоксикации чаще всего наблюдается в детском возрасте. Выделяют следующие формы геморрагического васкулита: кожная, кожно-суставная, кожно-почечная, абдоминально-кожная и смешанная. Течение может быть молниеносным, острым и затяжным. Длительность заболевания различна — от нескольких недель до нескольких лет.

Процесс начинается симметрично на нижних конечностях и ягодицах. Высыпания имеют папулезно-геморрагический характер, неред-

ко с уртикарными элементами, при надавливании не исчезают. Окраска их меняется в зависимости от времени появления. Высыпания возникают волнообразно (1 раз в 6–8 дней), наиболее бурными бывают первые волны сыпи. Суставной синдром появляется либо одновременно с поражением кожи, либо через несколько часов. Чаще всего поражаются крупные суставы (коленные и голеностопные).

Одним из вариантов заболевания является так называемая некротическая пурпура, наблюдаемая при быстром течении процесса, при котором появляются некротические поражения кожи, изъязвления, геморрагические корки.

Наибольшие трудности вызывает диагностика абдоминальной формы геморрагического васкулита, так как высыпания на коже не всегда предшествуют желудочно-кишечным явлениям (рвоте, схваткообразным болям в животе, напряжению и болезненности его при пальпации, кровью в стуле).

Почечная форма проявляется нарушением деятельности почек различной степени выраженности, от кратковременной нестойкой гематурии и альбуминурии до выраженной картины острого гломерулонефрита. Это поздний симптом, он никогда не встречается до поражения кожи.

Молниеносная форма геморрагического васкулита характеризуется крайне тяжелым течением, высокой лихорадкой, распространенными высыпаниями на коже и слизистых, висцеропатиями, может закончиться смертью больного.

Диагностика заболевания базируется на типичных клинических проявлениях, в атипичных случаях проводится биопсия. При абдоминальной форме необходимо наблюдение хирурга. Рекомендуется наблюдение нефролога в течение трех месяцев после разрешения пурпуры.

Термином «аллергический артериолит» Rüter (1948) предложил называть несколько родственных форм васкулитов, отличающихся клиническими проявлениями, но имеющих ряд общих этиологических, патогенетических и морфологических признаков.

Патогенетическими факторами болезни считают простуду, фокальные инфекции. Высыпания располагаются обычно симметрично и имеют полиморфный характер (пятна, папулы, пузырьки, пустулы, некрозы, изъязвления, телеангиэктазии, волдыри).

В зависимости от преобладающих элементов выделяют три формы заболевания: геморрагический тип, полиморфно-узелковый (соответствует трехсимптомной болезни Гужеро—Дюперра) и узелково-некротический (соответствует узелково-некротическому дерматиту Вертера—Дюмлинга). При регрессе сыпи могут оставаться рубцовые атрофии и рубчики. Заболевание склонно к рецидивам. Нередко перед высыпаниями больные жалуются на недомогание, усталость, головную боль, в разгар заболевания — на боли в суставах (которые иногда припухают) и в животе. Диагностика всех типов заболевания сложна из-за отсутствия типичных, характерных симптомов. При гистологическом исследовании выявляется фибриноидное поражение сосудов мелкого калибра с образованием инфильтративных скоплений из нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток и гистиоцитов.

Геморрагический лейкокластический микробид Мишера—Шторка по клиническому течению сходен с другими формами полиморфных дермальных васкулитов. Признаком, позволяющим выделить это заболевание как самостоятельное, является наличие феномена — лейкоклазии (распад ядер зернистых лейкоцитов, приводящий к образованию ядерной пыли) при гистологическом исследовании. Таким образом, геморрагический лейкокластический микробид может трактоваться как дерматоз, обусловленный хронической фокальной инфекцией (внутрикожные тесты со стрептококковым антигеном положительные), протекающий с выраженной лейкоклазией.

Хронические капилляриты (гемосидерозы), в отличие от остро протекающих пурпур, характеризуются доброкачественным течением и являются исключительно кожными заболеваниями.

Болезнь Шамберга — представляет собой лимфоцитарный капиллярит, который характеризуется наличием петехий и коричневых пурпурных пятен, возникающих чаще всего на нижних конечностях. Пациентов беспокоит исключительно как косметический дефект.

Пурпура Майокки характеризуется появлением на нижних конечностях розовых и ливидно-красных пятен (без предшествующей гиперемии, инфильтрации), медленно растущих с образованием кольцевидных фигур. В центральной части пятна развивается небольшая атрофия и ахромия, выпадают пушко-

вые волосы. Субъективные ощущения отсутствуют.

Узелковый периартериит характеризуется некротизирующим воспалением мелких и средних артерий мышечного типа с последующим образованием аневризм сосудов и поражением органов и систем. Наиболее часто встречается у мужчин среднего возраста. Из этиологических факторов важными являются непереносимость лекарств (антибиотиков, сульфаниламидов), вакцинация и персистенция HbsAg в сыворотке крови. Заболевание начинается остро или постепенно с симптомов общего характера — повышения температуры тела, быстро нарастающего похудания, боли в суставах, мышцах, животе, кожных высыпаний, признаков поражения ЖКТ, сердца, периферической нервной системы. Со временем развивается поливисцеральная симптоматика. Особенно характерно для узелкового периартериита поражение почек с развитием гипертонии, которая иногда приобретает злокачественный характер с возникновением почечной недостаточности. Выделяют классическую и кожную форму заболевания. Высыпания на коже представлены узелками — одиночными или группами, плотными, подвижными, болезненными. Характерно образование узлов по ходу артерий, иногда образуют тяжи. Локализация на разгибательных поверхностях голеней и предплечий, на кистях, лице (брови, лоб, углы челюсти) и шеи. Нередко не видны на глаз, могут определяться только пальпаторно. В центре может развиваться некроз с образованием длительно незаживающих язв. Периодически язвы могут кровоточить в течение нескольких часов (симптом «кровоточащего подкожного узла»).

Иногда единственным проявлением заболевания может быть сетчатое или ветвистое ливедо (стойкие фиолетово-красные пятна), локализующиеся на дистальных отделах конечностей, преимущественно на разгибательных поверхностях или поясице. Характерно обнаружение по ходу ливедо узелков.

Диагностика заболевания основывается на сочетании поражения ряда органов и систем с признаками значительного воспаления, с лихорадкой, изменениями прежде всего в почках, в сердце, наличии полиневрита. Специфических для этой болезни лабораторных показателей не существует. Решающее значение для диагноза имеет динамическое клиническое наблюдение за больным.

Острая узловатая эритема — это панникулит, который характеризуется наличием болезненных розовых узлов на разгибательной поверхности нижних конечностей. Сопровождается лихорадкой, недомоганием, диареей, головной болью, конъюнктивитом и кашлем. Среди взрослых узловатая эритема в 5–6 раз чаще встречается у женщин, пиковый возраст — 20–30 лет. В основе заболевания гиперчувствительность к различным антигенам (бактерии, вирусы, грибы, новообразования и заболевания соединительной ткани). Половина случаев является идиопатическими. Диагностика основывается на данных анамнеза и физического осмотра. Необходимо провести полный анализ крови, рентгенограмму легких (выявляется двусторонняя аденопатия в области корней легких), мазок из зева или быстрый тест на стрептококки.

Хроническая узловатая эритема — это группа различных видов узловатых дермогиподермитов. Чаще болеют женщины 30–40 лет. На голенях возникают узлы различной величины с покрасневшей над ними кожей, без склонности к некрозу и изъязвлению. Воспалительные явления в области высыпаний и субъективные ощущения (артралгии, миалгии) мало выражены. Клинические варианты хронической узловатой эритемы имеют свои особенности, например склонность узлов к миграции (мигрирующая эритема Бефрштедта) или асимметрия процесса (гиподермит Вилановы–Пиноля).

Тактика ведения больного васкулитом кожи

1. Классифицировать заболевание (характерная клиническая картина, анамнез, гистологическое исследование).
2. Поиск этиологического фактора, но в 30% случаев его установить не удастся (поиск очагов хронической инфекции, микробиологические, иммунологические, аллергологические и другие исследования).
3. Оценка общего состояния и определение степени активности заболевания: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, иммунограмма. Степень активности васкулитов: I. Высыпания не обильные, температура тела не выше 37,5, общие явления незначительные, СОЭ не выше 25, С-реактивный белок не более ++, комплемент более 30 ед. II. Высыпания обильные (выходят за пределы голени), температура тела

выше 37,5, общие явления — головная боль, слабость, симптомы интоксикации, артралгии; СОЭ выше 25, С-реактивный белок более ++, комплемент менее 30 ед., протеинурия.

4. Оценка признаков системности (исследование по показаниям).
5. Определение вида и режима лечения в зависимости от степени активности: I ст. — возможно лечение в амбулаторных условиях; II ст. — в стационаре. Во всех случаях обострений васкулитов кожи необходим постельный режим, так как у таких больных обычно резко выражен ортостатизм, который следует соблюдать до перехода в регрессирующую стадию. Рекомендуется диета с исключением раздражающей пищи (алкогольные напитки, острые, копченые, соленые и жареные блюда, консервы, шоколад, крепкий чай и кофе, цитрусовые).
6. Этиологическое лечение. Если есть возможность устранить причинный агент (лекарство, химикаты, инфекции), то быстро следует разрешить кожных очагов и другого лечения не требуется. Но надо помнить, что при санации очагов инфекции может наблюдаться усиление сосудистого процесса.
7. Патогенетическое лечение.
8. Профилактические мероприятия: диспансеризация, предупреждение провоцирующих факторов (инфекции, переохлаждение, инсоляции, стрессы и др.), рациональное использование лекарственных средств, трудоустройство, лечебная физкультура, санаторно-курортное лечение.

Лечение геморрагического васкулита

1. Глюкокортикостероиды (преднизолон до 1,5 мг/кг) — облегчают проявление кожно-суставного синдрома, но не укорачивают заболевание и не предотвращают поражение почек. Назначаются в тяжелых случаях и под прикрытием гепарина, т.к. повышают свертываемость крови.
2. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в обычных терапевтических дозировках. Выбор конкретного препарата принципиального значения не имеет (индометацин, диклофенак, ацетилсалициловая кислота).
3. Антикоагулянты и антиагреганты. Гепарин при распространенном процессе 300–400 ЕД/кг/сутки. Продолжительность курса должна составлять не менее 3–5 недель. Под контролем коагулограммы.

4. Лечебный плазмаферез, когда проявления заболевания не устраняются перечисленными средствами.

5. Никотиновая кислота в переносимых дозах в/в капельно.
6. Не следует применять: антигистаминные препараты (возможно только в самом начале заболевания), препараты кальция, все витамины.

Лечение васкулитов кожи

- 1) НПВС (напроксен, диклофенак, Реопирин, индометацин и др.);
- 2) салицилаты;
- 3) препараты Са;
- 4) витамины Р, С, антиоксидантный комплекс;
- 5) сосудорасширяющие средства (ксантинола никотинат, пентоксифиллин);
- 6) 2% раствор йодида калия по 1 ст. л. 3 раза в день (узловатая эритема);
- 7) антикоагулянты и антиагреганты;
- 8) методы детоксикации в/в капельно;
- 9) глюкокортикостероиды (ГКС) по 30–35 мг/сутки в течение 8–10 дней;
- 10) цитостатики;
- 11) ультравысокочастотная терапия, диатермия, индуктотермия, ультразвук с гидрокортизоном, ультрафиолетовое облучение.

Наружное лечение.

При эрозивно-язвенных высыпаниях

- 1) 1–2% растворы анилиновых красителей;
- 2) эпителизирующие мази (солкосерил);
- 3) мази, содержащие глюкокортикоиды, и др.;
- 4) примочки или мази протеолитическими ферментами (Химопсин, Ируксол);
- 5) аппликации Димексида;

При узлах — сухое тепло.

Лечение не должно заканчиваться с исчезновением клинических проявлений заболевания. Оно продолжается до полной нормализации лабораторных показателей, а в последующие полгода-год больным проводится поддерживающее лечение. ■

Литература

1. Адашкевич В. П., Козин В. М. Кожные и венерические болезни. М.: Мед. лит., 2006, с. 237–245.
2. Кулага В. В., Романенко И. М., Афонин С. Л. Аллергические болезни кровеносных сосудов кожи. Луганск: «Эталон-2», 2006. 168 с.
3. Беренбейн Б. А., Студницин А. А. и др. Дифференциальная диагностика кожных болезней. М. Медицина, 1989. 672 с.

Новые возможности в лечении гиперпигментаций

О. Ю. Олисова, доктор медицинских наук, профессор

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: гиперпигментации, крем Иклен Мелано-Эксперт.

В последнее время интерес дерматологов и косметологов к заболеваниям с нарушением пигментообразования значительно возрос. Отчасти это связано с инициативой Международного противоракового союза, призвавшего сконцентрировать усилия исследователей на изучении пигментных клеток как родоначальниц самой злокачественной опухоли кожи — меланомы. Но спектр дерматозов, в патогенезе которых участвуют пигментные клетки, очень широк, и их подразделяют на гипопигментацию, или лейкодерму, и на гиперпигментацию, или меланодерму. Чаще встречаются заболевания с избыточным образованием меланина — гиперпигментации. Избыточное накопление меланина может быть обусловлено различными факторами — генетическими, эндокринными или метаболическими, физическими (УФО), лекарственными или химическими и воспалительными, поэтому к гиперпигментациям можно отнести хлоазму, поствоспалительные гиперпигментации, токсические меланодермии (меланоз Рилия, токсическую меланодермию Габермана—Гоффмана, сетчатую пойкилодермию Сиватта), лекарственные меланодермии, лентиги, эфелиды, некоторые фотодерматозы, меланодермии, обусловленные метаболическими нарушениями или эндокринной патологией (болезнь Аддисона, опухоли, продуцирующие меланостимулирующий гормон, пеллагра, синдром мальабсорбции и др.). Чаще всего к дерматологам и косметологам обращаются пациенты с приобретенной гиперпигментацией от воздействия ультрафиолетового облучения и химических факторов или их комбинированного действия. К последним можно отнести хлоазму (мелазму), лентиги, меланодермии, индуцированные лекарствами.

Мелазма — приобретенный гипермеланоз лица, реже шеи и других участков (соски и средняя линия живота) у лиц с генетической предрасположенностью, возникновению которого способствует воздействие солнечного света. В этиологии и патогенезе этого заболевания определенную роль играют природные и синтетические гормоны — эстроген и прогестерон. Часто это связано с беременностью («маска беременных»), приемом оральных контрацептивов и опухолями яичников. Считается, что меланоциты содержат рецепторы эстрогенов, которые стимулируют гиперактивность этих клеток [1]. Многочисленные исследования показали также повышение лютеинизирующего гормона (ЛГ). Хотя болеют преимущественно женщины, мужчины не являются исключением и составляют примерно 10% больных хлоазмой. Было показано, что в гормональном профиле таких мужчин также отмечается повышение уровня ЛГ и снижение уровня тестостерона [2].

Среди других факторов указывают на применение косметических средств с определенными компонентами (окисленная линолевая кислота, салицилаты, консерванты), употребление некоторых лекарств с фотосенсибилизирующим действием (противосудорожные и др.). Однако наиболее важные причинные факторы — это солнечное излучение и генетическая предрасположенность. Заболевание возникает или обостряется

всегда после длительного пребывания на солнце у лиц с определенным фототипом (IV и V фототип по Фицпатрику — азиаты, индейцы, мулаты, метисы).

Клиническая картина хлоазмы представлена пятнами неправильных очертаний коричневого цвета с различными его оттенками. Явлений воспаления или шелушения кожи в области высыпаний нет. Пятна могут быть единичными или множественными, с тенденцией к слиянию или без таковой. Располагаются пятна чаще на коже лица, но веки и подбородок поражаются крайне редко.

Лентиги — очаги гиперпигментации разных размеров (от 0,5 до 1,5 см) и разных оттенков коричневого цвета, которые сочетаются с гиперкератозом (утолщением рогового слоя) эпидермиса. В отличие от веснушек лентиги развивается с возрастом. Локализация лентигозных очагов на лице тесно коррелирует с симптомами фотоповреждения тканей (эластоз, актинический кератоз). Наличие лентиги на теле, как и наличие веснушек, связано с наличием «обгораний» до 20-летнего возраста. Одной из разновидностей лентиги являются ПУВА-веснушки, или крапчатая пигментация, которые возникают при проведении фототерапии, при этом высыпания могут появляться не только на лице, но и на туловище. В основном ПУВА-веснушки описываются после лечения методом ПУВА (фотохимиотерапии).

Традиционно считается, что наличие лентиги ассоциировано с повышенным риском заболевания меланомой и немеланомным раком кожи.

Лечение складывается из трех основных компонентов: 1) ежедневного использования лекарственных средств или средств лечебной косметики с отбеливающим эффектом на протяжении достаточного количества времени; 2) регулярного использования фотозащитных средств, даже в условиях городского не очень солнечного дня и 3) профессиональных косметологических манипуляций, направленных на усиление десквамации эпидермиса, его снятие каким-либо способом или селективную фотодеструкцию меланинсодержащих клеток.

К средствам с отбеливающим эффектом можно отнести азелаиновую кислоту, арбутин, экстракт солодки и другие вещества растительного происхождения, аскорбиновую кислоту, гидрохинон, койевую кислоту, кортикостероиды (низкопотентные, т. е. слабого действия), ретиноиды. Длительное время наиболее эффективным веществом считался гидрохинон, однако эфиры гидрохинона вызывают гибель меланоцитов и необратимую депигментацию, в связи с чем в настоящее время применение этого вещества существенно ограничено, а в Европе он запрещен в составе косметических средств. Остальные средства при своей хорошей переносимости менее эффективны по сравнению с гидрохиноном. В связи с этим постоянно ведется работа по созданию более эффективного и более безопасного средства для лечения гиперпигментаций.

Недавно был разработан новый препарат из серии Иклен — концентрированный крем пролонгированного действия Иклен Мелано-Эксперт. В состав этого средства входят четыре взаимодополняющих друг друга компонента: Руцинол, Софора альфа, стабилизированная аскорбиновая кислота и Центаридин.

Контактная информация об авторе для переписки: olisovaolga@mail.ru



Рис. 1. Лекарственная меланодермия до лечения



Рис. 2. Лекарственная меланодермия после лечения

Одним из основных компонентов крема Иклена Мелано-Эксперт является Руцинол. Исследования японских ученых показали мощный ингибирующий эффект Руцинола на тирозиназу, превосходящий в 100 раз гидрохинон. В то же время Руцинол не оказывал цитотоксического эффекта на меланоциты, число которых оставалось неизменным в ходе лечения.

Руцинол снижает синтез меланина путем заместительного подавления тирозиназы, препятствуя ее воздействию на L-дофу (L-диоксифенилаланин), и ингибирования TRP1, изофермента тирозиназы, результатом чего является снижение синтеза эумеланина (черного меланина), т. е. воздействует на ключевое звено меланогенеза.

Запатентованный компонент Центаридин (экстракт из цветков тысячелистника) активизирует Rho-протеин, который контролирует проводимость дендритов и ингибирует переход меланосом из меланоцитов в кератиноциты путем сокращения дендритов.

Аскорбиновая кислота (лактон 2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты) — сильный восстановитель, поэтому она может тормозить меланогенез, восстанавливая ДОФА-хром до ДОФА-хинона. Кроме того, она угнетает меланогенез, ингибируя тирозиназу. Тем не менее использовать аскорбиновую кислоту в качестве отбеливающего агента долго не удавалось, так как в чистом виде она крайне нестабильна и легко окисляется, а большинство ее стабильных аналогов плохо проникают через кожу. Стабильные формы аскорбиновой кислоты, способные проникать через кожу и сохранять при этом активность, стали использоваться совсем недавно. Одним из таких веществ является стабилизированная аскорбиновая кислота — аскорбил-2-глюкозид, который, как показали иссле-

дования, является эффективным ингибитором меланогенеза [3–5]. Стабилизация происходит за счет гликозидных связей.

Софора альфа (экстракт растения, растущего на Алтае, в Японии) ингибирует активность меланинстимулирующего гормона.

Таким образом, сбалансированный состав крема Иклен Мелано-Эксперт действует на все звенья меланогенеза, подавляя избыточную выработку меланина.

Целью нашего исследования было изучение эффективности и безопасности крема Иклен Мелано-Эксперт у больных гиперпигментациями различного происхождения.

Под нашим наблюдением находились 20 больных (12 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 28 до 47 лет, среди которых у 9 женщин диагностировалась мелазма, у шести больных — солнечное лентиго, в том числе у трех больных — ПУВА-веснушки, у трех больных — поствоспалительная гиперпигментация, у двух — лекарственная меланодермия.

Крем Иклен Мелано-Эксперт всем больным наносили на пораженные участки 1 раз в день в течение 3 месяцев. У больных с ПУВА-веснушками по их просьбе крем наносили лишь на лицо, область «декольте» и руки, т. к. именно эти места с эстетической точки зрения беспокоили их больше всего.

Оценивали результаты лечения визуально по клинической картине и по уровню меланина в очагах поражения. При изучении морфофункциональной характеристики у всех больных оценивали уровень меланина в пигментных пятнах до лечения, через месяц и после окончания применения сыворотки Иклен с помощью системы Multi Skin Test Center MC 750 (Германия).

По окончании лечения у 40% больных (четыре больных мелазмой, трех больных лентиго и одного больного лекарственной меланодермией) отмечалось клиническое излечение (рис. 1–2). Клинический осмотр показал, что у 10 больных (50%) было достигнуто значительное улучшение, а у одного больного с поствоспалительной гиперпигментацией и одного больного лекарственной меланодермией добились улучшения, при этом пигментные пятна побледнели, уменьшились в размерах и сократилась контрастность между здоровой кожей и пигментными пятнами (таблица).

Объективная оценка уровня меланина показала также существенные изменения. До начала терапии уровень меланина был различным, зависел от фототипа и находился в пределах от 90 до 183 (в нормальной коже от 5 до 75). Во время и после лечения уровень меланина в очагах поражения постепенно уменьшался, а у некоторых больных снижался до нормальных показателей пропорционально длительности применения и составлял соответственно от 46 до 105.

Переносимость препаратов была хорошей; ни у одного больного не отмечалось никаких побочных эффектов в виде аллергических реакций, развития депигментированных очагов или сухости кожных покровов.

Таким образом, концентрированный крем Иклен Мелано-Эксперт является эффективным и безопасным средством для лечения гиперпигментаций различного происхождения. Наилучшие результаты были получены при лечении мелазмы и солнечного лентиго. ■

Результаты лечения больных гиперпигментациями различного генеза кремом Иклен Мелано-Эксперт

Таблица

Гиперпигментации	Количество пациентов/эффективность				
	0	+	++	+++	++++
Мелазма	—	—	—	5	4
Солнечное лентиго	—	—	—	3	3
Лекарственная меланодермия	—	—	1	—	1
Поствоспалительная гиперпигментация	—	—	1	2	—

++++ — клиническое излечение. +++ — значительное улучшение. ++ — улучшение. + — незначительное улучшение. 0 — без эффекта.

Литература

1. Grimes P. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations // Arch Dermatol. 1995; 113: 1453–1457.
2. Sialy R., Hassan I., Kaur I., Dash R.J. Melasma in men: a hormonal profile // J Dermatol. 2000; 27: 64–65.
3. Orlov S. J., Osber M. P., Pawelek J. M. Synthesis and characterization of melanins from dihydroxyindole-2-carboxylic acid and dihydroxyindole // Pigment Cell Res 1992; 5 (3): 113–121.
4. Непруненко И. Ю., Игнатьев Д. В. Пигментация: проблемы и пути их решения // Приложение к Cosillium medicum. Дерматология. 2007, 2, с. 12–16.



СЫВОРОТКА

Интенсивный уход



КРЕМ

Поддерживающий уход

Депигментирующие средства нового поколения на основе РУЦИНОЛА® – первого и единственного вещества, подавляющего два пути синтеза меланина

Иклен® РАДИАНС АКТИВ

с Эмбликой® (инновационный комплекс)

Дневной антивозрастной уход против морщин и пигментных пятен

МЕЛАНО-ЭКСПЕРТ

Концентрированный крем против пигментных пятен



ИННОВАЦИЯ

КОЖА БЕЗ ПИГМЕНТНЫХ ПЯТЕН

Спрашивайте в аптеках

МЕРК Медикасьон Фамильяль – Франция. Официальный дистрибьютор в России: ООО «А-ФАРМ». Тел.: (495) 721 36 65, www.afarm.ru





Последние тренды в лечении псориаза

Н. Г. Кочергин, доктор медицинских наук, профессор

Л. М. Смирнова, кандидат медицинских наук

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: аутоиммунное заболевание, антипсориазная терапия, устекинумаб, метотрексат, циклоспорин А, наружные кортикостероиды, аналоги витамина D₃, комбинация кальципотриола и бетаметазона (Дайвобет).

Уже стало общепризнанным классифицировать псориаз как аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим рецидивирующим течением, многообразием клинических форм и коморбидностей и, нередко в связи с этим, малой эффективностью терапии. По многочисленным эпидемиологическим исследованиям, псориазом страдает до 5–7% населения земли с продолжающимся ростом заболеваемости, в том числе его тяжелыми и торпидно протекающими фенотипами.

По данным американских исследователей распределение больных различными формами псориаза по тяжести клинической картины подчиняется правилу «третей» — две трети больных страдают легкими и умеренными по тяжести и течению формами заболевания, а одна треть — среднетяжелым и тяжелым псориазом [1]. Если общее число больных псориазом в Европе и США недавно насчитывало около 10 млн человек, то на долю легких форм приходит-

ся от 6 до 7,5 млн (3,5 млн в Европе и 3–4 млн в США), а тяжелым псориазом страдают около 3 млн человек (1,6 млн в Европе и 1,5–2 млн в США).

Как известно, принципиальный выбор объема терапии больного псориазом зависит от тяжести проявлений заболевания — при тяжелом псориазе проводят системную терапию, для легких и средней тяжести форм можно ограничиться местными терапевтическими средствами.

В последние 5–10 лет во многих медицинских дисциплинах стали применяться новые терапевтические концептуальные подходы — строго направленное целевое лечение, как можно раннее вмешательство и формулирование достижимых конечных целей лечения. Недавно группа экспертов из 19 стран Европы предложила включить в обновленные рекомендации по лечению псориаза три главных принципа успешной целенаправленной терапии, которые включают строгое соблюдение терапевтических алгоритмов, регулярное отслеживание терапевтического ответа и своевременную модификацию лечения, если терапевтические цели не дости-

гаются [2]. При псориазе основными оценочными критериями достижения целей терапии по-прежнему остаются динамика таких показателей, как Psoriasis Area and Severity Index (PASI) и дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Таким образом, целевая ориентация терапевтических подходов становится необходимым компонентом консенсусных рекомендаций по лечению псориаза.

Существенное влияние на тактический выбор терапии при псориазе оказывают различные коморбидности, которым уделяется большое исследовательское внимание. Сегодня становится все более понятным и убедительным, что псориаз это не просто кожное заболевание. Последнее время многими исследованиями показано существование биомаркеров, доказывающих системный характер псориаза в виде таких коморбидных процессов, как болезнь Крона и ревматоидный артрит. Особую озабоченность вызывают данные, указывающие на тесную связь псориаза с сердечно-сосудистыми заболеваниями, повышающими смертность от них среди больных псориазом. Некоторые авторы склонны рассматривать причинные

связи между псориазом и сердечно-сосудистыми заболеваниями в качестве «псориатического марша», что представляет большой практический и академический интерес и несомненно требует дополнительных доказательных исследований [3].

В результате одного рандомизированного обследования 6549 американцев в возрасте от 20 до 59 лет была оценена частота метаболического синдрома в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности, табакокурения и уровня С-реактивного белка. Оказалось, что метаболический синдром встречается у 40% больных псориазом (против 23% среди здоровых), насчитывая около 2,7 млн таких коморбидных больных американцев. Самыми частыми признаками метаболического синдрома у больных псориазом были ожирение в области живота, гипертриглицеридемия и низкий уровень липопротеинового холестерина. Полученные данные говорят о необходимости более ответственного отношения к диагностике метаболического синдрома у больных псориазом, особенно при организации длительной антипсориатической терапии [4]. При этом результаты такого подхода иногда могут оказаться неожиданными. Так, в результате метаанализа исследований по выявлению влияния устекинумаба при псориазе на риск развития сердечно-сосудистых побочных эффектов как коморбидных состояний оказалось, что частота инфарктов миокарда, стенокардий и смертей от сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориазом, находившихся на лечении устекинумабом, не превышает таковую как в общей популяции американцев, так и в контрольной группе больных псориазом [5].

Согласно международным и отечественным рекомендациям основными системными терапевтическими средствами при тяжелом псориазе являются биологические препараты, синтетические ретиноиды, метотрексат и циклоспорин А. Как показано в последнее время, патогенез псориаза, как и некоторых других аутоиммунных заболеваний, связан с активностью IL-23 как ведущего регулятора Th17, играющих наиважнейшую роль в кожном иммунном воспалении путем выработки IL-17 и других провоспалительных цитокинов. В 2009 году Европейским медицинским агентством и Американским FDA было разрешено применение при тяжелом псориазе нового биологиче-

ского препарата устекинумаб (CNTO-1275), который специфически блокирует IL-12 и IL-23 путем связывания общей для обоих интерлейкинов субъединицы p40. Устекинумаб представляет собой человеческие моноклональные антитела класса IgG (1), обладающие низкой иммуногенностью. Применение препарата в виде подкожных инъекций в дозе 45 мг на 0-й, 4-й и затем каждой 12-й неделе приводит к 75% редукции исходного уровня PASI у 66,4–75,7% больных после 12 недель лечения и практически к абсолютной редукции показателя ДИКЖ у 55–56%. Самые последние исследования показывают высокую эффективность устекинумаба и у больных псориазическим артритом. Серьезные побочные эффекты у больных, получавших устекинумаб, зарегистрированы в 1,4–1,6% по сравнению с 1,4% в группе плацебо. Нежелательные реакции в местах инъекций имели место у 1–2% больных, и выработка антител против устекинумаба установлена у 5% пациентов. Продолжаются исследования по эффективности и безопасности устекинумаба при его длительном применении [6–8].

Во многих странах мира свою нишу в лечении части больных псориазом прочно занял циклоспорин А. Он показан для больных бляшечным, пустулезным и эритродермическим псориазом при стартовой дозе 5 мг/кг/день. Наилучшее соотношение эффективности и безопасности имеет место у больных без факторов риска для нефротоксичности, т. е. без ожирения, без гипертонии и в возрасте до 60 лет. Циклоспорин А лучше всего подходит для «кризисной» терапии на протяжении 6–8 недель, однако у части больных может применяться длительно в качестве поддерживающей терапии при условии постоянного мониторинга сывороточного креатинина, но не более двух лет [9].

Что касается метотрексата, то он по праву доступного и достаточно эффективного средства может быть признан препаратом первой линии при среднетяжелом и тяжелом псориазе. Согласно большинству рекомендаций начальная доза метотрексата составляет 5–10 мг/нед предпочтительно в виде перорального приема, а при плохой переносимости — подкожное введение в той же дозе. При слабом терапевтическом ответе доза увеличивается до 15–25 мг/нед. Лечение метотрексатом должно сопровождаться фолиевой

кислотой. Существующие последние исследования не подтверждают риска развития фиброза печени на фоне лечения метотрексатом [10].

По данным доказательной медицины к эффективным наружным средствам при псориазе относятся дегтярные препараты, кортикостероиды, аналоги витамина D₃ и ретиноиды. Самыми часто назначаемыми среди них следует признать наружные кортикостероиды и аналоги витамина D₃.

Разнообразные кортикостероиды при наружном применении в многочисленных доказательных исследованиях и в клинической практике давно стали самыми популярными и демонстрируют свою высокую эффективность при бляшечном псориазе, приводя к полному регрессу высыпаний в течение первых 2–3 недель применения. Однако наступающая ремиссия обычно кратковременна, длительная терапия приводит к привыканию и стероидной резистентности, а известный набор прогнозируемых побочных эффектов ограничивает длительное применение особенно мощных кортикостероидов.

Аналоги витамина D₃ (кальцитриол) обладают постепенно нарастающей (4–8 недель при 2-кратном нанесении в день), но стойкой клинической эффективностью, изредка возникающим раздражением кожи и возможным нарушением метаболизма кальция при использовании чрезмерно больших количеств препарата (более 100 г в неделю).

Особый интерес в этом наборе наружных антипсориаческих средств представляет комбинация кальцитриола и бетаметазона (Дайвобет), эффективность которой обусловлена синергичным действием ее компонентов на пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов и на иммунное воспаление в коже при псориазе. Используемый в качестве основы 5% стеариловый эфир 15-полиоксипропиленов обеспечивает оптимальную доставку активных компонентов в кожу. В этой основе хорошо растворяются как кальцитриол, так и бетаметазон. Она повышает проницаемость кожи для действующих веществ и гарантирует их высокую устойчивость [11].

В препарате содержится 0,005% кальцитриола и 0,05% бетаметазона, которые благодаря уникальной технологии производства характеризуются оптимальной биодоступностью, и комбинированный препарат Дайвобет,

таким образом, действует эффективнее, чем каждое из содержащихся в нем активных веществ в отдельности, что было доказано, в частности, в большом сравнительном исследовании с участием 1603 больных псориазом [12]. При этом Дайвобет является единственным препаратом, содержащим сильный кортикостероид, безопасность которого при длительном применении повторными курсами на протяжении года была документально доказана [13]. Достигнутая в этом исследовании более чем 70% редукция индекса PASI после четырехнедельного применения Дайвобета один раз в день сохранялась на протяжении 52 недель на фоне применения препарата по необходимости короткими интермиттирующими курсами.

Кальципотриол и бетаметазон, входящие в состав Дайвобета, значительно расширяют возможности наружного лечения больных псориазом, так как эти компоненты эффективны при всех стадиях болезни, начиная с прогрессирующей. Применение Дайвобета длительно прерывистыми курсами один раз в день значительно повышает комплаентность и приверженность больных к лечению.

Российскими дерматологами накоплен большой опыт применения Дайвобета при бляшечном псориазе [14–17]. В этих исследованиях при монотерапии Дайвобетом было показано, что положительная динамика в проявлениях псориаза отмечалась уже на 3-й день терапии, а отчетливый клинический эффект в большинстве случаев наблюдался через 7–10 дней от начала лечения. Наконец, на 10–14 день лечения у большинства пациентов развивался полный регресс мелких элементов и значительное уплощение крупных очагов и интенсивности шелушения. К концу 3–4 недели терапии индекс PASI редуцировал на 60–80%.

Переносимость Дайвобета самими больными оценивается как хорошая и очень хорошая. Каких-либо значимых побочных эффектов и осложнений в ходе его применения, равно как и изменений в лабораторных показателях крови и мочи, не выявляется. Все пациенты отмечают удобство использования препарата.

Имеются также сообщения об успешном применении Дайвобета в комплексе с другими видами, в частности системной терапии псориаза [18, 19]. Было показано, что комбинирован-

ное применение блокаторов факторов некроза опухоли альфа, в частности адалимумаба, с Дайвобетом значительно быстрее привело к регрессу псориатических высыпаний, особенно на первых неделях лечения, по сравнению с монотерапией адалимумабом.

Все это в целом позволяет говорить о том, что комбинированный препарат Дайвобет является высокоэффективным наружным антипсориатическим средством, быстро приводящим к регрессу высыпаний, обладающим высокой комплаентностью и безопасностью при длительном применении. Его можно с успехом комбинировать с системными видами лечения псориаза и применять в амбулаторных условиях. Клинический эффект наружной терапии препаратом Дайвобет оценивается пациентами как стабилизирующий, поддерживающий ремиссию и предотвращающий наступление обострений. ■

Литература

- Horn E. NPF USA, 2007.
- Mrowietz U., Kragballe K., Nast A., Reich K. Strategies for improving the quality of care in psoriasis with the use of treatment goals—a report on an implementation meeting // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011, May; 25, Suppl 3: 1–13.
- Boehncke W.H., Boehncke S., Tobin A.M., Kirby B. The ‘psoriatic march’: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity // *Exp Dermatol*. 2011, Apr; 20 (4): 303–307.
- Love T.J., Qureshi A.A., Karlson E.W. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: results from the national health and nutrition examination survey, 2003–2006 // *Arch Dermatol*. 2011, Apr; 147 (4): 419–424.
- Reich K., Langley R.G., Lebwohl M. et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies // *Br J Dermatol*. 2011, Apr; 164 (4): 862–872.
- Kurzeja M., Rudnicka L., Olszewska M. New interleukin-23 pathway inhibitors in dermatology: ustekinumab, briakinumab, and secukinumab // *Am J Clin Dermatol*. 2011, Apr 1; 12 (2): 113–125.
- Laws P.M., Warren R.B. Ustekinumab for the treatment of psoriasis // *Expert Rev Clin Immunol*. 2011, Mar; 7 (2): 155–64.
- Yeilding N., Szapary P., Brodmerkel C. et al. Development of the IL-12/23 antagonist ustekinumab in psoriasis: past, present, and future perspectives // *Ann N Y Acad Sci*. 2011, Mar; 1222 (1): 30–39.
- Maza A., Montaudie H., Sbidian E. et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and

evidence for use in non-plaque psoriasis // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. P. 19–27.

- Montaudie H., Sbidian E., Paul C. et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011, May, v. 25, 12–18.
- Ruzicka T., Lorenz B. Comparison of calcipotriol monotherapy and a combination of calcipotriol and betamethasone valerate after 2 weeks’ treatment with calcipotriol in the topical therapy of psoriasis vulgaris: a multicentre, double-blind, randomized study // *Br J Dermatol*. 1998, v. 138, p. 254–258.
- Kaufmann R., Bibby A.J., Bissonnette R. et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris // *Dermatology*. 2002; 205: 389–393.
- Kragballe K., Noerrelund K.L., Lui H. et al. Efficacy of once-daily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris // *Br J Dermatol*. 2004; 150: 1167–73. *Br J Dermatol*. 2006, v. 155, p. 737–741.
- Филимонкова Н. Н., Кащеева Я. В., Чуворова К. А. Клинический эффект последовательного назначения препаратов дайвобет и дайвонекс в комплексной терапии больных псориазом // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2006; № 6.
- Короткий Н. Г., Уджуху В. Ю., Кубылинский А. А., Тихомиров А. А. Дайвобет-новый высокоэффективный препарат для наружного лечения больных среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом // *Клиническая дерматология и венерология*. 2007; № 4: 64–69.
- Монахов К. Н., Хобейш М. М., Соколовский Е. В. Современные аспекты наружной терапии псориаза // *Клиническая дерматология и венерология*. 2006; № 2: 47–50.
- Тогоева Л. Ш., Невозинская З. В., Корсунская И. М., Ахмедова П. А. Наружная терапия ограниченных форм псориаза // *Клиническая дерматология и венерология*. 2008; № 2: 42–44.
- Katsambas A. et al. Improvement in quality of life in patients treated with adalimumab plus adjunctive topical therapy (calcipotriol/betamethasone) for moderate to severe psoriasis: Results of the BELIEVE study. 18 th EADV Congress, 2009, P. 1169.
- Thaci D., Ortonne J. P., Chimenti S. et al. A Phase IIIb, Multi-Centre, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Adalimumab With and Without Calcipotriol/Betamethasone Topical Treatment in Patients with Moderate to Severe Psoriasis: The BELIEVE Study // *Br J Dermatol*. 2010, Apr 2. [Epub ahead of print].

ПСОРИАЗ?



Дайвобет®

кальцитриол/бетаметазона дипропионат

Быстрый эффект и длительный контроль в терапии **псориаза**

Быстрый эффект –
вы сможете
оценить результат
уже через 7 дней

Высокая степень
безопасности*

Удобство
применения –
1 раз в день



ХОТИТЕ УЗНАТЬ БОЛЬШЕ?
Телефон горячей линии:
8 800 555 55 79
www.daivobet.ru



Информация для специалистов здравоохранения. Препараты зарегистрированы в РФ: динатрий 11-б-12696711, ООО «Нискомед Дистрибушн Сентер», 119048, Москва, ул. Уланова, 7, стр. 1, 1 (495) 933-5171, ф. 1 (495) 542-1625, www.hvcomed.ru, www.daivobet.ru.
* Кларк К.Е., Аруста Дж., Криссен М. «Влияние различных режимов применения безопасности кальцитриола (Дайвобет) на контроль и эффективность терапии псориаза». Британский дерматологический журнал 2006, 54, с. 1155-1160.

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ И ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ**

Таблица

Диагностика миофасциального болевого синдрома лица*

Амбулаторный прием хирурга-стоматолога

1. Физикальные методы исследования — обязательные

1.1	Сбор жалоб, анамнез
1.2	Внешний осмотр челюстно-лицевой области
1.3	Пальпация и аускультация
1.4	Пальпация жевательных мышц, мышц шеи и пояса верхних конечностей
1.5	Определение степени и характера движения нижней челюсти, наличие суставных звуковых явлений (обратить внимание на функциональное состояние ВНЧС)
1.6	Оценка прикуса и окклюзии (обратить внимание на состояние окклюзии)

2. Функциональные методы исследования — обязательные

2.1	Электромиография жевательных мышц
2.2	Аксиография

3. Лучевые методы исследования

3.1.	Рентгенография нижней челюсти — обязательно
3.2	Рентгенография ВНЧС — обязательно
3.3	МРТ ВНЧС — дополнительно
3.4	КТ ВНЧС — дополнительно

4. Консультации других специалистов

4.1	Челюстно-лицевой хирург — обязательно
4.2	Ортопед-стоматолог — обязательно
4.3	Невропатолог (при наличии симптомов остеохондроза шейного и грудного отделов позвоночника, сдавления позвоночной артерии, нарушений в атланто-окципитальном сочленении)
4.4	Психотерапевт (при наличии психоэмоциональных нарушений)
4.5	Оториноларинголог (при наличии симптомов нарушения органов слуха)
4.6	Ортодонт (при наличии деформаций челюстей и зубных рядов)
4.7	Гастроэнтеролог (при наличии патологии)
4.8	Эндокринолог (при наличии патологии)

* И. Н. Брега, А. В. Адоньева, Б. М. Доронин, П. Г. Сысолятин, Н. Г. Воропай. Первичная диагностика и лечение миофасциального болевого синдрома лица в условиях амбулаторного стоматологического приема // Лечащий Врач. 2011. № 5.

Таблица

Лечение миофасциального болевого синдрома лица*

Мероприятие	Амбулаторный прием хирурга-стоматолога
Общие мероприятия	
1. Нормализация окклюзии (избирательное пришлифовывание зубочелюстных деформаций, устранение дефектов зубных рядов, использование окклюзионных шин, при необходимости хирургическая коррекция деформации челюстей)	
2. Физиотерапевтическое лечение (ультразвуковая, лазерная и магнитотерапия, чрезкожная электронейростимуляция, электромиостимуляция, иглорефлексотерапия, КВЧ-терапия)	
3. Лечебная физкультура (лечебная гимнастика, аутогенная тренировка, массаж жевательной мускулатуры, мышц шеи, пояса верхних конечностей)	
4. Медикаментозное лечение - Нестероидные противовоспалительные средства в период обострения МФБСЛ в течение 7–10 дней: ибупрофен 200 мг 4 раза в сутки, нимесулид 100 мг 2 раза в сутки и др. - Транквилизаторы по показаниям - Антидепрессанты по показаниям - Миорелаксанты: Сирдалуд по 2 мг 3 раза в день, Мидокалм 50–150 мг 3 раза в день	
5. Применение местного обезболивания: инфильтрация болезненных участков жевательных мышц, блокада двигательных ветвей тройничного нерва по П. М. Егорову	
6. Психотерапия	
* И. Н. Брега, А. В. Адоньева, Б. М. Доронин, П. Г. Сысолятин, Н. Г. Воропай. Первичная диагностика и лечение миофасциального болевого синдрома лица в условиях амбулаторного стоматологического приема // Лечащий Врач. 2011. № 5.	

Таблица

Обоснование плана лечения миофасциального болевого синдрома лица*

Мероприятие	Клинические рекомендации
Нормализация окклюзии	Окклюзионно-артикуляционные нарушения являются патогенетическим звеном в МФБСЛ
Физиотерапевтическое лечение (УЗ, лазер-, магнитотерапия, чрезкожная нейростимуляция, электромиостимуляция)	Нормализует функциональное состояние мышц, обладает обезболивающим действием
Лечебная физкультура (лечебная гимнастика, массаж жевательной мускулатуры, мышц шеи и пояса верхних конечностей, аутогенная тренировка)	Лечебная гимнастика, массаж мышц для профилактики и устранения функциональных нарушений, повышенного тонуса жевательных мышц, устранения их дискоординации
Медикаментозная терапия	Транквилизаторы назначаются с целью уменьшения эмоционального напряжения, обеспечения мышечно-расслабляющего и противосудорожного действия Антидепрессанты применяются для снятия депрессии, которое имеет большое значение в патогенезе заболевания Миорелаксанты используют для устранения избыточного мышечного тонуса, анальгезирующего эффекта Нестероидные противовоспалительные препараты применяются с целью воздействия на асептически воспалительный процесс в мышцах и устранения боли
Применение местного обезболивания	Производится с целью блокады курковых зон и двигательных ветвей тройничного нерва, устранения болей и спазма жевательных мышц

* И. Н. Брега, А. В. Адоньева, Б. М. Доронин, П. Г. Сысолятин, Н. Г. Воропай. Первичная диагностика и лечение миофасциального болевого синдрома лица в условиях амбулаторного стоматологического приема // Лечащий Врач. 2011. № 5.

Инфекционные осложнения атопического дерматита

А. С. Бишарова*, кандидат медицинских наук

И. Н. Сормолотова**

*ГОУ ДПО РМАПО, Москва

**ГУЗ «Краевой детский консультативно-диагностический центр», Чита

Ключевые слова: atopический дерматит, иммунопатогенез, инфицирование кожи, иммунные реакции I типа, комбинированные препараты, Тридерм, Клотримазол, Гентамицин, Полиоксидоний, соединения цинка.

Атопический дерматит (АД) является мультифакторным заболеванием. Не секрет, что на реализацию причинного фактора и степень тяжести АД влияют внешние и внутренние условия, которые могут как усиливать степень тяжести болезни, так и снижать интенсивность клинических проявлений заболевания [1, 4].

К этиологическим факторам атопии как таковой и в частности АД относятся аллергены и раздражители. АД обуславливают аллергены как неинфекционного (пищевые, ингаляционные, лекарственные), так и инфекционного происхождения (бактерии, грибки, вирусы) [3, 6].

Назначение некоторых лекарственных препаратов может проявляться обострением АД, отеком Квинке и крапивницей. Высокую частоту реакций на антибиотики у больных АД можно объяснить наличием сенсибилизации к грибковым аллергенам, как экзогенным (*Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*), так и эндогенным (*Candida albicans*, *Pityrosporum ovale*), имеющим общие антигенные свойства с антибиотиками [10].

Самым ранним проявлением атопии и самым частым аллергическим заболеванием раннего детского возраста является АД, что связано с анатомо-физиологическими особенностями и характером иммунного ответа кожи на воздействие антигенов внешней среды у детей первого года жизни [16, 21].

Не последнюю роль в развитии атопии играет генетический фактор, однако наследственная предрасположенность еще не создает фенотипа атопии. Реализация предрасположенности и клинические проявления атопии (атопический фенотип) происходят только при воздействии соответствующих факторов внешней среды, которые для каждого человека индивидуальны. Само состояние atopической предрасположенности определяется участием факторов: специфических (иммунных) и неспецифических (неиммунных) [2, 4, 8].

Основную роль в патогенезе atopического дерматита играют IgE-опосредованные аллергические реакции (иммунные реакции I типа), которые составляют суть иммунных механизмов развития АД, хотя нельзя исключить участие и других патогенетических механизмов развития аллергии [17, 18].

При atopическом дерматите в основе иммунологических нарушений лежат дисбаланс Th1- и Th2-лимфоцитов, повышенная дегрануляция тучных клеток и повышенная антиген-

презентирующая активность клеток Лангерганса. Эти иммунологические нарушения приводят к повышенной продукции IgE-антител и изменению иммунологической реактивности кожи [9].

Необходимо напомнить, что активация синтеза IgE-антител является ведущим патогенетическим звеном в механизмах развития клинических проявлений АД. IgE-антитела обладают способностью сенсибилизировать ткани организма и опосредовать развитие аллергических реакций немедленного типа, они играют полифункциональную роль в развитии аллергического воспаления при АД. Наиболее существенными механизмами воспаления при АД являются дегрануляция тучных клеток и базофилов, активация макрофагов и моноцитов и стимуляция Th2-лимфоцитов. В свою очередь, последние инициируют IgE-опосредованный ответ и эозинофилию в периферической крови [6].

Исследования иммунопатогенеза АД показали, что в процесс аллергического воспаления вовлекается целый ряд клеток (тучные клетки, макрофаги, инфильтрирующие ткани эозинофилы, лимфоциты) и цитокинов: интерлейкины (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ).

Одним из важных факторов, инициирующих и поддерживающих аллергическое воспаление в коже, является воздействие инфекционных антигенов, среди которых особое значение имеют экзотоксины золотистого стафилококка, играющие роль суперантигенов [4, 5, 7, 20].

Установленный однажды иммунный ответ по Th2-типу подавляет функцию и активацию Th1-клеток. По данным Leung (1997), экспрессия цитокинов при atopическом дерматите зависит от длительности и стадии кожного процесса. Острая стадия кожного воспаления ассоциирована с преобладанием Th2 и экспрессией IL-4. В зоне острого воспаления при atopическом дерматите количество тучных клеток нормальное, однако они находятся на разных стадиях дегрануляции, что свидетельствует об активности текущего воспаления [4, 9].

При хронической стадии процесса доминирует активация макрофагов и эозинофилов. В очагах хронического воспаления количество тучных клеток возрастает. Они способны синтезировать и секретировать IL-4, инициирующий дифференцировку и пролиферацию Th2-лимфоцитов.

АД в разные стадии течения характеризуется разным цитокиновым профилем, определяющим величину и направле-

ность действия лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов. При остром воспалении основными цитокинами являются IL-1 и ИФН-альфа, медиаторами подострого и хронического воспаления служат IL-6, IL-8 и ИФН-гамма, а при длительном аллергическом процессе также IL-3 и GM-KCФ.

У больных, страдающих АД, абсолютное число Т-лимфоцитов может быть нормальным или сниженным в основном за счет CD8⁺-субпопуляции, за счет чего может отмечаться увеличение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8. Однако системное угнетение клеточного иммунитета у больных АД, несмотря на эти данные, остается недоказанным [6].

Исследованиями было установлено, что у больных АД отмечается выраженная локальная иммуносупрессия в коже, развивающаяся, возможно, вследствие повышенной восприимчивости к вирусным и грибковым инфекциям, а также измененная чувствительность к различным контактным аллергенам. Однако необходимо помнить, что АД не всегда обусловлен реактивными (IgE-зависимыми) механизмами. Это разделение в первую очередь важно для практических врачей, так как оно имеет значение для оценки результатов диагностики и для формирования групп больных по эффективности тех или иных методов терапии.

Одним из важнейших факторов, вызывающих и поддерживающих воспаление при АД, являются микроорганизмы, живущие на поверхности кожи, — грамположительные бактерии (пропиониформные, коринеформные, эпидермальные стафилококки, микрококки, стрептококки), дрожжеподобные грибы рода *Malassezia* и *Candida* [4, 11, 12, 15].

Микрофлора больных АД существенно отличается от микрофлоры здоровых лиц соответствующих возрастных групп как по количеству агентов, так и по составу. Так, например, *Candida albicans* встречается на коже 12% здоровых детей и у 50–77% больных АД, *Staphylococcus aureus* — у 28% и 43–60% соответственно. Присоединение инфекции при АД изменяет его клиническую картину, что нередко приводит к диагностическим ошибкам, утяжеляет течение дерматита, требует использования дополнительных методов терапии [13, 14, 19].

Среди бактериальных агентов главная роль отводится *S. aureus*, который обнаруживается более чем у 90% больных АД в очагах высыпаний и только у 5% здоровых лиц [20].

Многочисленные исследователи отводят значительную роль в обострении и поддержании воспаления при atopическом дерматите экзотоксинам, выделяемым *S. aureus*. Токсигенные свойства присущи в основном коагулазоположительным штаммам (энтеротоксины А, В, С, D, Е, эксфолиатин и TSST1 (токсин синдрома токсического шока 1)).

Актуальность роли бактериальной флоры подтверждается уменьшением степени тяжести АД после наружного лечения, включающего антибактериальные средства. Лечение АД, протекающего с колонизацией кожи *S. aureus*, с добавлением антибактериальных препаратов приводит к значительному снижению степени тяжести заболевания, что сопровождается уменьшением обсемененности *S. aureus*. Вместе с тем через 4 недели после окончания лечения отмечается реколонизация кожи, не сопровождающаяся обострением заболевания.

На течение патологического процесса большое влияние оказывают дрожжеподобный грибок *M. furfur* и токсигенные штаммы *S. aureus*. Грибы рода *Candida* часто обнаруживаются и у здоровых лиц, но число колоний всегда выше у больных atopическим дерматитом, чем у здоровых [4].

Клиника АД многообразна, зависит от возраста и сроков возникновения заболевания. У подавляющего большинства детей (до 90%) первые проявления АД начинаются на первом

году жизни, чаще всего с 3-месячного возраста. Основными критериями диагностики являются клинические симптомы (наличие зуда, типичные морфологические элементы и их локализация и др.) [1, 3–5].

Постановка диагноза atopического дерматита основана преимущественно на комплексе клинических данных, в первую очередь — физикального обследования. Аллергологический анамнез (семейный и индивидуальный), определение общего и специфических IgE, исследование гемограммы (эозинофилия) имеют вспомогательное значение. Многие иммунологические методы исследования, а именно — определение субпопуляций лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов А, М, G, различных цитокинов в крови и др.), сегодня имеют не столько практическое значение, сколько являются перспективными разработками научных исследований. В особо тяжелых и диагностически неясных случаях показана биопсия кожи [4].

Выявление сопутствующих заболеваний проводится комплексом лабораторных и инструментальных методов обследования, определяемым индивидуально для каждого больного АД.

Одной из особенностей АД является развитие инфекционных осложнений, имеющих бактериальную, грибковую и вирусную этиологию. Осложненные формы atopического дерматита встречаются у 25–34% больных.

Инфицирование в основном связано с дисфункциями клеточного и гуморального звеньев иммунитета, нарушением синтеза интерферона и функциональной активности естественных киллеров [15].

S. aureus у больных АД вызывает явления пиодермии, которая клинически обычно представлена импетиго, фолликулитами, пустулами, фурункулами, паропетехиями и другими поражениями, локализующимися на различных участках кожного покрова, чаще на лице, конечностях, туловище. Нередки и ассоциации микроорганизмов, обнаруживаемые в очагах поражения, особенно ассоциации пиококков с грибами. При этом нередко обнаруживают антибиотикоустойчивые штаммы стафилококков.

Во многих случаях АД осложняется смешанной инфекцией, наиболее часто встречается стрептостафилококковое импетиго. Бета-гемолитический стрептококк группы А вызывает чаще всего стрептококковое импетиго и также может вызывать у больных, страдающих АД, ангулярный стоматит, эктиму, рожистое воспаление. Среди грамотрицательных возбудителей наиболее часто выделяют *Pseudomonas aeruginosa* (55%), *Proteus vulgaris* (24%), *Escherichia coli* (21%) [7]. Инфицирование в большинстве случаев происходит в госпитальных условиях, в клинике характерно возникновение язвенного процесса.

Проявления поражений смешанными грамотрицательными инфекциями многообразны — многоформная экссудативная эритема, пиодермии, язвенно-некротические поражения. Они характеризуются значительным ухудшением общего состояния больного, серьезными осложнениями, вплоть до сепсиса.

Микотическая флора кожи представлена в основном дрожжевыми грибами рода *Candida* (*C. albicans*, *C. krusea*, *C. pseudotropicalis*), которые потенциально, при определенных условиях — иммунодефициты, дисбактериозы, эндокринопатии, нарушения липидного и солевого обмена, переходят в вегетирующие (паразитирующие) формы, вызывая у человека кандидоз. Кандидозные проявления разнообразны, что связано со способностью возбудителя поражать слизистые

оболочки, кожу, ногти, внутренние органы с возможностью гематогенного распространения.

АД при осложнении грибковой инфекцией характеризуется тяжелым, непрерывно-рецидивирующим течением, на фоне адекватно подобранной базисной терапии длительно сохраняется синдром мокнутия и скальпирующий зуд. Среди параклинических данных обращает на себя внимание гиперэозинофильный синдром (17–35%) и высокий уровень IgE-антител (более 400 МЕ/л, нередко более 1000 МЕ/л) [4].

Микотическая сенсibilизация способствует утяжелению клинической картины заболевания, а также пролонгированию обострений атопического дерматита, в частности его лихеноидной формы, и формированию потребности в постоянном лечении. В этом случае у больных, обычно в летнее время, особенно при повышенной влажности воздуха, не наступает улучшение. Результатом воздействия грибов являются не только активные микотические поражения кожи, но и микотическая сенсibilизация больных.

По данным разных авторов люди, страдающие атопическим дерматитом, независимо от остроты процесса, склонны к поражению вирусной инфекцией, чаще вирусом простого герпеса. В редких случаях развивается генерализованная герпетическая экзема Капоши (вариолиформное высыпание), отражающая недостаточность клеточного иммунитета [10].

Сепсис и герпетическая экзема Капоши являются тяжелейшими инфекционными осложнениями, которые могут приводить к летальному исходу [5]. Кроме вируса простого герпеса, возбудителем вирусных осложнений АД могут быть вирусы ветряной оспы — опоясывающего лишая, Эпштейна–Барр, Коксаки, респираторные вирусы [4].

Постоянные исследования патогенеза АД определяют комплексный подход к терапии этого заболевания, т.е. использование терапевтических мероприятий, воздействующих на различные звенья патогенетической цепи [1, 4, 8].

Лечение. Общими направлениями в терапии АД являются:

- диетотерапия (элиминационные мероприятия по группе пищевых аллергенов);
- контроль за окружающей больного средой;
- системная фармакотерапия;
- наружная терапия;
- уход за кожей;
- реабилитационное лечение;
- образовательные программы для членов семьи и самих пациентов.

Важно помнить, что только комплексный подход к терапии при условии выполнения в полном объеме элиминационных мероприятий позволяет добиться успеха в лечении. Лечение становится более эффективным при повышении уровня знаний о болезни и ее лечении родителей, самих пациентов и семьи в целом.

Комплексная терапия инфекционных осложнений АД складывается из следующих направлений:

- 1) этиотропная терапия;
- 2) наружная терапия;
- 3) иммуномодулирующая терапия;
- 4) терапия сопровождения;
- 5) антимедиаторная терапия;
- 6) сорбционная терапия.

В качестве этиотропной терапии инфекционных осложнений АД используются антибактериальные, противогрибковые, противовирусные препараты, выбор которых зависит от характера возбудителя, общего состояния, тяжести и распространенности кожного процесса [4].

В коррекции микробных осложнений предпочтение отдают антибиотикам широкого спектра действия, обладающим малой анафилактической активностью. Как правило, исключаются пенициллин и другие антибиотики пенициллинового ряда. Препаратами выбора являются цефалоспорины I–III поколения (цефалотин, цефазолин, цефуроксим, цефаклор, цефамандол, цефотаксим и др.), аминогликозиды (нетилицин), макролиды (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин). При непереносимости отдельных препаратов исключаются антибиотики, имеющие общую с ними антигенную детерминанту. Длительность курса лечения обычно составляет 7–10 дней.

Из противогрибковых средств используют итраконазол (Орунгал), флуконазол (Дифлюкан). Длительность курса составляет 7–14 дней.

Противогрибковая терапия назначается после микробиологического подтверждения микотической инфекции. Препаратом выбора следует считать итраконазол (Орунгал). Это синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия. Концентрация итраконазола в коже в 4 раза превышает его концентрацию в тканях. Орунгал назначают курсом от 10 до 14 дней. Лечение проводится на фоне базисной терапии АД (антимедиаторные препараты, мембраностабилизаторы). В комплекс терапии обязательно включают иммунокорректирующие средства (предпочтительно — Полиоксидоний).

При присоединении вирусной инфекции назначение ацикловира (Зовиракс) в любой стадии репликации вируса останавливает распространение вирусной инфекции. Другие противовирусные препараты (валацикловир, рибавирин, зидовудин, ганцикловир) практически не используются в педиатрической практике в связи с недостаточным опытом их применения и наличием побочных действий. У детей с тяжелым течением герпетической экземы Капоши назначение ацикловира осуществляется в условиях специализированного отделения или реанимации, где препарат вводится в/в капельно через систему линеамат в разовой дозе 5 мг/кг 3 раза в сутки, по мере стабилизации состояния ребенка — в таблетированной форме в дозе 20–80 мг/кг/сутки. Длительность курса зависит от тяжести состояния ребенка и составляет 7–14 дней. Терапию экземы Капоши обязательно проводят на фоне дезинтоксикационных мероприятий, в тяжелых случаях решается вопрос об эфферентной терапии, в частности дискретном плазмаферезе.

Учитывая роль вторичной микробной и грибковой флоры, помимо традиционной наружной терапии атопического дерматита необходимо назначение анилиновых красителей, антибиотиков и антимикотиков, при этом предпочтение следует отдавать комбинированным препаратам. Назначение комбинированных препаратов, содержащих топические кортикостероиды и антибиотики, при бактериальном поражении довольно часто провоцирует рост сапрофитной кандидозной флоры, что, естественно, осложняет течение основного заболевания. Практически такая же картина складывается при лечении микозов комбинированными препаратами. Поэтому наиболее эффективны в качестве местной терапии комбинированные препараты, в состав которых, кроме кортикостероида, входят антибактериальные и антимикотические средства, что позволяет воздействовать одновременно на все звенья патологического процесса. Оптимальным в этом отношении является препарат Тридерм, который представляет собой комбинацию 1,0% клотримазола, 0,05% бетаметазона и 0,1% гентамицина на кремовой или на мазевой основе.

Клотримазол является синтетическим средством широкого спектра действия, влияющим на мембрану грибковой клетки (показан для местного применения при лечении микозов, вызванных грибами *Micosporum canis*, *Candida albicans*, *Trichophyton rubrum* и др.), он также воздействует на грамположительные и грамотрицательные бактерии.

Бетаметазон — синтетический кортикостероид с выраженной противовоспалительной, противозудной и сосудосуживающей активностью. Он показан для уменьшения выраженности воспаления.

Гентамицин является антибиотиком широкого спектра действия, что обеспечивает его высокую эффективность при его местном применении для лечения первичных и вторичных инфекций кожи. Клинические испытания мази и крема Тридерм продемонстрировали его более высокую эффективность, чем при использовании каждого из них в отдельности. Наибольшие преимущества были отмечены при лечении грибковых инфекций кожи. Изучение фармакокинетики не выявило различий между комбинацией препаратов и каждого из ингредиентов препарата Тридерм в отдельности.

При инфекционных осложнениях вирусной этиологии необходимо местно использовать анилиновые красители в сочетании с противовирусными препаратами.

В остром периоде свежие герпетические элементы и кровотокающие эрозии тушируют растворами анилиновых красителей или 1% раствором перманганата калия. В случае присоединения герпетического афтозного стоматита полость рта обрабатывают раствором перманганата калия, 0,1% раствором риванола, при высыпании на конъюнктиве используют 3% глазную мазь Зовиракс. На невскрывшиеся пузырьки наносят 5% крем Зовиракс, а при наложении массивных геморрагических корок — 3% дерматологическую мазь. После отхождения корковых наслоений применяют кератопластические пасты (паста Лассара и др.), регенерирующие средства (Актовегин, Солкосерил). При поражении конъюнктивы или роговицы проводится лечение по назначению окулиста.

Осложненные формы АД нередко требуют назначения иммуномодулирующей терапии, однако ее применение всегда должно быть всегда взвешенным и «жизненно» обоснованным. Показаниями для назначения иммуномодуляторов являются: рецидивирующие бактериальные и герпетические

инфекции кожи и слизистых оболочек, сопутствующие хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов, частые респираторные вирусные инфекции, сопровождающиеся снижением функциональной активности фагоцитов (дефицит кислородзависимых факторов защиты, лизосомальных ферментов, нарушение миграции в очаг асептического воспаления, поглощательной функции).

С целью коррекции сниженной функциональной активности лейкоцитов целесообразно применение иммуномодуляторов, преимущественно воздействующих на моноциты/макрофаги. Это препараты на основе мурамилдипептидов — Полиоксидоний, Ликопид и гликаны. Полиоксидоний — синтетический полимер, оказывающий прямое стимулирующее действие на фагоциты, антителообразование. Кроме того, Полиоксидоний обладает выраженной антиоксидантной активностью, которая определяется его полимерной природой, повышает устойчивость мембран клеток к цитотоксическому действию, снижает токсичность лекарственных препаратов. Ликопид усиливает поглощательную функцию фагоцитов, образование ими активных форм кислорода, стимулирует синтез ИЛ-1 и ФНО-альфа и опосредованно — активность Т-эффекторов и продукцию антител.

Гликаны — биополимеры, обладающие способностью стимулировать дифференцировку и миграцию макрофагов, их фагоцитарную активность, продукцию ИЛ-1 и ФНО-альфа. В меньшей степени гликаны активируют В-лимфоциты и цитотоксические Т-лимфоциты. Гликаны растительного происхождения (из эхинацеи пурпурной), входящие в состав препарата Иммунал, применяют при вторичных иммунодефицитных состояниях с нарушением функции моноцитов/макрофагов, лейкопений, лимфопений: острых и хронических инфекциях респираторного тракта и кожи, герпетической инфекции.

Препараты тимуса и их синтетические аналоги при лечении АД в настоящее время используются крайне редко, поскольку эффективность их низка и они могут приводить к обострению основного заболевания. Лечение проводят под контролем показателей иммунного статуса. Проведение повторных курсов определяется клинико-иммунологическими показателями.

Диуцифон — производное диаминодифенилсульфона с двумя остатками метилурацила — синтетический иммуномодулятор.



Производство ОАО «Синтез» г. Курган

Арлет® — первый отечественный таблетированный амоксициллин/клавуланат

Формы выпуска:

Таблетки П/О №14

250 мг амоксициллина/125 мг клавуланата

500 мг амоксициллина/125 мг клавуланата

875 мг амоксициллина/125 мг клавуланата

Это бед — один Арлет!

Эксклюзивный поставщик препарата Арлет® - ООО «ПОЛЛО»
(3522) 46-26-13, 46-34-31 torg@pollo.ru



дулятор, воздействующий преимущественно на Т-лимфоциты. Его введение сопровождается повышением активности естественных и антигензависимых киллеров, стимулирует репаративные процессы. Препарат показан при хронических, рецидивирующих гнойных инфекциях кожи, респираторного тракта, ЛОР-органов, особенно эффективен в сочетании с антибактериальными препаратами.

Соединения цинка (Цинктерал, Цинкит) обладают иммуномодулирующим действием, так как цинк входит в состав металлоферментов, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот в пролиферирующих клетках вилочковой железы. Он необходим для образования биологически активной конформации тимулина, является поликлональным активатором Т-лимфоцитов, способствует миграции и пролиферации стволовых клеток, повышает иммунный ответ на тимус-независимые антигены. Кроме того, цинк поддерживает стабильность клеточных мембран, ограничивает высвобождение гистамина из тучных клеток, свободнорадикальные реакции, стимулирует рост и регенерацию тканей. Цинк показан при рецидивирующих бактериальных и вирусных инфекциях кожи, респираторного тракта, ЛОР-органов, при иммунодефицитных состояниях, обусловленных недостаточностью функции тимуса. Сульфат цинка (Цинктерал) назначают по 100–200 мг 3 раза в день перед едой. Курс лечения составляет 1–3 месяца.

При наиболее тяжелом течении АД и упорно рецидивирующих инфекционных осложнениях показано применение заместительной терапии иммуноглобулинами.

Антистафилококковый иммуноглобулин назначают при рецидивирующих распространенных пиодермиях, гнойных процессах в начальном периоде инфекции, внутримышечно. Препарат назначают в дозе 100 МЕ через день в сочетании с антигистаминными препаратами или преднизолоном, курс составляет 3–5 инъекций.

Сандоглобулин представляет собой поливалентный иммуноглобулин человека. Не менее 96% общего белка представляет собой IgG, остальная часть приходится на фрагменты IgG, альбумин, небольшие количества полимеризовавшегося IgG, следовые количества IgA и IgM. Сандоглобулин обладает широким спектром опсонизирующих и нейтрализующих антител против бактерий, вирусов и других возбудителей. При тяжелых инфекциях препарат вводят по 0,4–1,0 г/кг ежедневно в течение 1–4 дней. В дальнейшем препарат назначают в разовых дозах по 0,2–0,8 г/кг (в среднем 0,4 г/кг). Препарат вводят с интервалом 3–4 недели.

Пентаглобин — поливалентный иммуноглобулин человека, содержит иммуноглобулины в стабильной форме: IgG в качестве основного компонента, IgA и IgM в повышенной концентрации. Содержит все антитела, встречающиеся в нормальной плазме человека. Назначают в/в капельно в дозе 5 мл/кг массы тела в течение 3 дней подряд со скоростью 0,4 мл/кг массы тела/час.

Назначение энтеросорбционных препаратов в терапии осложненных форм atopического дерматита носит вспомогательное характер, и тем не менее при любом обострении atopического дерматита, особенно у больных с пищевой аллергией, применение препаратов этой группы целесообразно. Они позволяют улучшить метаболизм и выведение из организма экзогенных и эндогенных токсинов, патогенных микроорганизмов, продуктов их жизнедеятельности, нормализовать обменные и иммунные процессы. С этой целью применяются Полифепан,

Энтеросгель, Смекта, активированный уголь, Энтеродез, Лактофильтрум.

Нужно всегда помнить о мероприятиях профилактики инфекционных осложнений atopического дерматита, таких как:

- 1) рациональная диетотерапия, контроль за окружающей средой с позиций аллергенности и воздействия неспецифических факторов;
- 2) длительная противорецидивная (базисная) терапия;
- 3) коррекция выявленных сопутствующих заболеваний, в первую очередь, заболеваний желудочно-кишечного тракта;
- 4) рациональное отношение к профилактическим прививкам;
- 5) санаторно-курортное лечение и климатотерапия;
- 6) психологическая коррекция;
- 7) физиотерапия. ■

Литература

1. Адо А. Д. Частная аллергология. М.: Медицина, 1978.
2. Акимов В. Г., Альбанова В. И., Богатырева И. И. и др. Под ред. В. Н. Мордовцева, Г. М. Цветковой. Общая патология кожи. М.: Медицина, 1993.
3. Балаболкин И. И., Гребенюк В. Н. Атопический дерматит у детей. М.: Медицина, 1999; 240 с.
4. Баранов А. А. и соавт. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика. Пособие для врачей. М., 2004.
5. Зверькова Ф. А. Болезни кожи у детей. СПб: Сотис, 1994.
6. Кунгуров Н. В., Герасимова Н. М., Кухан М. М. Атопический дерматит. Екатеринбург, 2000.
7. Нобл У. К. Микроэкология кожи человека. Пер. с англ. М., 1986.
8. Российский национальный согласительный документ по atopическому дерматиту. Под ред. Р. М. Хаитова, А. А. Кубановой. Атопический дерматит: применение антигистаминных препаратов. М.: Фармарус Принт, 2002.
9. Смирнова Г. И. Аллергодерматозы у детей. М.: БУК-ЛТД, 1998.
10. Ярилина Л. Г., Феденко Е. С., Латышева Т. В. Этиология и патогенез atopического дерматита // *Materia-Medica*. 2000; 1 (25): 3–18.
11. Abeck D., Mempel M. Staphylococcus aureus colonisation in atopical dermatitis and its therapeutic implications // *Br J Dermatol*. 1998; 139: 13–16.
12. Bunikowski R., Mielke M. E., Skarabis H. et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the Staphylococcus aureus derived superantigens SEA and SEB in children with atopical dermatitis // *J Allergy Clin Immunol*. 1999, Jan; 103 (1 Pt1): 119–124.
13. Bunikowski R., Mielke M. E., Skarabis H. et al. Evidence for a disease promoting effect of Staphylococcus aureus derived exotoxins in atopical dermatitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105 (4): 814–819.
14. Kolmer H. L., Taketomi E. A., Hazen K. C. et al. Effect of combined antibacterial and antifungal treatment in severe atopical dermatitis // *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 98 (3).
15. Leung D. Y., Hauk P., Strickland Y. et al. The role of superantigens in human diseases: therapeutic implications for the treatment of skin diseases // *Br J Dermatol*. 1998; 139: 17–29.
16. Leung D. Pathogenesis of atopical dermatitis // *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104 (Suppl): 99–108.
17. Leung D. Y. M. The immunology of atopical dermatitis: a potential role for immune modulating therapies // *Clin Exp Immunol*. 1997; 107 (suppl 1): 25–30.
18. Leung D. Y. Atopical dermatitis: New insights and opportunities for therapeutic intervention // *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105 (5).
19. Leung D. Y., Soter N. A. Tacrolimus ointment: advancing the treatment of atopical dermatitis // *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44 (1).
20. Noble W. C. Skin bacteriology and the role of Staphylococcus aureus infection // *Br J Dermatol*. 1998; 139: 9–12.
21. Sampson H. A., McCaskill C. C. Food hypersensitivity and atopical dermatitis: Evaluation of 113 patients // *J Pediatr*. 1985; 107: 669.

Задержки психического развития у детей и принципы их коррекции (обзор)

А. П. Скоромец^{1, 2, 3}, доктор медицинских наук, профессор

И. Л. Семичова⁴

И. А. Крюкова^{1, 2, 3}, кандидат медицинских наук

Т. В. Фомина⁶

М. В. Шумилина^{3, 5}

¹СПбМАПО, ²СПбГПМА, ³ДГБ № 1, ⁴СПбГЦ «Детская психиатрия»,

⁵СПбГМУ, Санкт-Петербург

⁶МСЧ 71 ФМБА РФ, Челябинск

Ключевые слова: задержка психомоторного развития, эпилептические расстройства, вальпроевая кислота, психолого-педагогическая коррекция, ноотропные препараты, пиритинол (Энцефабол), витамин B₆.

Психическое развитие ребенка — сложный, генетически обусловленный процесс последовательного созревания высших психических функций, реализующийся под влиянием различных факторов внешней среды. К основным психическим функциям относятся: гнозис (узнавание, восприятие), праксис (целенаправленные действия), речь, память, чтение, письмо, счет, внимание, мышление (аналитико-синтетическая деятельность, умение сравнивать и классифицировать, обобщать), эмоции, воля, поведение, самооценка и др.

В. В. Лебединский (2003) выделяет шесть основных видов нарушений психического развития у детей:

1. Необратимое психическое недоразвитие (олигофрения).
2. Задержанное психическое развитие (обратимое — полностью или частично).
3. Поврежденное психическое развитие — деменция (наличие предшествующего периода нормального психического развития).
4. Дефицитарное развитие (в условиях нарушений зрения, слуха, соматической патологии).
5. Искаженное психическое развитие (ранний детский аутизм).
6. Дисгармоническое психическое развитие (психопатии).

Задержки психического развития у детей и их коррекция являются актуальной проблемой детской психоневрологии. Термин «задержка психического развития» был предложен Г. Е. Сухаревой еще в 1959 г. Под задержкой психического развития (ЗПР) понимают замедление нормального темпа психического созревания по сравнению с принятыми возрастными нормами. ЗПР начинаются в раннем детском возрасте без предшествующего периода нормального развития, характеризуются стабильным течением (без ремиссий и рецидивов, в отличие от психических расстройств) и тенденцией к прогрессивному нивелированию по мере взросления ребенка. О ЗПР можно говорить до младшего школьного возраста. Сохраняющиеся признаки недоразвития психических функ-

ций в более старшем возрасте свидетельствуют об олигофрении (умственной отсталости).

Состояния, относимые к ЗПР, являются составной частью более широкого понятия «пограничная интеллектуальная недостаточность» (Ковалев В. В., 1973). В англо-американской литературе пограничная интеллектуальная недостаточность частично описывается в рамках клинически недифференцированного синдрома «минимальность мозговой дисфункции» (ММД).

Распространенность задержек психического развития среди детского населения (как самостоятельной группы состояний) составляет 1%, 2% и 8–10% в общей структуре психических заболеваний (Кузнецова Л. М.). Задержки психического развития в качестве синдрома, естественно, встречаются значительно чаще.

Патогенез ЗПР малоизучен. По мнению Певзер (1966), основным механизмом ЗПР является нарушение созревания и функциональная недостаточность более молодых и сложных систем мозга, относящихся главным образом к лобным отделам коры больших полушарий, которые обеспечивают осуществление созидательных актов поведения и деятельности человека. Единых форм систематически пограничных форм интеллектуальной недостаточности в настоящее время не существует. Наиболее подробной является классификация пограничных состояний интеллектуальной недостаточности, представленная Ковалевым В. В. (1973).

Существует деление ЗПР на первичную и вторичную. При этом вторичная задержка психического развития возникает на фоне первичного неповрежденного головного мозга при хронических соматических заболеваниях (пороки сердца и пр.), сопровождающихся церебральной недостаточностью.

В первые годы жизни в силу незрелости нервной системы у детей чаще наблюдается дисфункция созревания двигательных и общепсихических функций. Поэтому обычно в раннем детстве речь идет об общей задержке психомоторного развития с большей выраженностью отставания психических функций.

У детей же старше трех лет становится возможным выделение уже более очерченных психоневрологических синдромов. Главным клиническим признаком ЗПР (по М. Ш. Вроно)

являются: запаздывание развития основных психофизических функций (моторики, речи, социального поведения); эмоциональная незрелость; неравномерность развития отдельных психических функций; функциональный, обратимый характер нарушений.

Если интеллектуальная недостаточность в дошкольном возрасте маскируется речевыми расстройствами, то в школьном возрасте она проявляется отчетливо и выражается в бедном запасе сведений об окружающем, медленном формировании понятий о форме и величине предметов, трудностях счета, пересказа прочитанного, непонимании скрытого смысла простых рассказов. У таких детей преобладает конкретно-образный тип мышления. Психические процессы инертны. Выражены истощаемость и пресыщаемость. Поведение незрелое. Уровень наглядно-образного мышления довольно высок, а абстрактно-логический уровень мышления, неразрывно связанный с внутренней речью, оказывается недостаточным.

В отдельные формы интеллектуальной недостаточности В. В. Ковалев выделяет интеллектуальную недостаточность, возникшую в результате дефектов анализаторов и органов чувств, при ДЦП и синдроме раннего детского аутизма.

Синдром ЗПР полиэтиологичен, основными причинами являются:

- 1) перинатальные поражения центральной нервной системы (гипоксически-ишемического, травматического, инфекционного, метаболического характера; алкогольная и другие фетопатии);
- 2) эпилепсия и эпилептические энцефалопатии;
- 3) гидроцефалия (в т. ч. и гипорезорбтивные нарушения);
- 4) краниостенозы;
- 5) новообразования головного мозга;
- 6) пороки развития головного мозга (дисгенезии мозолистого тела, голопроэнцефалия, арахноидальные кисты и др.);
- 7) наследственные болезни (фенилкетонурия, гистидинемия, гомоцистинурия и др.);
- 8) митохондриальные заболевания;
- 9) болезни накопления;
- 10) хромосомные болезни (синдром Дауна, fragile X-хромосома и др.);
- 11) наследственные синдромы;
- 12) нейрокожные синдромы (нейрофиброматоз, туберозный склероз, энцефалотригеминальный ангиоматоз и др.);
- 13) врожденные эндокринные заболевания (врожденный гипотиреоз и др.);
- 14) аутистические расстройства (синдром Канера, Аспергера, Ретта и др.);
- 15) соматическая патология (болезни сердца, почек и др.);
- 16) снижение зрительной и слуховой функции;
- 17) педагогическая запущенность.

В течение в основном последнего десятилетия выявлена закономерная связь когнитивных расстройств развития с эпилепсией и эпилептической активностью в мозге. Достаточно широко наблюдаются эпилептиформные разряды в ЭЭГ у лиц, никогда не имевших эпилептических припадков. Неконтролируемое распространение спонтанных эпилептических разрядов с каскадообразным вовлечением потенциально нормальных нейронов в патологическую синхронизацию вне припадков ведет к невозможности выполнения ими нормальных функций, что проявляется всем спектром когнитивных расстройств.

По данным многих исследований, эпилептиформная активность наблюдается в ЭЭГ пациентов с когнитивны-

ми нарушениями от 20% до 90% в зависимости от формы патологии. Таким образом, выявлена обширная зона перекрытия расстройств психического развития и фенотипа с эпилептиформной и эпилептической активностью в ЭЭГ. Соответственно этому Рабочей группой по классификации и терминологии Международной противоэпилептической лиги в проект новой классификации эпилептических синдромов введена рубрика «Эпилептические энцефалопатии», куда отнесены эпилепсии и эпилептические синдромы, при которых эпилептические разряды в мозге приводят к прогрессирующей мозговой дисфункции. Препаратом первого выбора в лечении когнитивных эпилептических расстройств является вальпроевая кислота.

Оценка психического развития ребенка включает в себя:

- 1) предречевое и речевое развитие;
- 2) развитие восприятия (представления о частях тела, бытовых предметах, цвете, размере, форме, ориентировка в пространстве);
- 3) развитие памяти (стихи, пересказы);
- 4) развитие мышления (знания об окружающем мире — время года, время суток; аналитико-синтетическая деятельность, способность к сравнению, обобщению, классификации);
- 5) развитие внимания (устойчивость, переключаемость);
- 6) развитие игровой деятельности;
- 7) развитие изобразительной деятельности (рисование, лепка и конструирования (постройки и др.);
- 8) развитие навыков самообслуживания (гигиенические навыки, аккуратность, одевание/раздевание, прием пищи и др.);
- 9) становление эмоционально-волевой сферы (устойчивость чувств и действий, ответственность, критичность к своему поведению, саморегуляция поведения);
- 10) коммуникативное развитие (контактность и адекватность поведения в общении с окружающими: интерес ребенка к взрослому, способность привлечь внимание взрослого, реакция на отношение взрослого);
- 11) развитие самосознания (знания о себе — имя, фамилия, адрес; самооценка, саморегуляция поведения);
- 12) развитие школьных навыков (счет, чтение, письмо и др.).

Для исследования уровня психического развития ребенка используются психологические тесты (шкала Бейли, денверовский тест и многие другие). Уровень интеллекта по системе IQ определяется у детей старше 3 лет.

В МКБ-10 ЗПР рассматриваются в разделе F80-F89 «Расстройства психологического развития», при этом используются следующие основные рубрики:

1. F80. Специфические расстройства развития речи и языка (F80.0. Специфическое расстройство артикуляции; F80.1. Расстройство экспрессивной речи; F80.2. Расстройство рецептивной речи).

2. F81. Специфические расстройства развития учебных навыков (F81.0. Специфическое расстройство чтения (дислексия); F81.1. Специфическое расстройство спеллингования (дисграфия); F81.2. Специфическое расстройство арифметических навыков (дискалькулия); F81.3. Смешанное расстройство учебных навыков; F81.8. Другие расстройства учебных навыков).

4. F82. Специфические расстройства развития моторных функций (диспраксия).

5. F83. Смешанные специфические расстройства психического развития.

ЗПР часто сопутствуют состояния, отраженные в разделе «F90-F98» МКБ-10 «Эмоциональные расстройства и рас-

стройства поведения, начинающиеся в детском и подростковом возрасте» (F90. Гиперкинетические расстройства: F90.0. Нарушение активности и внимания; 90.1. Гиперкинетическое расстройство поведения; F91. Расстройства поведения; F93.1. Фобическое тревожное расстройство; F95. Тики; F98.0. Энурез неорганической природы; F98.1. Энкопрез неорганической природы; F98.5. Заикание и др.).

В основе лечения ЗПР лежит мультидисциплинарный подход с активным участием неврологов, педиатров, психологов, психиатров, логопедов, педагогов-дефектологов (в т. ч. монессори-педагогов). Коррекция должна проводиться длительно. Основным направлением помощи детям с ЗПР является разносторонняя психолого-педагогическая коррекция, направленная на улучшение когнитивного развития и эмоционально-коммуникативной сферы. В случае ее недостаточной эффективности применяется медикаментозная терапия. При этом препаратами выбора становятся средства с ноотропным действием (от греч. *noos* — мышление, разум, интеллект; *troros* — поворот, направление). По определению ВОЗ, ноотропные препараты — это средства, оказывающие прямое активирующее действие на ЦНС, улучшающие память и умственную деятельность, а также повышающие устойчивость мозга к гипоксии и токсическим воздействиям. Их общее свойство — действие на высшие интегративные и когнитивные функции головного мозга — память, восприятие, внимание, мышление, речь, эмоционально-волевые функции. При использовании вазопротекторов ноотропный эффект развивается вторично, вследствие позитивного влияния на мозговой кровоток.

В настоящее время при ЗПР используются следующие нейротропные средства:

- 1) производные пирролидона: пирацетам и др.;
- 2) производные пиридоксина: Биотредин, Энцефабол;
- 3) производные и аналоги гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК): Аминалон, Пикамилон, Фенибут, Пантогам;
- 4) препараты, усиливающие холинергические процессы: Глиатилин, Цераксон, Энцефабол, Церебролизин;
- 5) глутаматергические препараты: Глицин, Акатинол, Мемантин;
- 6) нейропептиды и их аналоги: Церебролизин, Актовегин, Кортексин, Церебрамин, Семакс;
- 7) цереброваскулярные средства (винпоцетин, циннаризин, Инстенон, Гинкго Билоба, Вазобрал и др.);
- 8) гомеопатические средства (Церебрум композитум Н и др.);
- 9) витаминоподобные средства (Идебенон, Магне В6 и др.);
- 10) антигипоксанты и антиоксиданты (Мексидол, Цитофлавин, Энцефабол);
- 11) общетонизирующие средства (Когитум, Элькар, Лецитин и др.);
- 12) витамины группы В (Нейромультивит и др.).

Выбор лекарственного средства проводится с учетом индивидуальных особенностей ребенка и коморбидных состояний. При этом ведущим является возбудимость нервной системы. При повышенной возбудимости ЦНС предпочтение отдается препаратам без возбуждающего эффекта (Пантогам, Пикамилон, Глицин, Фенибут, Кортексин, Церебрум композитум, Мексидол, Энцефабол, Фезам) или сочетание ноотропа с седативным средством (Нервохель, Валерианахель, Лецитин, Магне В6 и др.). В случаях, когда электроэнцефалография не выявляет у пациента эпилептиформной активности, выбирается препарат из группы ноотропов. Следует отметить, что в отсутствии ясности патогенеза когнитивных нарушений этот выбор часто носит случайный характер из числа много-

численных препаратов, в большом числе случаев не прошедших соответствующего тестирования на эффективность. В любых случаях рекомендуется монотерапия, назначаемая в одном-двух приемах в день.

При задержках психомоторного развития у детей до года, синдрома гиперактивности с дефицитом внимания, а также ЗПР с преимущественно речевыми расстройствами у дошкольников более 15 лет в России эффективно используется Энцефабол. В контролируемых клинических исследованиях показана эффективность ноотропа пиритинола (Энцефабол).

Место Энцефабола среди современных ноотропных средств не совсем обычно. Согласно формальным критериям классификации ноотропов, Энцефабол относится к препаратам смешанного типа (нейропротекторам) и включен в подгруппу антиоксидантов. Действительно, антиоксидантный механизм является одним из ведущих (но далеко не единственным) в спектре его фармакологической активности. Однако если исходить из клинико-фармакологических эффектов Энцефабола, в том числе его влияния на интеллектуально-мнестические функции, то данный препарат приближается к истинным ноотропам (рацетамовым производным и холинергическим средствам). Такое своеобразное действие Энцефабола определяет присущие только этому препарату фармакологические особенности и показания к клиническому применению.

Пиритинол (Энцефабол) представляет собой удвоенную молекулу пиридоксина. Активное действующее вещество Энцефабола — пиритинол. По химической структуре он близок к пиридоксину (витамину В₆), являясь по сути его удвоенной молекулой, но обладает несколько отличными от пиридоксина фармакологическими эффектами.

Пиридоксин (витамин В₆) является прекурсором глутамата и ГАМК — главных нейротрансмиттеров в ЦНС, с чем, возможно, связаны его ноотропные свойства. Пиритинол активирует метаболизм мозга, холинергическую передачу, способствует стабилизации мембраны нервных клеток, предотвращает образование свободных радикалов, с чем, очевидно, связаны его нейропротекторные свойства.

В экспериментах он улучшает межполушарное проведение нервных импульсов, корректирует пренатальные и перинатальные нарушения развития мозга у мышей с гиперактивностью, нарушением обучения и координации. В контролируемых исследованиях выявлены возможности фармакотерапии Энцефаболом пациентов с задержкой общего и речевого развития, дисфазией, дислексией, дисграфией и дезартикуляцией и трудностями обучения. В исследовании когнитивных электрических потенциалов мозга показано, что улучшение при лечении пиритинолом обусловлено увеличением скорости и объема перерабатываемой информации.

Важнейшая сторона действия пиритинола заключается в его влиянии на энергетический метаболизм клетки. Под воздействием пиритинола, прекрасно проникающего через гематоэнцефалический барьер, происходит усиление транспорта глюкозы и натрия в нейронах, а также замедление обмена фосфатов между нервной тканью и кровью [12], осуществляется накопление фосфатов — важнейшего субстрата энергетического обеспечения — в нейронах. Для того чтобы оценить значение такого сочетания механизмов действия с точки зрения клинической практики, следует помнить, что детерминантным патологическим процессом при ишемии мозга является не недостаток кислорода (играющий только причинную роль), а порождаемый им энергетический дефицит Энцефабола в структурно-функциональном плане значи-

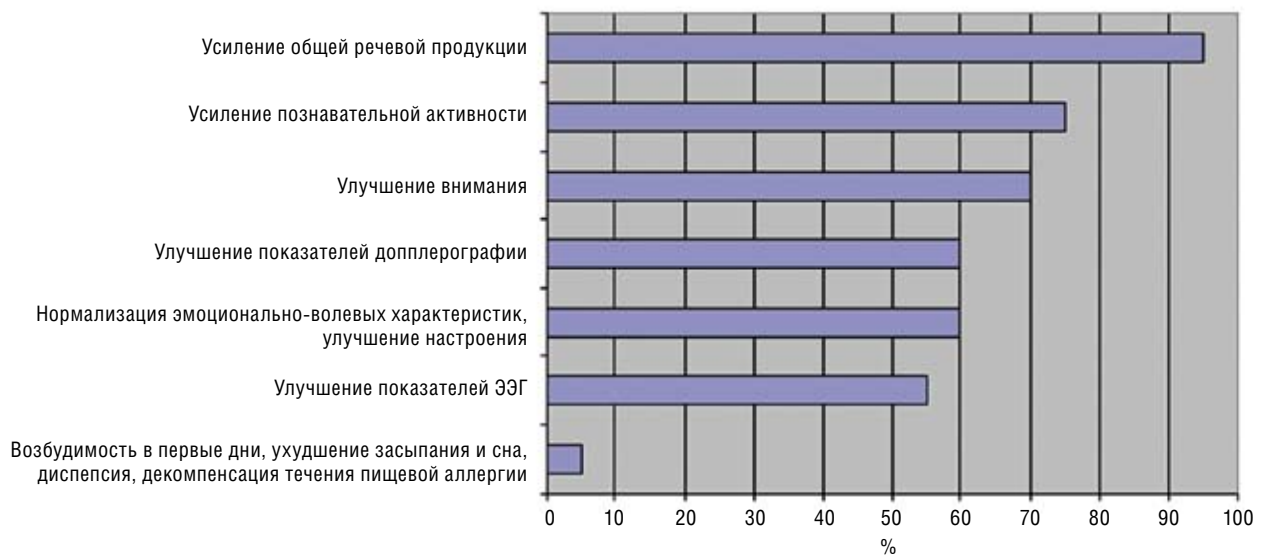


Рис. Наиболее отчетливые клинические эффекты Энцефабола в группе детей с задержкой речевого развития (первичная и вторичная ЗПР), $n = 500$, возраст 1–3 года. Курс Энцефабола 8 недель по 1–2 ч. л. в сутки в первую половину дня

тельно разнообразнее, чем только влияние на энергообеспечение нейронов.

Данный препарат принимает непосредственное участие в белоксинтетических процессах в нервных клетках, в частности в процессах биосинтеза информационной РНК. Возможно, данный механизм играет важную роль в реализации мнемотропных эффектов Энцефабола, его влиянии на различные виды памяти, а также в улучшении пластических процессов в ЦНС.

Важно отметить, что упомянутые эффекты Энцефабола реализуются в первую очередь в лимбико-ретикулярном комплексе. Очевидно, что Энцефабол, активируя ретикулярную формацию, существенно повышает функциональную активность головного мозга, является достаточно мощным нейродинамиком.

Необходимо подчеркнуть и наличие сосудистого компонента в действии Энцефабола. До настоящего времени остается дискуссионным вопрос, в какой мере его вазотропные свойства являются первичными (непосредственное влияние на метаболические процессы в стенке мозговых сосудов), а в какой — вторичными, в результате нормализующего воздействия на нейроны сосудодвигательных центров головного мозга. Тем не менее, под влиянием Энцефабола отмечается нормализация кровотока в ишемизированных регионах ЦНС, улучшение микроциркуляции и реологических свойств крови — повышение эластичности эритроцитов и уменьшение вязкости крови (за счет повышения содержания АТФ в мембране эритроцитов).

В официальной аннотации к Энцефаболу нет противопоказаний к его применению при эпилепсии, а анализ литературы не выявил публикаций о проконвульсивном его действии в базе данных highwire.stanford.edu (всего 162 публикации с 1970 по 2010 гг.). Возможно применение этого препарата в качестве дополнительной к противоэпилептической терапии для коррекции когнитивного дефицита. Было показано, что пиритинол активирует глутаматдекарбоксилазу, тем самым увеличивая продукцию тормозного нейротрансмиттера ГАМК, соответственно этому показано антиконвульсивное действие пиритинола при экспериментальной эпилепсии. Минимальный потенциал межлекарственного

взаимодействия у Энцефабола предоставляет возможность его широкого применения в рамках комплексной терапии эпилепсии.

На основе собственного многолетнего опыта применения Энцефабола нами был проведен анализ наиболее частых клинических эффектов Энцефабола при лечении ЗПР (рис.).

Важнейшей клинической характеристикой Энцефабола является его безопасность, что особенно актуально, учитывая специфику популяции — основных потребителей данного препарата — педиатрической, где проблемы безопасности не уступают по своей значимости оценке эффективности. Побочные реакции при приеме Энцефабола возникают редко и, как правило, связаны с его общестимулирующим действием (бессонница, повышенная возбудимость, легкие формы головокружения) или в крайне редких случаях — с индивидуальной непереносимостью (аллергические реакции, диспептические проявления). Все вышеописанные симптомы практически всегда носят преходящий характер и не всегда требуют отмены препарата.

На фармацевтическом рынке России препарат Энцефабол представлен в виде суспензии для перорального применения по 200 мл во флаконе и таблеток, покрытых оболочкой по 100 мг.

Дозировка Энцефабола обычно составляет, в зависимости от стадии патологического процесса и индивидуальной реакции:

- для взрослых — по 1–2 таблетки или 1–2 чайных ложки суспензии 3 раза в день (300–600 мг);
- для новорожденных — с 3-го дня жизни по 1 мл суспензии в день утром в течение месяца;
- со 2-го месяца жизни следует увеличивать дозу на 1 мл каждую неделю до 5 мл (1 чайная ложка) в день;
- для детей от 1 года до 7 лет — по 1/2–1 чайной ложке суспензии 1–3 раза в день;
- для детей старше 7 лет — по 1/2–1 чайной ложке суспензии 1–3 раза в день или 1–2 таблетки 1–3 раза в день.

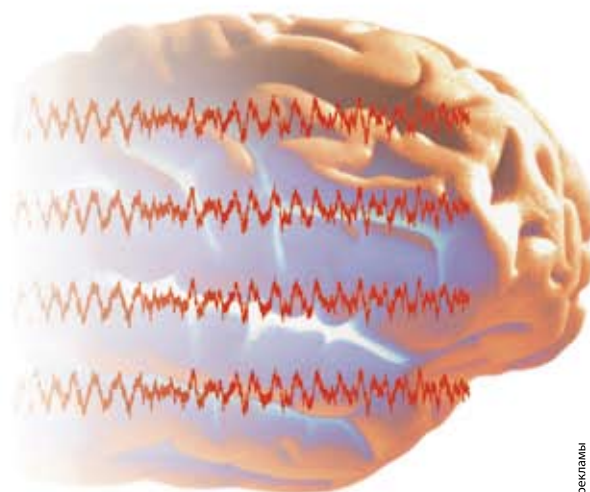
Хотя первые результаты клинического действия Энцефабола могут проявляться уже через 2–4 недели приема препарата, оптимальные результаты, как правило, достигаются при длительности курса в 6–12 недель. ■

Литература

1. Амасьянц Р. А., Амасьянц Э. А. Клиника интеллектуальных нарушений. Учебник. М.: Педагогическое общество России, 2009. 320 с.
2. Актуальные проблемы диагностики задержки психического развития детей / Под ред. К. С. Лебединской. М., 1982.
3. Баженова О. В. Диагностика психического развития детей первого года жизни. М., 1987.
4. Брунер Дж., Олвер Р., Гринфильд П. Исследования развития познавательной деятельности. М., 1971.
5. Бурчинский С. Г. Современные ноотропные средства // Журнал практического врача. 1996, № 5, с. 42–45.
6. Бурчинский С. Г. Старіння мозку та вікова патологія: від фармакології — до фармакотерапії // Вісник фармакології і фармації. 2002, № 1, с. 12–17.
7. Воронина Т. А., Середенін С. Б. Ноотропные препараты, достижения и перспективы // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1998, № 4, с. 3–9.
8. Воронина Т. А. Роль синаптической передачи в процессах памяти, нейродегенерации и механизме действия и нейротропных препаратов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003, № 2, с. 10–14.
9. Дольсе А. Обзор экспериментальных исследований по Энцефаболу (пиритинолу). В кн.: Энцефабол: аспекты клинического применения. М., 2001, с. 43–48.
10. Заваденко Н. Н. Ноотропные препараты в практике педиатра и детского невролога. М., 2003, 23 с.
11. Зозуля Т. В., Грачева Т. В. Динамика и прогноз заболеваемости психическими расстройствами лиц старшего возраста // Журнал невропатологии и психиатрии. 2001, т. 101, № 3, с. 37–41.
12. Ковалев Г. В. Ноотропные средства. Волгоград, Нижне-Волжское кн. изд., 1990, 368 с.
13. Крыжановский Г. Н. Дизрегуляторная патология // Дизрегуляторная патология. 2002, с. 18–78.
14. Лебедева Н. В. Энцефабол и его аналоги в лечении неврологических заболеваний. В кн.: Энцефабол: аспекты клинического применения. М., 2001, с. 27–31.
15. Лебедева Н. В., Кистенев В. А., Козлова Е. Н. и др. Энцефабол в комплексном лечении больных с цереброваскулярными заболеваниями. В кн.: Энцефабол: аспекты клинического применения. М., 2001, с. 14–18.
16. Лебединский В. В. Нарушения психического развития у детей. М., 1985.
17. Лебединский В. В. Нарушения психического развития в детском возрасте: Учеб. пособие для студ. психол. фак. высш. учеб. заведений. М.: Издательский центр «Академия», 2003. 144 с.
18. Маркова Е. Д., Инсаров Н. Г., Гурская Н. З. и др. Роль Энцефабола в лечении экстрапирамидных и мозжечковых синдромов наследственной этиологии. В кн.: Энцефабол: аспекты клинического применения. М., 2001, с. 23–26.
19. Маслова О. И. Тактика реабилитации детей с задержками нервно-психического развития. Русский медицинский журнал. 2000, т. 8, № 18, с. 746–748.
20. Маслова О. И., Студеникин В. М., Балканская С. В. и др. Когнитивная неврология // Российский педиатрический журнал. 2000, № 5, с. 40–41.
21. Мнухин С. С. О временных задержках, замедленном темпе умственного развития и психическом инфантилизме у детей. Л., 1968.
22. Ноткина Н. А. и соавт. Оценка физического и нервно-психического развития детей раннего и дошкольного возраста. СПб: Детство-Пресс, 2008. 32 с.
23. Петелин Л. С., Шток В. Н., Пигаров В. А. Энцефабол в неврологической клинике // Энцефабол: аспекты клинического применения. М., 2001, с. 7–11.
24. Пищенникова М. Г. Стресс: регуляторные системы и устойчивость к стрессорным повреждениям // Дизрегуляторная патология. 2002, с. 307–328.
25. Старение мозга / Под ред. В. В. Фролькиса. Л., Наука, 1991, 277 с.
26. Amaducci L., Angst J., Bech O. et al. Consensus conference on the methodology of clinical trial of «Nootropics» // Pharmacopsychiatry. 1990, v. 23, p. 171–175.
27. Almquist & Wiksell. Scientific studies in mild mental retardation: Epidemiology; a. prevention: Proc. of the 2 nd Europ. symp. on scientific studies in Mental Retardation, U Sweden, June 24–26, 1999. — 240 p.
28. Bartus R., Deen O., Beer T. Cholinergic hypotheses of memory dysfunction // Science. 1982, v. 217, p. 408–417.

пиритинол

ЭНЦЕФАБОЛ®

Новая жизнь сосудов и клеток
головного мозгаЭнцефабол®
таблетки покрытые оболочкойРегистрационное удостоверение
П № 013412/02 от 29.12.2006Энцефабол®
суспензия для приема внутрьРегистрационное удостоверение
П № 013412/01 от 22.01.2008

На правах рекламы

NYCOMED

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»
119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1
Тел.: (495) 933 55 11
Факс: (495) 502 16 25

Информация для специалистов здравоохранения



Перинатальная патология мозга и ее неврологические последствия: СДВГ и эпилепсия

Е. А. Морозова, кандидат медицинских наук, доцент
КГМУ, Казань

Ключевые слова: неонатальные судороги, гопантеновая кислота, Пантокальцин, фенobarбитал, Конвулекс.

Синдром гиперактивности с дефицитом внимания (СДВГ) — самая распространенная причина нарушений поведения и трудностей обучения в дошкольном и школьном возрасте. Формирование концепции СДВГ имеет тесную связь с развитием представлений о минимальных мозговых дисфункциях и рассматривается как последствия перинатальной патологии мозга.

В научном центре для детей с СДВГ города Казани было обследовано 202 ребенка в возрасте от 6 до 14 лет, с основными жалобами родителей и учителей на гиперактивность, импульсивность и невнимательность. Многим из обратившихся пациентов диагноз СДВГ был выставлен психиатром, педиатром или неврологом без необходимого для постановки данного диагноза тестирования. Диагностика синдрома проводилась в нашем исследовании в соответствии с критериями МКБ-10 и DSM-IV. Имеющиеся в классификациях признаки были основными критериями

включения больных в исследование. Критериями исключения из исследования были: соматическая патология, психические заболевания и снижение интеллекта. Всем пациентам проводились: классическое неврологическое обследование, тестирование по корректурным пробам Бурдона, таблицам Шульте, такие дополнительные методы исследования, как электроэнцефалография (ЭЭГ), в части случаев ЭЭГ-мониторинг, ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов головного мозга, рентгеновская краниография и спондилография шейного отдела позвоночника в случае обнаружения анамнестических данных или клинических симптомов цервикальной патологии. Все исследования детям проводились с информированного согласия родителей.

Диагноз СДВГ был выставлен 32% (65 пациентов) обследованных. «Масками» СДВГ оказались астеноневротический синдром (47%), гиперактивные нарушения поведения у детей с интеллектуальной недостаточностью (16%), заболевания психики (15%), особенности воспитания (4%), тугухость (2%), хронический моторный тик (2%). Неудивительно, что среди обратившихся детей с диагнозом СДВГ

9% (19 пациентов) были здоровыми. Цифры гипердиагностики приблизительно одинаковые по данным разных научно-исследовательских центров.

В 92% случаев (60 детей) был значительно отягощен акушерский анамнез. К патологии беременности мы относили два и более факторов: неблагоприятное течение предыдущей беременности, включающее мертворождения, повторные выкидыши, преждевременные роды выявлены у 40 матерей (62%); угроза прерывания беременности, повлекшая необходимость медикаментозного сохранения у 57 матерей (88%), токсикоз на протяжении всей беременности у 14 женщин (22%), перенесенные будущей матерью ОРВИ отметили 12 матерей (18%), стрессы — 14 пациенток (22%), анемия, требующая лечения, была обнаружена в 12 случаях (18%), хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) выявлена у 7 матерей детей с СДВГ (11%).

Показатели интранатальных повреждений оказались не менее значимыми. Самостоятельные роды отмечены в 75% случаев (49 женщин), в то время как кесарево сечение было проведено у 16 рожениц (25%), причем у 6 из них (38%) — по экстренным показаниям, в процессе ослож-

нившегося течения родового акта. В асфиксии родились 13 (20%) детей. У 35 пациентов (54%) неврологическая симптоматика была выявлена в роддоме. В связи с этим 10 (15%) новорожденных были переведены в отделение патологии новорожденных (ОПН), а еще 5 (8%) требовали экстренных реанимационных мероприятий. У всех пациентов, проходивших этап выхаживания, верифицирована церебральная ишемия II–III степени. Почти все дети до одного года наблюдались у невролога. 34% (22 ребенка) посещали невролога в связи с так называемым синдромом гиперактивности: частый плач, беспокойный ночной сон, срыгивания, не связанные непосредственно с кормлением, многократно повторяющиеся в течение дня, гиперэкстензия головы при этой симптоматике также волновала родителей и описывалась неврологом. У 4 (6%) детей с СДВГ отмечены аффективно-респираторные пароксизмы, 43 пациента (66%) проходили 2–3 курса лечения у невролога в связи с пирамидной недостаточностью, когда опора на цыпочки была стойкой и ограничивала ребенка в двигательном развитии. 17 (26%) матерей обращались к неврологу по поводу кривошеи, ограничивающей поворот головки ребенка. С задержкой в двигательном развитии получали лечение 38 младенцев (59%). Особенное внимание привлекли указания мам на задержку темпов речевого развития у 16 (25%) детей, отмеченную неврологами в медицинских картах и послужившую поводом к лечению.

При детальном осмотре пациентов с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью мы обратили внимание на отсутствие выраженной неврологической симптоматики. Неврологический осмотр выявил многие особенности, объединяющие наших пациентов. Неожиданно высоким оказался процент и степень выраженности диффузной мышечной гипотонии — 35 детей (54%). У 34% (22 ребенка) пациентов мамы отмечали моторную неловкость, именно в этих случаях нами были обнаружены негрубые координаторные нарушения. Пока исследование не закончено, мы не готовы делать категоричные выводы о причинах тех или других нарушений, которые в дальнейшем, несомненно, потребуют трактовки. Одно из предположений состоит в том, что нейроны мозжечка наиболее чувствительны к гипок-

сии, поэтому негрубая церебральная симптоматика часто встречается как последствие ишемических нарушений. Описанный в нашей клинике синдром периферической цервикальной недостаточности был выявлен у 22% пациентов (14 детей). Мы ожидали большего процента заинтересованности цервикальной области, но эта цифра полностью совпала с 22% (14 детей) болезненности при пальпации остистых отростков шейных позвонков, что предполагает развитие раннего дегенеративного процесса в шейном отделе позвоночника. Именно у этой группы пациентов спондилография выявила нестабильность шейного отдела позвоночника. Нарушение осанки как одну из самых тревожных проблем школьного возраста мы обнаружили у 26 детей (40%) и расценили этот симптом коррелирующим с выраженностью диффузной мышечной гипотонии, которая в равной степени была отчетливой и в мышцах спины.

Всеми свойствами для лечения вышеперечисленных симптомов обладает гопантевая кислота (Пантокальцин). Пантокальцин, являясь естественным метаболитом ГАМК в нервной ткани, оказывает выраженное влияние на функциональную активность ЦНС. Пантокальцин улучшает биоэнергетические процессы и кровоснабжение головного мозга, повышает его устойчивость к гипоксии, обладает мембраностабилизирующим и церебропротекторным свойствами, что в сочетании с отсутствием выраженных побочных эффектов позволяет широко применять его при лечении неврологических и психических заболеваний. Для оценки эффективности гопантевой кислоты (Пантокальцина) мы разделили 65 наших пациентов с СДВГ на две группы: 35 человек составили основную группу и 30 — группу контроля. Обе группы пациентов получали стандартную терапию преимущественно сосудистыми препаратами в сочетании с физиотерапией. Пациентам основной группы дополнительно к стандартной терапии назначали Пантокальцин в дозе 0,125 г 2 раза в день в первой половине дня в течение 30 дней. Дети с СДВГ в контрольной группе получали только стандартную терапию. Лечение в обеих группах проводилось тремя курсами по 30 дней, с перерывом между курсами три месяца. Результаты лечения оценивались через две недели после первого курса в обеих группах. Сравнительная характеристика

пациентов двух групп показала, что в основной группе пациентов уже через две недели от начала терапии родители отмечали нормализацию сна, снижение гиперактивности, улучшение речевого развития, уменьшение эмоциональной лабильности, повышение концентрации внимания. Анкетирование родителей и учителей подтвердило повышение познавательного процесса и памяти у детей основной группы. Повторная оценка результатов проводилась после трех курсов лечения. Полученные данные сравнения основной и контрольной групп выявили, что улучшение в неврологическом статусе у детей основной группы было более выраженным и сопровождалось активацией психических функций. Кроме того, первые симптомы улучшения у пациентов, получавших, кроме стандартной терапии, Пантокальцин, появлялись раньше и отличались большей стабильностью.

Наше исследование показало, что наличие при синдроме дефицита внимания перинатальной патологии требует проведения каузальной терапии, в том числе направленной на восстановление церебральной гемодинамики. Обнаружение доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД) при ЭЭГ-мониторинге нуждается в дальнейшем изучении и включении этого метода исследования в алгоритм ведения пациента с СДВГ. Раннее обнаружение неврологических нарушений, в том числе и с использованием дополнительных методов исследования, позволит избежать формирования СДВГ и многих коморбидных состояний.

Другое последствие перинатальной патологии мозга — это эпилепсия. Эпилепсия — одно из наиболее значимых в медицинском, психологическом и социальном плане неврологических заболеваний. По определению Всемирной противосудорожной лиги, эпилепсия — заболевание мозга, характеризующееся постоянной предрасположенностью к генерации приступов с их нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями.

Неонатальные судороги (НС) являются одним из основных неврологических синдромов детей первых четырех недель жизни. Пожалуй, на сегодняшний день — это одна из наиболее дискуссионных и малоизученных проблем неврологии. Мы отдаем предпочтение точке зрения большин-

ства неврологов, которые считают НС первым достоверным признаком тяжелого поражения мозга новорожденного, за исключением идиопатических судорог, встречающихся значительно реже. Частота НС колеблется в разных странах от 0,7% до 14%. Заболеваемость выше у недоношенных младенцев, от 57,5 до 132 на 1000 живорожденных (вес при рождении < 1500 г). Большой разброс в статистике чаще всего указывает на ее несовершенство по многим объективным причинам. Минимальный процент НС наиболее типичен для малоразвитых стран, где НС часто оказываются не замеченными и неонатологами, и родителями новорожденных, а методы диагностики не совершенны [4]. Немногим клиницистам известно, что для новорожденных более типичны скрытые судороги, их также называют электрографическими приступами. Большинство электрических припадков не сопровождаются клиническими коррелянтами. В то же время не все клинические припадки коррелируют с изменениями ЭЭГ даже в иктальном периоде. НС отличаются по клиническому описанию от приступов у взрослых, и приступы у недоношенных детей отличаются от приступов у детей, рожденных в срок.

В данное исследование были включены дети, перенесшие НС. Исключение составляли новорожденные с идиопатическими НС. Тщательная оценка акушерского и раннего постнатального анамнеза сочеталась с неврологическим осмотром ребенка. Всего исследованию подверглись 85 детей в возрасте от одного месяца до 17 лет. Пациентов в возрасте от одного месяца до одного года было 33 (1-я группа), от одного года до пяти лет — 40 (2-я группа) и от пяти лет до 17 лет — 12 (3-я группа).

В 1-й возрастной группе у 76% пациентов в первые дни жизни кроме НС была верифицирована церебральная ишемия II–III степени, причем у 24% новорожденных она сочеталась с внутрижелудочковыми кровоизлияниями и у 18% — с синдромом угнетения ЦНС. О неврологических последствиях перинатальной патологии мозга принято говорить к возрасту 12–18 месяцев. У 52% пациентов с НС к первому году жизни установлен диагноз эпилепсии, у 71% — сформировался стойкий неврологический дефицит. У всех младенцев, по результатам УЗДГ, нарушения кровотока сочетались с признаками перенесенной гипоксии. Неоспоримым общепринятым алгоритмом обследо-

вания новорожденных с НС в мире является нейровизуализация (МРТ и КТ). Ни одному новорожденному из обследованных нами детей первой группы нейровизуализация на первом месяце жизни проведена не была. У 29% обследованных детей с повторяющимися эпилептическими приступами, по данным МРТ и рентгеновской КТ, выявлены грубые изменения — к возрасту одного года превалировала картина внутренней желудочковой гидроцефалии и кистозно-атрофические изменения полушарий головного мозга. Нейросонография (НСГ) как наиболее доступный метод диагностики была проведена не всем пациентам с НС (60%). У 9 обследованных детей преобладали перивентрикулярные кисты, у четырех — внутрижелудочковые кровоизлияния, еще у пяти — признаки внутрижелудочковой гидроцефалии. Данные офтальмоскопии, проведенной 65% пациентам, показали у 30% частичную атрофию зрительных нервов, у 70% — явления ангиопатии сетчатки разной степени выраженности.

При анализе анамнеза 2-й возрастной группы пациентов (1–5 лет) больших статистических различий в симптоматике первых дней жизни мы не отметили. В дальнейшем у 60% детей сформировался детский церебральный паралич, у 22% пациентов он сочетался с симптоматической фокальной эпилепсией и у 18% — с симптоматическим синдромом Веста. То есть к пяти годам более трети (40%) детей, перенесших НС, страдали эпилепсией. По данным МРТ, проведенной 13 детям из 40, у 13% обнаружена смешанная желудочковая гидроцефалия, у 10% — кистозно-атрофические изменения, у 7% отмечалась аномалия развития головного мозга, в частности, гипоплазия мозолистого тела. По результатам УЗДГ у 30% пациентов преобладала асимметрия кровотока по позвоночным артериям более 25%, причем у 20% из них она сочеталась с выраженной венозной дистонией, у 7% пациентов описаны признаки перенесенной гипоксии.

У всех 12 пациентов 3-й группы (5–17 лет) в периоде новорожденности отмечалась церебральная ишемия II–III степени. 100% показатель ишемических нарушений в этой группе, на наш взгляд, не имеет объективных причин, но еще раз позволяет отметить высокую частоту гипоксии-ишемии у новорожденных с НС. Степень ишемии преобладала у глубоковод-

ношенных детей, также как и частота неврологических последствий. Данные неврологического осмотра и инструментальных методов исследования не отличались от двух предыдущих групп, что позволило нам сделать вывод о формировании неврологических исходов к возрасту 12–18 месяцев у детей с НС. Значимым отличием 3-й возрастной группы от первых двух мы считаем частоту головных болей (73%) и когнитивных нарушений в виде снижения памяти, восприятия, концентрации внимания у 62% пациентов, прошедших тестирование у психолога. Именно в этой группе пациентов можно достоверно судить об отдаленных последствиях НС. И наиболее частыми из поздних осложнений оказались цефалгии, по сути, перинатально обусловленные и синдром дефицита внимания.

Диагноз эпилепсии сегодня требует обязательного проведения ЭЭГ-мониторинга, то есть продолженной записи ЭЭГ. К сожалению, мы обнаружили, что даже рутинная ЭЭГ не проводится всем пациентам с НС ни в первые дни жизни, ни в течение первого ее года. Поводом для проведения этого исследования послужили только начавшиеся приступы, которые требовали дифференциации с эпилептическими. Непрерывная ЭЭГ рекомендована для детей с перинатальной патологией ЦНС и НС, чтобы не пропустить судороги в случае их визуального отсутствия, определить частоту и продолжительность приступов. К сожалению, доступ к ЭЭГ-мониторингу очень ограничен в большинстве клиник, и интерпретация во многом зависит от специалиста, проводящего ЭЭГ, требуя значительного опыта. Обнаружение интериктальных нарушений фоновой ЭЭГ полезно для определения прогноза как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных. Худший прогноз связан с паттерном «вспышка/угнетение» и персистированием стойких низкоамплитудных волн.

33 пациентам с НС в возрасте от трех месяцев до 17 лет в условиях стационара проведен видео-ЭЭГ-мониторинг. При мониторинговании бодрствования в фоновой записи в 60,6% случаев (20 человек) на ЭЭГ зарегистрированы органические изменения. У подавляющего большинства — 72,7% пациентов (24 человека) во время исследования зарегистрирована эпилептиформная активность. У 15,2% (5 человек), госпитализированных в отделение

детей грудного и раннего возраста с поражением центральной нервной системы и нарушением психики с диагнозом «симптоматический синдром Веста», отмечались электроэнцефалографические изменения, характерные для различных вариантов модифицированной гипсаритмии.

При симптоматической фокальной и мультифокальной эпилепсии регистрировались региональные и мультирегиональные эпилептиформные изменения в 51,5% (17 человек) случаев, в 3% случаев (1 человек) отмечались комплексы по морфологии, напоминающие доброкачественные эпилептиформные паттерны детства. У одного ребенка на ЭЭГ зарегистрировано угнетение корковой ритмики.

21 пациенту видео-ЭЭГ-мониторинг проводился после получения результатов рутинной ЭЭГ. При первичном проведении рутинной ЭЭГ эпилептиформные нарушения были выявлены у 23,8% детей с НС в анамнезе. Видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования и сна выявил эпилептиформную активность в 85,7% случаях, причем в 61,9% случаях эпилептиформная активность была выявлена впервые лишь при проведении ЭЭГ-мониторингового обследования, то есть метод рутинной ЭЭГ с применением стандартной методики регистрации биоэлектрической активности мозга не выявил эпилептиформных нарушений. Изолированно, только в состоянии сна, эпилептиформная активность выявлена в 28,6% случаев, что увеличивает значимость проведения ЭЭГ-мониторинговых исследований в данном физиологическом состоянии.

Терапия НС — один из наиболее дискуссионных вопросов на сегодняшний день. Главная цель в терапии НС — это купирование симптомов основного заболевания и поддержание оптимальных параметров дыхания, глюкозоэлектролитного состава крови и теплового режима. Наибольшие дебаты вызывает вопрос — лечить или не лечить НС? Длительные или плохо контролируемые НС ассоциируются с худшим результатом, чем редкие или легко контролируемые припадки, но тяжесть лежащих в их основе расстройств может вести к плохому контролю приступов и неблагоприятному исходу. Нет никаких клинических данных, которые показывают, что противосудорожное лечение изменяет неврологический исход при контроле лежащих в основе неврологиче-

ских нарушений. Многие из наиболее часто используемых схем антиэpileптических препаратов (АЭП) являются неэффективными в купировании всех приступов, клинических или электрических. Аномальная активность ЭЭГ сохраняется у значительной части новорожденных, которые показывают клинически позитивный ответ на АЭП.

Вероятно, необходимо пытаться контролировать частые или длительные приступы, особенно если нарушаются гомеостаз, вентиляция легких и показатели кровяного давления. Считается необходимым назначать АЭП при наличии трех приступов в час и больше или если один приступ продолжается 3 минуты и более. После клинического контроля приступов сохраняющиеся ЭЭГ-приступы редко лечат, поскольку они, как правило, краткие и фрагментарные — дальнейшее наращивание дозировок увеличивает риск побочных эффектов. Многие противосудорожные средства угнетают дыхание и нарушают функции миокарда. Длительность терапии также вызывает немалые дискуссии, но при контроле приступов в течение недели и нормальном неврологическом статусе обычно АЭП отменяют.

Препаратом первого выбора в неонатальной практике до сих пор остается фенobarбитал в дозе 20–40 мг/кг/сут в 2 приема. В то же время последние исследования показывают, что фенobarбитал купирует только клинический компонент судорог и не влияет на частоту и длительность «электрических приступов», то есть формируется феномен электроклинического разобщения. Научные исследования последних лет показывают хороший эффект вальпроатов в дозе 20 мг/кг/сут. В неотложных ситуациях наиболее эффективными считаются инъекционные формы АЭП. К рекомендуемым инъекционным АЭП относится Конвулекс. Научные исследования показали, что внутривенное введение Конвулекса не угнетает дыхание и сердечную деятельность, не обладает седативными свойствами, позволяет избежать интубации больного, быстро достигает терапевтической концентрации в плазме крови, его эффективность оказалась достоверно большей в сравнении с бензодиазепинами. Планируется провести оценку эффективности Конвулекса у пациентов с НС при контроле ЭЭГ-мониторинга. Дискуссионными остаются длительность назначения АЭП

при НС и тактика ведения пациента с НС в целом.

Выводы

1. Перинатальная патология мозга, прежде всего ишемия, в первые часы жизни ребенка является достоверным повреждающим агентом с формированием дальнейших неврологических нарушений.
2. СДВГ — частое следствие перинатальной, преимущественно ишемической, патологии мозга.
3. Присоединение Пантокальцина к стандартной терапии СДВГ дает улучшение неврологического статуса на более раннем этапе, сопровождается активацией психических функций и отличается большей стабильностью.
4. Коморбидные состояния СДВГ, развивающиеся к пубертатному возрасту, также объяснимы с позиций их перинатальной обусловленности.
5. Неонатальные судороги могут быть единственным симптомом поражения мозга в периоде новорожденности и часто приводят к формированию стойкого неврологического дефицита и эпилепсии.
6. Адекватная терапия в период новорожденности позволит избежать многих поздних неврологических осложнений. ■

Литература

1. Белоусова Т. В., Рязина Л. А. Перинатальные поражения центральной нервной системы у новорожденных. Методические рекомендации. СПб, 2010. 96 с.
2. Заваденко Н. Н. Факторы риска для формирования дефицита внимания и гиперактивности у детей // Мир психологии. 2000; № 1, с. 121–135.
3. Морозова Е. А., Ратнер Ф. Л. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: истоки, клиника, лечение. Казань, 2009. 82 с.
4. Мубаракишина А. Р. Асфиксия как фактор риска развития синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 2007; № 6, с. 67–72.
5. Петрухин А. С., Володин Н. Н. Классификация перинатальных повреждений ЦНС. М., 1999.
6. Aicardi J. Clinics in Developmental Medicine. Diseases of the Nervous System in Childhood. London: Vac Keith Press. 1998; p. 573–675.
7. Belmont L. Handbook of Minimal Brain Dysfunction: A critical View. New York: Eds. H. Rie, 2000. P. 55–74.
8. Micco Jamie A. et al. Anxiety and depressive disorders in offspring at high risk for anxiety: a meta-analysis // Journal of anxiety disorders. 2009; 23 (8): 1158–1164.

Кишечная микрофлора и здоровье

Роль кишечной микрофлоры для становления и поддержания здоровья человека в настоящее время ни у кого не вызывает сомнений. В связи с этим значение пробиотиков — препаратов на основе полезных бактерий, которые используют для поддержания баланса кишечной микрофлоры, — несколько лет обсуждается не только врачами разных специальностей, но и в СМИ. Международный круглый стол в Посольстве Королевства Дания «Микрофлора — забытый орган?» вызвал большой интерес среди профессиональной медицинской аудитории и среди журналистов, которые представляли как специализированные медицинские издания, так и журналы для родителей. Участниками мероприятия стали ведущие специалисты России: д.м.н., профессор, директор ЦНИИГ Л. Б. Лазебник, д.м.н., профессор, директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН Л. С. Намазова-Баранова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней РМАПО Росздрава Л. Н. Мазанкова и ведущие специалисты в области гастроэнтерологии, аллергологии, педиатрии из России, Дании, Финляндии, Турции, Норвегии, Швеции, Украины.

Вступительным словом присутствующих приветствовал Чрезвычайный и Полномочный Посол Королевства Дания в Российской Федерации Том Рисдаль Йенсен и подчеркнул важность сотрудничества Дании и России в вопросах экономики, медицины и науки.

Научную программу Международного круглого стола открыл глава научного центра «Здоровье и питание» (Финляндия), проф. Артур С. Оуханд, представив убедительные доказательства ключевой роли кишечной микрофлоры в поддержании здоровья детей и взрослых. По его словам, исследования, проведенные в Финляндии, показали, что пробиотики дают возможность поддерживать микрофлору в любом возрасте, особенно это важно в пожилом возрасте, когда идет сокращение количества бифидобактерий. Данную возрастную особенность необходимо учитывать в пробиотической терапии пожилых пациентов, подчеркнул



докладчик. Директор ЦНИИГ профессор Л. Б. Лазебник осветил достижения российской медицинской школы в исследованиях, доказывающих взаимосвязь кишечной микрофлоры с работой печени и развитием атеросклероза, а также отметил разработки российских врачей по использованию пробиотиков в гастроэнтерологии.

Особое внимание участники круглого стола уделили перспективам использования пробиотиков в педиатрии. В частности, зав. отделением для недоношенных детей НЦЗД РАМН, д.м.н. И. А. Беляева сообщила о результатах клинического исследования с применением комбинации *Streptococcus thermophilus* ТН-4 и *Bifidobacterium* ВВ-12 (пробиотик Бифиформ Бэби) в комплексной терапии недоношенных детей. В своем выступлении зав. кафедрой детских инфекционных болезней РМАПО Росздрава, проф. Л. Н. Мазанкова представила результаты клинического исследования эффективности и безопасности комбинации ТН-4 и ВВ-12 при вирусных диареях у детей. Тему продолжила д-р Метте Луиза Гирс, представляющая детское отделение госпиталя «Хольбек» (Дания). Она рассказала об опыте использования пробиотиков для профилактики инфекционных заболеваний у детей первого года жизни.

Еще один представитель датской педиатрической школы — д-р Йеспер Брок из госпиталя «Ригс» (Дания) доложил результаты рандомизированного

исследования по использованию пробиотиков для профилактики некротизирующего энтероколита, которое демонстрирует снижение риска смертности при этой патологии до 50%.

Однако несмотря на накопленные знания постоянно возникают вопросы о выборе пробиотика, продолжительности терапии, эффективности и профиле безопасности. Как неоднократно подчеркивали участники круглого стола, ответы на эти вопросы можно получить, только продолжая международные клинические исследования. «Эволюция научных представлений о пробиотиках шла по пути от одного штамма «для всего и для всех» до разработки специальных комбинаций для особых показаний. Сегодня совершенно очевидно, что свойство пробиотика связано с конкретным штаммом микроорганизмов, поэтому очень важно выбирать препараты на уровне штамма, а не вида», — подчеркнула научный директор компании «Христиан Хансен» (Дания) Биргит Миккельсен.

Подводя итоги обсуждению, все принимавшие участие в работе Международного круглого стола отмечали, что целесообразность применения пробиотиков на сегодняшний день является неоспоримым фактом. В разных странах уже накоплен достаточный опыт по их использованию, а обмен опытом на международном уровне позволяет приблизиться к оптимальному и обоснованному применению пробиотиков в клинической практике. ■

Современные тенденции применения азитромицина при остром стрептококковом тонзиллофарингите и остром среднем отите: короткие курсы, высокие дозы

И. В. Андреева*, кандидат медицинских наук, доцент

О. У. Стецюк*, кандидат медицинских наук

О. А. Егорова**

*НИИ антимикробной химиотерапии СГМА, **СГМА, Смоленск

Ключевые слова: инфекции дыхательных путей, Сумамед, Зитромакс, бета-гемолитический стрептококк группы А, антимикробная терапия, бета-лактамы, макролиды.

Инфекции дыхательных путей (ИДП) являются одними из наиболее распространенных заболеваний у взрослых и самыми частыми у детей. По данным ВОЗ, частота ИДП у детей младше 5 лет составляет, в среднем, от 4 до 9 эпизодов в год [1]. В целом, 60% всех обращений к педиатрам связаны с ИДП [2]. Поскольку значимая доля пациентов не обращаются за медицинской помощью, реальный уровень заболеваемости ИДП еще выше. Однако ИДП — это не только медицинская, но и значимая экономическая проблема. Экономический ущерб, причиняемый ИДП, является колоссальным — так, ежегодные экономические затраты на терапию ИДП (исключая грипп) приближаются к 40 млрд долларов США, при этом прямые медицинские затраты (посещение врача, вызовы неотложной помощи, стоимость назначенного лечения) составляют 17 млрд долларов, а непрямые (пропущенные дни учебы и рабочие дни) — 22,5 млрд долларов США [3]. В связи с этим все большее внимание врачей привлекает возможность быстрого излечения пациентов с ИДП с использованием антибактериальных препаратов (АБП), которые можно применять короткими курсами. Кроме того, за последнее десятилетие наметилась тенденция использования более высоких доз АБП при лечении инфекций не только в стационарах, но и в амбулаторной практике. Основанием для этого является необходимость достиже-

ния высоких концентраций препарата в очаге инфекции, эффективных не только против высокочувствительных штаммов, но и против штаммов, обладающих определенными механизмами устойчивости к АБП, а главное — стремление предотвратить селекцию резистентных штаммов, происходящую при терапии субоптимальными дозами антибиотиков. Однако использование высоких доз возможно только при назначении безопасных АБП, не имеющих серьезных дозозависимых нежелательных лекарственных реакций (гепатотоксичности, кардиотоксичности и т. д.).

Азитромицин — первый представитель группы полусинтетических 15-членных макролидных антибиотиков (азалидов) — применяется в клинической практике с 1991 г. и является одним из наиболее часто назначаемых препаратов во многих странах мира. В настоящее время азитромицин одобрен Администрацией США по продуктам питания и лекарственным средствам (Food and Drug Administration — FDA) для использования у взрослых и детей старше 6 месяцев для лечения инфекций, вызванных чувствительными к нему возбудителями, в том числе ИДП [4].

Рекомендованные в мире режимы применения азитромицина при ИДП (остром стрептококковом тонзиллофарингите, остром среднем отите, остром бактериальном синусите, внебольничной пневмонии) и у детей, и у взрослых основаны на результатах рандомизированных контролируемых сравнительных клинических исследований. Необходимо подчеркнуть, что все исследования, послужившие основой для определения оптималь-

ных режимов дозирования азитромицина, проводились с использованием оригинального препарата (Сумамед® в Европе и Зитромакс® в США), поэтому недопустимо переносить данные о его эффективности и безопасности на дешевые дженерики сомнительного качества, не имеющие доказательств биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности с оригинальным препаратом.

В данной публикации предпринята попытка обобщить имеющиеся на настоящий момент сведения, касающиеся возможностей использования коротких курсов азитромицина при остром стрептококковом тонзиллофарингите и остром среднем отите, а также выбора оптимального режима дозирования азитромицина при данных нозологических формах.

Острый тонзиллофарингит

Наиболее частыми этиологическими агентами острого тонзиллофарингита являются вирусы (риновирусы, доля которых в этиологической структуре составляет 20%, коронавирусы — более 5%, аденовирусы — около 5%, вирусы парагриппа и др.) и стрептококки, а именно бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) (*Streptococcus pyogenes*) — 15–30%, бета-гемолитические стрептококки групп С и G (5–10%), в редких случаях встречается смешанная аэробно-анаэробная флора, другие бактериальные патогены — *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Arcanobacterium haemolyticum* (ранее *Corynebacterium haemolyticum*), *Yersinia enterocolitica*, *Treponema pallidum*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* [5]. В 30% случаев этиологию

острого тонзиллофарингита установить не удается.

Известно, что БГСА — единственный распространенный возбудитель тонзиллофарингита, при выделении которого показана антимикробная терапия, причем целью назначения АБП является не только устранение симптомов тонзиллофарингита, а, прежде всего, эрадикация БГСА из ротоглотки и профилактика возникновения поздних иммуноопосредованных осложнений (острой ревматической лихорадки и острого гломерулонефрита) [6]. Учитывая универсальную чувствительность БГСА к бета-лактамам, препаратами выбора в терапии БГСА-тонзиллофарингита являются пенициллины, при наличии в анамнезе аллергических реакций на бета-лактамы — макролиды и линкозамиды [7]. Следует отметить, что по данным исследования ПеГАС-I в 2001–2003 гг. устойчивость БГСА к макролидам в России (в отличие от многих стран Европы Азии и США) составляет не более 8%, т. е. макролиды сохраняют свою активность [9].

В последние годы появился целый ряд сообщений о случаях неэффективности пенициллина для эрадикации *S. pyogenes* со слизистой миндалин и задней стенки глотки, частота которых может достигать 30–40% [10–12]. В 2001 г. были опубликованы объединенные данные двух рандомизированных простых слепых многоцентровых исследований эффективности применения пенициллина (феноксиметилпенициллина или бензилпенициллина) в рекомендуемых дозах при лечении БГСА-тонзиллофарингита у детей [10]. Оказалось, что, несмотря на 100% чувствительность пиогенного стрептококка к пенициллину, микробиологическая неэффективность (отсутствие эрадикации БГСА из носоглотки на 10–14 или 29–31 день) отмечалась у 35% пациентов, получавших феноксиметилпенициллин, и у 37% пациентов, получавших бензилпенициллин [10].

Среди наиболее часто упоминаемых причин неудачной эрадикации БГСА отмечают: 1) низкую комплаентность 10-дневных курсов пенициллина; 2) повторное заражение стрептококками от инфицированных членов семьи; 3) разрушение пенициллина ко-патогенами полости рта; 4) недостаточное проникновение антибиотика в ткань миндалин; 5) использование контаминированных зубных щеток, протезов; 6) передачу БГСА от домашних животных (кошек, собак); 7) явления толерантности стрептококков к пенициллину [12, 13].

Еще одной недавно установленной причиной неэффективности эрадикации

S. pyogenes является наличие у пиогенного стрептококка способности проникать в эпителиальные клетки слизистых оболочек. Однако далеко не все антибактериальные препараты способны эффективно воздействовать на внутриклеточно локализованных патогенов. В ходе исследования, выполненного E. L. Kaplan с соавт. на культуре эпителиальных клеток слизистой оболочки глотки человека (HEp-2), проводилось изучение жизнеспособности внутриклеточно локализованных БГСА после воздействия на них антибиотиков, рекомендованных для лечения БГСА-инфекций [14]. Результаты воздействия препаратов (пенициллин, эритромицин, азитромицин, цефалотин и клиндамицин) оценивались с применением трех методов: электронной микроскопии ультратонких срезов внутриклеточно локализованных БГСА, качественного подтверждения присутствия антибиотика в эпителиальных клетках и специальной оценки жизнеспособности внутриклеточно локализованных *S. pyogenes* после воздействия препаратов. Как оказалось, пиогенные стрептококки, локализованные внутри клеток, сохраняли жизнеспособность, несмотря на воздействие на эпителиальные клетки пенициллина. В то же время антибиотики группы макролидов (азитромицин и эритромицин) обладали бактерицидным эффектом в отношении данных микроорганизмов. Результаты электронной микроскопии подтвердили отсутствие внутриклеточной фрагментации БГСА (свидетельствующей об их гибели) после воздействия пенициллина. В отличие от этого после воздействия макролидов отмечалась явная фрагментация микроорганизмов. Цефалотин и клиндамицин превосходили пенициллин, но уступали эритромицину и азитромицину по эффективности разрушения внутриклеточно локализованных БГСА. Таким образом, полученные данные позволяют сделать заключение о том, что причиной неэффективности эрадикации *S. pyogenes* у ряда пациентов является внутриклеточное расположение БГСА и недостаточная способность пенициллина проникать в эпителиальные клетки [14].

В 2007 г. в РФ были изданы практические рекомендации «Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике» (под ред. А. А. Баранова и Л. С. Страчунского), рекомендованные учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы последиplomного профессионального образования врачей [8]. В соот-

ветствии с данными рекомендациями препаратом выбора в лечении БГСА-тонзиллофарингита является феноксиметилпенициллин, альтернативными препаратами — «депо-пенициллины» (бензатина бензилпенициллин), цефалоспорины I–II поколения, макролиды (эритромицин, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, мидекамицин, спирамицин), линкозамиды. Для достижения эрадикации БГСА из ротоглотки все АБП, за исключением однократного введения бензатина бензилпенициллина и 5-дневного курса азитромицина, должны применяться в течение 10 дней.

В 2009 г. были опубликованы результаты Кокрановского метаанализа, сравнивавшего эффективность 3–6-дневных курсов антибактериальной терапии с использованием коротких курсов различных АБП (чаще всего, азитромицина) со стандартным 10-дневным курсом феноксиметилпенициллина при лечении пациентов с острым БГСА-тонзиллофарингитом [15]. В метаанализ были включены рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), проведенные у детей в возрасте от 1 до 18 лет с острым БГСА-тонзиллофарингитом.

Всего было проанализировано 20 исследований, включавших 13 102 случаев острого БГСА-тонзиллофарингита. По сравнению со стандартными 10-дневными курсами лечения при использовании коротких курсов отмечалась меньшая продолжительность периода лихорадки (среднее различие –0,3 дня, 95% доверительный интервал (ДИ) от –0,45 до –0,14) и сохранения боли в горле (среднее различие –0,5 дня, 95% ДИ от –0,78 до –0,22), а также меньший риск ранней клинической неэффективности терапии (отношение шансов 0,8, 95% ДИ 0,67–0,94). Не было отмечено статистически достоверных различий между сравниваемыми курсами лечения по частоте ранней бактериологической неэффективности терапии (отношение шансов (ОШ) 1,08, 95% ДИ 0,97–1,20) и по частоте возникновения позднего клинического рецидива (ОШ 0,95, 95% ДИ 0,83–1,08). В целом риск позднего бактериологического рецидива был выше при использовании коротких курсов лечения (ОШ 1,31, 95% ДИ 1,16–1,48), однако когда из анализа были исключены исследования, в которых азитромицин применялся в низкой суточной дозе (10 мг/кг), статистически значимых различий уже выявлено не было (ОШ 1,06, 95% ДИ 0,92–1,22) [15]. Таким образом, данный метаанализ продемонстрировал сопоставимую эффективность коротких

3–6-дневных курсов антибактериальной терапии (в основном, азитромицина) и стандартных 10-дневных курсов лечения феноксиметилпенициллином у детей с острым тонзиллофарингитом, вызванным *S. pyogenes* [15].

Вполне логичным является вопрос об оптимальном режиме дозирования азитромицина при БГСА-тонзиллофарингите. В исследованиях азитромицина при лечении стрептококкового тонзиллофарингита можно встретить самые разнообразные схемы терапии с применением 3- или 5-дневных курсов и курсовой дозой препарата от 30 до 60 мг/кг.

В 2005 г. был опубликован метаанализ РКИ азитромицина у взрослых и детей со стрептококковыми тонзиллофарингитами, выполненный J. Casey и M. Pichichero [16]. Всего в метаанализ было включено 14 исследований у детей и 5 — у взрослых (общее число пациентов 4626). В ходе метаанализа были изучены различные режимы дозирования азитромицина у детей и взрослых. Так, у детей в различных исследованиях азитромицин применялся в курсовых дозах 30 мг/кг (10 мг/кг/сутки в течение 3 дней или 10 мг/кг/сутки в первый день и по 5 мг/кг/сутки во 2–5 дни лечения) или 60 мг/кг (20 мг/кг/сутки в течение 3 дней или по 12 мг/кг/сутки в течение 5 дней). У взрослых пациентов азитромицин назначался по 500 мг в день в течение 3 дней или 500 мг в первый день и затем по 250 мг в день в течение 4 дней. Целью метаанализа было сравнение эффективности коротких курсов азитромицина и стандартных 10-дневных курсов других АБП (пенициллина, эритромицина, цефаклора, кларитромицина и амоксициллина/клавуланата).

Оказалось, что у детей азитромицин в курсовой дозе 60 мг/кг достоверно превосходил по эффективности 10-дневный курс препарата сравнения (ОШ 5,27, 95% ДИ 3,34–8,32, $p < 0,00001$), при этом вероятность бактериологической неэффективности терапии препаратами сравнения была в 5 раз выше, чем при лечении азитромицином. В то же время низкие дозы азитромицина у детей (30 мг/кг за 3 или 5 дней) достоверно уступают по эффективности 10-дневному курсу препарата сравнения (ОШ 0,47, 95% ДИ 0,24–0,91, $p < 0,02$) — вероятность бактериологической неэффективности в 3 раза выше при использовании азитромицина. У детей азитромицин в дозе 20 мг/кг/сутки в течение 3 дней по бактериологической эффективности не отличался от 10-дневного курса препарата сравнения (ОШ 0,62, 95% ДИ

Результаты трех сравнительных РКИ азитромицина (12 мг/кг в сутки, 5 дней) и феноксиметилпенициллина (по 250 мг 3 раза в сутки, 10 дней) при лечении стрептококкового тонзиллофарингита у детей [17]		
Критерий эффективности	День 14 п/Н (%)	День 30 п/Н (%)
Бактериологическая эрадикация		
Азитромицин	323/340 (95%)	255/330 (77%)
Феноксиметилпенициллин	242/332 (73%)	206/325 (63%)
Клиническая эффективность (выздоровление + улучшение)		
Азитромицин	336/343 (98%)	310/330 (94%)
Феноксиметилпенициллин	284/338 (84%)	241/325 (74%)

0,3–1,27, $p = 0,19$), однако 5-дневный курс азитромицина в дозе 12 мг/кг/сутки превосходил 10-дневный курс лечения препаратами сравнения (ОШ 4,37, 95% ДИ 1,7–11,27, $p = 0,02$). У взрослых же наиболее оптимальной схемой оказалось использование азитромицина в дозе 500 мг 1 раз в день в течение 3 дней (ОШ 1,87, 95% ДИ 0,81–4,27, $p = 0,14$) [16].

Кроме цитируемого выше метаанализа следует привести также результаты трех сравнительных РКИ, которые подтверждают эффективность азитромицина в дозе 12 мг/кг в сутки в течение 5 дней в сравнении с 10-дневными курсами терапии феноксиметилпенициллином (по 250 мг 3 раза в сутки) для лечения стрептококкового тонзиллофарингита у детей (табл. 1) [17]. Частота нежелательных явлений (НЯ), связанных с проводимым лечением, составила 18% в группе пациентов, получавших азитромицин, и 13% в группе терапии феноксиметилпенициллином [17]. Наиболее частыми НЯ были жидкий стул (6% vs 2%), рвота (6% vs 4%) и боли в животе (3% vs 1% для азитромицина и феноксиметилпенициллина соответственно).

На основании всех перечисленных данных Американская академия педиатрии (American Academy of Pediatrics — ААР) [18] и Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association — АНА) [19] рекомендуют для лечения стрептококкового тонзиллофарингита у пациентов с аллергическими реакциями на пенициллины в анамнезе применять азитромицин коротким 5-дневным курсом в суточной дозе 12 мг/кг у детей (курсовая доза 60 мг/кг) и 500 мг/сутки у взрослых (табл. 2). Длительность лечения другими альтернативными АБП составляет 10 дней.

Пациентам с наличием в анамнезе аллергических реакций немедленно (или I) типа на пенициллин не следует назначать цефалоспорины.

Острый средний отит

Основными возбудителями острого среднего отита (ОСО) являются *H. influenzae* (35–50%), *Streptococcus pneumoniae* (25–40%), *Moraxella catarrhalis* (5–10%), реже вирусы (5–15%) [21]. В 8–10% случаев при ОСО одновременно выделяются гемофильная палочка и пневмококк. Принимая во внимание данные об этиологии ОСО, очевидно, что назначаемые для лечения данного инфекционного заболевания АБП должны обладать высокой активностью, в первую очередь, против *Haemophilus influenzae* и *S. pneumoniae*.

Согласно результатам многоцентровых исследований ПЕГАС, которые проводятся с 1999 г. Научно-исследовательским институтом антимикробной химиотерапии (НИИХ) ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и Научно-методическим центром Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по мониторингу антибиотикорезистентности (г. Смоленск), в целом ситуация с антибиотикорезистентностью *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в России является относительно благополучной и стабильной. В 2006–2009 гг. частота выделения пневмококков, нечувствительных к пенициллину, составляла 11,2%, при этом почти 100% штаммов сохраняют чувствительность к амоксициллину. Устойчивость *S. pneumoniae* к эритромицину, азитромицину и кларитромицину в этот же период времени составляла 4,6%, 7,3% и 7,3% соответственно. К линкозамидам были резистентны около 5% штаммов пневмококков, выделенных в 2006–2009 гг.; 100% изолятов оказались чувствительными к респираторным фторхинолонам [23].

Более 90% штаммов *H. influenzae*, выделенных в России, чувствительны к ампициллину и амоксициллину,

Таблица 2

Рекомендуемые АБП и режимы лечения острого стрептококкового фарингита, вызванного бета-гемолитическим стрептококком группы А, у детей и взрослых [20]

АБП	Доза	Путь введения	Длительность
Феноксиметилпенициллин*	У детей с массой тела < 27 кг: 400 000 ЕД (250 мг) 2–3 раза в день; у детей с массой тела > 27 кг, подростков и взрослых: 800 000 (500 мг) 2–3 раза в день	Внутрь	10 дней
Амоксициллин*	50 мг/кг 1 раз в день (максимальная суточная доза 1 г)	Внутрь	10 дней
Бензатин бензилпенициллин*	У детей с массой тела < 27 кг: 600 000 ЕД (375 мг); у детей с массой тела > 27 кг, подростков и взрослых 1 200 000 (750 мг)	В/м	Однократно
Цефалоспорины I поколения (цефалексин, цефадроксил)*	Различный диапазон дозировок	Внутрь	10 дней
Клиндамицин	20 мг/кг/сутки в 3 приема (максимальная суточная доза 1,8 г)	Внутрь	10 дней
Азитромицин	12 мг/кг 1 раз в день (максимальная суточная доза 500 мг)	Внутрь	5 дней
Кларитромицин	15 мг/кг/сутки в 2 приема (максимально 250 мг 2 раза в сутки)	Внутрь	10 дней

* У пациентов без аллергических реакций на пенициллин в анамнезе.

100% — к амоксициллину/клавуланату, цефалоспорином III поколения и фторхинолонам [24]. Что касается макролидов, то, в целом, препараты данного класса обладают умеренной активностью против *H. influenzae*, наиболее высокой среди макролидов активностью обладают лишь азитромицин (нечувствительны всего 2% штаммов *H. influenzae*) и кларитромицин (11% нечувствительных штаммов) [24]. Высокий уровень резистентности пневмококков в России отмечается к ко-тримоксазолу и тетрациклину, гемофильной палочке — к ко-тримоксазолу [23, 24].

Таким образом, на основании данных по активности различных антибиотиков *in vitro* против респираторных патогенов для терапии ОСО можно предложить три класса АБП: бета-лактамы (амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II–III поколений), современные макролиды (азитромицин и кларитромицин) и у взрослых пациентов — респираторные фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин). Препараты выбора для лечения ОСО — аминопенициллины и ингибиторозащищенные аминопенициллины. У пациентов с неясным аллергологическим анамнезом в отношении бета-лактамов или при наличии аллергических реакций не I типа (не-IgE-опосредованных) допустимо назначение цефалоспоринов II поколения внутрь. Альтернативными препаратами (при аллергии на бета-лактамы) являются макролиды, обладающие наибольшей активностью в отношении *H. influenzae* (азитромицин и кларитромицин); при наличии рвоты или сомнений в комплаентности пациента — цефтриаксон внутримышечно (в/м) в течение 1–3 дней [21].

Как и при остром БГСА-тонзиллофарингите, при ОСО все большее внимание клиницистов привлекают антибиотики, которые можно применять короткими курсами. Речь, прежде всего, идет об азитромицине и цефтриаксоне.

В ходе проспективного открытого рандомизированного исследования проводилось сравнение однократного в/м применения цефтриаксона в дозе 50 мг/кг (не более 1 г в сутки) и 5-дневного курса азитромицина (10 мг/кг в первый день, затем по 5 мг/кг во 2–5 дни лечения) с 10-дневным курсом приема высокодозного амоксициллина/клавуланата (90/6,4 мг/кг/сутки в 2 приема) при лечении ОСО у детей [22]. В исследование было включено 104 ребенка, средний возраст участников исследования составил 3,8 года. Клиническая эффективность

антибактериальной терапии была отмечена у 85,3% пациентов в группе цефтриаксона, у 87,1% детей, получавших азитромицин, и у 87,2% пациентов, которым назначался высокодозный амоксициллин/клавуланат 10-дневным курсом. Частота персистирования выпота в полости среднего уха в трех группах терапии достоверно не различалась ($p > 0,05$). В течение 1-го месяца периода последующего наблюдения не было отмечено случаев рецидива заболевания [22].

В 2010 г. были опубликованы два метаанализа, посвященных использованию коротких курсов АБП при ОСО. В ходе первого метаанализа определялась эффективность коротких курсов антибиотиков (< 4 дней) в сравнении с более длительным применением (> 4 дней) при ОСО у детей [25]. Было идентифици-

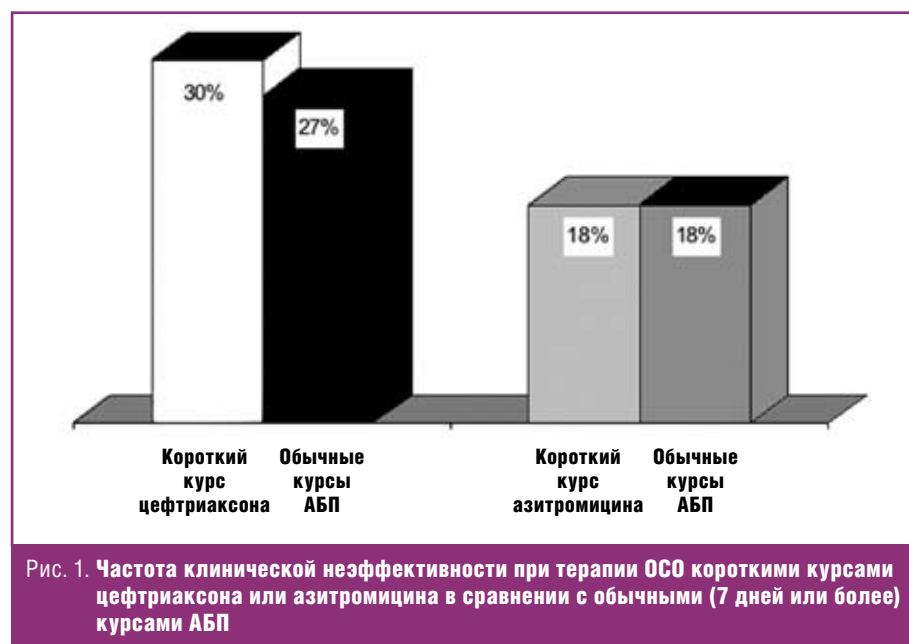


Рис. 1. Частота клинической неэффективности при терапии ОСО короткими курсами цефтриаксона или азитромицина в сравнении с обычными (7 дней или более) курсами АБП

ровано 35 РКИ. В целом доказательства повышенного риска неэффективности терапии или рецидива в течение месяца после завершения лечения при применении коротких курсов АБП при ОСО получено не было (относительный риск — $OR = 1,06$, 95% ДИ 0,95–1,17, $p = 0,298$). В то же время по объединенным данным трех РКИ использование пероральных антибиотиков с коротким периодом полувыведения (амоксциллина и других бета-лактамов) короткими курсами при ОСО сопровождалось статистически достоверным повышением риска неэффективности терапии более чем в 2 раза ($OR = 2,27$, 95% ДИ 1,04–4,99, $p = 0,04$). Также при анализе объединенных данных 12 РКИ отмечалось незначительное повышение риска неэффективности лечения при применении цефтриаксона в/м ($OR = 1,13$, 95% ДИ 0,99–1,3, $p = 0,071$). В то же время при сопоставлении эффективности коротких курсов азитромицина и стандартных курсов лечения препаратами сравнения при ОСО по результатам 23 РКИ не было выявлено повышения риска неэффективности при терапии короткими курсами азитромицина ($OR = 0,93$, 95% ДИ 0,79–1,09, $p = 0,35$). Кроме этого, риск возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР) оказался статистически достоверно ниже при использовании коротких курсов АБП ($OR = 0,58$, 95% ДИ 0,48–0,7, $p < 0,001$). Таким образом, среди всех препаратов, применяемых короткими курсами при ОСО, наименьший риск неэффективности терапии отмечен при назначении азитромицина [25].

Еще один метаанализ был выполнен в рамках Кокрановского сотрудничества. Его целью было сравнение эффективности коротких курсов АБП (менее 7 дней) в сравнении с более длительными курсами лечения (7 дней или более) при лечении ОСО у детей [26]. Первичным конечным оцениваемым параметром была неэффективность лечения, которая определялась как отсутствие клинического разрешения, новый эпизод ОСО или рецидивирующее течение ОСО в течение одного месяца после начала антибактериальной терапии. В метаанализ было включено 49 исследований (22 исследования азитромицина и 9 исследований цефтриаксона), в которых было проанализировано 12045 случаев острого среднего отита у детей в возрасте от одного месяца до 18 лет. Риск неэффективности терапии был выше при использовании коротких курсов АБП (ОШ 1,34, 95% ДИ 1,15–1,55);



Рис. 2. Клинические исходы при применении азитромицина при остром фарингите/тонзиллите: результаты исследования SuPoRTI [27]



Рис. 3. Клинические исходы при применении азитромицина при ОСО: результаты исследования SuPoRTI [27]

в течение первого месяца после начала антибактериальной терапии неэффективность составила 21% в группе терапии короткими курсами и 18% — в группе, получавшей лечение АБП стандартной продолжительности (7 или более дней), абсолютное различие между группами составило 3% [26].

При проведении подгруппового анализа «цефтриаксон vs обычные курсы АБП» и «азитромицин vs обычные курсы АБП» не было выявлено статистически достоверных различий в эффективности коротких курсов цефтриаксона и обычных (7 дней или более) курсов АБП, а также коротких курсов азитромицина и обычных курсов АБП (рис. 1).

Таким образом, клиницистам следует оценить, стоит ли ради минимальных преимуществ, обеспечиваемых стандартными (7 или более дней) курсами терапии антибиотиками при ОСО, подвергать детей более длительному воздействию АБП.

Еще одним важнейшим аспектом применения АБП в клинической практике является вопрос о сохранении эффективности антибиотика после десятилетий его применения. АБП являются единственной группой лекарственных средств, активность которых снижается со временем вследствие появления и распространения резистентных микроорганизмов. Несомненно, проблема антибиотикорезистентности очень актуальна как для России, так и для всего мира. Поэтому, когда речь идет о применении АБП в течение длительного периода времени, необходимо учитывать два основных момента: во-первых, региональные данные по антибиотикорезистентности возбудителей, во-вторых, данные о клинической эффективности АБП в современных условиях. Азитромицин применяется в России уже в течение 20 лет, однако препарат сохраняет высокую активность в отношении всех респираторных патогенов. Так, резистентность к азитромицину у БГСА состав-

ляет 8% [9], у *S. pneumoniae* — 7,3% [9] и у *H. influenzae* — 2% [24], т. е. за 20 лет применения ни у одного из ведущих возбудителей ИДП в России не превышен 20% порог антибиотикорезистентности, препятствующий эмпирическому назначению азитромицина в клинической практике.

В 2008–2009 гг. было проведено международное многоцентровое несравнительное исследование IV фазы по изучению эффективности и безопасности короткого 3-дневного курса азитромицина при лечении ИДП у детей и взрослых (Sumamed Post-marketing Study in RTI — SuPoRTI) [27]. В исследовании приняли участие 25 центров в трех странах; общее количество включенных пациентов с ИДП составило 580 человек, из них 184 пациента с острым фарингитом/тонзиллитом и 82 — с ОСО.

Эффективность азитромицина при остром фарингите/тонзиллите (излечение или улучшение) в исследовании SuPoRTI составила 95% (для сравнения его эффективность при остром тонзиллофарингите по данным исследований 1993 г. и 1996 г. была 95% и 93% соответственно) (рис. 2) [28, 29]. Аналогичные данные были получены по эффективности азитромицина при ОСО: эффективность азитромицина в исследовании SuPoRTI составила 95% (по данным двух исследований 1996 г. — 100% и 87,9% соответственно) (рис. 3) [30, 31].

Частота возникновения нежелательных явлений на фоне терапии азитромицином по данным всех исследований SuPoRTI составила 9,4%; из них только 5,4% были расценены как имеющие связь с приемом азитромицина (т. е. как НЛР), самыми частыми из них были боль в животе (2,8%) и диарея (1,9%) [27].

В исследовании SuPoRTI была еще раз продемонстрирована высокая клиническая эффективность 3-дневного курса азитромицина в рутинной клинической практике при лечении ИДП, в целом, и острого фарингита/тонзиллита и ОСО, в частности. Полученные в современных условиях результаты оказались сопоставимыми с показателями эффективности, отмеченными в исследованиях, проведенных около 20 лет назад, таким образом, азитромицин по-прежнему представляет собой эффективный препарат для эмпирической терапии ИДП в амбулаторных условиях. ■

Литература

1. The first global review and coordination meeting on integrated management of childhood illness (IMCI). <http://www.who.int/chd/imcid/report/draft1.htm>. 12.01.00.
2. National Center for Health Statistics: National hospital Discharge survey: Annual summary 1990, Vital Health Stat. 1992; 13: 1–225.
3. Fendrick A. M., Monto A. S., Nightengale B. et al. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States // Arch Intern Med. 2003; 163 (4): 487–494.
4. Инструкция к препарату Сумамед. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/sumamed~23238.htm.
5. Bisno A. L. Pharyngitis. In: Mandell G. L., Bennett J. E., Dolin R., editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 752–758.
6. Bisno A. L., Gerber M. A., Gwaltney J. M. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis // Clin Infect Dis. 2002; 35: 113–125.
7. Linder J. A., Bates D. W., Lee G. M. et al. Antibiotic treatment of children with sore throat // JAMA. 2005; 294 (18): 2315–2322.
8. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Методические рекомендации под ред. А. А. Баранова и Л. С. Страчунского // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007; 9 (3): 200–210.
9. Козлов Р. С., Сивая О. В., Шпынев К. В. с соавт. Антибиотикорезистентность Streptococcus pyogenes в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005; 7 (2): 154–166.
10. Kaplan E. L., Johnson D. R. Unexplained reduced microbiological efficacy of intramuscular benzathine penicillin G and of oral penicillin V in eradication of group A streptococci from children with acute pharyngitis // Pediatrics. 2001; 8: 1180–1186.
11. Ovetchkine P., Levy C., de la Rocque F. et al. Variables influencing bacteriological outcome in patients with streptococcal tonsillopharyngitis treated with penicillin V // Eur J Pediatr. 2002; 161: 365–367.
12. Pichichero M. E., Casey J. R., Mayes T. et al. Penicillin failure in streptococcal tonsillopharyngitis: causes and remedies // Pediatr Infect Dis J. 2000; 19: 917–923.
13. Pichichero M. E., Casey J. R. Systematic review of factors contributing to penicillin treatment failure in Streptococcus pyogenes pharyngitis // Otolaryngol Head Neck Surg. 2007; 137 (6): 851–857.
14. Kaplan E. L., Chhatwal G. S., Rohde M. Reduced ability of penicillin to eradicate ingested group A streptococci from epithelial cells: Clinical and pathogenetic implications // Clin Infect Dis. 2006; 43 (11): 1398–1406.
15. Altamimi S., Khalil A., Khalawi K. A. et al. Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children // Cochrane Database Syst Rev. 2009; (1): CD004872.
16. Casey J. R., Pichichero M. E. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis // Clin Infect Dis. 2005; 40 (12): 1748–1755.
17. ZITHROMAX® (azithromycin tablets and azithromycin for oral suspension). USP drug information, январь 2009 г.
18. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics; 2009.
19. Gerber M. A., Baltimore R. S., Eaton C. B. et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: A scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Academy of Pediatrics // Circulation. 2009; 119: 1541–1551.
20. Chiappini E., Regoli M., Bonsignori F. et al. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children // Clin Ther. 2011; 33 (1): 48–58.
21. Subcommittee on Management of Acute Otitis Media, American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians. Clinical practice guideline: diagnosis and management of acute otitis media // Pediatrics. 2004; 113: 1451–1465.
22. Biner B., Celtik C., Oner N. et al. The comparison of single-dose ceftriaxone, five-day azithromycin, and ten-day amoxicillin/clavulanate for the treatment of children with acute otitis media // Turk J Pediatr. 2007; 49 (4): 390–396.
23. Козлов Р. С., Сивая О. В., Кречикова О. И., Иванчик Н. В. и группа исследователей проекта «ПеГАС». Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010; 12: 329–341.
24. Чучалин А. Г., Синопольников А. И., Козлов Р. С. с соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010; 12 (3): 186–225.
25. Gulani A., Sachdev H. P., Qazi S. A. Efficacy of short course (< 4 days) of antibiotics for treatment of acute otitis media in children: a systematic review of randomized controlled trials // Indian Pediatr. 2010; 47 (1): 74–87.
26. Kozyskyj A., Klassen T. P., Moffatt M., Harvey K. Short-course antibiotics for acute otitis media. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 9: CD001095.
27. Safety and Efficacy of Sumamed® Therapy in the Treatment of Respiratory Tract Infections in Adults and Children: International, Multicenter, Non-Comparative Study. Phase IV study. Study code: SUM-2006/01-NT, EudraCT No 2006–006220–19.
28. Weippl G. Multicentre comparison of azithromycin versus erythromycin in the treatment of paediatric pharyngitis or tonsillitis caused by group A streptococci // J Antimicrob Chemother. 1993; 31 Suppl E: 95–101.
29. Schaad U. B., Heynen G. Evaluation of the efficacy, safety and toleration of azithromycin vs. penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis in children: results of a multicenter, open comparative study. The Swiss Tonsillopharyngitis Study Group // Pediatr Infect Dis J. 1996; 15 (9): 791–795.
30. Arguedas A., Loaiza C., Herrera M. et al. Comparative trial of 3-day azithromycin versus 10-day amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of children with acute otitis media with effusion // Int J Antimicrob Agents. 1996; 6 (4): 233–238.
31. Aronovitz G. A multicenter, open label trial of azithromycin vs. amoxicillin/clavulanate for the management of acute otitis media in children // Pediatr Infect Dis J. 1996; 15 (9 Suppl): S15–19.



Применение энтеросорбентов в лечении острых кишечных инфекций

А. К. Токмалаев, доктор медицинских наук, профессор

РУДН, Москва

Ключевые слова: энтеросорбенты, требования к препаратам, острые кишечные инфекции, патогенетические механизмы, лечение, эффективность.

При острых кишечных инфекционных болезнях основные клинические проявления определяет синдром поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): диспепсия, рвота, диарея, боли в животе различной локализации [1]. Параллельно с ним могут быть разной степени выраженности проявления лихорадочно-интоксикационного синдрома, являющегося реакцией макроорганизма на возбудителя инфекционного заболевания.

Синдром диспепсии характерен для сальмонеллеза, пищевых токсикоинфекций, эшерихиоза, ротавирусного гастроэнтерита и других вирусных диарей, он наблюдается также при различных органических поражениях и функциональных расстройствах ЖКТ. Рвота возникает вследствие воспалительных изменений слизистой оболочки и повышенного выделения

жидкости в просвет верхних отделов ЖКТ, а также развития синдрома интоксикации. Для большинства острых кишечных инфекций (ОКИ) характерна диарея. На основании особенностей патогенетических механизмов выделяют четыре типа диареи: секреторная, гиперэкссудативная, гиперосмолярная, гипер- и гипокинетическая.

Секреторная диарея обусловлена усилением секреции натрия и воды в просвет кишки. Классический пример — диарея при холере, возбудитель которого, холерный вибрион, размножается только на поверхности эпителия тонкого кишечника, но холерный токсин нарушает внутриклеточную регуляцию, в результате эпителий кишечника начинает активно секретировать в просвет воду с электролитами. Гиперсекрецию воды и электролитов вызывают также токсины других бактерий (сальмонелл, эшерихий, клебсиелл), энтеропатогенные вирусы, желчные кислоты, простагландины и другие биологически активные вещества.

Секреторная форма характеризуется безболезненной, обильной водной диареей, исчисляемой литрами в сутки.

Гиперэкссудативная диарея характерна для воспалительных заболеваний кишечника. Развивается при бактериальных ОКИ, обусловленных шигеллами, сальмонеллами, клостридиями, эшерихиями и др. бактериями. В этом случае их также называют инвазивными (англ. invasion — вторжение, нашествие). Стул жидкий, нередко с патологическими примесями (слизь, кровь, гной). Подобная диарея наблюдается и при неинфекционных заболеваниях: неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, злокачественных опухолях кишечника.

Гиперосмолярная (осмотическая) диарея развивается из-за нарушения всасывания в тонкой кишке. Из инфекционных агентов чаще всего обусловлена ротавирусами, которые размножаются в эпителии и нарушают активность ферментов слизистой оболочки кишки. Из-за этого дисахариды

не могут расщепиться до моносахаридов и всосаться. Дисахариды остаются в просвете кишечника и притягивают воду. Под действием кишечной микрофлоры происходит брожение дисахаридов с образованием газов (метеоризм) и воды, что приводит к болям и «водянистой» диарее. Гиперосмолярная диарея наблюдается при синдроме мальабсорбции, при дефиците пищеварительных ферментов (врожденные энтеропатии, хронический панкреатит и др.). При осмотической диарее стул обильный, жидкий, часто содержит большое количество остатков полупереваренной пищи.

Гипер- и гипокинетическая диарея возникает при повышении или понижении моторики кишки, что сопровождается нарушением транзита кишечного содержимого. Гиперкинетическую диарею вызывают невrogenные факторы (стресс), слабительные препараты, секретин, панкреозимин, гастрин, простагландины и серотонин. Этот тип диареи свойственен больным с синдромом раздраженного кишечника. При гиперкинетической диарее стул жидкий или кашицеобразный, частый, но необильный. Гипокинетическая диарея бывает реже и связана с избыточным бактериальным обсеменением тонкой кишки.

Важнейшим синдромом при острых диарейных инфекциях является дегидратация (обезвоживание). Происходит потеря воды и электролитов, что нередко приводит к развитию метаболического ацидоза. Согласно классификации В. И. Покровского (1978) различают четыре степени выраженности обезвоживания: I степень соответствует потере массы тела, не превышающей 3%; при II степени потеря составляет 4–6% массы тела; при III — 7–9%; при IV — 10% и более. В результате обезвоживания может развиваться гиповолемический шок. Исходя из патогенеза острых диарейных инфекций основу их лечения составляет регидратационная терапия, которая направлена на восстановление водно-электролитного и кислотно-основного состояния организма. Для этих целей используют полионные кристаллоидные растворы для внутривенного и перорального применения. Коллоидные растворы используют только в целях дезинтоксикации в случаях отсутствия признаков обезвоживания.

Антибактериальные средства (антибиотики, фторхинолоны и др.) применяют в лечении шигеллеза, холеры,

кампилобактериозов и иерсиниоза, при других бактериальных диарейных инфекционных болезнях они неэффективны, а при вирусных диареях противопоказаны, т. к. могут стать причиной развития дисбактериоза.

Для коррекции желудочно-кишечных расстройств, развивающихся при острых диарейных инфекционных болезнях в клинической практике используют эубиотики, ферментные препараты, спазмолитики и ряд других групп лекарственных средств, среди которых в последние годы все большее значение придают энтеросорбентам.

Энтеросорбенты (гр. *enteron* — кишка; лат. *sorbens* — поглощающий) — это вещества, обладающие высокой сорбционной емкостью, не разрушающие и выводящие из организма эндогенные и экзогенные токсичные соединения, надмолекулярные структуры и клетки, используемые с целью лечения и профилактики болезней [2–4].

Энтеросорбенты как лечебные средства известны с глубокой древности. Еще врачеватели Древнего Египта, Индии, Греции использовали внутри древесный уголь, глину, растертые туфы, пережженный рог для лечения отравлений, диареи, желтух и других заболеваний, а также и наружно — для лечения ран. Лекари Древней Руси использовали березовый или костный уголь. Авиценна (Абу Али ибн Сина) в своем Каноне врачебной науки из семи постулатов искусства сохранения здоровья на третье место ставил метод, соответствующий современному пониманию энтеросорбции. В России Т. Е. Ловиц (1785), изучая химические свойства древесного угля, обосновал его применение для этих же целей.

Важнейшими медицинскими требованиями к современным энтеросорбентам являются высокая сорбционная емкость по отношению к удаляемым компонентам и способность сорбировать разного размера и массы молекулы и бактериальные клетки, отсутствие токсического и травматического воздействия на слизистые оболочки ЖКТ; они должны хорошо эвакуироваться из кишечника и не вызывать потери полезных ингредиентов, не оказывать отрицательное воздействие на процессы секреции и кишечную микрофлору. По мере прохождения по кишечнику связанные компоненты не должны подвергаться десорбции. Энтеросорбенты не должны проникать через слизистую

ЖКТ, следовательно, не иметь системной фармакокинетики. Препараты для энтеросорбции должны иметь удобную лекарственную форму и обладать хорошими органолептическими свойствами [4].

Взаимодействие сорбентов с удаляемыми компонентами реализуется четырьмя основными путями: адсорбция, абсорбция, ионообмен и комплексообразование [5, 6]. При адсорбции взаимодействие между сорбентом и удаляемым веществом происходит на границе раздела сред. Абсорбция — процесс поглощения вещества жидким сорбентом в результате растворения. Ионообмен — процесс замещения ионов на поверхности сорбента ионами сорбата. Патогенетические механизмы энтеросорбции зависят от вида сорбента и структуры сорбируемых частиц.

Сорбенты имеют различные свойства и могут различаться по ряду признаков [4].

По лекарственной форме и физическим свойствам: гранулы, порошки, таблетки, пасты, гели, взвеси, коллоиды, инкапсулированные материалы, пищевые добавки.

По химической структуре сорбенты можно разделить на несколько групп¹:

- Углеродные сорбенты (активированный уголь, Карболонг, Карбовит, Карбосфер, сферический карбонит насыщенный — СКН, Антрален и др.).

Углеродные сорбенты на основе активированного угля, гранулированных углей и углеволокнистых материалов, как губка, поглощают газы, токсины, соли металлов, продукты метаболизма лекарств. Препараты активированного угля могут оказаться травматичными для слизистой оболочки пищеварительного тракта, поэтому их использование не рекомендуется при эрозивных и язвенных поражениях ЖКТ, геморроидальном кровотечении.

- Кремнийсодержащие энтеросорбенты (Полисorb, Силлард П, белая глина, Смекта, Неосмектин и др.).

Среди кремнийсодержащих энтеросорбентов различают природные и синтетические. Из природных наиболее известна белая глина (Каолин), взвесь которой обладает обволакивающими и адсорбирующими свойствами. Кроме Каолина, в медицине использу-

¹ Подробная информация по зарегистрированным препаратам доступна в соответствующей справочной литературе, руководствах и пособиях для врачей.

ются смектиты (Смекта) и монтлориниты натрия (Бентонит) и др.

- Сорбенты химического происхождения (Энтеродез, Энтеросорб, Энтеросгель).

Из синтетических энтеросорбентов в настоящее время наиболее широкое применение имеет препарат Энтеросгель, представляющий собой синтезированный гель гидроокиси метилкремниевой кислоты. Обладая высокой сорбционной активностью, он характеризуется избирательным действием: связывает и выводит только средномолекулярные токсические вещества.

- Сорбенты на основе природных и синтетических смол, синтетических полимеров и неперевариваемых липидов (Холестирамин, Холестипол, Холезивилам и др.).

Энтеросорбенты на основе смол, полимеров и неперевариваемых липидов, представляют собой ионообменные материалы, способные связывать конкретные вещества (аниониты хорошо снижают кислотность желудочного сока, сорбируют пепсин и бактериальные токсины; Холестерамин связывает желчные кислоты; катиониты способны снижать содержание ионов натрия, калия, кальция).

- Природные органические сорбенты на основе пищевых волокон, лигнина гидролизного, хитина, пектинов и альгинатов (микрорекристаллическая целлюлоза — МКЦ, Полифепан, Мультисорб, Экстралакт, Альгисорб, Зостерин, Микотон, Фильтрум-СТИ и др.).

Пищевые волокна — полисахариды и лигнин. Природные пищевые волокна не перевариваются пищеварительными ферментами, не усваиваются пищеварительной системой человека, ферментируются кишечными бактериями. Важнейшее свойство пищевых волокон — способность активно впитывать и удерживать воду (адсорбция) и другие вещества: нитриты, нитраты, канцерогенные вещества, бактериальные токсины.

Виды пищевых волокон

Целлюлоза представляет собой неразветвленный полимер глюкозы, содержащий до 10 тысяч мономеров. Разные виды целлюлозы обладают разными свойствами и различной растворимостью в воде.

Гемицеллюлоза образована конденсацией пентозных и гексозных остатков, с которыми связаны остатки арабинозы, глюкуроновой кислоты и ее

метилового эфира. Также как и целлюлоза, разные типы гемицеллюлозы обладают различными физико-химическими свойствами.

Гумми (камеди) являются разветвленными полимерами глюкуроновой и галактурановой кислот, к которым присоединены остатки арабинозы, маннозы, ксилозы, а также соли магния и кальция; содержатся в основном в морских водорослях и семенах.

Слизи (нейтральные и кислые) представляют собой разветвленные сульфатированные арабиноксиланы; являются полисахаридами семян и морских водорослей.

Пектины — комплекс коллоидных полисахаридов, в основе которых галактурановая кислота с боковыми цепями из рамнозы, арабинозы, ксилозы и фруктозы. Пектиновые вещества входят в состав клеточных стенок и межклеточного вещества высших растений. Пектины являются желеобразующими веществами. Пектины легко подвергаются бактериальному расщеплению в толстой кишке.

Альгинаты — соли альгиновых кислот, молекула которых представлена полимером полиуроновых кислот, в большом количестве содержащихся в бурых водорослях. Альгинаты обладают способностью связывать и выводить из организма радионуклиды и тяжелые металлы.

Лигнин является полимерным остатком древесины после ее перекисного гидролиза, который проводится с целью выделения целлюлозы и гемицеллюлозы.

По физико-химическим свойствам пищевые волокна подразделяют на растворимые в воде (пектины, камеди, слизи, фракции гемицеллюлозы), их условно называют «мягкими» волокнами, и нерастворимые (целлюлоза, часть гемицеллюлозы, лигнин), так называемые «грубые» волокна.

- Комбинированные сорбенты имеют в составе два и более типов сорбентов или дополнительных компонентов (витамин С, ферменты, пробиотики, фруктоолигосахариды, лактулоза и др.), расширяющих спектр лечебного или профилактического действия энтеросорбента (Ультрасорб, Энтергин-Н, Лактофильтрум, Фильтрум-Сафари, Рекицен-РД, Белый уголь, Эубикор и др.).

По селективности различают сорбенты неселективные, селективные монофункциональные, селективные би- и полифункциональные.

Основной путь введения энтеросорбентов — пероральный, иногда энтеросорбент вводят через зонд, когда больной не способен самостоятельно принимать препарат или имеются препятствия вследствие стеноза пищевода или пилорического отдела желудка. При зондовом введении сорбент может быть выведен (обычно с экспозицией до 30 мин) и введена новая порция препарата. Иногда по показаниям энтеросорбенты вводятся с помощью клизм в толстую кишку.

Лечебный эффект энтеросорбентов осуществляется в результате их прямого и опосредованного воздействия на патогенетические механизмы.

Прямое действие энтеросорбентов направлено на связывание и элиминацию из ЖКТ токсичных продуктов обмена и воспалительного процесса, патогенных бактерий и их токсинов, вирусов, биологически активных веществ, связывание газов, образующихся в избытке при гнилостном процессе.

Опосредованное действие обусловлено предотвращением или ослаблением клинических проявлениях эндотоксикоза, токсико-аллергических реакций, диарейного синдрома. Использование энтеросорбентов снижает метаболическую нагрузку на печень и почки, способствует нормализации моторной, эвакуаторной и пищеварительной функции ЖКТ, положительно влияет на функциональное состояние иммунной системы [4, 6, 7].

Энтеросорбция входит в группу средств эфферентной терапии (лат. *effere* — выводить), т.е. лечебных мероприятий, целью которых является прекращение действия токсинов различного происхождения и их элиминация из организма. Энтеросорбция при кишечных инфекционных заболеваниях является патогенетически обоснованным способом терапии.

Целенаправленные клинические исследования по изучению эффективности отечественных энтеросорбентов нами были начаты еще в середине 80-х годов прошлого века [8, 9]. В тот период в практике применяли только углеродные сорбенты, которые, наряду с положительными свойствами, имели сравнительно малую сорбционную емкость и побочные эффекты и ряд противопоказаний. Создание новых препаратов, производных других групп сорбентов, расширило возможности применения энтеросорбции в комплексном лечении ОКИ. Первым

из их числа нами был использован Энтеродез — препарат низкомолекулярного поливинилпирролидона, который применили в комплексной терапии 144 больных ОКИ (мужчин — 71, женщин — 73), у 124 из которых диагностирована пищевая токсикоинфекция, у 20 — шигеллез. У 105 (72,9%) течение болезни было средней степени тяжести, у 37 (25,9%) — легкое, у 2 (0,015%) — тяжелое. Препарат назначали, как было рекомендовано производителем, в растворенном виде (5 г в 100 мл воды) 2–4 дозы в сут в течение 3 сут. Лечебный эффект был зарегистрирован у всех больных: купировались боли в животе, метеоризм, тошнота, рвота; через 6–12 часов от начала лечения температура тела нормализовалась у 75,6% больных. У всех пациентов, получивших лечение энтеродезом в первые-вторые сутки болезни, не потребовалось проведения парентеральной регидратации. Выраженный клинический эффект, отсутствие побочных реакций (контролировались также лабораторными биохимическими исследованиями) позволили включить данный препарат в комплекс средств для лечения больных острыми диарейными инфекциями.

По мнению врачей — инфекционистов и педиатров, своевременное, т.е. раннее применение энтеросорбентов при острых инфекционных диарейных болезнях инвазивного типа оказывает быстрый и выраженный дезинтоксикационный, гипотермический и антидиарейный клинический эффект [3, 10–12]. Такие результаты получены при комбинированном использовании в лечении ОКИ энтеросорбентов с антибактериальными препаратами или пробиотиками. По мнению некоторых авторов, клиническая эффективность энтеросорбентов при легких и среднетяжелых формах ОКИ не уступает широко используемым в клинической практике антибактериальным препаратам [13, 14].

А.А.Новошконов и соавт. (2002) применили энтеросорбент Филтрум-СТИ для лечения 60 детей, больных легкими и среднетяжелыми формами ОКИ, из которых 40 больных получали препарат как средство этиотропной монотерапии (20) или в комбинации с фуразолидоном (20). Установлено, что «этиотропная» монотерапия энтеросорбентом является более эффективной, чем лечение фуразолидоном, и существенно повышается при их совместном использовании в лечении

среднетяжелых форм ОКИ бактериальной этиологии инвазивного типа диареи. Наряду с быстрым и выраженным дезинтоксикационным клиническим эффектом заметно повышалась и санирующая эффективность комбинированной терапии: повторного высева возбудителей ОКИ не зарегистрировано, в то время как при монотерапии фуразолидоном у трети больных по окончании 5-дневного курса имел место повторный высев сальмонелл и синегнойной палочки. Авторы отмечают, что «высокая антибактериальная активность энтеросорбентов не только способствует санации ЖКТ от патогенов, но и может оказывать опосредованное иммуномодулирующее действие за счет детоксикации и предупреждения антигенной перегрузки иммунной системы, что создает благоприятные условия для купирования инфекционного процесса» [15].

В комплексном лечении 63 больных в возрасте от 19 до 34 лет, поступивших в стационар с диагнозом «пищевая токсикоинфекция», нами также был применен препарат Филтрум-СТИ. В качестве контроля наблюдалась группа из 23 больных, соответствовавшая по возрасту и другим критериям первой группе, получавшая дезинтоксикационную и регидратационную терапию. В связи с тем, что по клинко-эпидемиологическим характеристикам, подтвержденным лабораторными исследованиями, этиологическими агентами были условно-патогенные бактерии или ротавирусы (у 14), антибактериальные препараты больным не назначали. Все пациенты поступали в состоянии средней степени тяжести. Лечение энтеросорбентом Филтрум-СТИ проводили в соответствии с рекомендацией производителя: 2–3 таб. 3 раза в день за час до еды и приема других лекарственных средств. Длительность применения препарата в среднем составила $4 \pm 0,3$ дня. В результате у больных, получавших энтеросорбент, зарегистрировано уменьшение длительности лихорадки и проявлений интоксикации до $2,3 \pm 0,4$ дня, в контрольной группе этот показатель составил $3,2 \pm 0,3$ дня ($p > 0,05$), сократилась продолжительность диареи, которая в рассматриваемых группах составила соответственно $1,6 \pm 0,5$ и $2,8 \pm 0,7$ дня ($p > 0,05$). Применение энтеросорбента способствовало более раннему прекращению болевого синдрома — через $1,4 \pm 0,2$ дня ($p < 0,05$), кото-

рый у больных контрольной группы длился до $2,6 \pm 0,3$ дня, меньше были сроки исчезновения таких проявлений, как метеоризм, — $1,9 \pm 0,2$ дня ($p < 0,05$), в контрольной группе — до $3,7 \pm 0,4$ дня, вялость и анорексия $1,8 \pm 0,3$ и $3,1 \pm 0,4$ дня ($p < 0,05$) соответственно. Переносимость препарата была хорошая, каких-либо побочных реакций не отмечено. Таким образом, включение энтеросорбента Филтрум-СТИ в комплексное лечение больных пищевыми токсикоинфекциями оказывало очевидный терапевтический эффект, выразившийся в уменьшении сроков исчезновения проявлений интоксикации и функциональных расстройств ЖКТ.

Приведенные примеры применения препарата Филтрум-СТИ свидетельствуют о хорошей эффективности энтеросорбента на основе лигнина гидролизного — полимера растительного происхождения, обладающего высокой сорбционной способностью, способного выводить из организма токсины, патогенные микроорганизмы, продукты их жизнедеятельности, а также способствующего восстановлению микрофлоры и нормализации моторики кишечника. Препараты этой группы активно внедряются в медицинскую практику, особенно в педиатрии, т.к. их можно назначать детям начиная с грудного возраста.

В отечественных руководствах по инфекционным болезням, пособиях для врачей и специальной научной литературе последних лет рекомендации по применению энтеросорбентов в комплексном лечении острых инфекционных диарейных болезней присутствуют постоянно [16–18]. Однако следует отметить, что перечень рекомендуемых препаратов сравнительно небольшой. Мало информации об их применении при кишечных инфекционных болезнях вирусной природы, которые, как показали многие исследователи, занимают значительную долю среди диарейных болезней. Так, в Москве в 2010 г. по сравнению с предыдущим годом заболеваемость ротавирусными гастроэнтеритами увеличилась более чем на 50%, в 1,8 раза чаще регистрировался вирус Норволк [19]. В этом плане больше исследований проведено инфекционистами-педиатрами, что вполне закономерно с учетом более широкого распространения вирусных диарейных болезней среди детей. В настоящее время при этих заболеваниях в качестве средств этиотроп-

ной терапии используются специфические иммуноглобулины, индукторы интерферона и препараты с иммуномодулирующим действием, а для этиопатогенетической терапии — пробиотики и энтеросорбенты. Следует учитывать, что не все известные энтеросорбенты достаточно эффективны при вирусных диарейных болезнях, но некоторые из них оказывают заметное этиотропное действие, что обусловлено способностью к сорбции и элиминации из кишечника вирусов и условно-патогенных бактерий. Ряд энтеросорбентов (смектит диоктаэдрический, препараты на основе лигнина гидролизного) препятствуют внедрению вирусов через защитный слизистый барьер кишечника, сорбируют избыток дисахаридов, кишечные газы, уменьшают метеоризм и обусловленные им абдоминальные боли; нормализуют всасывание воды и электролитов, состав микрофлоры кишечника; оказывают выраженный дезинтоксикационный и антидиарейный клинический эффект.

Л.Н.Мазанкова и соавт. [10] отметили заметный положительный эффект при применении энтеросор-

бента Филтрум-СТИ в лечении ОКИ у детей, где этиологическими агентами были бактерии и ротавирусы. Энтеросорбент больным назначали с момента поступления на фоне пероральной регидратации и диетотерапии. Уже с первых дней лечения отмечалось положительное влияние препарата на общетоксический и местный синдромы ОКИ в виде купирования лихорадки, уменьшения частоты либо полного прекращения рвоты, улучшения аппетита, устранения болей в животе и метеоризма, уменьшения кратности дефекаций и улучшения общего состояния больных.

По данным В.Ф.Учайкина и соавт. (2008), включение другого известного энтеросорбента — препарата Неосмектин (смектита диоктаэдрического) в комплексную терапию ОКИ вирусной (осмотической) и вирусно-бактериальной этиологии (инвазивно-осмотического типа диареи) у детей способствует более быстрому исчезновению симптомов интоксикации и эксикоза, лихорадки, купированию явлений метеоризма, абдоминальных болей и диарейного синдрома. Быстрее, чем в контрольной группе, не полу-

чавшей Неосмектин, происходит восстановление нормофлоры кишечника (бифидобактерий, лактобактерий, энтерококков) [4].

Иоанниди Е.А. и соавт. (2011) использовали Неосмектин для лечения больных бактериальными ОКИ, вызванными *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae* и другими условно-патогенными бактериями. Включение данного энтеросорбента оказало положительное воздействие на течение болезни: уменьшило продолжительность интоксикационного и диспепсического синдромов, сократило время госпитализации больных, что свидетельствует об эффективности данного препарата при диареях разной этиологии [20].

Ратникова Л.И. и Пермитина М.И. (2011) положительные результаты при лечении различных ОКИ получили в результате применения препарата Полисорб, который при раннем назначении оказал выраженное дезинтоксикационное действие при сальмонеллезе, пищевой токсикоинфекции, обусловленной условно-патогенными бактериями, и ботулизме. В настоящее время имеются многочисленные иссле-

ОТ ОТРАВЛЕНИЯ СКРУТИЛО ЖИВОТ – ФИЛЬТРУМ® НА ПОМОЩЬ БЫСТРО ПРИДЕТ!



Филтрум® – мощный энтеросорбент:

- быстро поможет при **ВСЕХ** типах отравлений (пищевых, алкогольных, лекарственных) кишечных инфекциях бактериальной и вирусной этиологии
- **ОСТАНОВИТ ДИАРЕЮ И ГАЗООБРАЗОВАНИЕ**
- в **2500** раз эффективнее активированного угля
- лекарственный препарат из хвойной древесины (лигнин)
- может быть рекомендован детям с первого месяца жизни
- эффективность доказана клиническими исследованиями

ABBA PYS
www.avva-rus.ru

www.filtrum.ru

Рег. уд. № Р N001189/01

Филтрум®-Сафари

Чистый кишечник – здоровый ребенок!

Мы сделали для Вашего ребенка Первый энтеросорбент в виде шоколадных пастилок

- содержит лигнин (природный энтеросорбент), ФОС (пребиотик), натуральное масло какао
- **ГИПОАЛЕРГЕННЫЙ** (доказано клиническими испытаниями)
- пребиотик вместо сахара – нет калорий, нет кариеса
- идеальный способ **ДЕТОКСИКАЦИИ** для Вашего ребенка в профилактических целях и при отравлениях любой этиологии

**СПРАШИВАЙТЕ
В АПТЕКАХ!**



www.filtrum-safari.ru

Рег. свид. № 77.99.23.3.У.3023.5.10 от 06.05.2010 г.

дования других авторов с подобными результатами эффективного применения энтеросорбентов разных групп для лечения больных ОКИ различной этиологии.

В последние годы особое внимание уделяется разработке и внедрению в клиническую практику комбинированных энтеросорбентов, в состав которых кроме основного действующего лекарственного средства — сорбента введены дополнительные компоненты, расширяющие их спектр лечебного и профилактического действия: Энтегнин-Н (лигнин + аскорбиновая кислота), Рекицен-РД (пектин + комплекс витаминов и микроэлементов, незаменимые аминокислоты и винные дрожжи — *Saccharomyces vini*), Белый уголь (диоксид кремния + микрокристаллическая целлюлоза), Альгилоса кальция-С (альгиновая кислота + клетчатка и кальций) и др. Заслуживает внимания сравнительно новый отечественный комбинированный препарат Филтрум-Сафари (жевательные таблетки). Данный препарат соединяет в себе свойства энтеросорбента и пребиотика благодаря содержанию в нем лигнина, известного своими сорбционными и детоксикационными свойствами, и фруктоолигосахарида, способствующего восстановлению количественного и качественного состава собственной микрофлоры кишечника. Препарат создан для применения в педиатрии, выпускается в виде таблеток со вкусом шоколада или лесных ягод, гипоаллергенный. Другой препарат из этой группы — Лактофилтрум, кроме лигнина, содержит лактулозу, которая также обладает пребиотическим эффектом.

А. А. Новокшионов и соавт. (2009) изучали клиническую эффективность энтеросорбента Филтрум-Сафари в комплексной терапии больных детей с установленной ротавирусной инфекцией. Всего было исследовано 45 детей в возрасте от трех до 13 лет. Установлено, что включение в комплексную терапию препарата Филтрум-Сафари способствует статистически достоверному сокращению продолжительности симптомов интоксикации, токсикоза с эксикозом, диарейного синдрома и средней продолжительности острого периода заболевания. Препарат удобен для применения в педиатрии и практически не имеет побочных реакций [22].

Большинство современных энтеросорбентов известно практикующим врачам разных специальностей. Однако

многие зарегистрированные энтеросорбенты пока еще не нашли широкого применения в силу различных причин: из-за недостаточной информированности врачей ЛПУ о роли энтеросорбентов в лечении инфекционных и неинфекционных болезней ЖКТ, незнания достоинств и недостатков тех или иных сорбентов при конкретной патологии и фактически существующего пока еще скептического отношения врачей к энтеросорбции. В одном из выводов академика РАМН В. Ф. Учайкина и соавт. [4], имеющих большой опыт применения энтеросорбентов, сказано, что «при гастроэнтерологической патологии, в том числе при ОКИ, энтеросорбенты являются средством с многогранной эффективностью, определяемой не только их патогенетическим (детоксикационным, антидиарейным и др.), но и этиотропным действием как в отношении патогенных бактерий, так и вирусов». ■

Литература

1. Юшук Н. Д., Розенблюм А. Ю. Синдром поражения желудочно-кишечного тракта при инфекционных болезнях. В кн.: Инфекционные болезни: национальное руководство. Под ред. Н. Д. Юшук. Ю. Я. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медия. С. 276–282.
2. Беляков Н. А., Соломенников А. В. Энтеросорбция — механизм лечебного действия // Эфферентная терапия. 1997, т. 3, № 2.
3. Учайкин В. Ф., Новокшионов А. А., Соколова Н. В. Энтеросорбция эффективный метод этиопатогенетической терапии острых кишечных инфекций // Дет. инфекции. 2005. № 3. С. 39–43.
4. Учайкин В. Ф., Новокшионов А. А., Соколова Н. В., Бережкова Т. В. Энтеросорбция — роль энтеросорбентов в комплексной терапии острой и хронической гастроэнтерологической патологии. Пособие для врачей. М., 2008. 24 с.
5. Энтеросорбция. Под ред. Н. А. Белякова. Ленинград. 1991. 329 с.
6. Хотимченко Ю. С., Кропотов А. В. Применение энтеросорбентов в медицине // Тихоокеанский медицинский журнал. 1999, № 2, с. 84–89.
7. Николаев В. Г. и др. Энтеросорбция: состояние вопроса и перспективы на будущее // Вестник проблем биологии и медицины. 2007. № 4, с. 7–17.
8. Лобан К. М., Митерев Ю. Г., Жеребцов Л. А. и др. Эффективность препарата «Энтеро дез» при острых кишечных инфекциях // Гематология и трансфузиология. 1983, № 7, С. 33–39.
9. Попова С. П., Токмалаев А. К. Оральная дезинтоксикационная терапия при острых кишечных инфекциях // Советская медицина. 1987, № 6, с. 89–91.
10. Мазанкова Л. Н., Павлова А. А.

Совершенствование патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей // Детские инфекции. 2006, 4, с. 67–69.

11. Учайкин В. Ф. и др. Место и значение энтеросорбции в этиопатогенетической терапии ОКИ // Педиатрия. 2007, 86 (2), с. 44–50.
12. Ватуткина О. В., Лучишев В. И., Бузова С. В. Влияние энтеросорбента филтрум на уровень специфической эндотоксемии у больных шигеллезом Флекснера / Сб. мат. XIV конгр. «Человек и лекарство». М., 2007. С. 536.
13. Зайцева И. А., Кошкин А. П., Левин Д. Ю. Применение энтеросорбента «Филтрум» в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей // Детские инфекции. 2005, № 1, с. 61–62.
14. Новокшионов А. А. и др. Роль энтеросорбентов в составе комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей // Практика педиатра. 2008, № 5, с. 20–26.
15. Новокшионов А. А., Портных О. Ю., Соколова Н. В. Изучение клинической эффективности орального сорбента «Филтрум» при ОКИ у детей / Сборник трудов «Применение метода энтеросорбции в практической медицине». М., 2002. С. 24–31.
16. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н. Д. Юшук. Ю. Я. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медия, 2009. 1056 с.
17. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: Рук. для практикующих врачей / Под общ. ред. А. А. Баранова, Н. Н. Володина, Г. А. Самсыгиной М.: Литтерра, 2007. Т. 1. 1088 с.
18. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю. В. Лобзина 3-е изд., доп. И перераб. СПб: Изд-во Фолиант. 2003. 1040 с.
19. Груздева О. А., Марын Г. Г. Особенности заболеваемости острых кишечных инфекций в современном мегаполисе / Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 28–30 марта 2011. С. 83.
20. Иоанниди Е. А., Макарова И. В., Тимонова М. С. Клиническое применение энтеросорбента при острых кишечных инфекциях / Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 28–30 марта 2011. С. 152–153.
21. Ратникова Л. И., Пермитина. Энтеросорбция в лечении интоксикационного синдрома // Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. Москва, 28–30 марта 2011. С. 306–307.
22. Новокшионов А. А., Соколова Н. В., Бережкова Т. В., Сахарова А. А. Клиническая эффективность нового энтеросорбента в комплексной терапии острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей // Лечащий Врач. 2009, № 7, С. 78–80.

Влияние помповой инсулинотерапии на показатели качества жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа

Н. В. Болотова, доктор медицинских наук, профессор

О. В. Компаниец, кандидат медицинских наук

И. В. Винярская, доктор медицинских наук

Н. Ю. Филина, кандидат медицинских наук

Н. В. Николаева, кандидат медицинских наук

Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского, Саратов

Ключевые слова: аналоги инсулина, инсулиновые помпы, инсулинотерапия, шкалы Ликерта, показатель гликированного гемоглобина, базальная инсулинемия, шприц-ручки, инсулиновая помпа.

В структуре хронических неинфекционных заболеваний детского возраста сахарный диабет 1-го типа (СД 1-го типа) занимает особое место. Высокая распространенность, неуклонный рост заболеваемости, особенно в младшей возрастной группе, развитие диабетических осложнений, приводящих к инвалидизации и ранней смертности, обуславливают медико-социальную значимость данного заболевания [1]. Применение современных методов лечения, в частности введение в практику аналогов инсулина, использование инсулиновых помп, позволило значительно улучшить показатели метаболического контроля в детской популяции пациентов [2–7]. В связи с этим большое внимание стало уделяться вопросам улучшения качества жизни (КЖ) детей с СД [8–13]. Изучение КЖ при использовании современных технологий является одной из актуальных тем [14, 15].

Цель: сравнить эффективность различных режимов интенсифицированной инсулинотерапии у детей и подростков с СД 1-го типа, используя показатели общего и связанного с диабетом КЖ.

Материалы и методы

Исследуемая группа — пациенты с СД 1-го типа ($n = 132$) в возрасте от 5 до 18 лет с длительностью болезни и продолжительностью заместительной инсулинотерапии от одного года до 10 лет (табл. 1). В исследование не вошли пациенты с тяжелой сопутствующей патологией (острой или хронической), симптоматика которой доминировала над проявлениями СД и требовала активного лечения.

Для оценки эффективности различных режимов инсулинотерапии пациенты были разделены на две группы: первую группу ($n = 96$) составили пациенты, получающие интенсифицированную инсулинотерапию посредством шприц-ручек, вторую группу ($n = 36$) — пациенты, переведенные с режима многократных инъекций на постоянную подкожную инфузию инсулина.

Общая характеристика пациентов, участвующих в исследовании			
Показатель	Возрастные группы		
	5–7 лет ($n = 20$)	8–12 лет ($n = 37$)	13–18 лет ($n = 75$)
Мальчики, абс. число/%	7/33	18/48	45/60
Девочки, абс. число/%	13/67	19/52	30/40
Возраст, лет	5,5 (5,0; 7,0)	11,0 (10,0; 12,0)	15,8 (14,0; 16,5)
Длительность СД, лет	1,5 (0,8; 1,6)	4,0 (2,0; 6,5)	7,0 (4,5; 8,0)
Возраст дебюта заболевания, лет	4; 2 (3,5; 5,3)	7,0 (4,5; 8,0)	8,0 (5,0; 11,0)

Оценка КЖ больных детей была проведена с использованием международного стандартизированного опросника PedsQL™: его общего и диабетического модулей. PedsQL™ (Детский опросник КЖ) является одним из наиболее популярных опросников в мире. Ранее он был использован в ряде мультицентровых исследований в странах Европы, США, Канаде, Китае, имеет хорошие психометрические свойства [17–20]. Русскоязычная версия общего опросника PedsQL™ 4.0 адаптирована специалистами Межнационального центра исследования КЖ под руководством проф. А. А. Новика [20, 21].

Русскоязычная версия диабетического модуля разработана и адаптирована в ходе совместной работы сотрудников кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии Саратовского ГМУ и сотрудников лаборатории проблем медицинского обеспечения и качества жизни детского населения отдела социальной педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН [10, 16]. Данный опросник предназначен для изучения КЖ пациентов в возрасте от 2 до 18 лет включительно, страдающих СД. Указанный инструмент состоит из 28 вопросов, объединенных в следующие шкалы:

- «Диабет» (клинические проявления гипогликемии, кетоацидоза) — 11 вопросов;

Таблица 2

Сводная таблица показателей качества жизни детей и подростков с СД 1-го типа, использующих различные режимы инсулинотерапии

Шкалы опросника	Оценка в возрастных подгруппах, Ме (Q1; Q3)		
	5–7 лет	8–12 лет	13–18 лет
1. Общий модуль:			
Физическое функционирование	69 (60; 72) 80,5 (70; 92)*	72 (72; 76) 92,5 (91; 97)*	72 (59; 84) 94 (88; 94)*
Эмоциональное функционирование	68 (60; 74) 74 (60; 80)	77,5 (70; 80) 82,5 (58; 87,5)	80 (45; 85) 90 (80; 95)*
Социальное функционирование	75 (61; 80) 79 (65; 83)	82,5 (72; 90) 95 (72; 100)	90 (75; 90) 95,5 (90; 100)
Функционирование в детском саду/школе	–	82,5 (68; 95) 80 (70; 80)	55 (50; 80) 77,5 (50; 85)
Психосоциальное функционирование	72 (60; 79) 77 (65; 80)	82,5 (73,5; 88) 86 (79; 91)	75 (66; 85) 90,5 (87; 93)
Суммарный балл	71 (60; 75) 78 (65; 84)	81 (74,5; 83) 89 (79; 91)*	74 (53; 85) 89,5 (81; 91)
2. Диабетический модуль			
«Диабет»	63 (60; 75) 64 (62; 74)	59 (55–70) 86 (80–93)*	64 (46; 73) 79 (75; 91)*
«Лечение» (блок 1)	82 (72; 88) 93 (86; 100)*	81 (50; 83) 88 (81; 100) *	88 (81; 100) 87 (77; 100)
«Лечение» (блок 2)	86 (74; 90) 85 (80; 92)	64 (64; 96) # 100 (96; 100)*	89 (85; 93) 93 (90; 95)
«Беспокойство»	80 (70; 90) 84 (74; 95)	75 (75; 83) 67 (67; 75)	58 (42; 75) # 87,5 (79; 100)*
«Общение»	69 (50; 76) 67 (58; 80)	75 (75; 92) 83 (83; 92)	100 (95; 100) 100 (96; 100)

Примечание: в числителе представлены значения показателей качества жизни пациентов, использующих шприц-ручки; в знаменателе — значения аналогичных показателей у пациентов, использующих помповую инсулинотерапию; * достоверность между показателями ($p < 0,05$); # достоверность между пациентами 1-й и 2-й возрастных подгрупп.

- «Лечение» (проблемные ситуации, возникающие из-за необходимости проведения ежедневного самоконтроля гликемии, инсулинотерапии, жалобы на болезненные ощущения) — 11 вопросов;
- «Беспокойство» (опасение развития острых и хронических диабетических осложнений, обеспокоенность эффективностью проводимой терапии) — 3 вопроса;
- «Общение» (сложности в общении пациента с медицинским персоналом и окружающими) — 3 вопроса.

Ответы на вопросы в обоих модулях представлены в виде 5-балльных шкал Ликерта (горизонтально расположенных вариантов ответов на вопрос, каждому из которых соответствует цифра). Количество баллов при ответе колеблется от 0 до 4 (0 = никогда, 1 = почти никогда, 2 = иногда, 3 = часто, 4 = почти всегда). Для каждого вопроса предложено от трех до пяти вариантов ответов (в зависимости от возраста детей). Респондент в качестве ответа может выбрать только один из предложенных вариантов. Каждый вопрос оценивается по частоте возникновения предложенных ситуаций за «последний месяц». Окончательные результаты по каждой из шкал опросника представлены в баллах от 0 до 100: чем больше итоговая величина, тем лучше показатель качества жизни.

Статистическая обработка полученных результатов была проведена с помощью методов вариационной статистики в операционной системе Windows XP 2001 с использованием статистической программы Statistica 6.1 (StatSoft, США). Характер распределения значений количественных пока-

зателей оценивался с помощью критерия Шапиро–Уилкса. При статистическом анализе результатов использовались методы непараметрической статистики. Количественные признаки представлены в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Достоверность различий количественных показателей между двумя независимыми группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, между двумя зависимыми группами — с помощью критерия Уилкоксона. Корреляционный анализ выполнен по Спирмену. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты 1-й группы получали заместительную инсулинотерапию по интенсифицированной (базисно-болюсной) схеме в режиме ежедневных многократных инъекций посредством инсулиновых шприц-ручек: 99 человек (75%) использовали комбинацию инсулинов длительного и ультракороткого действия, 33 человека (25%) применяли сочетание инсулинов средней продолжительности и короткого действия. У пациентов 2-й группы комбинация инсулинов была заменена на постоянную подкожную инфузию инсулинами ультракороткого действия с установкой им инсулинового дозатора — помпы Accu-Chek Spirit («Акку-Чек Спирит»).

В 1-й группе показатель гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) составил 9,2% (8,2; 10,1): у 25% пациентов показатели метаболического контроля соответствовали уровню субкомпенсации, у 75% — уровню декомпенсации [1, 22].

Во 2-й группе 15 человек (40%) находились в состоянии субкомпенсации, 21 человек (60%) — в состоянии компенсации углеводного обмена. Средний показатель HbA_{1c} составил 7,1 (6,8; 8,0).

В соответствии с методологическими стандартами анализ показателей качества жизни был проведен в трех возрастных подгруппах: от 5 до 7 лет включительно, от 8 до 12 лет включительно, от 13 до 18 лет включительно [20, 23].

Согласно данным диабетического модуля (табл. 2), среди пациентов 1-й группы дети дошкольного и младшего школьного возраста наиболее низко оценили шкалу «Диабет», а наиболее высокие показатели в данной возрастной подгруппе были получены по шкалам «Лечение» (блок 1) и «Беспокойство».

Изначально в дебюте заболевания все манипуляции (проведение самоконтроля, интерпретация показателей гликемии, подсчет количества хлебных единиц, введение инсулина) у пациентов данной возрастной группы в силу их малого возраста проводят родители. Однако, как было выяснено в процессе индивидуального интервьюирования, такая же ситуация сохраняется в большинстве семей и в последующем. Дети выступают скорее в роли стороннего наблюдателя, а не активного участника процесса. Поэтому большинство ситуаций, связанных непосредственно с процессом лечения диабета, ими не рассматриваются как проблематичные. Исключения составляют периодически возникающие болезненные ощущения, связанные с введением инсулина и/или проведением забора крови для самоконтроля гликемии. В силу малого возраста эти пациенты не тревожатся по поводу диабетических осложнений и не боятся их, что отражает оценка, полученная по шкале «Беспокойство».

Респондентами средней возрастной группы ситуации, сопряженные с проведением самоконтроля гликемии и введением инсулина, были восприняты менее проблематично и менее болезненно, чем дошкольниками, что может быть обусловлено адаптацией к своему заболеванию, повышением порога болевой чувствительности при увеличении длительности СД. В отличие от детей младшего возраста, значительная часть респондентов в возрасте 11–15 лет стесняются своего заболевания, в связи с этим часто отказываются от постоянного ношения с собой глюкометра. По этой же причине многие из них уклоняются от распросов о диабете как о своей болезни при общении с окружающими. Желание быть похожими на своих сверстников, что является отличительной чертой детей на данном этапе развития личности [24], часто становится причиной несоблюдения ими плана лечения, что в свою очередь приводит к возникновению ряда конфликтных и спорных ситуаций в отношениях с родителями. Данное положение подтверждает оценка шкалы «Лечение» (блок 2).

При анализе полученных данных обращает на себя внимание, что во всех трех возрастных группах шкала «Диабет», отражающая симптомы декомпенсации заболевания, была оценена низко, что свидетельствует о лабильном течении СД у подавляющего большинства опрошенных респондентов. Однако если подростков и детей старшего школьного возраста чаще других беспокоят симптомы, характерные для гипогликемических состояний (дрожь, головная боль, чувство голода), то дошкольники, напротив, чаще субъективно ощущают проявления гипергликемии (жажда, учащенные мочеиспускания, повышенный аппетит).

Респондентов старшей возрастной группы (в большей степени девушек) от пациентов других возрастных групп отли-

Акку-Чек® Комбо

Roche

Интерактивная система Акку-Чек® Комбо.

Нажимаете кнопку здесь... ...помпа работает там

Система Акку-Чек® Комбо является двусторонней интерактивной системой, объединяющей «умный» пульт управления с надёжной инсулиновой помпой. Пациенты могут быстро и легко рассчитать болюсную дозу инсулина в пульте управления и незаметно передать эту информацию в помпу, даже не прикасаясь к ней. Кроме того, электронный дневник обеспечивает просмотр ключевых данных с одного взгляда. С системой Акку-Чек® Комбо контроль диабета находится в руках Ваших пациентов.

Используйте свои возможности.

Информационный центр: 8-800-200-88-99
(звонки бесплатны для всех регионов России)
E-mail: info@accu-chek.ru
Адрес в Интернете: www.accu-chek-combo.ru

Акку-Чек, Акку-Чек Перформа Комбо, Акку-Чек Сигнит Комбо являются товарными знаками фирмы «Роше»

АККУ-ЧЕК®

чает высокая степень обеспокоенности развитием и прогрессированием хронических диабетических осложнений, что отражает крайне низкая оценка, полученная по шкале «Беспокойство» — 58,0 (42; 75) балла. Свойственная всем подросткам обеспокоенность будущим [24] у пациентов с СД 1-го типа дополнительно усугубляется осознанием своей болезни как новой категории своего существования, реальности инвалидизации, возможного ограничения работоспособности.

У пациентов 2-й группы независимо от возраста было зафиксировано статистически значимое повышение уровня физического функционирования (по сравнению с пациентами 1-й группы). Возможность регулировать базальную инсулинемию в течение суток позволила пациентам значительно расширить режим физической активности. Большинство из них (65%) возобновили тренировки в различных спортивных и танцевальных секциях, остальные получили возможность заниматься в основных группах на уроках физической культуры.

Отсутствие визуальных атрибутов болезни (шприц-ручек) позволило подросткам, использующим инсулиновую помпу, чувствовать себя более свободно в общении со сверстниками, что отражает положительная динамика показателя социальной активности (90,0 и 95,5, $p = 0,05$). Статистически значимые изменения эмоционального фона были выявлены только у пациентов старшей возрастной группы (80,0 и 90,0, $p = 0,017$).

По данным диабетического модуля, повышение КЖ у детей дошкольного возраста, перешедших с режима многократных инъекций на постоянную подкожную инфузию инсулина, обусловлено снижением выраженности болевого синдрома за счет уменьшения числа инъекций (93,0 и 82,0, $p = 0,04$). Пациенты средней возрастной группы указали на снижение проявлений у них симптомов декомпенсации диабета (86,0 и 59,0, $p = 0,003$) и повышение умения и желания контролировать свою болезнь (100,0 и 64,0, $p = 0,002$). Это обстоятельство в свою очередь позволило снизить число спорных и конфликтных ситуаций в отношениях с родителями по вопросам лечения и повысить комплаентность между лечащим врачом и семьей в целом (88,0 и 81,0, $p = 0,04$). Подростки повышение степени удовлетворенности качеством своей жизни связали с более редкими жалобами на здоровье (79,0 и 60,4, $p = 0,002$) на фоне снижения обеспокоенности прогрессированием осложнений диабета (87,5 и 58,0, $p = 0,007$).

Выводы

1. Использование помповой терапии в детской популяции пациентов приводит к улучшению КЖ детей, больных СД 1-го типа. Во всех возрастных группах зафиксировано снижение проявлений симптомов декомпенсации заболевания на фоне повышения физической активности пациентов.
2. Повышение КЖ среди детей 5–7 лет, использующих данный способ доставки инсулина, обусловлено уменьшением болевых ощущений в местах инъекций.
3. В группе подростков позитивная динамика КЖ на фоне применения помповой инсулинотерапии связана со снижением уровня обеспокоенности развитием диабетических осложнений. ■

Литература

1. Дедов, И. И., Петеркова В. А., Кураева Т. Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков // Фарматека. 2010. № 3. С. 7–14.

2. Петеркова В. А., Кураева Т. Л., Титович Е. В. Современная инсулинотерапия сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков // Лечащий Врач. 2003. № 10. С. 16–25.
3. Петеркова, В. А., Кураева Т. Л., Емельянов А. О. Помповая инсулинотерапия в педиатрической практике // Педиатрия. 2008. Т. 87. № 5. С. 46–50.
4. Емельянов А. О., Кураева Т. Л., Петеркова В. А. Инсулин лизпро и помповая терапия у детей и подростков // Русский медицинский журнал. 2007. Т. 15. № 11. С. 929–931.
5. Danne T., Aman J., Schober E. et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. Suppl. 8. P. 2359–2364.
6. Ahern, J., Boland E., Doane R. et al. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower therapy HbA_{1c} levels across all age groups // Pediatric Diabetes. 2002. № 3. P. 10–15.
7. Hoogma R. P., Hammond R. J., Gomis R. et al. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injection (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of 5-national trial // Diabetic Medicine. 2006. № 23. P. 141–147.
8. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю., Винарская И. В., Валиуллина С. А. Итоги, задачи и перспективы изучения качества жизни в отечественной педиатрии // Вопросы современной педиатрии. 2007. № 3. С. 6–8.
9. Лысенко И. Г. Медико-социальные аспекты и качество жизни детей с сахарным диабетом типа 1 // Вестник Межнационального центра исследования качества жизни. 2007; 7–9. С. 109–114.
10. Болотова Н. В., Компаниец О. В., Филина Н. Ю., Николаева Н. В. Оценка качества жизни как составляющая мониторинга состояния детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. 2009. № 3. С. 57–59.
11. Колбасина Е. В., Воробьева В. А., Азова Е. А., Рассохин В. Ф. Качество жизни детей и подростков с сахарным диабетом типа 1 // Вопросы современной педиатрии. 2009. Т. 8. № 5. С. 14–18.
12. Самойлова Ю. Г., Олейник О. А. Интегральные показатели качества жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа // Педиатрия. 2010. Т. 89. № 5. С. 57–63.
13. Hesketh K. D., Wake M. A., Cameron F. J. Health related quality of life and metabolic control in children with type 1 diabetes: A prospective cohort study // Diabetes Care. 2004. № 27. P. 415–420.
14. MacMahon S. K., Airey F. L., Marangou D. A. et al. Insulin pump therapy in children and adolescents: improvement in key parameters of diabetes management including quality of life // Diabetic Medicine. 2005. № 22. P. 92–96.
15. Valenzuela J. M., Patino A. M., McCullough J. et al. Insulin Pump Therapy and Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes // Journal of Pediatric Psychology. 2005. Vol. 31. № 6. P. 650–660.
16. Varni, J. W., Seid M., Kurtin P. S. The PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic Core Scales in healthy and patient population // Medical Care. 2001. № 39. P. 800–812.
17. Varni J. W., Seid M., Kurtin P. S. The PedsQL 4.0 Generic Core Scales: Sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making // Journal of Behavioral Medicine. 2002. № 25. P. 175–193.
18. Varni J. W., Burwinkle T. M., Jacobs J. R. et al. The PedsQL in type 1 and type 2 diabetes: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory General Core Scales and type 1 Diabetes Model // Diabetes Care. 2003. № 26. P. 631–637.
19. Новик А. А., Ионова Т. И. Исследование качества жизни в педиатрии. М.: РАЕН, 2008. 108 с.
20. Никитина Т. П. Разработка и оценка свойств русской версии опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales для оценки качества жизни детей 8–12 лет: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2004. 25 с.
21. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium // Pediatric Diabetes. 2009. Vol. 10 (Suppl. 12).
22. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю., Винарская И. В. и др. Методология изучения качества жизни в педиатрии: Учеб. пособие. М.: Союз педиатров России, 2008. 16 с.
23. Кулагина И. Ю., Колоцкий В. Н. Возрастная психология: Полный жизненный цикл развития человека. М.: ТЦ Сфера, 2004. 464 с.

Метформин

в терапии сахарного диабета второго типа: бестселлер, не прочитанный до конца

И. В. Друк, кандидат медицинских наук, доцент

ОмГМА, Омск

Ключевые слова: группы бигуанидов, АМФК, инсулиновый сенситайзер, антидиабетическое действие, сердечная недостаточность, лактат-ацидоз, кардиопротективный эффект.

Метформин — один из «старейших» препаратов в терапии сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа), впервые синтезированный в 1922 г. и начавший применяться в клинической практике с конца 50-х гг. прошлого века. Метформин на сегодняшний день — единственный представитель группы бигуанидов, используемый для терапии СД 2-го типа.

Механизм действия

В 2001 г. был установлен основной механизм действия препарата — активация 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК, AMP activated protein kinase) — клеточной киназы, контролирующей энергетический баланс клетки через прямое влияние на транскрипцию генов и ключевые метаболические ферменты. АМФК обнаружена в клеточном ядре и цитоплазме: ядерная АМФК напрямую способна регулировать экспрессию генов; цитозольная АМФК регулирует функции цитозольных и мембранных белков. Своеобразным сенсорным сигналом для изменения активности АМФК могут выступать колебания уровня АМФ:АТФ в клетке. Изучение интегративной роли АМФК как регулятора энергетического метаболизма еще продолжается. В настоящее время установлено, что АМФК участвует во многих физиологических процессах. Активацией АМФК при сокращении мышечных волокон (активность АМФК миоцитов регулируется также резистином, ФНО-альфа, лептином, адипонектином) опосредованы позитивные метаболические и сердечно-сосудистые эффекты физических тренировок. Гипоталамическая АМФК участвует в регуляции аппетита (активность АМФК в свою очередь регулируется лептином, грелином, инсулином, адипонектином) и, возможно, циркадных ритмов. АМФК является регулятором обмена жирных кислот и глюкозы: активация АМФК стимулирует окисление жирных кислот в печени и кетогенез, подавляет липогенез, синтез холестерина и триглицеридов, подавляет липолиз и липогенез в адипоцитах, стимулирует окисление жирных кислот и захват глюкозы в скелетных мышцах через повышение биосинтеза белков-переносчиков глюкозы, модулирует секрецию инсулина бета-клетками. Предполагается, что дисрегуляция АМФК (снижение экс-

прессии и активности) ассоциирована с развитием ожирения, предиабета/СД, метаболического синдрома, рака, ишемии миокарда, повреждения миокарда при ишемии-реперфузии и, возможно, гипертрофии миокарда [1].

Каким образом метформин активирует АМФК, до конца не ясно. Одним из возможных механизмов может быть повреждающее действие метформина на I-комплекс митохондрий (НАДН-убихинон-оксидоредуктаза — начальный компонент дыхательной цепи), что ведет к повышению уровня АМФ в цитозоле и тем самым запускает естественный путь активации АМФК. АМФК-зависимый механизм действия метформина как антидиабетического препарата реализуется в подавлении экспрессии генов, отвечающих за глюконеогенез и липогенез, соответственно, снижается продукция глюкозы в печени, повышается окисление жирных кислот, возрастает чувствительность к инсулину и периферический захват глюкозы, снижается абсорбция глюкозы в кишечнике [1]. С активацией АМФК связаны и плейотропные эффекты препарата, определяющие его преимущества среди антидиабетических препаратов.

Плейотропные эффекты

Метформин — инсулиновый сенситайзер, имеет выраженное антидиабетическое действие (снижение HbA_{1c} на 1,0–2,0%), не сопровождающееся значимым повышением риска гипогликемий (гипогликемии возможны при интенсивной физической нагрузке, низкокалорийной диете, комбинации с другими противодиабетическими средствами); по крайней мере, не способствует прибавке массы тела или умеренно ее снижает; умеренно снижает уровень триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, экономичен [2, 3] и, кроме того, имеет дополнительные преимущества, некоторые из которых широко обсуждаются в последнее время.

- По данным одного из самых цитируемых исследований прошлого века UKPDS, метформин, продемонстрировав сходную с препаратами сульфонилмочевины эффективность в отношении контроля уровня глюкозы крови, показал способность к сердечно-сосудистой защите (снижение риска инфаркта миокарда на 39%) и повышению уровня выживаемости пациентов в сравнении с препаратами сульфонилмочевины или инсулином [4]. UKPDS было первым исследованием, показавшим улучшение клинических исходов при терапии метформином и послужившим толчком к более углубленному

Таблица 1

Режим назначения и противопоказания к применению метформина при СД 2-го типа	
Режим назначения [2]	Противопоказания [14, 15]
Начальная доза 500 или 850 мг/сут во время еды во второй половине дня. Увеличение дозы при отсутствии побочных эффектов через 5–7 дней. Клинически эффективная доза — 1,7–2 г/сут. Умеренное повышение эффективности при повышении дозы до 2,5 г/сут. С учетом стоимости, генерические формы метформина могут быть препаратами первого выбора [2]	1. Беременность и лактация 2. Риск лактат-ацидоза: • Нарушение функции почек (креатинин сыворотки > 130 мкмоль/л или $\geq 1,4$ мг/дл для женщин и $\geq 1,5$ мг/дл для мужчин) • Хроническая сердечная недостаточность, требующая фармакотерапии • Заболевания печени (АЛТ превышает верхнюю границу нормы в $\geq 2,5$ раза, ≥ 7 баллов по шкале Чайлда-Пью) • Злоупотребление алкоголем • Лактат-ацидоз в анамнезе • Острый или хронический метаболический ацидоз • Острое сердечно-сосудистое или легочное заболевание, шок любого генеза, сепсис, выраженная анемия, тяжелое инфекционное заболевание • Возраст более 80 лет (исключение — клиренс креатинина указывает на сохранность почечной функции) • Оперативные вмешательства

изучению эффектов препарата, подтвердившим первые оптимистические результаты. Отчасти метаболическое и протективное действие препарата в миокарде является АМФК-независимым и реализуется с участием семейства протеинкиназы С и семейства р38 митоген-активируемых протеинкиназ: р38 MAPK (p38 mitogen-activated protein kinases)-зависимый и PKC (protein kinase C)-зависимый механизм [5].

- Метформин снижает повышенный при СД 2-го типа риск развития некоторых форм рака (поджелудочной железы, яичников, молочных желез, кишечника, легких) [6–9]. Предположительно антипролиферативное и антиангиогенетическое действие препарата связано с активацией АМФК, эффектом на G_0 – G_1 фазу клеточного цикла, взаимодействием с трансмембранными рецепторами семейства рецепторов, сопряженных с G-белком (G protein-coupled receptors) [7].
- Метформин показал остеогенное действие *in vitro* и *in vivo*, защитный эффект в отношении костных остеопоротических переломов, теоретический перспективный профилактический потенциал в отношении повышенного при СД риска остеопороза [10–12]. Предположительно остеогенный эффект метформина реализуется влиянием на активность АМФК и остеобластспецифического транскрипционного фактора (osteoblast-specific transcription factor Runx2/Cbfa1) [11].

Особенности назначения

На основании результатов многочисленных исследований и многолетнего всемирного клинического опыта применения метформин стал очевидной доминантой в терапии СД 2-го типа. Недавно опубликованное исследование впервые доказало целесообразность как можно более раннего старта терапии метформином при СД 2-го типа [13]. В группе 1799 пациентов с СД 2-го типа были проанализированы клинические успехи при различном сроке старта терапии от момента установления диагноза заболевания: 40% пациентов, у которых препаратом первой линии был метформин, начали его принимать в ближайшие 3 месяца; 25% — через 3 месяца и более; 27% начали принимать метформин при $HbA_{1c} < 7\%$; 23% — только после того, как HbA_{1c} стал выше 9%. Исследователи расценивали как вторичную неудачу терапии повышение $HbA_{1c} > 7,5\%$ или необходимость назначения других антидиабетических средств в виде добавления к метформину или его замены. В целом за время наблюдения зарегистрировано 42% вторичных неудач (17%/год). При этом наиболее низкий уровень неудач терапии был отмечен среди пациентов, начавших лечение метформи-

ном в срок до 3 месяцев после диагностики СД (12,2%/год), и пациентов, начавших медикаментозную терапию при уровне $HbA_{1c} < 7\%$ (12,3%/год). В случаях, когда старт терапии откладывался на 4–11 месяцев, наступление неудачи терапии было на 56% более вероятно (OR 1,56; 95% ДИ 1,12–2,18), а в случаях отказа от терапии на три и более лет вероятность неудачи была наиболее высокой (OR 2,20; 95% ДИ 1,68–2,87).

На сегодняшний день, согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета (ADA/EASD), метформин позиционируется как средство первого выбора для терапии СД 2-го типа [2], средство патогенетического действия, безопасно и эффективно сочетающееся с большинством применяемых в настоящее время противодиабетических лекарств, препарат, который должен появиться в жизни пациента с СД 2-го типа как можно раньше и может сопровождать его так долго, как это возможно.

Накопленные данные о профиле безопасности позволили к настоящему времени достаточно четко определить границы возможного применения препарата при патологии почек и печени, поднять возрастной порог применения до возраста 80 лет (и старше при соблюдении приведенных ниже условий) (табл. 1).

В настоящее время метформин один из самых эффективных и безопасных препаратов. Однако в повседневной клинической практике могут возникнуть проблемы, связанные с выбором противодиабетической терапии, и приоритет метформина может показаться не таким очевидным. При обсуждении применения метформина среди пациентов с СД 2-го типа можно выделить, по крайней мере, три «особые группы», с которыми практикующий врач сталкивается чаще всего.

Пациенты с СД 2-го типа без избыточной массы тела и ожирения

Метформин — средство первого выбора в терапии СД 2-го типа без уточнения такой исходной характеристики пациента, как масса тела. Вместе с тем абсолютное большинство исследований когорт больных с СД 2-го типа, создавших метформину репутацию «бестселлера», включало пациентов с избыточной массой тела и/или ожирением. Безусловно, следует помнить, что в группе пациентов с гипергликемией и отсутствием избыточной массы тела, прежде всего, следует исключить СД 1-го типа (LADA), хронический панкреатит, рак поджелудочной железы и другие причины диабета. Т. е. в этой группе пациентов СД 2-го типа, в определенном смысле, — диагноз исключения. В контексте известного воз-

возможного снижения массы тела на фоне метформина, а также сути его антидиабетического действия (снижение инсулинорезистентности, характерной для избыточной массы тела/ожирения) закономерно возникает вопрос о целесообразности применения препарата в небольшой группе пациентов с СД 2-го типа без повышения массы тела.

В краткосрочных (3–12 мес) исследованиях ранее была показана эффективность препарата в группе больных без ожирения: отсутствие различий в снижении HbA_{1c} между пациентами с избыточной массой тела ($\geq 25 \text{ кг/м}^2$) и пациентами с индексом массы тела (ИМТ) $< 25 \text{ кг/м}^2$ (в том числе с ИМТ $< 22 \text{ кг/м}^2$); большая эффективность в сравнении с акарбозой (метформин 500–750 мг/сут vs акарбоза 150–300 мг/сут); эквивалентная эффективность при сравнении с репаглинидом [16–22].

Особого внимания заслуживает недавнее ретроспективное исследование длительных (3-летнее наблюдение) эффектов метформина в группе пациентов с ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ ($n = 108$) и ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ ($n = 105$) [23]. В течение исследования темпы снижения HbA_{1c} замедлялись в обеих группах, отражая закономерное снижение функции бета-клеток, повышалась суточная доза метформина, необходимая для эффективного контроля уровня глюкозы крови, однако в группе пациентов без избыточной массы тела потребность в метформине к концу периода наблюдения была достоверно меньше (дозы метформина $677 \pm 184 \text{ мг/сут}$ и $724 \pm 117 \text{ мг/сут}$ соответственно), но оказалась выше при пересчете на массу тела пациентов. Объяснение этому факту дают сами исследователи: группа пациентов без избыточной массы тела имела большую длительность диабета, большую частоту использования других антидиабетических препаратов, меньший процент висцерального жира, что косвенно указывает на более выраженный дефект секреции инсулина и, соответственно, меньший вклад резистентности к инсулину в развитии СД 2-го типа. Следует обратить внимание, что значение ИМТ значимо не менялось в течение наблюдения в обеих группах. Таким образом, в группе с ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ на фоне достоверно более низких абсолютных доз метформина не было отмечено нежелательной в этом случае потери массы тела.

Данное наблюдение, безусловно, не лишено недостатков всех ретроспективных наблюдений, тем не менее, оно еще раз продемонстрировало, что применение метформина у пациентов без избыточной массы тела оправдано своей эффективностью и хорошей переносимостью при долгосрочном наблюдении [24]. Теоретически в группе пациентов без избыточной массы тела/ожирения метформин должен также сохранять и свои плеiotропные, не связанные с антидиабетическим действием эффекты. Имеющиеся на сегодня исследования не могут ответить на этот вопрос, необходимо дальнейшее изучение данного аспекта действия препарата.

Пациенты с СД 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени

Неалкогольная жировая болезнь (НАЖБП) печени включает неалкогольный стеатоз и неалкогольный стеатогепатит с фиброзом или без него, цирроз печени [24]. НАЖБП поражает 10–39% общей популяции, 50% пациентов с СД, 57–74% пациентов с ожирением, до 90% пациентов с морбидным ожирением [25].

Выраженная инсулинорезистентность, сопровождающая абсолютное большинство пациентов с СД 2-го типа, — устра-

нимый фактор, предрасполагающий к развитию поражения печени [26–28]. В связи с этим применение метформина как препарата, повышающего чувствительность к инсулину, вполне оправдано патогенетически. Более того, печень — первейший орган-мишень для действия метформина, АМФК — ключевой медиатор влияния метформина на глюконеогенез и липогенез в печени. АМФК-зависимая супрессия липогенных ферментов (прежде всего, ацетил-КоА карбоксилазы), снижение плазменного уровня триглицеридов и уменьшение внутриклеточного содержания липидов в гепатоцитах способно предотвращать стеатогепатоз, что продемонстрировано в экспериментальных работах [29, 30].

Отдельные, как правило, немногочисленные клинические исследования демонстрируют положительные эффекты метформина в группах пациентов с НАЖБП [31–35]. Вместе с тем, по данным метаанализа Rakoski M. O. et al. (2010), метформин не показал достоверного гистологического и биохимического успеха в группе пациентов с неалкогольным стеатогепатитом при СД 2-го типа и без СД 2-го типа, в отличие от глитазонов [36]. Тем не менее, на сегодняшний день окончательная точка в противостоянии этих двух классов препаратов, влияющих на инсулинорезистентность и имеющих потенциальные точки приложения при НАЖБП, не поставлена, во многом в связи с недостатком правильно спланированных рандомизированных исследований достаточного объема и длительности с адекватно выбранными конечными точками (прежде всего, гистологическими) [37].

Следует помнить, что при признаках активности заболевания печени любой этиологии (АЛТ превышает верхнюю границу нормы в $\geq 2,5$ раза, ≥ 7 баллов по шкале Чайлда-Пью) препарат не должен применяться [14].

Пациенты с СД 2-го типа и сердечной недостаточностью

Сахарный диабет — независимый фактор риска развития сердечной недостаточности (СН): риск в 2 раза выше у мужчин и в 5 раз выше у женщин с СД в сравнении с общей популяцией [38, 39]. Риск развития СН возрастает на 8–12% при повышении HbA_{1c} на каждый 1% [40, 41]. С другой стороны, пациенты с хронической СН имеют повышенный риск развития СД [42]. В итоге СН присутствует у 20–25% взрослых пациентов с СД, при этом пациенты с СД имеют в 2 раза более высокий риск госпитализации и смерти в связи с СН [40]. Настоящая клиническая практика такова, что по некоторым данным до 24,5% пациентов с СД 2-го типа получают метформин, имея те или иные противопоказания к нему [43]. Частота реального применения метформина при СН неизвестна, по данным анализа опубликованных исследований (Eurich D. T. et al., 2007) от 10% до 25% пациентов, получающих метформин для терапии СД 2-го типа, имеют СН [44].

Обращаясь к существующим сегодня противопоказаниям к применению метформина, следует обратить внимание, что СН, требующая фармакологической терапии в числе других причин гипоксии, определена как фактор риска развития лактат-ацидоза на фоне приема препарата. Лактат-ацидоз регистрируется на фоне терапии метформином в 6,3 случаях на 100 000 пациентов/год [45]. По результатам анализа, проведенного представителем Food and Drug Administration (США) Misbin R. I. и опубликованного в 2004 г., можно выделить следующее: повышение риска лактат-ацидоза при применении метформина в отсутствие

Таблица 2

Предположительные механизмы сердечно-сосудистого протективного действия метформина [59]

Действие	Предположительные следствия
Повышение чувствительности к инсулину	↓сердечно-сосудистых факторов риска, ассоциированных с метаболическим синдромом ↓ гиперинсулинемии и глюкозотоксичности
Улучшение липидного профиля	↓ атерогенеза
Снижение массы тела и центрального ожирения	↓ висцерального жира, ассоциированное с повышением чувствительности к инсулину
Улучшение фибринолиза	↓ риск внутрисосудистых тромбозов
Антиоксидантный эффект	↓ апоптоза эндотелиоцитов ↓ оксидативного повреждения внутриклеточных структур
Нейтрализация конечных продуктов гликолиза	↓ потенциала повреждения ключевых энзимов и тканей ↓ оксидативного стресса/апоптоза
Подавление экспрессии эндотелиальных молекул адгезии	↓ адгезии клеток воспаления к эндотелию ↓ атерогенеза
Снижение дифференцировки клеток воспаления в макрофаги	↓ атерогенеза
Подавление захвата липидов макрофагами	↑ атерогенеза

противопоказания приближается к нулю; метформин связан с лактат-ацидозом у пациентов, имеющих причины для его развития (СН, гипоксия, сепсис и др.); метформин может быть самостоятельной причиной лактат-ацидоза в случае передозировки; можно опасаться развития лактат-ацидоза при накоплении препарата в случае почечной недостаточности [46]. Именно «призрак» лактат-ацидоза, витающий со времен применения фенформина, и недостаток крупных целенаправленно спланированных исследований до недавнего времени значительно ограничивали перспективы применения метформина у пациентов с СН, т. е. у каждого четвертого пациента с СД.

В рассматриваемой группе пациентов интуитивно понятна разница между гипоксией на фоне СН II и IV классов, как и различие в функциональном состоянии почек в этих случаях, что подразумевает и различные степени риска лактат-ацидоза, ассоциированного с гипоксией. Однако пока ни одно проспективное исследование не позволило стратифицировать СН у пациентов с СД 2-го типа по степени риска развития лактат-ацидоза на фоне применения метформина. Безусловно, одна из основных причин этого — редкость изучаемого состояния при применении препарата.

Ретроспективные когортные исследования свидетельствуют, что случаи лактат-ацидоза являются редкими событиями даже в подгруппах пациентов, имеющих противопоказания к применению препарата [43, 46]. Тем не менее, возраст, острая почечная недостаточность, острая кардиореспираторная патология, сепсис на фоне СД, передозировка препарата сохраняют свою значимость как факторы риска лактат-ацидоза [47–50]. Вместе с тем метформин даже может играть протективную роль в случаях развития тяжелого лактат-ацидоза, не связанного с приемом лекарств [51].

Накапливаются данные о безопасности и, возможно, дополнительной пользе применения метформина у пациентов со стабильной хронической СН, исходя из теории взаимосвязи «СН ↔ инсулинорезистентность сердца» [52, 53]. Так, по данным систематического обзора и метаанализа Eurich D. T. et al. (2007) терапия метформином пациен-

тов с СД и СН ассоциирована со снижением всех случаев госпитализации в сравнении с другими антидиабетическими препаратами (OR 0,85, 0,76–0,95; $I^2 = 21\%$; $p = 0,004$), с достоверным снижением смертности от всех причин [44]. В проспективном исследовании случай-контроль (когорта U. K. General Practice Research Database, пациенты с СД и СН, $n = 8404$), результаты которого были опубликованы в 2010 г., применение метформина в виде монотерапии в отличие от других антидиабетических препаратов при сравнении с отсутствием любой антидиабетической терапии было ассоциировано с более низким уровнем смертности (OR 0,65, 0,48–0,87 в группе метформина и OR 0,72, 0,59–0,90 в группе без антидиабетической терапии) [53]. В когортном проспективном 2-летнем исследовании более 6 тысяч пациентов с СД и СН Aguilar D. et al. (2011) также было показано, что метформин ассоциирован с более низким уровнем смертности у пациентов с СД и СН (15,8% vs 25,5%, $p < 0,001$) [54].

Кардиопротективный эффект метформина при СН не может быть объяснен только его антидиабетическим действием, возможна связь с описанными эффектами препарата в отношении метаболизма липидов, функции эндотелия, кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, активности тромбоцитов и свертывающей системы крови [55]. Плейотропные эффекты метформина частично опосредуются его основной ролью активатора АМФК. Экспериментальные работы демонстрируют, что предотвращение прогрессирования СН, повышение выживаемости при СН, в том числе индуцированной ишемией, может быть связано с действием препарата как активатора АМФК, что ведет к повышению активности синтетазы оксида азота (eNOS) и экспрессии транскрипционного коактиватора и метаболического регулятора — коактиватора 1α альфа гамма-рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PGC-1α), которые играют важную роль в регуляции биогенеза и функций митохондрий. Это приводит к повышению плазменного уровня NO, повышению чувствительности к инсулину и, как следствие, к подавлению апоптоза кардиомиоцитов и улучшению функции миокарда [55, 56]. Кроме того, мет-

формин ингибирует синтез коллагена *in vitro* (в культуре кардиальных фибробластов), подавляет развитие кардиального фиброза, индуцированного перегрузкой давлением *in vivo* через ингибцию TGF- β ₁-Smad3-сигнального пути [57].

В 2006 г. FDA одобрило изменение аннотации к препарату, указав СН скорее как состояние, в отношении которого необходимо соблюдать предосторожность, чем прямое противопоказание к применению метформина [50]. Таким образом, на сегодняшний день метформин противопоказан:

- 1) при заболеваниях почек или нарушении функции почек (уровень креатинина $\geq 1,4$ мг/дл для женщин и $\geq 1,5$ мг/дл для мужчин), которые могут быть результатом таких состояний, как сердечно-сосудистый коллапс (шок), острый инфаркт миокарда, сепсис;
- 2) при известной гиперчувствительности к препарату;
- 3) при остром или хроническом метаболическом ацидозе, включая диабетический кетоацидоз (с комой или без комы) [50].

Кроме того, следует помнить о ситуациях, требующих временного прекращения приема препарата как у пациентов с СН, так и без нее:

1. При планировании радиологического исследования с применением внутривенных йодсодержащих контрастных средств (в/в урография, холангиография, ангиография, КТ с внутривенным контрастированием) из-за возможного острого нарушения функции почек и, соответственно, повышения риска лактат-ацидоза, метформин должен быть временно отменен за 48 ч до процедуры и в течение последующих 48 ч после нее с возобновлением приема после подтверждения сохранения нормальной функции почек.
2. При планировании любых хирургических вмешательств метформин должен быть временно отменен (за исключением малых вмешательств без прекращения приема пищи и воды), прием препарата возобновляется с возобновлением приема пищи при условии сохранения нормальной функции почек [50].

Метформин — сосудистый препарат с антидиабетическим эффектом?

Экспериментальные и клинические работы последних лет демонстрируют, что протективные плеiotропные эффекты метформина обнаруживаются не только при СН [58, 59]. Предположительно, в основе протективной активности препарата может лежать широкий спектр эффектов, открывающий заманчивые клинические перспективы (табл. 2).

В отношении кардиопротективного эффекта метформина при острой ишемии миокарда шаг от экспериментальных работ с позитивными результатами [60] до клинической практики огромен. В ситуации развития острого коронарного синдрома (ОКС) у реального пациента с СД 2-го типа польза применения метформина в предположительном уменьшении зоны ишемического повреждения и ограничении размеров некроза миокарда должна перевесить известный сопутствующий риск развития лактат-ацидоза на фоне гипоксии и почечной дисфункции. Безусловно, учитывая, каким образом развивается клиническая «судьба» метформина, возможно, чаша весов «польза/вред» применения препарата в данной клинической ситуации и перевесит в сторону пользы, но однозначно одно — только крупные рандомизированные клиниче-

ские исследования смогут ответить на этот вопрос. При отсутствии должной доказательной базы безопасности в ситуации развития ОКС, как и острой СН, метформин применяться не должен: «виновен, пока не доказано обратное».

В противоположность ишемии миокарда появилась возможность обсуждать недавно опубликованные результаты крупного клинического исследования безопасности и эффективности применения метформина у пациентов с ишемическим поражением нижних конечностей и СД 2-го типа [61]. В когорте пациентов с атеротромбозом (группа пациентов, получавших метформин, $n = 7457$ vs группа пациентов, не получавших метформин, $n = 12234$) продемонстрировано, что в течение 2-летнего наблюдения метформин достоверно снижает риск смертности от всех причин на 24% ($p < 0,001$). Таким образом, появился еще один довод в пользу применения препарата у пациентов высокого риска с СД 2-го типа и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, основанный не только на свидетельствах безопасности, но и признаках дополнительных преимуществ применения.

Таким образом, на сегодняшний день метформин действительный бестселлер клинической практики лечения СД 2-го типа, редкий случай, когда с увеличением опыта применения открываются новые плюсы, а не минусы лекарственного средства. Исследования последнего десятилетия, посвященные различным аспектам применения метформина, демонстрируют своеобразную уникальность препарата — еще до конца неисчерпанный терапевтический потенциал, границы которого имеют тенденцию к расширению. ■

метформин
Сиофор®

500 • 850 • 1000

**КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

- Повышает чувствительность тканей к инсулину
- Снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний
- Снижает продукцию глюкозы печенью

Простое деление таблетки

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

КПД
курс против диабета

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

СЕНТЯБРЬ

МЕДИЦИНА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ — 2011

Медоборудование. Фармация.
Охрана здоровья матери и ребенка
Выставка
13–15 сентября
Волгоград
ВЦ «Царицынская ярмарка»
Тел.: (8442) 26-50-34, 23-33-77
www.zarexpo.ru

IV ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

«Аллергология и иммунология в педиатрии. Диагностика и фармакотерапия, аллергологическая диетология и профилактика, мониторинг и реабилитация: от атопического дерматита до бронхиальной астмы»
Сентябрь
ООО «Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России» (АДАИР).
Тел.: (495) 518-31-09, E-mail: adair@adair.ru
www.adair.ru

VI МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РНМОТ

8 сентября
Калуга
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru.
www.nc-i.ru

II СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ ЮГА РОССИИ

Совместно с Европейской федерацией внутренней медицины (EFIM)
29–30 сентября
Ростов-на-Дону
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru.
www.nc-i.ru

ОКТАБРЬ

I СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

20–21 октября
Пермь
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru.
www.nc-i.ru

КАРДИОЛОГИЯ 2011

Современные подходы к диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний
Выставка/конференция
20–21 октября
Новосибирск
Новосибирский Областной Клинический Кардиодиспансер.
ЗАО «Фирма «АПЕКС»
Тел.: (383) 226 29 71, (383) 330 76 16
apex-lena@yandex.ru

НОЯБРЬ

VI НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

23–25 ноября
Москва
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru. www.nc-i.ru

ДЕКАБРЬ

II-Й КОНГРЕСС АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ УРАЛА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ СЛУЖБЫ ОХРАНЫ МАТЕРИ И РЕБЕНКА В ПЛАНАХ МОДЕРНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ» III-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «ДИТЯ И МАМА. ЕКАТЕРИНБУРГ 2011»

6–8 декабря
Екатеринбург, ЦМТЕ, ул. Куйбышева 44
Тел.: +7 (495) 921-44-07 (Москва), (343) 310-32-50 (Екатеринбург)
www.dm-ural.ru

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы сможете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач»
<http://www.lvrach.ru> в разделе «мероприятия»

Литература

1. Steinberg G. R., Kemp B. E. AMPK in Health and Disease // *Physiol Rev.* 2009. 89: 1025–1078.
2. Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B. et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetologia.* 2009, 52: 17–30.
3. Bolen S., Feldman L., Vassy J. et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medication for type 2 diabetes mellitus *Ann Intern Med.* 2007; 147 (6): 386–399.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet.* 1998, 352: 854–865.
5. Saeedi R., Parsons H. L., Wambolt R. B. et al. Metabolic actions of metformin in the heart can occur by AMPK-independent mechanisms // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294 (6): H2497–506.
6. Bowker S. L., Majumdar S. R., Veugelers P. et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin // *Diabetes Care.* 2006; 29: 254–258.
7. Shawn M., Cripps R. Diabetes Mellitus and Increased Risk of Cancer: Focus on Metformin and the Insulin Analogs // *Pharmacotherapy.* 2010; 30 (11): 1159–1178.
8. Evans J. M., Donnelly L. A., Emslie-Smith A. M., Alessi D. R., Morris A. D. Metformin and reduced risk of cancer of 25–37% in diabetic patients // *BMJ.* 2005; 330: 1304–1305.
9. Monami M., Colombi C., Balzi D. et al. Metformin and Cancer Occurrence in Insulin-Treated Type 2 Diabetic Patients // *Diabetes Care* January. 2011. 34: 129–131.
10. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk // *Diabetologia.* 2005. 48: 1292–1299.
11. Molinuevo S. Schurman L., McCarthy A. D. et al. Effect of metformin on bone marrow progenitor cell differentiation: In vivo and in vitro studies // *Journal of Bone and Mineral Research.* 2010; V.25: 211–221.
12. Khazai N. B., Beck G. R Jr., Umpierrez G. E. Diabetes and fractures: an overshadowed association // *Endocrinology, Diabetes & Obesity.* 2009; V. 16. Iss 6: 435–445.
13. Larson N. F. Metformin More Effective if Initiated Soon After Diabetes Diagnosis // *Diabetes Care.* 2010; 33: 501–506.
14. Mazze R. S., Strock E., Simonson G. D., Bergenstal R. M. Профилактика, диагностика и лечение сахарного диабета у взрослых. 4-е изд., пересмотр. Park Nicollet, 2007.
15. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Рук. для практикующих врачей/Под общ. ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: Литтерра, 2006. 1080 с.
16. Kaku K., Tajima N., Kawamori K. Melbin Observation Research (MORE) study of metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus // *J Japan Diab Soc.* 2006, 49: 325–331.
17. Hosokawa K., Meguro S., Funae O. et al. Clinical effects of metformin with nonobese type 2 diabetes // *J Japan Diab Soc.* 2009, 52: 1–6.
18. Clarke B. F., Campbell I. W. Comparison of metformin and chlorpropamide in non-obese, maturity-onset diabetics uncontrolled by diet // *Br Med J.* 1977, 2 (6102): 1576–1578.
19. Yajima K., Shimada A., Hirose H., Kasuga A., Saruta T. «Low dose» metformin improves hyperglycemia better than acarbose in type 2 diabetics // *Rev Diabet Stud.* 2004, 1: 89–94.
20. Lund S. S., Tarnow L., Stehouwer C. D. et al. Targeting hyperglycaemia with either metformin or repaglinide in non-obese patients with type 2 diabetes: results from a randomized crossover trial // *Diabetes Obes Metab.* 2007, 9: 394–407.

За остальным списком литературы обращайтесь в редакцию.

Стресс и антистрессовая терапия

О. В. Воробьева, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Рябоконь, кандидат медицинских наук

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: стресс, Ганс Селье, плюрикаузальный синдром, вегетативная дисфункция, валериана, Персен® форте.

В обыденной жизни люди чрезвычайно часто используют термин «стресс», понимая под стрессом эмоционально негативные события и реакцию на эти события в виде нервозности. Такая популяризация понятия «стресс» связана с именем Ганса Селье. Селье рассматривал стресс с физиологических позиций, как неспецифическую реакцию организма на любое предъявляемое к нему требование (Selye, 1993). Селье удалось доказать, что существует типовая реакция на различные виды стрессоров, и он назвал этот набор реакций общим адаптационным синдромом (general adaptation syndrome, GAS). Термин «неспецифическая реакция» объясняет факт, что типовую реакцию вызывает широкий спектр воздействий или стрессоров (биологические и психологические), включая такие позитивные факторы, как просто новые события [1]. Селье идентифицировал три стадии GAS, каждая из которых связана с изменениями в нервном и эндокринном функционировании: реакцию тревоги, стадию сопротивляемости и стадию истощения. Селье предложил называть воздействия, которые вызывают стрессовую реакцию, стрессорами, подразумевая, что нечто является стрессором, если оно вызывает реакцию стресса (Selye, 1993). Согласно концепции Селье слабые воздействия не приводят к стрессу, он возникает только тогда, когда влияние стрессора превосходит приспособительные возможности человека.

Стресс является составной частью жизни каждого человека, и без него нельзя обойтись так же, как без еды и питья. Стресс, по мнению Селье, создает «вкус к жизни». Весьма важно и его стимулирующее, созидательное, формирующее влияние в сложных процессах работы и обучения. Однако стрессовые воздействия не должны превышать приспособительные возможности человека, в противном случае может

возникнуть ухудшение самочувствия и даже заболевания — соматические или невротические. Уже Селье и его последователи рассматривали болезненную стрессорную реакцию как плюрикаузальный (многопричинный) синдром. Действительно, степень выраженности реакции на стресс одной и той же силы может быть различной и зависит от многих факторов: пол, возраст, структура личности, уровень социальной поддержки, разного рода обстоятельства. У некоторых лиц с чрезвычайно низкой стрессоустойчивостью в ответ на стрессовое событие, не выходящее за рамки обычного или повседневного психического стресса, может развиться болезненное состояние. Более или менее очевидные для больного стрессорные события вызывают болезненные симптомы, нарушающие привычное функционирование пациента (может нарушаться профессиональная деятельность, социальные функции). Эти болезненные состояния получили название «расстройства адаптации».

Несмотря на облигатность вегетативной дисфункции и часто маскированный характер эмоциональных расстройств, базовым методом лечения расстройств адаптации является психофармакологическое лечение. Терапевтическую стратегию необходимо выстраивать в зависимости от типа доминирующего расстройства и степени его выраженности. Выбор препарата зависит от степени выраженности уровня тревоги и длительности заболевания.

Если болезненные симптомы существуют непродолжительное время (до двух месяцев) и незначительно нарушают функционирование пациента, то могут использоваться как лекарственные (анксиолитическая терапия), так и нелекарственные методы. Нелекарственная терапия — это прежде всего возможность выражения пациентом своих страхов в обстановке психологической поддержки, которую может оказать врач. Конечно, профессиональная помощь психолога может активизировать способы адаптации, характерные для больного.

Лекарственные методы лечения включают, прежде всего, транквилизирующие пре-

параты (бензодиазепиновые и небензодиазепиновые анксиолитики, антидепрессанты, малые нейролептики). При кратковременных расстройствах, вызванных стрессом, например при субсиндромальном или мягком тревожном расстройстве адаптации, используются растительные успокаивающие сборы или препараты на их основе, антигистаминные препараты (гидроксизин). Валериана на протяжении многих лет используется в традиционной медицине благодаря гипнотическому и седативному эффектам и до настоящего времени остается высокопотребляемым лекарственным средством. Нейробиологические механизмы эффектов валерианы включают агонистическое влияние на A1 аденозин рецепторы [6], на бензодиазепиновые рецепторы [7] и потенцирование ГАМК-ергической трансмиссии за счет облегчения выброса ГАМК и ингибции обратного захвата ГАМК [7, 8]. Множество клинических и экспериментальных исследований подтверждают, что основным механизмом действия валерианы является потенцирование ГАМК-ергической медиации, что дает основание предполагать ее нейропротективный эффект. Тестирование эффектов валерианы на гиппокампальной клеточной культуре мышей показало ее отчетливый протективный эффект. Нейропротективный эффект валерианы может рассматриваться как новая мишень для защиты мозга от стрессорных воздействий.

Особо успешными оказались препараты, содержащие валериану и дополнительные фитоэкстракты, усиливающие анксиолитический эффект валерианы. Широкое применение нашел препарат Персен® форте, который содержит помимо валерианы экстракт Melissa и мяты, что усиливает анксиолитический эффект валерианы и добавляет спазмолитическое действие [9].

Грань между «нормальным» ответом на стресс и патологическим тревожным расстройством часто весьма размыта, и человеку трудно понять, когда ему необходимо обратиться за профессиональной помощью. Эти субсиндромально выраженные тревож-

ные нарушения наиболее трудны для диагностики, часто остаются нелеченными, при этом оказывая крайне негативное влияние на качество жизни пациента и окружающих его лиц. Считается, что следует рассматривать возможности лечения, когда беспокойство по поводу обыденных событий не поддается контролю пациента. Также поводом назначения терапии могут быть следующие расстройства: нервозность, суетливость, нарушения концентрации внимания, раздражительность, нарушение сна, симптомы вегетативной дисфункции. По нашему мнению, одним из возможных маркеров для выявления пациентов с низким уровнем стрессодоступности в свободной клинической практике может быть жалоба на повышенную нервную возбудимость и/или раздражительность.

Для проверки данной гипотезы мы провели открытое наблюдательное исследование стресс-протективной эффективности и безопасности препарата Персен® форте у лиц, активно предъявляющих жалобу на повышенную нервную возбудимость и/или раздражительность в условиях повседневной клинической практики.

Материал и методы. В исследование вошли 50 амбулаторных пациентов, обратившихся к неврологу и активно предъявивших как минимум одну из трех следующих жалоб: повышенная нервная возбудимость, раздражительность, бессонница. Критерии включения:

1. Возраст 18–50 лет.
2. Активно предъявляемая жалоба на: повышенную нервную возбудимость, и/или раздражительность, и/или бессонницу.
3. По мнению пациента, жалобы, обозначенные в критерии включения 2, связаны с негативными жизненными событиями.

Критерии исключения:

1. Наличие соматического и/или неврологического заболевания, которое, по мнению лечащего врача, может быть причиной жалоб, послуживших включению пациента в исследование.
2. Наличие депрессии и/или тревоги, связанных с психическими заболеваниями: шизофрения, шизоаффективное расстройство, деменция.
3. Алкоголизм или наркомания в анамнезе.
4. Наличие тяжелых или нестабильных заболеваний, которые угрожают жизни пациента или увеличивают его риск при назначении Персен® форте.
5. Наличие медицинских показаний к назначению пациенту бензодиазепиновых анксиолитиков, антидепрессантов, нейролептиков.
6. Проведение иной терапии сосудистыми, метаболическими, ноотропными, антиоксидантными или витаминными препаратами,

которая могла бы затруднить интерпретацию результатов исследования.

7. Перерыв между предшествующим психотропным препаратом и назначением Персен® форте менее периода полувыведения предшествующего препарата и как минимум меньше суток.
8. Индивидуальная непереносимость Персен® форте.
9. Беременность, период лактации.
10. Невозможность или нежелание пациента находиться под наблюдением врача в течение трех недель периода наблюдения.

Всем пациентам назначался Персен® форте в дозе 2 капсулы 2 раза в сутки на протяжении трех недель. Кроме того, каждый пациент получал дополнительную рекомендацию: «Вы можете принять дополнительно к обычной схеме приема еще одну капсулу Персен® форте в любой из дней, сразу после перенесенного острого стресса или непосредственно перед его неминуемым возникновением. Это можно сделать в том случае, если вы не уверены в том, что сами справитесь с надвигающимся неминуемым стрессом, или если острый стресс был столь сильный, что вызвал у вас отчетливое беспокойство». Каждый дополнительный прием Персен® форте пациент обязан был отражать в специальной карте. Перед началом терапии пациенту предлагалось оценить свое общее самочувствие на момент визита к врачу по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ), согласно которой единица означала абсолютное здоровье, а ноль предельно плохое состояние. Также оценивался уровень тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), степень нарушения сна по анкете балльной оценки субъективных характеристик сна.

В случае возникновения в период лечения стрессового события пациент отмечал время возникновения события (первая, вторая или третья неделя лечения) и дифференцировал событие по восьми категориям (1 — ухудшение здоровья у близких; 2 — резкое ухудшение собственного здоровья; 3 — конфликт в семье; 4 — разлука с близкими лицами; 5 — проблемы на работе; 6 — проблемы с законом; 7 — неустойчивость материального положения, долги, коммерческие неудачи; 8 — другое — необходимо описать ситуацию). Также пациент оценивал свое общее состояние по ВАШ «до» и «сразу после» стресса. В случае дополнительного приема Персен® форте пациент отмечал время приема: «до» или «сразу после» стресса и оценивал время (в часах) наступления действия лекарства (значительное улучшение состояния).

На заключительном визите (через три недели лечения) оценивались: общее

самочувствие пациента (ВАШ), уровень тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), степень нарушения сна по анкете балльной оценки субъективных характеристик сна, а также фиксировались побочные эффекты Персен® форте и любая сопутствующая терапия. Производилась оценка врачом общих результатов терапии Персен® форте (оценивалось состояние пациента, характер изменения состояния, вклад Персен® форте в исход лечения). Оценивалось субъективное мнение пациента об эффективности и переносимости Персен® форте. Кроме того, пациентам предлагалось оценить свое желание («да» или «нет») при необходимости снова прибегнуть к приему Персен® форте.

Результаты исследования. Среди больных, включенных в исследование, преобладали сравнительно молодые люди (средний возраст — $37,7 \pm 8,1$ года), преимущественно женщины (13 мужчин — 26%, 37 женщин — 74%), с нормальным средним индексом массы тела ($22,5 \pm 3,2$). Большинство пациентов были вполне благополучны в социальном плане, в частности, более 2/3 из них (34 или 68%) состояли в браке. Лишь 16% (8 наблюдений) не состояли в браке, еще 8 пациентов (16%) были разведены. У 34 пациентов (68%) были дети (в 19 наблюдениях один, в 14 — двое и еще в одном — трое). Практически все больные (46 случаев или 94%) с высшим образованием (еще у двух — 4% — незаконченное высшее образование и у одного (2%) оно среднее специальное). В основном это люди, занятые на производстве, больше половины из обследованных служащие (30 наблюдений — 60%), еще 5 — руководители (10%), четверо (8%) — предприниматели, трое (6%) занимались творческим трудом. Лишь 6 больных (12%) не работали. Еще двое (4%) пенсионеры. Таким образом, под нашим наблюдением находились относительно молодые, социально адаптированные пациенты.

При анализе показаний для назначения препарата оказалось, что раздражительность была представлена у всех 50 (100%) пациентов, включенных в исследование. Еще у 42 (84%) больных отмечалась повышенная нервная возбудимость и у 17 (34%) — бессонница. У больных, как правило, наблюдалось не одно, а сразу несколько показаний (раздражительность, повышенная нервная возбудимость, бессонница). Действительно, одно из них отмечено лишь в семи случаях (14%), зато два — в 27 наблюдениях (54%) и все три в 16 (32%). Очевидно, что эта ситуация может наблюдаться только тогда, когда у пациента имеется не изолированный симптом психического неблагополучия, а сформированное синдромальное расстройство.

Средний показатель самочувствия по ВАШ составил $0,6 \pm 0,2$ балла, что соответствует ухудшению самочувствия на 40% по сравнению с оптимальным уровнем, при этом у пациентов практически не наблюдалось клинически значимых соматических и органических неврологических расстройств. Эта диссоциация между соматическим благополучием и низкой оценкой самочувствия также косвенным образом свидетельствует о наличии у большинства пациентов неврологических нарушений.

Действительно, данные тестирования пациентов с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), предназначенной для скринингового выявления тревожных и аффективных (депрессивных) расстройств у больных, наблюдающихся вне психиатрии, подтверждают данное предположение (10). Средний показатель по подшкале «тревоги» (сумма баллов по нечетным пунктам: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) достигает $12,1 \pm 4,2$ балла, а «депрессии» (сумма по четным пунктам: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14) — $7,8 \pm 3,8$ балла. Если сопоставить эти данные с условной нормой (не более 10 баллов для каждой из подшкал), то клинически значимое тревожное расстройство наблюдается у большинства больных. Средняя сумма баллов для депрессии находится в пределах нормы. Анализ

индивидуальных данных показал преобладание тревожных расстройств (66%) в обследуемой популяции больных. В чистом виде они наблюдались у 20 пациентов (40%), еще 13 (26%) сопровождаются депрессией (смешанное тревожное и депрессивное расстройство). Лишь у 2 (4%) больных отмечается чистая депрессия (депрессивное расстройство). Только у 15 больных (30%) нами не было выявлено синдромально очерченного расстройства, что позволило, учитывая активные жалобы пациентов, диагностировать у них субсиндромальное тревожное расстройство.

Средний показатель, отражающий результаты тестирования по анкете балльной оценки субъективных характеристик сна, достигает $20,4 \pm 4,7$ балла и лежит в пределах пограничных значений (максимальная суммарная оценка — 30 баллов; 22 балла и более — показатели, характерные для здоровых испытуемых, 19–21 балл — пограничные значения, < 19 баллов — признак неблагополучия). При индивидуальном анализе патологические показатели были выявлены лишь у 17 пациентов (34%). У остальных отмечаются пограничные (8 наблюдений, 16%) или вовсе нормальные (25 наблюдений, 50%) показатели. Причем из 17 больных с клинически значимыми нарушениями сна

лишь у двух не наблюдалось синдромальных психических расстройств.

Средний показатель самочувствия по ВАШ через три недели приема препарата стал $0,9 \pm 1,0$, т. е. были практически достигнуты субъективные показатели оптимального здоровья. Улучшение общего самочувствия после курса приема Персен® форте выросло в среднем на 30%. К моменту окончания терапии средняя сумма баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии снизилась до $4,3 \pm 2,6$ и $4,9 \pm 2,7$ балла, для первой и второй подшкал соответственно. Анализ индивидуальной динамики показал, что у всех пациентов регрессировали тревожные и тревожно-депрессивные расстройства. Однако по-прежнему сохранились клинически значимые депрессивные нарушения (без сопутствующей тревоги) у двух больных, имевших только депрессивное расстройство до начала терапии. Это может свидетельствовать о том, что Персен® форте эффективно воздействует на мягкие тревожные расстройства, включая те из них, которым сопутствуют депрессивные симптомы, но не на депрессию в чистом виде. Согласно оценке врача, на момент окончания лечения из 50 больных 21 (42%) оказался здоровым, еще у 28 (56%) отмечено пограничное состоя-



Достигли потолка в работе? Выход есть на hh.ru

Каждый день можно уходить на работу, заниматься надоевшими делами, завидовать зарплате начальника, считать минуты до окончания рабочего дня. Или каждый день открывать для себя что-то новое, радоваться понедельникам, гордиться достижениями коллег. Зайдите на сайт hh.ru и выбирайте любимую работу среди 100 тысяч вакансий.

hh.ru
HeadHunter

Хорошая работа — хорошая жизнь

Реклама

Таблица

Сравнение больных, переживших стресс, и остальных больных по демографическим показателям

Показатель	Группа больных		Р
	Остальные n (%) или среднее $\pm$ ст. откл.	Пережившие стресс n (%) или среднее $\pm$ ст. откл.	
Пол (муж.; жен.)	6 (19)/26 (81)	7 (39)/11 (61)	0,18
Средний возраст (лет)	36,7 $\pm$ 7,2	39,6 $\pm$ 9,4	> 0,10
Семейное положение			
Не женат (не замужем)	7 (22)	1 (6)	0,23
Женат (замужем)	19 (59)	15 (83)	0,11
Разведен(а)	6 (19)	2 (11)	0,69
Уровень образования			
Среднее специальное	1 (3)	0 (0)	1,00
Незаконченное высшее	1 (3)	1 (6)	1,00
Высшее	29 (94)	17 (94)	1,00
Социальное положение			
Служащий	22 (69)	8 (44)	0,13
Человек творческого труда	1 (3)	2 (11)	0,29
Руководитель	2 (6)	3 (17)	0,34
Предприниматель	2 (6)	2 (11)	0,61
Безработный	5 (16)	1 (6)	0,40
Пенсионер (не работаю)	0 (0)	2 (11)	0,12

ние. И лишь один пациент (2%) оказался незначительно болен.

На момент окончания терапии ни у одного из пациентов не было зарегистрировано побочных эффектов. При этом изменение своего состояния на фоне терапии Персен® форте почти половина больных (23 наблюдения — 46%) оценила как «значительное улучшение», а другая половина как «явное улучшение» (27 наблюдений — 54%). При этом динамику своего состояния больные связывают именно с Персен® форте, а не с сопутствующей терапией, представленной в основном витаминными препаратами и микроэлементами (Магне В6 — 12 случаев или 24%, Мильгамма — 7 наблюдений или 14%, Магнерот — 2 наблюдения или 4% и т. д.). Высокая оценка препарата проявилась также в ответах больных на вопросы об эффективности, переносимости лекарства, возможности продолжения его приема. Об «отличной» эффективности заявили 33 (66%) пациента, хорошей — 17 (34%). Столь же высокие оценки переносимости Персен® форте дали 42 (84%) и 8 (16%) больных соответственно. Наконец, практически все пациенты (47 или 94%) заявили о своем желании снова (при необходимости) прибегнуть к приему препарата.

В особую группу мы выделили 18 пациентов (36%), которые ничем не отличались от остальных по основным демографическим показателям (табл.), но на фоне регулярного приема Персен® форте пережили 23 стрессовых ситуации.

Здесь и далее сравнение качественных показателей производится с помощью двухстороннего точного критерия Фишера, а количественных с помощью теста Колмогорова–Смирнова.

В то же время сама подверженность стрессам, наблюдающаяся у этих больных, была связана с более выраженной тревогой. Так, у пациентов, принимавших Персен® форте дополнительно, средний фоновый показатель по подшкале тревоги составил $15,8 \pm 3,3$ балла, а у остальных больных всего $10,2 \pm 3,4$ ($p < 0,001$). В то же время различия между теми же группами наблюдений по подшкале депрессии отсутствовали ($9,4 \pm 3,7$ против $7,1 \pm 3,7$, $p > 0,1$).

Среди пациентов, переживших стрессовое событие, у 15 больных отмечена одна такая ситуация, у двух — по две и у одного — три. Согласно отчетам пациентов, большинство больных оценивали негативные события как стрессорные преимущественно на первой неделе тера-

пии (15 наблюдений из 23 или 65,2%). В 7 случаях (30,4%) это происходило на второй неделе и еще в одном (4,4%) — на третьей.

В качестве основной причины стресса фигурировали «проблемы на работе» (11 наблюдений — 48%). Далее следовало «резкое ухудшение состояния собственного здоровья» (8 наблюдений или 35%), «конфликт в семье» (3 наблюдения — 13%) и «ухудшение здоровья у близких» (1 наблюдение — 4%). Переживание стрессовой ситуации существенно ухудшало состояние больных. Так, средний показатель их самочувствия по ВАШ во время стресса падал в два раза, по сравнению с теми значениями, которые наблюдались при включении пациентов в исследование ($0,3 \pm 0,2$ против $0,6 \pm 0,2$).

Оценив негативное событие как стрессорное, все больные принимали дополнительно 2 капсулы Персен® форте. В пределах двух часов после дополнительного приема Персен® форте больные отчитывались о значительном улучшении общего самочувствия. Причем чаще всего это происходило еще раньше. Так, в 10 наблюдениях (43% от 23) улучшение наступило в пределах получаса, а у 6 (26%) — через час. В результате средний

показатель самочувствия пациентов по ВАШ вырос более чем в два раза ($0,3 \pm 0,2$ до $0,7 \pm 0,2$).

Заключение. Проведенное исследование показало, что за обычными жалобами на раздражительность, нервную возбудимость, транзиторные нарушения сна, как правило, стоят синдромально очерченные тревожные нарушения или субсиндромальные нарушения. Несмотря на мягкую выраженность тревоги ($12,1 \pm 4,2$ по шкале HADS) и даже отсутствие патологического уровня тревоги у трети больных, значительно страдает субъективная оценка состояния здоровья и, следовательно, качества жизни. Кроме того, повышенная тревожность сенситизирует пациента в отношении стрессорных событий. Значимая редукция стрессорных событий на второй, третьей неделе лечения, по-видимому, связана со снижением тревоги и, как следствие, большей устойчивостью пациентов к негативным событиям. Полученные данные свидетельствуют о необходимости активного выявления тревожных нарушений у пациентов, характеризующихся диссоциацией между субъективно низкой оценкой собственного здоровья и объективно сохраненным соматическим статусом. А жалобы на раздражительность, нервную возбудимость, нарушения сна следует рас-

сматривать как симптомы-маркеры (симптомы «красного флага») возможного тревожно-го расстройства.

Официальный препарат, содержащий экстракт валерианы (Персен® форте), показал высокую эффективность в отношении субсиндромальных и мягких тревожных нарушений в данном исследовании. Трехнедельный курс Персен® форте привел к полному регрессу патологического уровня тревоги и субъективной нормализации общего самочувствия. При развитии острой стрессовой ситуации 89% пациентов почувствовали улучшение состояния в течение часа после приема Персен® форте. Множество лекарственных средств, используемых для лечения расстройств настроения, тревоги и нарушений сна, могут плохо переноситься пациентами из-за побочных эффектов, что в конечном итоге нивелирует их эффективность. Прекрасная переносимость Персен® форте, продемонстрированная в данном исследовании, позволяет рассматривать препарат как альтернативную терапию у лиц, развивших побочные эффекты на психотропные препараты. Персен® форте может быть использован как в курсовом лечении мягких и субсиндромальных тревожных расстройств, так для купирования острой стрессорной реакции. ■

Литература

1. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: Прогресс, 1979. 126 с.
2. Брайт Дж., Джонс Ф. Стресс. Теории, исследования, мифы. СПб: Евроник, 2003.
3. Клиническая психология (под ред. М. Пере, У. Баумана). СПб: Питер, 2002.
4. Ротенберг В. С., Аршавский В. В. Поискная активность и адаптация. М.: Наука, 1984.
5. Эверли Дж., Розенфельд Р. Стресс: природа и лечение. М.: Медицина, 1985.
6. Schumacher B., Scholle S., Holzl J. et al. Lignans isolated from valerian: identification and characterization of a new olivul derivative with partial agonistic activity at A1 adenosine receptors // J Nat Prod. 2002; 65: 1479–1485.
7. Ortiz J. G., Nieves-Natal J., Chavez P. Effects of Valeriana officinalis extracts on [3H]flunitrazepam binding, synaptosomal [3H]GABA uptake, and hippocampal [3H]GABA release // Neurochem Res. 1999; 24: 1373–1378.
8. Santos M. S., Ferreira F., Cunha A. P. et al. Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract — involvement of the GABA carrier // Arch Int Pharmacodyn. 1994; 327: 220–231.
9. Воробьева О. В. Стресс и расстройства адаптации // РМЖ. 2009, т. 17, № 11 (350), с. 789–793.
10. Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 432 с.

Из-за стресса перестаете быть собой?

Персен®

- НАТУРАЛЬНОЕ УСПОКОИТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО
- ПОМОГАЕТ БЫСТРО СНЯТЬ СИМПТОМЫ СТРЕССА¹
- НЕ ВЫЗЫВАЕТ ПРИВЫКАНИЯ² И НЕ СНИЖАЕТ КОНЦЕНТРАЦИЮ ВНИМАНИЯ³

¹ По оценке пациентов, принимавших участие в исследовании мнения потребителей. Исследование было произведено компанией ГФК в январе 2009 г. на выборке 550 человек.

² Живолупов С.А., Диагностика и коррекция нервно-психических нарушений у неврологических больных. Медицинский Вестник — № 38 (465)

³ Медведев В.З., Тактика ведения пациента с тревожными расстройствами в амбулаторной практике. Consilium Medicum — 2007; 9(8), 94–95

Персен® — быстрая помощь при стрессе

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. О ВОЗМОЖНЫХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

a Novartis company
 SANDOZ

Препарат люцерны как антиатеросклеротическое средство для лечения сердечно-сосудистой патологии

А. В. Погожева, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Аныкина, кандидат медицинских наук

Т. Г. Давыдова

ГУ НИИ питания РАМН, Москва

Ключевые слова: антихолестерин, холестерин, атеросклероз, липидный обмен, сердечно-сосудистая система.

В настоящее время в условиях усиливающихся неблагоприятных химических воздействий на организм, а также нарушения принципов сбалансированного питания отмечается рост числа заболеваний сердечно-сосудистой системы, первое место среди которых занимают атеросклероз и его осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением магистральных артерий сердца, головы, артерий нижних конечностей, аорты. Речь идет о разных формах ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваниях атеросклеротической природы и др. Эти заболевания по-прежнему остаются наиболее распространенной причиной снижения трудоспособности, инвалидизации и смертности населения в экономически развитых странах.

Основными средствами, позволяющими в какой-то степени контролировать уровень липидов в крови и течение атеросклероза, являются статины. Их эффективность в первичной и вторичной профилактике ИБС и других осложнений атеросклероза продемонстрирована рядом клинических исследований (WOSCOPS, LIPID и др.). В то же время, по данным исследования VALIANT, в России только 2,6% пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, получают статины. Основными причинами столь низкой частоты их применения являются высокая стоимость, возможность лекарственных взаимодействий (в частности, с фибратами), риск нежелательных воздействий, прежде всего, на печень и мышцы.

В связи с необходимостью коррекции гиперлипидемии, а также отказом во многих случаях пациентов и врачей от применения

статинов большой интерес представляют препараты растительного происхождения, которые имеют малую токсичность и безвредны при длительном применении.

К таким средствам относится Антихолестерин, созданный на основе травы люцерны. Благодаря своему составу люцерн снижает уровень холестерина в плазме крови, предупреждает развитие атеросклероза, а также улучшает реологические свойства крови, препятствует тромбообразованию, повышает эластичность артерий, стабилизирует уровень сахара в крови, нормализует работу желудочно-кишечного тракта. В отличие от многих других биодобавок Антихолестерин обладает эффективностью, сопоставимой исключительно с силой воздействия лекарственных препаратов. Это было доказано в ходе длительных клинических исследований, проводившихся в ГУ НИИ питания РАМН.

Цель исследования

Изучение воздействия препарата Антихолестерин на больных (женщины и мужчины в возрасте 48–68 лет), страдающих ИБС и гипертонической болезнью (ГБ) с гиперлипидопротеидемией.

Пациенты и методы

Под наблюдением находилось 40 больных ИБС и ГБ.

1. Больных группы сравнения — 20 человек (6 мужчин и 14 женщин) с ИБС и ГБ в возрасте от 48 до 68 лет.
2. Основная группа больных — 20 пациентов (5 мужчин и 15 женщин) ИБС и ГБ в возрасте от 49 до 65 лет.

Из других сопутствующих заболеваний у больных ИБС и ГБ констатированы: деформирующий спондилез и остеохондроз позвоночника (у 60% и 70% больных группы срав-

нения и основной группы соответственно), дискинезия толстой кишки по гипомоторному типу (у 40% и 55%).

Клиническая картина больных при поступлении в клинику была достаточно типичной в сравниваемых группах. Выраженность симптомов ИБС и ГБ зависела от степени тяжести этих заболеваний.

Все больные в течение 3-недельного периода исследований получали гипонатриевую антиатерогенную диету А1, содержащую 98 г белка, 88 г жира и 350 г углеводов с энергетической ценностью 2500 ккал. Количество натрия в диете составляло 2–3 г и поступало только за счет натрия, находящегося в продуктах. В процессе приготовления блюд поваренная соль не добавлялась. Больные основной группы в течение трех недель испытаний на фоне диеты А1 получали биологически активную добавку (БАД). Пациенты группы сравнения получали только диету А1.

Гипонатриевая антиатерогенная диета А1 характеризуется уменьшенным количеством животных жиров, рафинированных углеводов, холестеринсодержащих продуктов и экстрактивных веществ. Содержание белка в рационе соответствует физиологической норме, включены продукты, содержащие липотропные вещества, полиненасыщенные жирные кислоты, пищевые волокна.

БАД применялась по 1 таблетке 3 раза в день. Продолжительность клинических испытаний составила 3 недели.

Все больные получали традиционный курс лечения, включавший гипонатриевую антиатерогенную диету, лечебную физкультуру, гидро- и физиопроцедуры. Основную группу и группу сравнения составили больные ИБС и ГБ I–II ст. Проводился полный врачебный осмотр. Для верификации диагноза проводилась

Таблица 1

Динамика клинических симптомов у больных ИБС и ГБ под влиянием базисной терапии с включением БАД

Клинические признаки (% больных)	Группа сравнения		Основная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Слабость	65%	25%	60%	10%
Повышенная утомляемость	60%	25%	55%	10%
Нарушение сна	50%	10%	70%	10%
Головная боль	95%	40%	90%	20%
Нарушения ритма сердечной деятельности	15%	10%	15%	5%
Одышка при физической нагрузке	60%	15%	50%	0%
Отеки нижних конечностей	45%	10%	40%	0%
Стенокардия	75%	40%	80%	30%
Положительная динамика ЭКГ		55%		40%

Таблица 2

Динамика уровня АД, ЧСС у больных ИБС и ГБ под влиянием базисной терапии с применением БАД

Клинические признаки	Базисная терапия		Базисная терапия + БАД	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
САД (мм рт. ст.)	156,0 ± 17,8	129,6 ± 8,3*	146,7 ± 3,1	117,0 ± 2,6*
ДАД (мм рт. ст.)	101,3 ± 6,0	88,6 ± 5,4	94,1 ± 4,3	77,0 ± 3,8
Пульсовое давление (мм рт. ст.)	55,6 ± 3,0	41,4 ± 3,5*	52,8 ± 2,3	40,2 ± 2,7*
ЧСС (уд. в мин.)	79,8 ± 5,1	75,0 ± 4,5	80,0 ± 3,5	73,5 ± 3,8

* при $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

ЭКГ, эхокардиография, определялись биохимические показатели. Всем больным проводился общий анализ крови с расчетом лейкоцитарной формулы. В сыворотке крови определяли показатели, характеризующие состояние липидного, углеводного, белкового обмена, гепатобилиарной системы, свертывающей и противосвертывающей систем крови.

Эффективность БАД определялась на основании сравнительного анализа динамики выбранных критериев.

Комплексное обследование больных в НИИ питания РАМН включало изучение динамики объективных признаков заболевания: уровня артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), измерение суточного диуреза, биохимических показателей, характеризующих состояние липидного, белкового, углеводного обмена, функционального состояния гепатобилиарной системы, оценку переносимости БАД.

Оценка переносимости БАД проводилась анкетно-опросным методом. За весь период клинических испытаний не было отмечено ни одного случая непереносимости БАД, диспепсических явлений, аллергических реакций и других побочных эффектов.

Оценка динамики клинических показателей под влиянием диетотерапии с применением БАД

Динамика клинических симптомов, отмечаемых у больных с ИБС и ГБ с гиперлипидопротеидемией, представлена в табл. 1. Как видно из этой таблицы, под влиянием диетотерапии у большинства больных уменьшились или исчезли головная боль, слабость, повышенная утомляемость, одышка при физической нагрузке, отеки ног к вечеру, ощущение перебоев в работе сердца. Однако процент больных, у которых отмечалась положительная динамика этих показателей в основной группе, был несколько выше и констатировался раньше, чем в группе сравнения.

Положительная динамика на ЭКГ наблюдалась у 55% больных основной группы и у 40% пациентов в группе сравнения и проявлялась нормализацией ритма (исчезновением синусовых тахи- и брадикардии, единичных желудочковых и наджелудочковых экстрасистол), уменьшением выраженности признаков коронарной недостаточности (о чем судили на основании изменения интервала S-T и зубца T).

Как видно из табл. 2, уровень систолического АД снижался в процессе лечения (в течение трех недель) у больных основ-

ной группы и группы сравнения на 20,2% и 17,0% соответственно, а диастолического — на 18,1% и 12,5%. ЧСС в процессе лечения имело тенденцию к снижению у больных обеих групп.

Оценка динамики биохимических показателей под влиянием диетотерапии с применением БАД

Анализ результатов биохимических исследований в сыворотке крови (табл. 3) показывает, что включение БАД в качестве дополнения к базисной диете А1 способствовало статистически достоверному снижению уровня общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов и величины коэффициента атерогенности в сыворотке крови (на 25,0%, 30,0%, 24,9%, 25,0% и 27,2% соответственно). Содержание в сыворотке крови ХС ЛПВП практически не изменялось. Некоторые из основных показателей табл. 3 для лучшей наглядности представлены на рисунке.

Наряду с этим у больных основной группы под влиянием диетотерапии с включением БАД отмечались благоприятные изменения по сравнению с уровнем до начала лечения показателей белкового обмена (снижение

Таблица 3

Динамика биохимических показателей у больных ИБС и ГБ под влиянием базисной терапии с применением БАД

Показатели	Базисная диета		Базисная диета* БАД	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общий белок (г/л)	80,2 ± 1,14	79,9 ± 1,23	76,0 ± 0,98	73,6 ± 0,60
Билирубин общий (мкмоль/л)	19,4 ± 0,8	18,1 ± 0,7	21,1 ± 1,77	15,4 ± 0,81*
АЛТ (МЕ/л)	34,0 ± 6,0	36,0 ± 6,0	51,0 ± 3,38	36,7 ± 2,25**
АСТ (МЕ/л)	35,0 ± 5,0	32,0 ± 6,0	55,3 ± 3,10	40,5 ± 2,28**
Холестерин общий (ммоль/л)	7,72 ± 0,32	7,18 ± 0,26	8,83 ± 0,39	6,60 ± 0,25**
ХС ЛПВП (ммоль/л)	0,95 ± 0,01	0,93 ± 0,01	1,09 ± 0,01	1,07 ± 0,01
ХС ЛПНП (ммоль/л)	5,67 ± 0,30	5,33 ± 0,26	5,32 ± 0,27	3,72 ± 0,18**
Триглицериды (ммоль/л)	2,51 ± 0,36	2,10 ± 0,22	1,67 ± 0,23	1,26 ± 0,10*
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	1,10 ± 0,15	0,92 ± 0,09*	0,73 ± 0,06	0,55 ± 0,04*
Коэффициент атерогенности	6,77 ± 0,33	6,72 ± 0,30	7,10 ± 0,29	5,17 ± 0,20*
Глюкоза (ммоль/л)	6,86 ± 0,56	6,30 ± 0,39	6,29 ± 0,31	5,79 ± 0,39
Креатинин (мкмоль/л)	98,1 ± 4,10	108 ± 5,21	88,4 ± 5,19	93,8 ± 6,10
Мочевина (ммоль/л)	7,84 ± 0,32	7,29 ± 0,40	5,40 ± 0,22	3,99 ± 0,14**
Мочевая кислота (мкмоль/л)	353 ± 27,2	376 ± 26,5	392 ± 13,9	322 ± 11,5*

* при $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

уровня мочевины и мочевой кислоты на 28% и 19%), а также параметров, характеризующих функциональное состояние гепатобилиарной системы (достоверное снижение уровня общего билирубина на 27%, активности АСТ на 26,4%, АЛТ на 28%). У пациентов в группе сравнения достоверных изменений указанных параметров выявлено не было. В то же время у больных обеих групп не было выявлено каких-либо существенных изменений показателей свертывающей и противосвертывающей системы

крови, а также количества форменных элементов крови и лейкоцитарной формулы.

Выводы

1. Использование БАД Антихолестерин на фоне гипонатриевой антиатерогенной диеты у больных ИБС и ГБ I-II ст. оказывает благоприятное воздействие на клиническую картину этих заболеваний.
2. БАД Антихолестерин хорошо переносится, способствует усилению гипотензивного действия диеты А1.

3. Под влиянием включения БАД Антихолестерин в диету у больных ИБС и ГБ с гиперлипидемией отмечается достоверно более значительное снижение уровня общего ХС, ЛПНП и ЛПОНП, триглицеридов и величины коэффициента атерогенности, чем у пациентов группы сравнения.

4. На основании проведенных исследований можно прийти к заключению, что Антихолестерин может быть рекомендован к применению в качестве БАД общеукрепляющего действия, способствующей нормализации липидного обмена и улучшению функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

5. Рекомендуемая доза БАД по 1 таблетке 3 раза в день. ■

Литература

1. Лабораторные методы исследований в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина. 1987. 158–159; 168; 171.
2. Тутельян В. А. Стратегия разработки, применения и оценки эффективности биологически активных добавок к пище // Вопросы питания. 1996. № 6. С. 63.
3. Шабров А. В., Дадали В. А., Макаров В. Г. Биохимические основы действия микрокомпонентов пищи. М., 2003.
4. NFM s Nutrition Science News, December, 1996.
5. Petit P. R. et al. Steroidsaponins from fenugreek seeds: Extraction, purification and pharmacological investigation on feeding behavior and plasma cholesterol // Steroids. 1995. 60. 674–680.

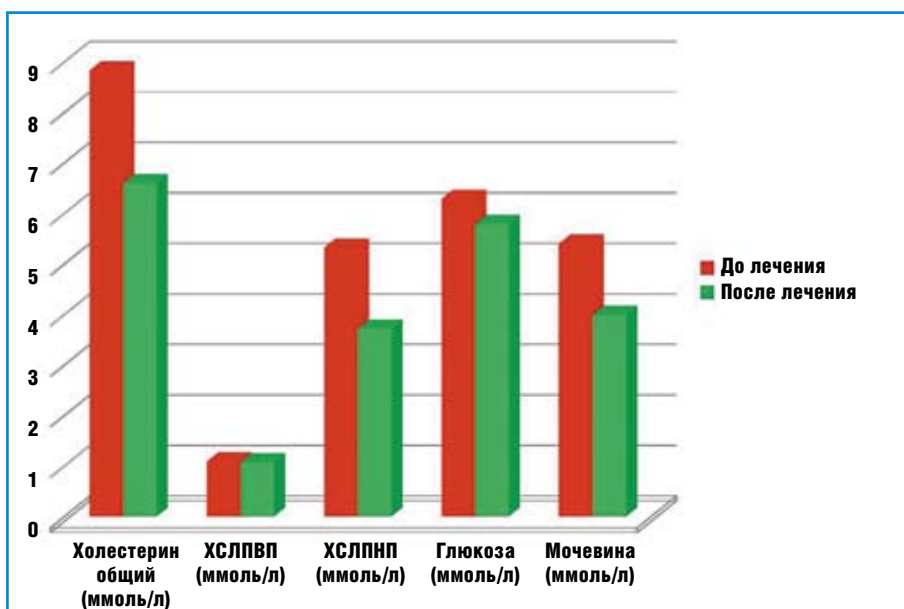


Рис. Динамика биохимических показателей у больных с ИБС и ГБ под влиянием базисной терапии с применением БАД

Анти Холестерин

Для снижения уровня холестерина в крови

Для нормализации липидного (жирового) обмена, снижения уровня холестерина в крови и улучшения функционального состояния сердечно-сосудистой системы



Камелия®

127106, Москва,
Гостиничный проезд, д.6, корп. 2
тел/факс (495) 221-92-02
www.kamelia.ru

Опыт применения анксиолитического средства у кардиологических больных в условиях психосоматического отделения

Г. А. Иванова*

В. И. Курпатов**, доктор медицинских наук, профессор

В. В. Рунова*, кандидат медицинских наук

Д. Н. Скворцов*

*СПбГУЗ Городская больница № 32, **СПбМАПО, Санкт-Петербург

Ключевые слова: Тенотен, белок S-100, противотревожное действие, тревога, кардиологические больные.

Тенденция роста пограничных психических расстройств у больных соматического профиля обуславливает необходимость поиска эффективных методов коррекции психического статуса больных с соматическими заболеваниями. Расстройства тревожно-фобического спектра наблюдаются почти у половины пациентов кардиологических стационаров [1, 2]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что в структуре заболеваемости депрессиями преобладают атипичные формы, наблюдающиеся преимущественно в общемедицинской практике.

Тревожные депрессии в клинике аффективной патологии занимают особое место, поскольку тревога выявляется у подавляющего большинства пациентов. Психические расстройства у соматических больных могут выходить на первый план в клинической картине, существенно затрудняя диагностику и дифференциальную диагностику основного заболевания. Однако бывает и наоборот: тревожно-депрессивное расстройство часто остается недиагностированным на фоне основного заболевания, т.е. в свою очередь соматическая патология может усложнять диагностику депрессии, усиливать ее тяжесть, способствовать хронификации (S. R. Kisely, D. P. Goldberg, 1993), видоизменять ответ организма на проводимую терапию (А. Б. Смулевич и соавт., 1997). Кроме того, необходимо отметить, что психические расстройства и психологические проблемы снижают приверженность пациента к терапии, что отрицательно сказывается на общей эффективности лечебного процесса.

Соматические проявления тревоги разнообразны и включают симптомы, связанные с хроническим мышечным напряжением — головные боли, миалгии, боли в спине и пояснице (часто трактуемые как «остеохондроз»), мышечные подергивания и др. Часто отмечается стойкая слабость, также обусловленная хроническим мышечным напряжением. Кроме того, для тревоги весьма характерны разнообразные вегетативные симптомы: сердцебиение (вплоть до пароксизмальной тахикардии), перебои в сердце, чувство сдавливания или сжатия в груди, кардиалгии, ощущение нехватки воздуха, повышение артериального давления (АД), дрожь, спастические боли в животе, сухость во рту, повышенная потливость, тошнота, диарея, бледность или покраснение, «гусиная кожа». Нередки

также головокружение, зуд, бронхоспазм, нарушение половых функций. Среди внешних признаков у пациентов с тревожной можно отметить беспокойные движения, суетливость, привычку что-нибудь тереть руками, тремор пальцев, нахмуренные брови, напряженное лицо, глубокие вздохи или учащенное дыхание, бледность лица, частые глотательные движения. При этом пациенты чаще считают тревогу вторичной по отношению к соматическим симптомам («стало страшно, что сердце остановится»). На самом деле тревога в таких случаях является первичной, а соматические проявления — ее симптомами, а не причиной.

В психосоматическом кардиологическом отделении Городской больницы № 32 лечатся пациенты, имеющие сочетанные заболевания сердечно-сосудистой системы и пограничной психической патологии.

Спектр сердечно-сосудистых заболеваний представлен ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, ревматическими пороками сердца, состояниями после кардиохирургической коррекции, сердечно-сосудистой недостаточностью, кардиомиопатиями и миокардиодистрофиями, соматоформной вегетативной дисфункцией (СВД) и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Психическая патология у пациентов психосоматического отделения наиболее часто проявляется расстройствами аффективного спектра (тревожно-депрессивными), невротическими расстройствами, личностными расстройствами, соматоформными и соматогенными расстройствами, ипохондрическими симптомами. Основными психопатологическими синдромами являются: тревожный, астенический, депрессивный, которые, как правило, имеют невротический уровень проявлений. Расстройства тревожного спектра диагностируются у 40% пациентов отделения.

Все пациенты получают комплексную терапию, направленную на коррекцию психического, а также соматического состояния. Зачастую для коррекции соматического состояния пациенты получают 5–7 различных препаратов. Терапия психического состояния пациентов осложняется наличием противопоказаний и побочных эффектов психотропных препаратов. Трициклические антидепрессанты, как правило, не назначаются нашим пациентам из-за возможного развития нарушений сердечной проводимости [3, 4]. Традиционно используются препараты серотонинерги-

ческого ряда, относительным недостатком которых является длительный латентный период до начала клинического эффекта. На раннем этапе приема селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) могут усилить симптомы тревоги, а собственно противотревожный эффект развивается через 2–4 недели. Имеющиеся побочные эффекты в виде тошноты, сухости во рту, потливости, нарушения сна, половых функций (либидо и оргазма) обуславливают снижение комплайентности и отказ от приема лекарственных средств. Разнообразные побочные эффекты достаточно часто возникают даже при терапии «мягкими» транквилизаторами: явления гиперседации, миорелаксации, поведенческой токсичности, парадоксальные реакции, психическая и физическая зависимость [5]. Если еще недавно препараты этой группы доминировали среди фармакологических средств, применявшихся для коррекции тревожных расстройств, то к настоящему времени они в известной мере утратили господствующее положение.

Несомненный интерес, прежде всего с позиций безопасности при разнонаправленной комплексной терапии коморбидных соматических и психических расстройств, представляют средства, содержащие антитела к нейроспецифическим белкам, в частности к мозгоспецифическому белку S-100.

Концепция регуляторной роли аутоантител к структурным и функциональным белкам и пептидам организма, развиваемая рядом отечественных и зарубежных уче-

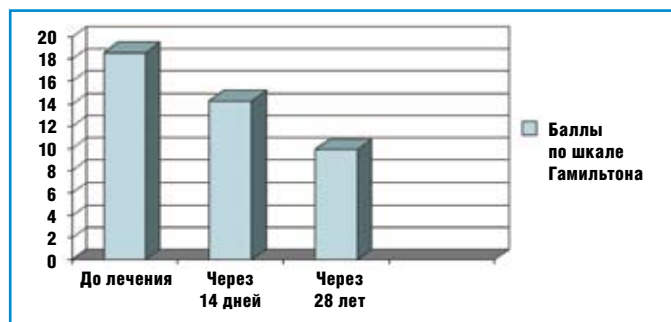


Рис. Уровень тревоги по шкале Гамильтона до, во время и после лечения

ных (Ашмарин И. П., 1997; Штарк М. Б., 2002; Шабанов П. Д., 2008), в последние годы привлекает особое внимание. В частности, допускается, что малые и сверхмалые дозы аффинно очищенных антител могут запускать и запускают механизмы неспецифической сопротивляемости организма, что проявляется повышением иммунитета, противотревожным, антидепрессивным, эмоционально регулирующим действием, способностью снижать тягу к спиртному и наркотическим средствам.

Оригинальный спектр фармакологической активности выявлен у Тенотена, позиционируемого как дневной транквилизатор и стресс-протективное средство. Препарат Тенотен представляет собой сверхмалые дозы антител к мозгоспецифическому белку S-100. Механизм действия Тенотена

Тенотен

Успокойся и улыбнись!

- ✓ **СОВРЕМЕННЫЙ УСПОКАИВАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ**
- ✓ **ЗАЩИЩАЕТ ОТ СТРЕССА**
- ✓ **НЕ ВЫЗЫВАЕТ СОНЛИВОСТИ И ЗАТОРМОЖЕННОСТИ**



Телефон для справок: **8 (495) 681-09-30**

materia  medica

**ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ
УТОЧНИТЕ ВОЗМОЖНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

связан с модификацией функциональной активности эндогенного белка S-100 и его лигандов. В результате реализуется его ГАМК-миметическое действие, восстановление ГАМК-ергической нейротрансмиссии и повышение порога тревожного реагирования в ЦНС.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности препарата Тенотен в терапии пациентов психосоматического отделения кардиологического профиля.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность препарата Тенотен в терапии расстройств тревожно-депрессивного спектра у кардиологических больных.
2. Оценить уровень побочных действий препарата Тенотен в терапии расстройств тревожно-депрессивного спектра у кардиологических больных.
3. Оценить приверженность терапии препаратом Тенотен у кардиологических больных.

Материал исследования

В исследование было включено 30 больных, принимавших Тенотен. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Из них 19 пациентов страдали гипертонической болезнью 2-й стадии. Уровень артериальной гипертензии диагностировался как 2–3. Риск сердечно-сосудистых осложнений — 2–3. У пяти больных диагностирована ишемическая болезнь сердца: стенокардия 2–3 функционального класса. Шесть пациентов имели СВД. Все больные получали необходимую лекарственную терапию в соответствии с имеющимся соматическим заболеванием и стандартами терапии.

Анксиолитическая терапия требовалась всем пациентам в связи с выявленными у них расстройствами тревожно-депрессивного спектра.

Методы исследования:

- 1) клиническое объективное обследование;
- 2) клинко-психопатологическое обследование;
- 3) клинко-психологическое обследование с использованием психометрических шкал: Госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкала Гамильтона (HDRS) для оценки тревоги.

Состояние больных оценивалось до начала терапии, на 14-й день и на 28-й день терапии. Наличие побочных действий оценивалось клинически. Приверженность больного к терапии определялась результатами ежедневных опросов и наблюдений за больными.

Результаты исследования

Из 30 больных, включенных в исследование, полный курс терапии Тенотеном прошли 29 человек, одна пациентка была выведена из исследования на 15-е сутки лечения по причине малой эффективности препарата. В дальнейшем ей был назначен препарат Леривон.

При поступлении больные гипертонической болезнью предъявляли жалобы на неустойчивость АД, резкие колебания АД в течение суток, боли и дискомфорт в области сердца, головокружение, неустойчивость походки, беспокойство, нарушение сна. Больные ишемической болезнью сердца кроме вышеперечисленных жалоб имели приступы стено-

кардии, 2–3 приступа в неделю. Больные, страдающие СВД, имели вегетативные дисфункции.

Все пациенты были тревожны, тревога вызывалась ожиданием соматического неблагополучия, приступа стенокардии и аритмии. Больные жаловались на плохой сон, пониженное настроение, были склонны к плаксивости и раздражительности, высказывали сомнения в правильности ранее назначенной терапии.

До начала терапии исходный суммарный балл (уровень тревоги) по шкале Гамильтона составил $20,6 \pm 8,2$. Суммарный балл по Госпитальной шкале тревоги и депрессии до лечения составил $11,4 \pm 2,2$, что подтверждает клинически регистрируемые отчетливые симптомы аффективного регистра.

На фоне терапии, включавшей Тенотен, отмечена отчетливая редукция симптомов: стабилизация АД, отсутствие приступов стенокардии, уменьшение вегетативных проявлений. Все пациенты отмечали субъективное улучшение самочувствия. Снизилась интенсивность жалоб, плаксивость, раздражительность, тревога ожидания приступа стенокардии. Пациенты обретали уверенность в проводимой терапии. Клинические наблюдения подтверждались и данными обследования; по шкале Гамильтона регистрировалось снижение средних показателей тревоги с 20,6 до 11,2 (46%) к 14-му дню терапии и до 9,9 баллов (52%) к 28-му дню терапии (рис.). Редукция симптоматики подтверждалась также показателями Госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Произошло снижение баллов с 11 (до лечения) до 5,1 (54%) к 14-му дню терапии и до 3,8 (66%) к концу терапии (28-й день).

В ходе исследования побочных действий препарата Тенотен отмечено не было. После отмены препарата до окончания исследования в течение 7–9 дней ни у одного пациента не отмечалось синдрома отмены в виде усиления тревоги и ухудшения соматического состояния. Ни один из пациентов не прекратил приема препарата Тенотен в течение всего срока лечения, что говорит о высокой комплаентности пациентов при лечении данным препаратом.

Выводы

1. Препарат Тенотен имеет выраженное противотревожное действие.
2. Препарат Тенотен хорошо переносится.
3. Не имеет побочных эффектов.
4. Может быть использован в терапии кардиологических больных с тревожно-депрессивной симптоматикой в условиях психосоматического отделения. ■

Литература

1. Смулевич А. Б., Сыркин А. Л. Психокardiология. М., 2005. 778 с.
2. Недоступ А. В., Благова О. В. Как лечить аритмии. М., 2006. 287 с.
3. Малин Д. И., Медведев В. М. // Психиатрия и психофармакотерапия. 2002. Т. 4, № 5.
4. Henry J. A., Alexander A. A., Sener E. K. Relative mortality from overdose of antidepressants // BMJ. 1995, 310: 221–224.
5. Нуллер Ю. Л. Тревога и ее терапия // Психиатрия и психофармакотерапия. 2002. Т. 4, № 2. С. 46–48.
6. Шабанов П. Д. Психофармакология. СПб: Изд-во Н-Л, 2008. 384 с.



Российское научное медицинское общество терапевтов

2011

8 сентября 2011 года, Калуга

VI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

29-30 сентября 2011 года, Ростов-на-Дону

II Съезд терапевтов Юга России

Совместно с Европейской федерацией внутренней медицины (EFIM)

20-21 октября 2011 года, Пермь

I Съезд терапевтов Приволжского федерального округа

23-25 ноября 2011 года, Москва

VI Национальный конгресс терапевтов

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Основные темы научной программы:

- Диагностика, профилактика и лечение патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, суставов и соединительной ткани, центральной и периферической нервной системы.
- Бактериальные и вирусные инфекции.
- Артериальные и венозные тромбозы.
- Создание и внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения терапевтических заболеваний.

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Дирекция выставки:

НП «Дирекция «Национального конгресса терапевтов»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 786-25-57
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Выставка
в рамках
каждого
форума

Генеральные
информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА
МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК

Сумамед®

азитромицин

таблетки 500 мг, 125 мг
капсулы 250 мг
порошок для приготовления суспензии
для приема внутрь 200 мг/5 мл, 100 мг/5 мл
лиофилизат для приготовления
раствора для инфузий, 500 мг

Оптимальный результат при коротком курсе



**Инфекции
верхних
и нижних
дыхательных
путей**

**Признанный стандарт
эмпирической антибактериальной терапии**

TEVA

За дополнительной информацией обращаться:
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1
Тел. +7.495.6442234 | Факс. +7.495.6442235 | www.teva.ru
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС»
ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm

на правах рекламы

Регистрационные удостоверения: ПНЧ015662/04 от 17.02.2006; ПНЧ015662/02 от 18.05.2009; ПНЧ015662/03 от 10.03.2006; ПНЧ011923/01 от 22.09.2006; ПНЧ015662/01 от 18.05.2009