

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 9 2012

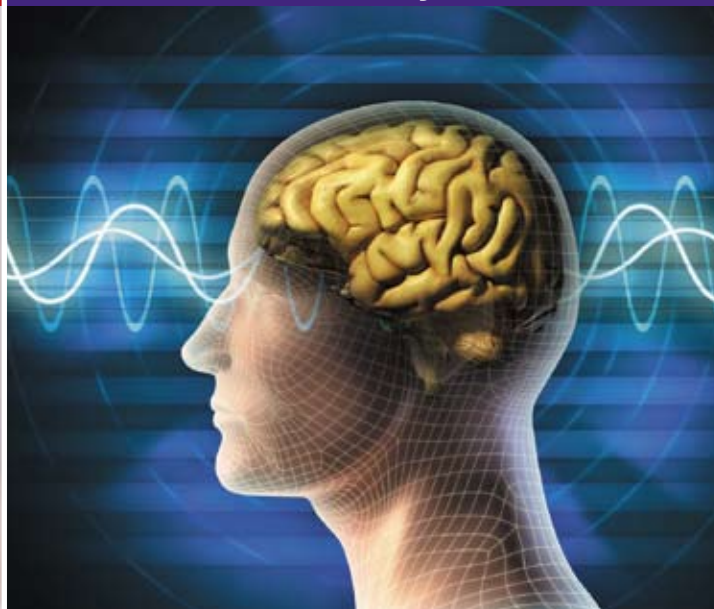
Симпозиум



БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ. ЛОР-ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Сочетанная терапия бетагистином и пирацетамом
- Лечение внебольничной пневмонии
- Буллезная эмфизема
- Кашель

Коллоквиум



ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

- Порфирийная полинейропатия
- Педиатрический рассеянный склероз
- Нарушения сна
- Миофасциальный болевой синдром
- Лечение болей в спине

Страничка педиатра

- Соки в питании детей раннего возраста
- Применение комбинированного седативного средства у пациентов с заболеваниями ЖКТ
- Метаболические кардиомиопатии

Из практики

- Восстановительное лечение больных с АГ

Актуальная тема

- Функциональная и органическая диспепсия
- Латентная печеночная энцефалопатия
- Антагонисты допаминовых рецепторов
- Прогностическое значение экспрессии генов молекул врожденного иммунитета при невынашивании беременности

Новости фармрынка

- Новый петлевой диуретик пролонгированного действия
- Монография по терапии аутоиммунных заболеваний

Клинические исследования

- Лечение симптомов неаллергического ринита: оценка эффективности, безопасности и клинической эквивалентности генерика, содержащего флутиказона пропионат

ISSN 1560-5175



12009

Подписные индексы по каталогам: «Пресса России» 38300,
«Почта России» 99479

Ноотропил®

пирацетам

40 ЛЕТ
МИРОВОГО
УСПЕХА

НООТРОПИЛ® – ЕСТЕСТВЕННОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

Рекомендованная
суточная доза
2,4–4,8 г/сут.



Краткая инструкция по применению препарата Ноотропил®

Ноотропил® (минс пирацетам) показан для симптоматического лечения психоорганического синдрома, в частности у пожилых пациентов, сопровождающегося снижением памяти, головокружением, пониженной концентрацией внимания и снижением активности, изменением настроения, расстройством поведения, нарушением походки, а также для лечения головокружения и связанного с ним нарушения равновесия. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, раствор для приема внутрь. **Состав:** в 1 таблетке, покрытой оболочкой, содержится: активное вещество: пирацетам – 800 мг или 1200 мг; вспомогательные вещества: кремния диоксид, магния стеарат, макрогол 6000, натрия кроскармеллоза; опадрай Y-1-7000 [титана диоксид (E171)], макрогол 400, гипромеллоза 2910 SdP [E464]], опадрай OY-S-29019 [гипромеллоза 2910 SdP, макрогол 6000]. В одной ампуле раствора для внутривенного и внутримышечного введения содержится: активное вещество: 1 г / 5 мл; вспомогательные вещества: натрия ацетат тригидрат, ледяная уксусная кислота, вода для инъекций. В 1 мл раствора для приема внутрь содержится: активное вещество: пирацетам – 200 мг; вспомогательные вещества: глицерол 85%, натрия сахарин, натрия ацетат, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, 52247/А абрикосовый, 52939/А карамельный, кислота уксусная ледяная, вода очищенная. **Противопоказания:** индивидуальная непереносимость пирацетама или производных пирролидона, а также других компонентов препарата; психомоторное возбуждение на момент назначения препарата; хронический гепатит; острое нарушение мозгового кровообращения (геморрагический инсульт); конечная стадия почечной недостаточности (при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин). Детский возраст до 3 лет (таблетки, раствор для внутривенного и внутримышечного введения), детский возраст до 1 года (раствор для приема внутрь). **С осторожностью:** нарушение гемостаза, обширные хирургические вмешательства, тяжелое кровотечение, хроническая почечная недостаточность. **Способ применения и дозы:** внутрь, во время приема пищи или натощак, запивая жидкостью 2,4 – 4,8 г/сутки в 2–3 приема. Внутривенно или внутримышечно 2,4 – 4,8 г/сутки. Внутривенная инфузия суточной дозы выполняется через катетер с постоянной скоростью на протяжении 24 часов в сутки. Предварительно препарат разводят в одном из совместимых инфузионных растворов. Болюсное внутривенное введение выполняется в течение не менее 2 минут, суточная доза при этом распределяется на несколько введений (2–4) с равномерными интервалами так, чтобы доза на одно введение не превышала 3 г. При внутримышечном введении объем раствора не может превышать 5 мл. Кратность введения препарата аналогична таковой при его внутривенном или пероральном применении. **Побочное действие:** двигательная расторможенность, раздражительность, сонливость, депрессия, астенция, головная боль, бессонница, возбуждение, нарушение равновесия, атаксия, обострение течения эпилепсии, тревога, галлюцинации, спутанность сознания, тошнота, рвота, диарея, боли в животе, увеличение массы тела, дерматит, зуд, крапивница, ангионевротический отек, гиперчувствительность, анафилактические реакции. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** при одновременном назначении с гормонами щитовидной железы отмечены сообщения о спутанности сознания, раздражительности и нарушении сна. Повышает эффективность непрямых антикоагулянтов. **Особые указания:** в период лечения следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Дата последнего обновления текста: май 2011 г. Полную информацию читайте в инструкциях по медицинскому применению. Таблетки: Пер. № ПН 011926/03-020211. Раствор для приема внутрь: Пер. № ПН 011926/02-280411. Раствор для внутримышечного и внутривенного введения: Пер. № ПН 014242/01-070211.



За дополнительной информацией обращайтесь по электронной почте: medinfo.rus@ucb.com
ООО «ЮСБ Фарма»: 105082 Москва, Переводенский пер., д. 13, стр. 21
Тел. +7 (495) 644-33-22, факс: +7 (495) 644-33-29 www.ucb.com

PIR-PRM-013178-042012

Лечащий Врач

№9/22.10.2012

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektlv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Владимир Новак

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Дарья Давыдова

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 № 1121

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 — FotoLia.com


**ОТКРЫТЫЕ
СИСТЕМЫ**
Open Systems Publications

ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Уважаемые коллеги!

Как часто вы задумывались над тем, какое влияние оказывает экология на физическое и психическое состояние человека? Как человек расплачивается за урбанизацию и небрежное отношение к окружающей среде? Над ответом на этот вопрос работали совместно Русское географическое общество, Всемирный фонд защиты дикой природы и РИА Новости, и в результате этой работы была создана экологическая карта России, основанная на эколого-экономическом индексе регионов РФ. Самым благоприятным регионом России признан Алтай, за ним идут Чеченская Республика и Еврейская автономная область. Московская область занимает 37 место, а замыкают этот список Чукотский автономный округ, Ямало-Ненецкий автономный округ и Ханты-Мансийский автономный округ — Югра. Индекс включает в себя не только такие показатели, как чистота воздуха, воды, земли, но и заболеваемость в регионе, развитие инфраструктуры, качество жизни и даже уровень дохода населения. Самое интересное в этом проекте, на мой взгляд, возможность интернет-пользователям оставить свое сообщение, фотографию или видео о загрязнении окружающей среды. Если вас заинтересовало экологическое благополучие региона, в котором вы проживаете, вы всегда можете узнать всю информацию в интернете.

Не оставайтесь равнодушными, ведь экологические катастрофы отнимают у людей годы жизни и прибавляют работу врачам!

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

Редакционный совет

- А. А. Баранов**, д. м. н., профессор, академик РАН и РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФПО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Н. И. Брико**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, Первый МГМУ 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 ФПО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Н. Денисов**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ 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, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Г. А. Мельниченко**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- Т. Е. Морозова**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Л. С. Намазова-Баранова**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФПО педиатров, Первый МГМУ 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, академик РАМН, кафедра семейной медицины, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- Г. А. Самсыгина**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. И. Скворцова**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. П. Сметник**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. И. Сторожаков**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. М. Студеникин**, д. м. н., профессор, Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
- А. Г. Чучалин**, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва
- Н. Д. Ющук**, 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/
Е. И. Краснова /Новосибирск/
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. Недогада /Волгоград/
Г. А. Новик /С.-Петербург/
В. А. Ревякина /Москва/
Е. Б. Рудакова /Москва/
Т. В. Сологуб /С.-Петербург/
А. И. Синапальников /Москва/
В. В. Смирнов /Москва/
Ю. Л. Солдатский /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.

Октябрь 2012, № 9

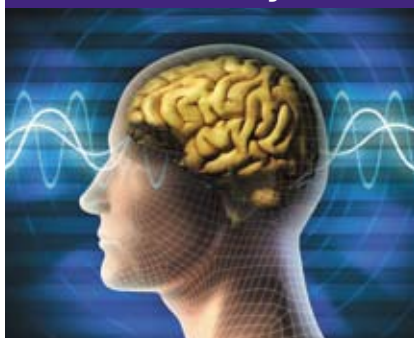
Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

Симпозиум



Коллоквиум



Страничка педиатра

Из практики

Актуальная тема

Новости фармрынка

Клинические исследования

Alma mater

Достижения, события, факты	4
Пример клинического случая сочетанной терапии бетагистином и пирацетамом/ О. А. Мельников	6
Современные макролиды в лечении внебольничной пневмонии/ А. Л. Верткин, Ж. М. Оралбекова, А. С. Скотников	10
Дисплазия соединительной ткани в генезе буллезной эмфиземы: останется ли «первичным» первичный спонтанный пневмоторакс?/ М. В. Вершинина, Г. И. Нечаева, Л. М. Гринберг, Д. А. Скрипкин, Ю. Т. Игнатьев, С. Е. Говорова, О. В. Дрокина	14
Кашель: взгляд оториноларинголога/ М. А. Рябова	19
Под стекло/ В помощь практикующему врачу	25
Сложности диагностики и лечения порфириной полинейропатии (разбор клинического случая)/ А. К. Григорян	26
Педиатрический рассеянный склероз: что нового?/ В. М. Студеникин, Л. А. Пак, В. И. Шелковский, Л. М. Кузенкова, С. Ш. Турсунхужаева, С. Р. Гутнов, Н. Н. Шатилова	30
Нарушения сна при хронических цереброваскулярных заболеваниях на фоне коморбидных состояний/ А. Л. Верткин, О. В. Любшина, А. С. Скотников	34
Эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов в сочетании с витаминами группы В при миофасциальном болевом синдроме лица у больных с сопутствующей соматической патологией/ М. Н. Шаров, М. Ю. Максимова, О. Н. Фищенко, В. А. Куприянова, Е. А. Шестель	40
Применение анальгетиков и высоких доз витаминов группы В для лечения болей в спине/ М. В. Пчелинцев	44
Соки в питании детей раннего возраста/ Т. В. Абрамова, И. Я. Конь	50
Опыт применения комбинированного седативного средства у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта/ Н. В. Ткачева, Н. Д. Савенкова	54
Диагностика и лечение метаболических кардиомиопатий, возникающих при нарушениях обмена жирных кислот, у детей/ И. В. Леонтьева, Ю. М. Белозеров	57
Пульсогомоиндикация в восстановительном лечении больных с артериальной гипертензией/ И. А. Бокова, Л. Г. Агасаров	63
Функциональная и органическая диспепсия: «перекрест» стратегий диагностики и лечения в общей практике/ Е. И. Вовк	65
Роль микрофлоры толстой кишки в развитии латентной печеночной энцефалопатии/ Л. А. Тетерина, Е. А. Чихачева, П. В. Селиверстов, С. И. Ситкин, В. Г. Радченко	73
Влияние антагонистов допаминовых рецепторов на двигательную функцию желудочно-кишечного тракта/ А. С. Трухманов	80
Прогностическое значение экспрессии генов молекул врожденного иммунитета (TLR2, TLR4 и HBD1) при невынашивании беременности/ И. В. Бахарева, Л. В. Ганковская, Л. В. Ковальчук, О. А. Свитич, В. В. Романовская, П. А. Кузнецов, А. М. Магомедова, Е. В. Дворецкая	84
Новый петлевой диуретик пролонгированного действия	90
В России вышла уникальная монография по терапии аутоиммунных заболеваний	90
Лечение симптомов неаллергического ринита: оценка эффективности, безопасности и клинической эквивалентности генерика, содержащего флутиказона пропионат/ Н. Г. Астафьева, Е. И. Удовиченко, И. В. Гамова, И. А. Перфилова	91
Последипломное образование	96

Д. А. Медведев провел совещание в первом здании иннограда Сколково — «Гиперкубе»

России нужны инновации в сфере медицины, и проект «Сколково» предоставляет возможности для создания системы их воспроизведения — такое мнение высказал премьер-министр России Д. А. Медведев на совещании по вопросам инновационного развития медицины, которое прошло во вторник в первом построенном здании инновационного центра — «Гиперкубе».

Глава российского правительства, возглавляющий Попечительский совет Фонда «Сколково», посетил проходящую в «Гиперкубе» конференцию по вопросам развития российской фармакологии, а также стенды компаний — ключевых партнеров и резидентов иннограда «Сколково», которые показали премьеру свои разработки в области дистанционной медицины и высоких медицинских технологий. После чего премьер провел совещание с участием членов президиума Комиссии по инновациям.

Открывая первое совещание в инновационном здании, куда на днях въехали партнеры и компании-участники проекта «Сколково», Дмитрий Медведев подчеркнул, что подмосковный инноград является «флагманом развития российских архитектурных проектов, строительных и технологических решений», и напомнил, что на открывшейся в августе Венецианской биеннале проект «Сколково», представлявший российский павильон, получил спец-приз жюри.

Затем премьер-министр поделился своими взглядами на развитие медицины в стране. Так, по словам Д. Медведева, необходимо создать условия для разработки и внедрения инновационных продуктов в здравоохранение. Россия должна стать местом развития фармакологической промышленности и биомедицинских технологий, а «Сколково», обладающее преимуществами специального режима и возможностями создаваемой инфраструктуры, должно быть в авангарде этого процесса и создавать условия для разработки и внедрения инновационных продуктов в российское здравоохранение, отметил премьер-министр.

В частности, глава правительства напомнил, что в Кластере биомедицинских технологий Фонда «Сколково» на сегодняшний день зарегистрировано уже 156 участников с инновационными разработками, 28 компаний получили гранты на общую сумму почти 1,5 млрд рублей. Кроме того, компании — резиденты «Сколково» получили 11 российских патентов.

«Чтобы соответствовать современным инновационным стандартам, нам необходимо развивать инфраструктуру, создавать современные лаборатории, сервисы, информационные центры — надеюсь, все это в Сколково будет; поощрять предпринимателей, которые делают ставку на новые технологии; привлекать лучшие научные, инженерные кадры для решения соответствующих задач», — отметил премьер.

Он подчеркнул, что развитие медицины может оказать существенный эффект на качество жизни: «Специалисты считают, что современные биомедицинские технологии позволяют создать реальные предпосылки, чтобы увеличить продолжительность жизни на 30 лет. Хорошо бы это произошло еще при нашей жизни», — добавил премьер-министр.

О том, что «процесс запущен», говорят данные статистики: в 2012 г. в России выдано почти 2800 патентов на изобретения, из них 2000 — российским структурам и 770 — иностранным. При этом все механизмы и инструменты стимулирования инновационной деятельности в сфере медицины, в том числе решение «чувствительных» вопросов в сфере интеллектуальной собственности, должны стать частью единой системы, а институтам развития (ВЭБ, РОСНАНО, РВК, Фонд содействия развитию малых предприятий в научно-технической сфере) необходимо вести более скоординированную работу по ее созданию, отметил Д. Медведев. По его словам, общий объем инвестиций в проекты по направлению «биомедицина» со стороны этих институтов составил к настоящему времени 41 млрд рублей.

Министр здравоохранения России Вероника Скворцова, принимавшая участие в совещании, сообщила, что в декабре 2012 г. на рассмотрение правительства РФ будет представлена Стратегия развития биомедицинской науки России, разрабатываемая министерством совместно с другими федеральными органами исполнительной власти и представителями широкой научной общественности. Документ предусматривает создание в РФ единых государственных приоритетов в области биомедицины, формирование благоприятной инновационной среды, технологическое обновление научной инфраструктуры, внедрение программно-целевого финансирования проектов в медицинской науке, а также открытие Фонда интеллектуальной собственности.

Реализация Стратегии, а также другие меры, в частности создание на базе ведущих вузов страны научно-образовательных кластеров, в том числе на территории Сколково, позволит России уже к 2016 г. выйти на передовые позиции в мире по созданию инновационных медицинских продуктов, отметила глава Минздрава РФ. По ее словам, в ближайшее время будут запущены несколько направлений биомедицинских клеточных технологий. Из них будут выделены шесть направлений, реализация которых позволит уже к 2016 г. получить опытные образцы инновационных продуктов, не имеющих аналогов в мире.

Нобелевскую премию по медицине присудили за индуцированные стволовые клетки

Лауреатами Нобелевской премии в области медицины и физиологии за 2012 год стали японский ученый Синья Яманака (Shinya Yamanaka) и британский биолог Джон Гардон (Sir John B. Gurdon) за работы по стволовым клеткам и клонированию животных. Об этом 8 октября сообщили в Нобелевском комитете при Каролинском медицинском институте.

Яманака и Гардон несколько лет подряд назывались в числе основных кандидатов на вручение высшей научной награды. Их работы позволили создать основы для получения новых тканей и копий целых организмов.

До работ Янамаки считалось, что стволовые клетки (недифференцированные (незрелые) клетки) можно получить только из эмбрионов человека, что было сопряжено с этическими проблемами. Однако группе исследователей под руководством Янамаки удалось разработать метод получения стволовых клеток человека путем перепрограммирования клеток, которые уже получили свою специализацию в организме (речь идет о iPS-клетках — индуцированных плюрипотентных стволовых).

Специалисты считают, что если метод Янамаки позволит создать неограниченный запас стволовых клеток, мы сможем научиться «выращивать» нужные ткани и органы, что произведет революцию в трансплантологии.

Что касается Гардона, то он стал основоположником исследований, которые показали, что специализация клеток является обратимой. В 1962 году ему удалось заменить незрелые клетки ядра в яйцеклетке лягушки ядром из зрелых кишечных клеток. В итоге эта модифицированная яйцеклетка превратилась в нормальных головастика.

Стоит отметить, что первоначально метод пересадки клеточных ядер в яйцеклетку лягушки разработал в 1940-х годах российский эмбриолог Георгий Лопашов. Но он не смог завершить свои работы из-за начавшейся «лысенковщины» — гонений на передовые российские научные биологические школы.

Синья Яманака является профессором Института передовых медицинских наук в Университете Киото, директором Центра по исследованию и применению iPS-клеток Университета Киото, ведущим исследователем Института сердечно-сосудистых заболеваний Гладстона.

Джон Гардон является признанным ученым в сфере трансплантологии. Он работал в британских Университетах Кембриджа, Оксфорда и в Калифорнийском технологическом институте.

Размер Нобелевской премии в 2012 году составляет \$1,2 млн. Церемония награждения запланирована на 10 декабря.

ОФОРМИТЕ ПОДПИСКУ И ПОЛУЧИТЕ полезный аксессуар для автомобиля!



**Главный приз — АВТОМОБИЛЬНЫЙ
ВИДЕОРЕГИСТРАТОР RITMIX AVR-670**
будет разыгрываться
между всеми подписчиками месяца

**Каждый двадцатый подписчик месяца
получит АВТОМОБИЛЬНЫЙ
ВИДЕОРЕГИСТРАТОР RITMIX AVR-470**

Ritmix WWW.RITMIXRUSSIA.RU

Чтобы принять участие в акции:

Оплатите квитанцию любым удобным Вам способом:

- в банке;
- по почте;
- через электронную систему платежей.

Укажите в квитанции адрес доставки, ФИО и контакты подписчика.

Сроки проведения акции:

с 1 сентября по 1 ноября 2012 г.

В сентябре победителями стали:

Сайко Юлия Викторовна (Владивосток) - главный приз
Компаниц Мария Викторовна (Екатеринбург)

Призы высылаются участникам на территории РФ по почте в течение 1 месяца с момента окончания акции после уточнения адресных данных. По желанию победители могут забрать призы в редакции.



Извещение

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 7706128372

(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО "Сбербанк Россия"
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки ЛВ09
(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты плательщика)

Сумма платежа 1210 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

Квитанция
Кассир

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 7706128372

Форма № ПД-4

(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО "Сбербанк Россия"
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки ЛВ09
(наименование платежа)

(ФИО, адрес, контакты плательщика)

Сумма платежа 1210 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 20 _____ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

Пример клинического случая сочетанной терапии бетагистином и пирацетамом

О. А. Мельников, кандидат медицинских наук

«Центр головокружения и расстройства равновесия» АНО «ГУТА-Клиник», Москва

Ключевые слова: вестибулярное головокружение, нейросенсорная тугоухость, кохлеарный кровоток, шум в ушах, снижение слуха, расстройство равновесия, бетагистин дигидрохлорид, пирацетам, тональная пороговая аудиометрия.

Основу диагноза у пациентов с головокружением составляет тщательно собранный анамнез, при котором выясняется, что пациент подразумевает под головокружением, какие имеются сопутствующие симптомы, что провоцирует, усиливает или, напротив, ослабляет головокружение [1–6]. На первом этапе обследования необходимо установить, какое из двух основных типов головокружения испытывает пациент: вестибулярное (системное или истинное) или несистемное. Вестибулярное головокружение характеризуется ощущением движения (вращения, кружения, падения или раскачивания) собственного тела или окружающих предметов. Оно часто сопровождается тошнотой, рвотой, нарушением равновесия и нистагмом. Вестибулярное головокружение часто усиливается (или появляется) при изменениях положения головы, быстрых движениях головы. Все остальные виды головокружения расцениваются как несистемные [7]. Несистемному головокружению присущи нарушение равновесия по типу атаксии без акцента стороны, ощущения «дурноты», тяжести в голове, сопровождающиеся нечеткостью восприятия окружающего мира, шаткостью походки, потерей ориентации в пространстве [8, 9]. В качестве примера хотелось бы продемонстрировать следующую историю болезни.

Больная Ж.И., 54 года, обратилась в клинику с жалобами на периодически внезапно возникающие приступы головокружения несистемного характера («вращения внутри головы»). Как правило, длительность таких приступов не превышает 10–15 мин. В период приступов больная ощущает расстройства равновесия в виде шаткости при ходьбе (вправо-влево) и неуверенности при ходьбе. Также беспокоит постоянный флюктуирующий ушной шум справа, снижение слуха на правое ухо. Периодически отмечает нестабильное артериальное давление (АД), метеозависимость. В течение 4–5 лет беспокоят периодически появляющиеся ощущения жара, потливости, сердцебиения и повышенной раздражительности, которое связывает с приливами. Имеется расстройство сна, тревожность, снижение памяти.

Известно, что страдает гипертонической болезнью в течение последних 5–10 лет. Периодически по рекомендациям терапевтов и кардиологов меняет принимаемые препараты, однако, особенно с появлением приливов (в последние 4 года), артериальное давление периодически меняется. Год назад во время жаркого летнего периода иногда стал появляться шум в правом ухе, который сначала ощущала как легкий звон. Через некоторое время звон стал постоянным с периодами усиления и перехода на гул. В периоды повышения АД шум усиливается. Тогда же стала обращать внимание на ухудшение слуха на правое ухо. Спустя 2–3 мес впервые

почувствовала расстройство равновесия, когда шла с работы. Затем оно стало периодически повторяться. Появились кратковременные головокружения. Возможно, в первое время они возникали на фоне общего утомления или нервного напряжения. Последнее время обратила внимание на дискомфорт в виде неустойчивости при езде в метро, особенно на эскалаторе.

Проведено комплексное исследование. Больная осмотрена неврологом и отоневрологом (оториноларингологом). Проведены дополнительные исследования.

При проведении тональной пороговой аудиометрии — регистрируется нейросенсорная тугоухость справа II степени с преимущественным снижением слуха на высокие частоты (нисходящий тип кривой) (рис.).

Надпороговая аудиометрия: SISI тест: левое ухо (AS) — 20%, правое ухо (AD) — 80%, определение порога дискомфорта на частоте 1000 Гц: AS — 90 дБ, AD — 80 дБ. Дифференциальный порог восприятия силы звука: AS — 1,0 дБ, AD — 0,6 дБ.

Заключение: по данным надпороговой аудиометрии зарегистрирован феномен ускорения нарастания громкости (ФУНГ).

Импедансометрическое исследование. Тимпанограмма тип А с обеих сторон. При пробе Тойнби (с глотком) слуховые трубы хорошо проходимы с обеих сторон. Ипсилатеральные акустические рефлексы регистрируются слева на всех обследованных частотах (500–4000 Гц) в границах нормы (90 дБ). Справа ипсилатеральные акустические рефлексы зарегистрированы на частоте 500 и 1000 Гц интенсивностью соответственно 105 и 110 дБ. На частотах 2000–4000 Гц не зарегистрированы.

Заключение. Патологии в среднем ухе не выявлено с обеих сторон. Повышение порога регистрации акустических рефлексов справа может быть обусловлено кохлеарной и/или ретрокохлеарной патологией.

Отоакустическая эмиссия: регистрировалась задержанная вызванная отоакустическая эмиссия (ЗВОАЭ) и отоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения (ПИОАЭ) на приборе ILO 88/92 Otodynamic Ltd. (Великобритания).

AS-ответ получен на всех обследованных частотах при регистрации ЗВОАЭ и ПИОАЭ. ЗВОАЭ имела широкий спектр ответа, в качестве стимула использовался щелчок. Средняя амплитуда ответа составила 12,2 дБ уровня звукового давления (УЗД). В норме в этой возрастной группе среднее значение составляет $13,2 \pm 4,7$ дБ УЗД. ПИОАЭ регистрировалась в пределах нормальных значений на всех частотах.

AD — ЗВОАЭ зарегистрирована в виде дискретного ответа с низкочастотной области. Амплитуда составила 3 дБ УЗД. ПИОАЭ регистрировалась на нескольких частотах, преимущественно в низкочастотной зоне, амплитуда ответа значительно снижена.

Заключение: полученные изменения свидетельствуют о поражении сенсорных структур внутреннего уха справа.

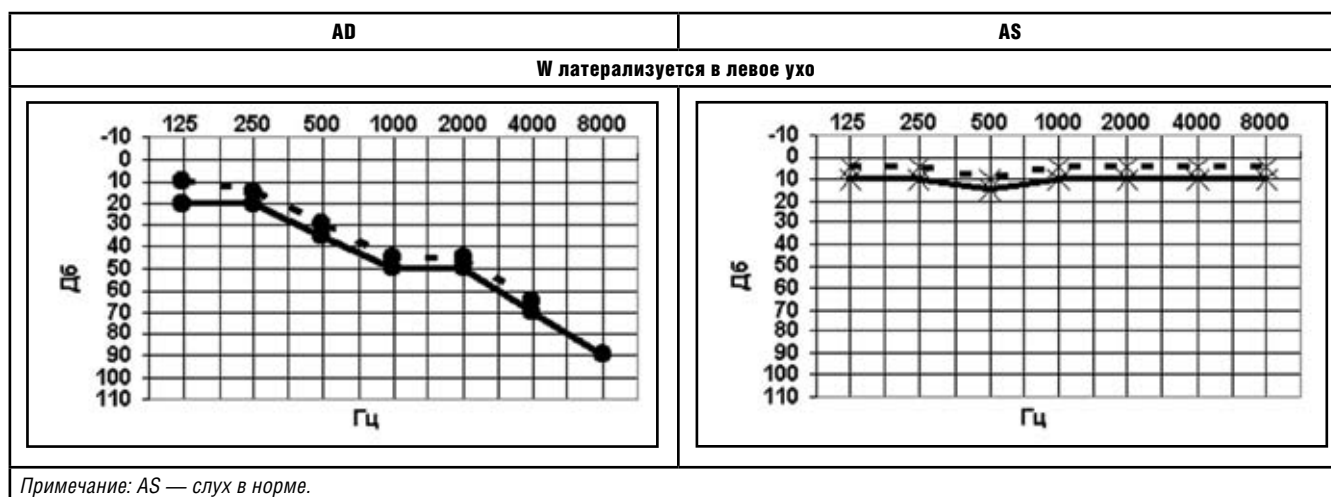


Рис. Тональная пороговая аудиометрия у больной Ж. И., 54 года, с правосторонней нейросенсорной тугоухостью II степени

Вестибулометрическое исследование (видеоокулография). Исследование проведено на диагностических комплексах VISUAL EYES и VORTEQ (Micromedical Technologies) и водяного отокалоризатора Hort Mann с применением батареи вестибулометрических тестов. Использовалась видеонистагмографическая регистрация глазодвигательных реакций.

Проведенные тесты:

- спонтанный нистагм (с фиксацией и без фиксации взгляда);
- плавное зрительное слежение за стимулом, движущимся в горизонтальной плоскости по синусоидальной программе на трех частотах (0,1, 0,2 и 0,4 Гц);
- оптокинетическая стимуляция с перемещением зрительного стимула в центральном и полном полях зрения в горизонтальной плоскости с угловой скоростью 30 град./с;
- фиксированные зрительные саккады при угле отклонения глаз в горизонтальной плоскости на 10 град. и рандомизированные саккады при перемещении зрительного стимула по случайному закону;
- вестибулярный ауторотационный тест с изучением вестибулозрительного окулярного рефлекса (ВВОР) при движениях головы в горизонтальной и вертикальной плоскости на частотах от 1 до 5 Гц;
- позиционные тесты Дикса—Холлпайка;
- битермальная (+30 град. и +44 град.) бинауральная водяная отокалоризация.

Зарегистрировано: спонтанного нистагма при фиксации взгляда не обнаружено. Регистрируется скрытый спонтанный нистагм влево I ст., подавляющийся фиксацией взгляда. При проведении тестов плавного слежения и саккад — патологии не обнаружено. Калорическая проба (водная калоризация 30 град. и 44 град.) — определяется асимметрия вызванных ответов 26% за счет правосторонней лабиринтной гипорефлексии. Позиционного нистагма и головокружения не зарегистрировано. При проведении позиционных тестов больная отмечала наличие ортостатических головокружений при вставании из любого положения, которое не сопровождалось появлением позиционного нистагма.

Постурография

Исследование проведено на компьютерном динамическом постурографе EquiTest (NeuroCom).

В программу тестирования было включено:

- тесты чувствительной организации;
- тесты двигательного контроля.

В тесты чувствительной организации входит стандартный набор, включающий в себя 6 тестов, каждый из которых во время исследования повторяется 3 раза:

1. Пациент стоит прямо, смотрит вперед.
2. Пациент стоит прямо, глаза закрыты.
3. Пациент стоит прямо, смотрит вперед, движется визуальное окружение.
4. Пациент стоит прямо, смотрит вперед, движется платформа.
5. Пациент стоит прямо, глаза закрыты, движется платформа.
6. Пациент стоит прямо, смотрит вперед, движутся и платформа, и визуальное окружение.

В тесты двигательного контроля входят передвижения платформы вперед-назад в горизонтальной плоскости с различными ускорениями по 9 повторений в каждую сторону, а также тесты адаптации, в которые входят движения платформы во фронтальной плоскости с углом наклона 8 градусов в каждую сторону.

Тесты чувствительной организации: в течение всех тестов пациентка реагировала нормальными колебаниями общего центра тяжести (ОЦТ). Суммарная оценка 80 баллов, что является возрастной нормой. Суммарный анализ тестов не выявляет дисфункции сенсорных систем, принимающих участие в регуляции равновесия. ОЦТ сгруппирован правильно.

Тесты двигательного контроля: задержка реакции ног в ответ на движения платформы. Весовая ось симметрии распределена нормально. Нарушений адаптации к вращению платформы во фронтальной плоскости нет.

Заключение: патологии со стороны систем поддержания равновесия на момент исследования не выявлено.

Магнитно-резонансная (МР) томография головного мозга. Срединные структуры мозга не смещены. Желудочки не расширены, боковые желудочки симметричны. Базальные цистерны дифференцированы, обходная не изменена. Конвексиальные борозды не расширены. Участки патологических МР-сигналов в паренхиме головного мозга не выявлены. Отмечаются немногочисленные очаги сосудистого генеза в белом веществе мозга. В стволовой части мозга и мозжечке участков патологической интенсивности сигнала не выявлено. Внутренние слуховые проходы не расширены, патологических образований не обнаружено. Гипофиз не увеличен, однородной структуры. Область краниоспинального перехода не изменена.

Ультразвуковое дуплексное исследование внечерепных отделов сосудов шеи и головы: комплекс интима-медиа общих сонных

Таблица 1

Клинический анализ крови больной Ж. И., 54 года

Показатель	Результат	Норма
Эритроциты	4,1	Муж. — $4,0-5,0 \times 10^{12}/л$ Жен. — $3,9-4,7 \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	12	Муж. — 13–16 г% Жен. — 12–14 г%
Цветной показатель	0,85	0,8–1,05
Ретикулоциты	1	2–10%
Тромбоциты	320	150–400
Лейкоциты	5,7	$4-9 \times 10^9/л$
Базофилы		0–1
Эозинофилы	1	0,5–5
Нейтрофилы:		
• Миелоциты		—
• Юные		—
• Палочкоядерные	3	1–6
• Сегментоядерные	52	47–72
Лимфоциты	35	19–37
Моноциты	11	3–11
СОЭ	12	2–15 мм/ч

Таблица 2

Биохимический анализ крови больной Ж. И., 54 года

Показатель	Результат	Норма
Аланинаминотрансфераза	28,1 Ед/л	До 42
Аспартатаминотрансфераза	16,8 Ед/л	0–37
Общий белок	67,4 г/л	64–87
Альфа-амилаза	71 Ед/л	До 220
Альбумин	47,4 г/л	38–51
Билирубин общий	7,0 мкмоль/л	0–18,8
Билирубин прямой	3,5 мкмоль/л	0–5,8
Глюкоза	4,0 ммоль/л	4,2–6,4
Мочевина	5,0 ммоль/л	1,7–8,3
Мочевая кислота	385 ммоль/л	200–420
Креатинин	73 мкмоль/л	62–132
Холестерин	5,6 ммоль/л	До 30 лет 4,64, > 30 лет до 5,17
Триглицериды	1,76 ммоль/л	Меньше 2,28 ммоль/л
Холестерин липопротеинов высокой плотности	0,9 ммоль/л	0,78–2,07 < 0,9 — риск ИБС
Натрий (в сыворотке крови)	145,8 ммоль/л	135–148
Калий (в сыворотке крови)	4,49 ммоль/л	3,5–5,3
Хлориды (в сыворотке крови)	105,5 ммоль/л	98–107
Холестерин липопротеинов низкой плотности	3,9 ммоль/л	1,81–4,92

артерий утолщен (до 2,0 мм). В области правой подключичной артерии визуализируется атеросклеротическая бляшка, локальная плоская, гомогенная, средней эхогенности, редуцирующая просвет артерии на 20–25%. В проксимальной трети общей сонной артерии справа визуализирована атеросклеротическая бляшка размером 20 мм — локальная, плоская, гетерогенная, с преобладанием зон средней эхогенности, с редукцией просвета артерии 20–25%. Линейная систолическая скорость кровотока по общим сонным артериям: слева — 92 см/с, справа — 90 см/с.

Линейная систолическая скорость кровотока по внутренним сонным артериям: слева — 76 см/с, справа — 79 см/с. Подключичные артерии с обеих сторон без видимых патологических изменений. Кровоток в обеих подключичных арте-

риях магистральный, неизменный. Диаметр позвоночных артерий в каналах поперечных отростков шейных позвонков: слева — 3,9 мм, справа — 4,0 мм. Линейная скорость кровотока по позвоночным артериям в каналах поперечных отростков шейных позвонков: слева — 38 см/с., справа — 41 см/с. Линейная скорость кровотока во внутренних яремных венах: слева — 22 см/с, справа — 21 см/с. Кровоток в позвоночных венах в горизонтальном положении слева — 10 см/с, справа — 10 см/с.

Проведены клинический и биохимический анализ крови (табл. 1, 2) — выявлена гиперхолестеринемия. Исследования наличия специфических заболеваний: сифилис, ВИЧ, гепатит В и С. Результат отрицательный.

Электрокардиограмма: ритм синусовый. Нормальное положение ЭОС. ЧСС 72 уд./мин.

Лечение: было рекомендовано комплексное лечение, которое включало комбинированную терапию, учитывающую наличие сопутствующих и сопряженных заболеваний, ведущим направлением которой был акцент на «сосудистый» фактор.

Комплекс включал в себя: внутривенное введение пирацетама в дозе 10 мг/кг массы тела на физиологическом растворе ежедневно в течение 10 дней, с последующим приемом по 800 мг в таблетках 3 раза в сутки в течение 1 мес, беталистина дигидрохлорид 24 мг 2 раза в сутки, курс 1 мес. Мексидол 4 мл (200 мг) внутримышечно, ежедневно, в течение 10 дней, затем по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в сутки, курс 1 мес. Больная консультирована кардиологом и гинекологом. Рекомендована коррекция гипотензивной терапии и заместительная терапия в связи с климактерическим синдромом.

На фоне проведенного курса терапии (через 1,5 месяца) состояние больной улучшилось. Головокружения практически не беспокоят. Очень редко возникают кратковременные эпизоды неуверенности при ходьбе. Больная отмечает, что «привыкла» к ушному шуму. Возможно, он стал меньше. Возникли небольшие изменения слуха — несколько улучшилась разборчивость речи. Отмечает общее улучшение состояния — чаще отсутствует тяжесть в голове, несколько улучшилась память, уменьшилась раздражительность. В целом — отмечает улучшение качества жизни.

У больной была использована комбинированная терапия.

У представленной пациентки имелось сочетание ряда заболеваний, которые в той или иной степени создавали условия для ухудшения метаболизма в структурах нервной системы с превалированием «сосудистого» фактора. Комбинация нестабильного артериального давления, дислипидемии, эндокринных расстройств явилась самыми вероятными причинами развития патологии внутреннего уха, которая проявилась снижением слуха, появлением ушного шума, головокружения и расстройством равновесия.

Применялось сочетание беталистина дигидрохлорида и пирацетама. Пирацетам относится к ноотропным средствам. Оказывает положительное влияние на обменные процессы мозга: повышает концентрацию АТФ в мозговой ткани, усиливает синтез РНК и фосфолипидов, стимулирует гликолитические процессы, усиливает утилизацию глюкозы. Улучшает интегративную деятельность головного мозга, способствует консолидации памяти, облегчает процесс обучения. Изменяет скорость распространения возбуждения в головном мозге, улучшает микроциркуляцию, не оказывая при этом сосудорасширяющего действия, подавляет агрегацию активированных тромбоцитов. Оказывает защитное действие при повреждениях головного мозга, вызываемых гипоксией, интоксикациями, электрошоком; усиливает альфа- и бета-активность, снижает дельта-активность на элек-

тоэнцефалограмме, уменьшает выраженность вестибулярного нистагма. Улучшает связи между полушариями головного мозга и синаптическую проводимость в неокортикальных структурах, повышает умственную работоспособность, улучшает мозговую кровоток. Эффект развивается постепенно. Практически не обладает седативным и психостимулирующим влиянием.

Бетагистина дигидрохлорид является аналогом гистамина. Оказывает гистаминаподобное и вазодилатирующее действие. Является слабым агонистом H_1 -гистаминовых рецепторов и довольно мощным блокаторм H_3 -гистаминовых рецепторов. Имеет 3 уровня действия: на кохлеарный кровоток, на центральный вестибулярный аппарат и на периферический вестибулярный аппарат. Действие бетагистина включает: вазодилатацию во внутреннем ухе, которая реализуется опосредованно через H_1 - и H_3 -гистаминовые рецепторы, ингибирующие эффекты в отношении вестибулярных ядер, которые реализуются непосредственно через H_3 -гистаминовые рецепторы, ингибирующие эффекты в отношении импульсной активности ампулярных рецепторов. Путем прямого агонистического воздействия на H_1 -гистаминовые рецепторы сосудов внутреннего уха, расположенных, в частности, в сосудистой полоске (stria vascularis) и прекапиллярных сфинктерах микроциркуляторного русла названной области, а также опосредованно через воздействие на H_3 -гистаминовые рецепторы улучшает микроциркуляцию и проницаемость капилляров, нормализует давление эндолимфы в лабиринте и улитке, увеличивает кровоток в базилярных артериях. Обладает выраженным центральным эффектом, являясь антагонистом H_3 -гистаминовых рецепторов ядер вестибулярного нерва, а также нормализует нейрональную трансмиссию в полисинаптических нейронах вестибулярных ядер на уровне ствола головного мозга. Опосредованно воздействуя на H_3 -гистаминовые рецепторы, повышает в стволе мозга содержание нейромедиатора серотонина, снижающего активность вестибулярного ядра. Способствует устранению нарушений как со стороны вестибулярного, так и кохлеарного аппарата: снижает частоту и интенсивность головокружений, уменьшает шум в ушах, способствует улучшению слуха в случаях его снижения. Стимулирует H_1 -гистаминовые рецепторы, а не блокирует их, поэтому не оказывает седативного эффекта и не вызывает сонливости.

В данном случае удачное сочетание этих препаратов с другими, составляющими комплексное лечение, позволило добиться высокой эффективности терапии. ■

Литература

1. Вейс Г. Головокружение. В кн.: Неврология. Под ред. М. Самуэльса. М., 1997. С. 94–120.
2. Парфенов В. А., Замерград М. В., Мельников О. А. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. М.: МИА. 2009.
3. Штульман Д. Р. Головокружение и нарушение равновесия. В кн.: Болезни нервной системы. Под ред. Н. Н. Яхно. М., 2005: 125–130.
4. Brandt T. Vertigo. Its Multisensory Syndromes. 2 nd Ed. London, 2000.
5. Brandt T., Dieterich M. Vertigo and dizziness: common complains. Springer. 2004
6. Celebisoy N., Gokcay F., Sirin H., Bicak N. Migrainous vertigo: clinical, oculographic and posturographic findings // Cephalalgia. 2008. Vol. 28. P. 72–77.
7. Парфенов В. А. Диагноз и лечение при головокружении // Леч. забол. нервн. сист. 2009; 1: 3–8.
8. Благоевская Н. С. Отоневрологические симптомы и синдромы. М.: Медицина, 1990, 190 с.
9. Брандт Т., Дитерих М., Штрумп М. Головокружение (пер. с англ.). Редактор перевода М. В. Замерград. М.: «Практика», 2009, с. 18–23, 80–120, 140–142.



Бетасерк®



Краткая информация по применению препарата Бетасерк (Betaserk) 24 мг. МНН: бетагистин. Фармакологические свойства: агонист H_1 -гистаминовых рецепторов сосудов внутреннего уха и антагонист H_3 -гистаминовых рецепторов вестибулярных ядер ЦНС. Показания к применению: синдром Меньера, характеризующийся приступами основными симптомами: головокружение (сопровождается тошнотой/рвотой), снижение слуха (тугоухость), шум в ушах. Симптоматическое лечение вестибулярного головокружения (вертиго). Противопоказания: феохромоцитомы, повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Бетасерк® не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с недостаточностью данных об эффективности и безопасности. Беременность и период лактации: Беременность. Имеющихся данных о применении бетагистина беременным женщинам недостаточно. Потенциальный риск для человека неизвестен. Применение бетагистина во время беременности допускается, если польза от применения для матери превышает потенциальный риск для плода. Лактация. Неизвестно выделяется ли бетагистин с грудным молоком. Не следует принимать препарат во время грудного вскармливания. Вопрос о назначении лекарственного препарата матери должен решаться только после сопоставления пользы грудного вскармливания с потенциальным риском для грудного ребенка. С осторожностью: пациенты с бронхиальной астмой, язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки требуют тщательного наблюдения в период лечения. Способ применения и дозы: внутрь, во время еды. Доза препарата для взрослых составляет 48 мг бетагистина в день. Бетасерк® 24 мг следует принимать по 1 таблетке 2 раза в день. Таблетку можно разделить на две равные части (см. инструкцию по применению). Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от реакции на лечение. Улучшение иногда наблюдается только через несколько недель лечения. Наилучшие результаты иногда достигаются после нескольких месяцев лечения. Имеются данные о том, что назначение лечения в начале заболевания предотвращает его прогрессирование и/или потерю слуха на более поздних стадиях. Пожилые пациенты. Несмотря на ограниченность данных клинических исследований, обширный пострегистрационный опыт предполагает, что коррекция дозы у этой группы пациентов не требуется. Пациенты с почечной/печеночной недостаточностью. Специальные клинические исследования в этой группе пациентов не проводились, однако пострегистрационный опыт дает основания предполагать, что коррекция дозы у данной группы пациентов не требуется. Побочное действие: тошнота; диспепсия; головная боль. Полный перечень побочных эффектов представлен в инструкции по применению. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: исследования in vivo, направленные на изучение взаимодействия с другими лекарственными препаратами, не проводились. Основываясь на данных in vitro, можно предположить отсутствие ингибирования активности изофермента цитохрома P450 in vivo. Передозировка: Известно несколько случаев передозировки препарата. Полную информацию о передозировке см. в инструкции по применению. Влияние на способность к управлению автомобилем и другими механизмами: Считается, что влияние бетагистина на способность управлять автомобилем и другими механизмами отсутствует или незначительно. Условия отпуска из аптек – по рецепту. Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению. ИМП от 28.09.2011



Ресалана

ООО «Эбботт Лэбораториз»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, д.16а, стр.1.
Тел.: (495) 258-42-80, факс: (495) 258-42-81
www.abbott-russia.ru



A Promise for Life

Современные макролиды в лечении внебольничной пневмонии

А. Л. Верткин, доктор медицинских наук, профессор

Ж. М. Оралбекова

А. С. Скотников, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: пневмония, инфекции дыхательных путей, причина летальности, локализация поражения, коморбидная патология, внебольничная пневмония, возбудитель инфекции, антибиотикотерапия, чувствительность микроорганизма, антимикробный спектр.

Пневмония — группа различных по этиологии, патогенезу и морфологии острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с внутриальвеолярной экссудацией, выявляемых при физическом и рентгенологическом исследованиях, а также выраженными в различной степени лихорадочной реакцией и интоксикацией (Российское респираторное общество, 2010 г.). По данным ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ в 2008 году пневмонией переболели 424457 человек, а в 2009 году — 449673 пациента [1, 2]. Показатель заболеваемости пневмонией значительно выше у пожилых больных и составляет от 25 до 114 на 1000 человек в год [3].

Пневмонии занимают первое место среди причин летальности от инфекционных болезней и шестое место — среди всех причин летальности [4]. Наиболее часто смертельные исходы наблюдаются при пневмониях тяжелого течения, особенно у социально неблагополучных лиц или у пациентов, имеющих тяжелую сопутствующую патологию [5, 6].

Различают следующие виды пневмонии:

- внебольничная пневмония (домашняя, амбулаторная) — это острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях, т. е. вне стационара, диагностированное в первые 48 часов от момента госпитализации [7];
- внутрибольничная пневмония (госпитальная, нозокомиальная) — заболевание, характеризующееся появлением на рентгенограмме «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких и клинических данных, подтверждающих их инфекционную природу (новая волна лихорадки, гнойная мокрота или гнойное отделяемое трахеобронхиального дерева, лейкоцитоз и др.) спустя 48 часов и более после госпитализации [8];
- аспирационная пневмония (при эпилепсии, нарушениях глотания, рвоте) — легочные поражения, возникающие вследствие аспирации (микроаспирации) большего или меньшего количества контаминированного содержимого носоглотки, полости рта или желудка и развитие за этим инфекционного процесса [9];
- пневмонии у лиц с тяжелыми дефектами иммунитета (при врожденном иммунодефиците, ВИЧ-инфекции, наркомании, хронической алкогольной интоксикации, злокачественных новообразованиях, агранулоцитозе, применении иммуносупрессивной терапии).

Внебольничные пневмонии являются самой многочисленной группой, характеризуются тяжелым течением и высоким риском осложнений, среди которых плеврит, абсцессы и другие гнойно-деструктивные процессы [10].

Все внебольничные пневмонии делятся на следующие группы:

- пневмонии, не требующие госпитализации;
- пневмонии, требующие госпитализации в стационар;
- пневмонии, требующие госпитализации в отделения интенсивной терапии [11].

Факторами риска неблагоприятного течения внебольничных пневмоний являются:

1. Возраст старше 60 лет.
2. Сопутствующие заболевания:
 - хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
 - бронхоэктатическая болезнь;
 - злокачественные новообразования;
 - сахарный диабет (СД);
 - хроническая почечная недостаточность;
 - застойная сердечная недостаточность;
 - хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ);
 - наркомания;
 - выраженный дефицит массы тела;
 - перенесенные цереброваскулярные заболевания.
3. Неэффективность стартовой антибактериальной терапии.

Неотложная госпитализация в отделения реанимации и интенсивной терапии требуется в тех случаях, когда у пациента имеют место признаки тяжелого течения внебольничной пневмонии, к которым относятся:

- частота дыхания более 30 в минуту;
- систолическое артериальное давление (САД) ниже 90 мм рт. ст.;
- наличие двусторонней или многодолевой пневмонической инфильтрации;
- быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких;
- септический шок;
- необходимость введения вазопрессоров;
- острая почечная недостаточность.

Известно, что при внебольничной пневмонии основным возбудителем является пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) [12], вторым по значимости возбудителем является гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*) [13].

Кроме обязательных лабораторно-инструментальных исследований в диагностике внебольничных пневмоний в настоящее время применяются различные шкалы PSI и CURB-65/CRB-65 [14].

С целью определения факторов риска, распространенности, структуры и частоты летальных исходов при пневмонии

в многопрофильном стационаре скорой медицинской помощи авторами было проведено ретроспективное исследование, в ходе которого было проанализировано 180 727 карт стационарных больных. Из них 172 420 больных (95,5%) были прочтены и выписаны, 1677 (0,9%) пациентов были переведены в другие ЛПУ, а 6630 больных (3,6%) умерли.

Из числа умерших в исследование было включено 1497 случаев подтвержденной на секции внебольничной пневмонии, которые были разделены авторами на две подгруппы: «Внебольничная пневмония как основное заболевание» (I) включала 97 больных (6,4%) и «Внебольничная пневмония как осложнение основного заболевания» (II) включала 1400 (93,6%) пациентов (рис. 1).

Среди 1497 умерших пациентов с внебольничной пневмонией было 768 мужчин (51,4%) и 729 женщин (48,6%) (рис. 2).

Возрастная структура 1497 пациентов с внебольничной пневмонией представлена на рис. 3. Как видно из данной иллюстрации, большинство больных (43%) были старше 75 лет.

Из 1497 случаев внебольничной пневмонии, закончившейся летальным исходом, в 136 наблюдениях (9%) имело место расхождение клинического и патологоанатомического диагнозов (рис. 4).

По характеру поражения плевропневмония встречалась в 49,4% случаев, очагово-сливная пневмония — в 22,6%, абсцедирующая — в 19,5%, а очаговая — в 8,5% наблюдений.

По локализации чаще встречались двусторонние внебольничные пневмонии — 41 (42,2%). Сводная таблица локализаций поражения легочной ткани при внебольничной пневмонии представлена ниже (табл. 1).

Внебольничная пневмония в 71,1% случаев сочеталась с ХАИ, в 56% случаев — с перенесенными ОНМК, в 24,7% случаев — с ХОБЛ, в 32% наблюдений — с мультифокальным атеросклерозом, в 25,7% случаев — с ишемической болезнью сердца (ИБС), в 20,6% событий — с СД 2-го типа (рис. 5).

Таким образом, в подавляющем большинстве наблюдений внебольничная пневмония вторична, т. е. является осложнением основного или фонового заболевания, отягощает его течение и ухудшает прогноз больных. Полученные авторами данные в случае подозрения на пневмонию диктуют необходимость проведения диагностического поиска, направленного на выявление субстрата для развития воспалительного процесса в легочной ткани. В связи с этим диагностика, а зачастую и лечение внебольничной пневмонии остаются одной из актуальных проблем современной терапии. Выбор антибиотика для лечения пневмонии осуществляется обычно эмпирически. При этом ориентирами для его выбора становятся эпидемиологическая ситуация, предполагаемая чувствительность флоры (табл. 2) и некоторые другие отягощающие факторы [15].

Полусинтетический макролид кларитромицин наряду с аминопенициллинами и респираторными фторхинолонами занимает одно из ведущих мест в терапии внебольничной пневмонии и других инфекционных заболеваний нижних отделов дыхательных путей. Многогранное этиопатогенетическое действие кларитромицина на процесс бактериального воспаления обеспечивает его высокую эффективность, подтвержденную в ряде сравнительных исследований. Антимикробный спектр кларитромицина, включающий *S. pneumonia*, *H. influenza*, а также новые пролонгированные формы препарата, определяет его востребованность в терапии данной категории пациентов. При наличии атипичных микобактерий и *Pseudomonas aeruginosa* кларитромицин применяется в комбинации с другими антимикробными препаратами, значительно повышая эффективность проводимой терапии.



Механизм антимикробного действия кларитромицина обусловлен нарушением синтеза белка в микробной клетке. В результате обратимого связывания с 50 S-субъединицей рибосом и ингибирования реакций транслокации и транспептидации происходит торможение формирования и наращивания пептидной цепи [16]. Основным эффектом кларитромицина — бактериостатический, но при высоких концентрациях и низкой микробной плотности в отношении *S. pyogenes* и *S. pneumoniae*

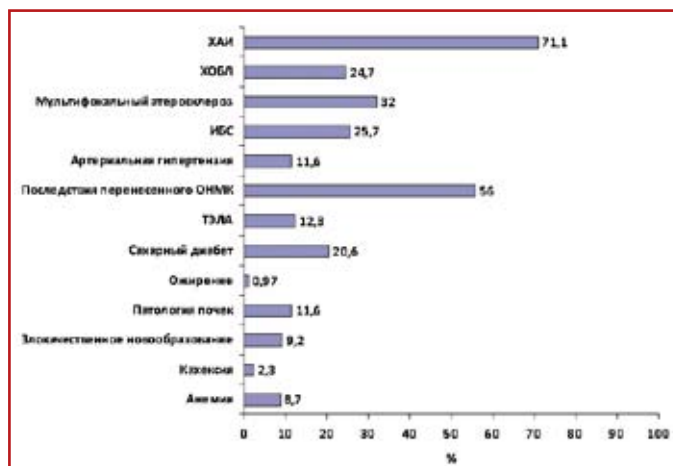


Рис. 5. Структура коморбидной патологии у пациентов с внебольничной пневмонией (n = 1497)

препарат оказывает бактерицидное действие. При этом антимикробная активность в отношении данных возбудителей и метициллиночувствительных штаммов *Staphylococcus aureus* в 2–4 раза выше, чем у эритромицина [17].

Во многих клинических исследованиях и в результате многолетнего опыта применения выявлена высокая эффективность кларитромицина в терапии инфекций нижних отделов дыхательных путей. Согласно результатам исследования, включавшего 252 пациента с внебольничной пневмонией, 7-дневный курс лечения пролонгированным кларитромицином (1000 мг 1 раз в сутки) оказался столь же клинически эффективным, как и аналогичное по продолжительности назначение левофлоксацина (500 мг 1 раз в сутки). Общая частота эрадикации патогенов (87% и 88% соответственно) и рентгенологического улучшения (95% и 88% соответственно) также не различалась. Оба препарата оказались одинаково эффективными как при типичных, так и при атипичных возбудителях [18].

При тяжелом течении внебольничной пневмонии в условиях стационара более эффективна комбинированная терапия. Это подтверждено многими клиническими наблюдениями. В когортном исследовании с участием 1391 пациента с внебольничной пневмонией установлено, что смертность при лечении комбинацией цефалоспоринов III поколения с макролидом в 2 раза ниже, чем при монотерапии бета-лактамом [19]. В другом исследовании показано: комбинация бета-лактама

Таблица 1

Локализация поражения легочной ткани при внебольничной пневмонии (n = 1497)

Локализация поражения	Частота поражения, %
Оба легких	42,2
Правое легкое	35
Левое легкое	22,8
Нижняя доля	41,2
Верхняя доля	13,4
Средняя доля	22,6
Билобарное	2,3
Тотальное	6
Полисегментарное	22,6

с макролидом эффективнее таковой бета-лактама с фторхинолоном (смертность — 4,9% и 15,0% соответственно) [20].

Независимо от антимикробного эффекта кларитромицин, как и ряд других макролидов, проявляет противовоспалительное, иммуномодулирующее и мукорегулирующее действия на уровне респираторной системы. Кларитромицин оказывает модулирующее влияние на фагоцитоз, хемотаксис, киллинг и апоптоз нейтрофилов. Происходит ингибирование окислительного «взрыва», в результате уменьшается образование высокоактивных соединений, способных повреждать собственные ткани. Ингибируется синтез и/или секреция провоспалительных (интерлейкинов-1, 6, 8, фактора некроза опухоли альфа) и усиливается секреция противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов-2, 4, 10) [21].

Таким образом, наличие дополнительных свойств наряду с высокой антибактериальной активностью обеспечивает быстрый регресс симптомов и улучшение состояния пациентов при терапии кларитромицином инфекций дыхательных путей.

Кларитромицин обоснованно занял свою нишу в терапии острых и хронических инфекций респираторного тракта. Он сохраняет одно из лидирующих мест в амбулаторной практике и на фармацевтическом рынке РФ, что обусловлено широким спектром активности, быстрым достижением высоких пиковых концентраций в очаге инфекции и благоприятным профилем безопасности. Лекарственная форма с замедленным высвобождением действующего вещества за счет специального поверхностного слоя и матричной основы (Кладид СР) идентична по эффективности стандартной, лучше переносится, способствует повышению комплаенса и может рекомендоваться для активного применения. Имеющиеся на сегодня дока-

Таблица 2

Чувствительность *S. pneumoniae* к различным антибиотикам в зависимости от уровня чувствительности к пенициллину

Антибиотики	Чувствительность пневмококка к антибиотикам в зависимости от МПК пенициллина, мкг/мл		
	≤ 0,1	0,1–1,0	≥ 2
Амоксициллин	+++	+++	+
Доксициклин	+++	+	+/-
Макролиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин)	+++	+	+/-
Клиндамицин	+++	++	+
Триметоприм/сульфаметоксазол	++	—	—
Цефуроксим	+++	+	—
Цефотаксим	+++	+++	+
Фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)	+++	+++	+++
Имипенем	+++	+++	—
Ванкомицин	+++	+++	+++

«+++» — чувствительны > 90% штаммов пневмококков; «++» — чувствительны > 75% штаммов пневмококков; «+» — чувствительны > 50% штаммов пневмококков; «+/-» — чувствительны > 40% штаммов пневмококков; «—» — чувствительны < 40% штаммов пневмококков.

зательные данные о неантибактериальном действии в совокупности с благоприятными клинико-фармакологическими характеристиками кларитромицина позволяют рассматривать его в качестве адъювантного препарата в терапии многих заболеваний органов дыхания. ■

Литература

1. Заболеваемость населения России в 2007 г. Статистические материалы Минздравсоцразвития России, 2008 г. 527–572.
2. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации (под ред. А. Г. Чучалина, А. И. Синопольникова). М.: Атмосфера, 2005.
3. Зильбер А. П. Этюды респираторной медицины. М.: Медпресс-информ, 2007.
4. Ewig S. Community-acquired pneumonia. Epidemiology, risk, and prognosis // Eur Respir Mon. 1997; 3: 13–35.
5. Mira J-P., Max A., Burgel P.-R. The role of biomarkers in community-acquired pneumonia: predicting mortality and response to adjunctive therapy // Critical Care. 2008; 12 (Suppl. 6): S51–7.
6. Rodriguez R., Fancher M., Phelps M. An emergency department based randomized trial of nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage for early pathogen identification in severe community-acquired pneumonia // Ann Emerg Med. 2001; 38: 357–363.
7. Vardakas K. Z., Siemopoulos I. I., Grammatikos A. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials // CMAJ. 2008; 179 (12): 1269–1277.
8. Drummond M. F., Becker D. L., Hux M. An economic evaluation of sequential i. v./p. o. moxifloxacin therapy compared to i. v./p. o. coamoxiclav with or without clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia // Chest. 2003; 124: 526–535.
9. Landen H., Moller M., Tillotson G. S. Clinical experience in Germany of treating community-acquired respiratory infections with the new 8-methoxyfluoroquinolone, moxifloxacin // J Int Med Res. 2001; 29: 51–60.
10. Li X., Zhao X., Drlaca K. Selection of Streptococcus pneumoniae having reduced susceptibility to levofloxacin and moxifloxacin // Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46: 522–524.
11. Marrie T. J., Peeling R. W., Fine M. J. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course // Am J Med. 1996; 101: 508–515.
12. Sethi S. The role of antibiotics in acute exacerbation of COPD // Curr Infect Dis Rep. 2003; (5): 9–15.
13. Torres A., Muir J.-F., Corris P. Effectiveness of oral moxifloxacin in standard first-line therapy in community-acquired pneumonia // Eur Respir J. 2003; 21: 135–143.
14. Wilson W. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antimicrobial treatment in acute exacerbation of chronic bronchitis // Chest. 2004; 125: (3): 953–964.
15. Bartlett J. G., Dowell S. F., Mandell L. A. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America // Clin Infect Dis. 2000; 31: 347–382.
16. Wozniak D. J., Keyser R. Effects of subinhibitory concentrations of macrolide antibiotics on Pseudomonas aeruginosa // Chest. 2004; 125: 62 S-9 S.
17. Sivapalasingam S., Sleight N. H. Macrolides, clindamycin, and ketolides. Principles & Practice of Infectious Diseases // Churchill Livingstone, 6th edition. 2004: 396–417.
18. Kozlov R. S., Sivaja O. V., Strachounski L. S. 7-years monitoring of resistance of clinical S. pneumoniae in Russia: results of prospective multicenter study (PEHASus) // Proc 45th ICAAC, 2005, Washington DC.
19. Stahl J. E., Barza M., DesJardin J. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia // Arch Intern Med. 1999; 159: 2576–2580.
20. Martinez J. A., Horcajada J. P., Almela M. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia // Clin Infect Dis. 2003; 36: 389–395.
21. Martinot J. B., Carr W. D., Cullen S. Clarithromycin Once-a-Day Study Group. A comparative study of clarithromycin modified release and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis // Adv Ther. 2001; 18: 1–11.

КЛАЦИД® СР
кларитромицин

Кладид® СР — препарат стартовой антибактериальной терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей

Кладид® СР

МНН: кларитромицин

Регистрационный номер: П N015763/01

Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

Показания к применению: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции нижних отделов дыхательных путей (такие, как бронхит, пневмония); инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (такие, как фарингит, синусит); инфекции кожи и мягких тканей (такие, как фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата и другим макролидам; тяжелая почечная недостаточность - клиренс креатинина менее 30 мл/мин; одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, эрготамин, дигидроэрготамин (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); одновременный прием со следующими препаратами: алпрозолам, мидазолам, триазолам (пероральные лекарственные формы); дети до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); порфирия; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** нарушения функции печени и почек; миастения гравис (возможно усиление симптомов); одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются печенью (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **Применение при беременности и лактации:** безопасность применения кларитромицина у беременных и кормящих женщин не изучена. Применение при беременности (особенно в I триместре) возможно только в случае если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода и/или отсутствует более безопасная терапия альтернативными препаратами. Если беременность наступает во время применения препарата, пациентку следует предупредить о возможных рисках для плода. Известно, что кларитромицин выводится с грудным молоком. В период лактации следует решить вопрос об отмене грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** таблетки Кладид® СР нельзя разламывать или разжевывать, их необходимо проглатывать целиком. Обычно взрослым назначают внутрь по одной таблетке (500 мг) один раз в день во время еды. При более тяжелой инфекции дозу увеличивают до двух таблеток (1000 мг) один раз в день. Обычная продолжительность лечения 5-14 дней. Исключение составляют внебольничная пневмония и синусит, которые требуют лечения в течение 6-14 дней. **Побочное действие:** диспепсия, тошнота, боли в области живота, рвота, диарея, гастралгия, острый панкреатит, глоссит, стоматит, кандидоз слизистой оболочки ротовой полости, обесцвечивание языка и зубов, псевдомембранозный энтероколит; повышение активности печеночных ферментов, гепатоцеллюлярный и холестатический гепатит, холестатическая желтуха; головные боли; искажение или потеря вкусовых ощущений. **Полный перечень побочных эффектов представлен в инструкции по применению.** **Передозировка:** прием большой дозы кларитромицина может вызывать симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. При передозировке следует проводить симптоматическую терапию, включающую промывание желудка, направленную на поддержание жизненно важных функций организма. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** использование следующих препаратов совместно с кларитромицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов: цизаприд и пимозид; терфенадин и астемизол; эрготамин и дигидроэрготамин; эфавиренз, неvirалпин, рифампицин, рифабутин и рифапентин. Сильные индукторы системы цитохрома P450, такие как эфавиренз, неvirалпин, рифампицин, рифабутин и рифапентин; флуконазол; ритонавир. **Особые указания:** при наличии хронических заболеваний печени необходимо проводить регулярный контроль ферментов сыворотки крови. В случае совместного назначения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами, необходимо контролировать протромбиновое время. **Срок годности:** 5 лет. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению.** **Информация для медицинских работников, не для пациентов.** ИМП от 16.02.2010

ООО «Эбботт Лэбораториз»

1125447, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16 а, строение 1, бизнес-центр "Метрополис", тел: (495) 258-4280, факс: (495) 258-4281, www.abbott-russia.ru

Abbott
A Promise for Life

РЕКЛАМА
2012/07-09

Дисплазия соединительной ткани в генезе буллезной эмфиземы:

останется ли «первичным» первичный спонтанный пневмоторакс?

М. В. Вершинина*, кандидат медицинских наук, доцент

Г. И. Нечаева*, доктор медицинских наук, профессор

Л. М. Гринберг**, доктор медицинских наук, профессор

Д. А. Скрипкин***, кандидат медицинских наук

Ю. Т. Игнатьев*, доктор медицинских наук, профессор

С. Е. Говорова*

О. В. Дрокина*

***ГБОУ ВПО ОмГМА Минздравсоцразвития России, Омск**

****ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, Екатеринбург**

*****БУЗОО КДЦ, Омск**

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, буллезная эмфизема, первичный спонтанный пневмоторакс, плевральная полость, коллапс легкого, наследственные нарушения, синдром Марфана, прогностическая значимость, комплексная программа реабилитации, психокоррекционная терапия.

Под пневмотораксом понимают скопление воздуха в плевральной полости с полным либо частичным коллапсом легкого, возникающее вследствие патологического сообщения плевральной полости с атмосферным воздухом. В зависимости от типа сообщения плевральной полости с внешней средой различают закрытый, открытый и клапанный пневмоторакс. Причиной пневмоторакса могут явиться травмы грудной клетки, а также диагностические или лечебные медицинские вмешательства, однако в большинстве случаев пневмоторакс развивается вследствие спонтанного разрыва висцеральной плевро [1]. В свою очередь, спонтанные пневмотораксы (СП) делятся на первичные, возникающие без видимых причин у практически здоровых людей, и вторичные, возникающие на фоне каких-либо заболеваний легких. Факторами риска первичного СП принято считать молодой возраст (до 30 лет), мужской пол, семейный анамнез, курение и астенический тип конституции [2].

По мнению большинства авторов, непосредственной причиной первичного СП является буллезная эмфизема с прогрессирующим истончением стенок и разрывом субплеврально расположенных воздушных образований легких. Принято различать буллы — воздушные пространства диаметром более 1 см и более мелкие образования — блебы. Данные образования удается обнаружить у 76–100% пациентов, перенесших первичный СП [3].

Представления об этиологии и патогенезе эмфиземы легких неоднозначны и противоречивы, несмотря на многочисленные исследования, посвященные этому вопросу. Одной из пер-

вых гипотез происхождения эмфиземы явилась сосудистая теория, объясняющая атрофию и деструкцию альвеолярных стенок наличием микротробоцитов капиллярного русла [4]. Сторонники механической теории предполагали, что эмфизема является следствием перерастяжения легочной ткани с разрывом внутриацинарных структур [5]. Была выдвинута любопытная гипотеза, объяснявшая образование булл травмированием легочной ткани острыми краями верхних ребер [6]. В середине прошлого века главенствующее положение заняла обструктивная теория, согласно которой по мере сужения бронхов формируется вентильный механизм, приводящий к компенсаторному перерастяжению альвеол и разрыву межальвеолярных перегородок [7]. Важным этапом в изучении заболевания стал 1963 год, когда шведские исследователи С. В. Laurell и S. Erickson впервые сообщили о раннем и быстром развитии эмфиземы у больных с тяжелым дефицитом альфа-1-антитрипсина [8]. В настоящее время теория антипротеазного и антиоксидантного дисбаланса приобрела более глобальный смысл, поскольку было доказано, что при эмфиземе происходят не только процессы повреждения компонентов экстрацеллюлярного матрикса, но и активный синтез нового материала. Данное положение получило название теории дисбаланса «повреждение/регенерация» и позволило рассматривать эмфизему как потенциально обратимое состояние с возможностью регенерации разрушенных тканевых структур [9].

Обращает на себя внимание, что все описанные выше патогенетические механизмы развития эмфиземы связаны с хроническим воспалением и не могут в полной мере объяснить появление булл и развитие СП у практически здоровых молодых людей с определенным типом телосложения. Между тем число больных с первичным СП с каждым годом увеличивается, и хирургические вмешательства по поводу данной патологии

составляют около 50% от всех случаев неотложных состояний в торакальной хирургии.

В 80-х годах прошлого века изучение первичного СП получило новое направление, и астенический тип конституции, характерный для данной группы пациентов, стал рассматриваться как маркер генетически детерминированной слабости соединительной ткани. Согласно национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, обусловленных мутациями генов белков внеклеточного матрикса или генов белков, участвующих в морфогенезе соединительной ткани. Термин «дисплазия соединительной ткани (ДСТ)», прочно вошедший в медицинский лексикон на постсоветском пространстве, в широком смысле слова является синонимом ННСТ, а в более узком смысле объединяет группу ННСТ с полигенно-мультифакториальным типом наследования [10].

Синдром Марфана является наиболее изученным моногенным заболеванием из группы ННСТ. Апикальные буллы и СП диагностируются у 5–10% пациентов с синдромом Марфана и рассматриваются как малые диагностические критерии, свидетельствующие о вовлеченности бронхолегочной системы [11]. В работах, посвященных ДСТ, также приводятся данные о высокой частоте встречаемости случаев СП у лиц молодого возраста. Так, в наблюдениях Г.И. Нечаевой у пациентов в возрасте 18–35 лет с признаками ДСТ распространенность СП составила около 10% [12]. С.М. Гавалов и В.В. Зеленская, наблюдая детей с бронхиальной астмой на фоне ДСТ, зарегистрировали развитие СП у 5% пациентов, причем в половине случаев осложнение не было связано с тяжелым приступом удушья [13]. Г.П. Василенко и Г.Н. Верещагина использовали термин «диспластическое легкое», основным проявлением которого считали спонтанный пневмоторакс [14]. В.И. Нечаев указывает, что генетические маркеры ДСТ среди больных с буллезной эмфиземой встречаются в 8,9 раза чаще, чем среди практически здоровых лиц [15]. К сожалению, наблюдения о роли ДСТ в генезе первичного СП не нашли должного отражения в современных руководствах по респираторной медицине. С нашей точки зрения это связано с недостаточным уровнем доказательности исследований и неоднозначностью их дизайна, в частности, с включением в выборку пациентов разного возраста, в том числе имеющих хронические заболевания органов дыхания.

Целью нашего исследования явился поиск доказательств гипотезы об этиологической значимости ДСТ в генезе буллезной эмфиземы и первичного спонтанного пневмоторакса у лиц молодого возраста, не имеющих хронической бронхолегочной патологии в анамнезе.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели было запланировано два этапа исследования. На первом этапе среди лиц молодого возраста с ДСТ определялась частота первичного СП по данным анамнеза и частота выявления буллезной эмфиземы легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК). Задачей второго этапа явилось определение распространенности признаков ДСТ среди пациентов с первичным СП.

Во время первого этапа было обследовано 1250 студентов Омской медицинской академии в возрасте 18–22 лет, у которых активно выявлялись признаки ДСТ. Диагноз ДСТ устанавливался на основании комплексной оценки фенотипических критериев. Выделяли прогностически благоприятные (маловыраженные) и прогностически неблагоприятные (выраженные) варианты ДСТ,

прогностическая значимость критериев оценивалась на основании анализа Вальда в модификации Генкина [16]. Частота первичного СП среди пациентов с ДСТ определялась при активном расспросе пациентов и анализе данных медицинской документации. Наличие буллезной эмфиземы устанавливалось по данным МСКТ ОГК, которая была проведена у 50 пациентов с ДСТ после исключения у них хронических заболеваний органов дыхания. Использовались методики высокого разрешения с функциональными пробами на аппарате AQUILION-64 (TOSHIBA, Япония), sl 0,5 мм, 120 кВ, 200–300 mAs с обработкой данных на рабочей станции VITREA.

Второй этап исследования был проведен на базе двух клинических центров: отделения торакальной хирургии МУЗ ОГКБ № 1 им. А.Н. Кабанова, г. Омск и хирургической клиники Свердловского областного легочного центра, г. Екатеринбург. За период с 2006 по 2011 гг. в обоих центрах по единому алгоритму обследовано 642 пациента с первичным СП, верифицированным как диагноз исключения после тщательного анализа клинических и параклинических данных. У пациентов с первичным СП также проводился целенаправленный поиск внешних и висцеральных признаков ДСТ согласно общепринятому алгоритму. Частота встречаемости отдельных признаков ДСТ в группе пациентов с первичным СП сравнивалась с данными скринингового обследования 300 добровольцев без буллезной эмфиземы и эпизодов СП, сопоставимых по полу и возрасту.

Описание и статистическая обработка полученных результатов проводилась с учетом характера распределения и типа данных. Для описания количественных признаков использовали медиану (Me) и интерквартильный размах (LQ–HQ). Сравнение независимых выборок проводилось с использованием U-критерия Манна–Уитни. Для описания качественных признаков применяли относительную частоту (%) и 95% доверительный интервал (CI), рассчитанный по формуле Клоппера–Пирсона. Сравнение качественных признаков проводилось методом анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 и поправкой Йейтса на непрерывность. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05. Анализ данных проводился с использованием пакета программ Statistica 6.0.

Результаты

Во время первого этапа по единому алгоритму было проведено сплошное обследование 1250 студентов Омской медицинской академии в возрасте 18–22 лет: 810 девушек (64,8%) и 440 юношей (35,2%).

В структуре всех проявлений ДСТ у обследованных лиц преобладали деформации грудной клетки и позвоночника. Обращали на себя внимание гендерные различия, которые имели статистическую значимость для большинства сравниваемых признаков. Так, у юношей скелетные проявления ДСТ диагностировались в 1,5–2 раза чаще, чем у девушек, пролапсы клапанов сердца, миопия и патология мышц — в три раза чаще.

При анализе информативности клинко-прогностических критериев ДСТ методом Вальда в модификации Генкина диагностический порог был достигнут в 255 случаях (20,4%), из них юноши составляли более 60%. Прогностически благоприятные варианты ДСТ были диагностированы у 202 человек (16,2), прогностически неблагоприятные — у 53 человек (4,2%). По сложившейся в отечественной научной литературе традиции прогностически благоприятные варианты принято расценивать как маловыраженные ДСТ, а прогностически неблагоприятные как выраженные ДСТ.

Частота встречаемости признаков ДСТ у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом и в группе сравнения

Признак	Пациенты с ПСП (n = 642)		Группа сравнения (n = 300)		χ^2 df = 1	p
	n	Pr, % (95% ДИ)	n	Pr, % (95% ДИ)		
Деформации грудной клетки	225	35 (31,4–38,9)	36	12,0 (8,5–16,2)	53,0	0,0005
Деформации позвоночника	417	64,9 (61,1–68,7)	52	17,3 (13,2–22,1)	183,5	0,0005
Долихостеномелия	49	7,7 (4,9–11,4)	7	2,3 (0,9–4,7)	9,3	0,0031
Арахнодактилия	45	6,7 (4,9–8,9)	3	1,0 (0,2–2,9)	9,4	0,0031
Гипермобильность суставов	144	22,4 (19,2–25,9)	9	3,0 (1,4–5,6)	55,3	0,0005
Плоскостопие	141	22,0 (17,4–27,3)	28	9,3 (6,3–13,2)	21,3	0,0005
Нарушения рефракции	162	25,2 (21,9–28,8)	32	10,7 (7,41–14,7)	25,6	0,0005
Пролапсы клапанов сердца	313	48,7 (44,8–52,7)	23	7,7 (4,9–11,3)	148,6	0,0005
Варикозное расширение вен	96	14,9 (12,3–17,9)	7	2,3 (0,9–4,7)	32,1	0,0005
Патология кожи	105	16,9 (14,1–20,1)	11	3,7 (1,8–6,4)	29,3	0,0005
Патология мышц	193	30,0 (26,4–33,8)	15	5,0 (2,83–8,11)	62,7	0,0005
Нефроптоз, висцероптоз	51	7,9 (5,9–10,3)	5	1,7 (0,5–3,8)	13,3	0,0009



Рис. Результаты диагностики ДСТ у пациентов с первичным спонтанным пневмотораксом и в популяции

Среди 255 студентов с ДСТ указания на наличие эпизодов первичного СП в анамнезе имели только 5 юношей (1,9%).

Инспираторно-экспираторная МСКТ ОГК была проведена 50 пациентам с ДСТ в возрасте 18–30 лет; из них женщин 38% (n = 19), мужчин 62% (n = 31). Лица, включенные в данный этап исследования, были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела, среди них одинаково часто встречались лица, выкуривающие более 1 сигареты в неделю (42% среди женщин и 67% среди мужчин), однако анамнез курения не превышал 3 пачек-лет, что можно объяснить молодым возрастом обследуемых. В то же время анамнез курения у мужчин был достоверно больше, чем у женщин (1,8 (0,9–2,1) и 2,3 (1,7–3,5) пачек-лет соответственно, p = 0,01).

Буллы и/или блебы были выявлены у 8 пациентов мужского пола (16%), во всех случаях они имели субплевральную локализацию и визуализировались в области верхушек легких. В 6 случаях (12%) размеры воздушных полостей не превышали 1 см (блебы), в 2 случаях (4%) размер полостей был более 1 см (буллы). Односторонний процесс отмечен в 5 случаях (10%), двусторонний в 3 случаях (6%). Таким образом, из 31 мужчины с ДСТ с небольшим стажем курения и без признаков хронической бронхолегочной патологии субплевральные буллы визуализировались у каждого четвертого (рис.).

На втором этапе были обследованы 642 пациента с первичным СП. В обеих клиниках среди пациентов с первичным СП преобладали мужчины в возрасте до 30 лет. Регулярными курильщиками являлись 68% пациентов, однако анамнез курения также был небольшим. Рецидивирующий СП наблюдался у 30% пациентов, правосторонняя локализация встречалась несколько чаще, чем левосторонняя.

Частота встречаемости основных признаков ДСТ среди пациентов с первичным СП приведена в таблице.

Как видно из таблицы, у пациентов с первичным СП доминировали признаки, связанные с костно-суставным синдромом. Более чем в половине случаев были диагностированы нарушения осанки за счет деформации позвоночника, у трети пациентов наблюдались различные варианты деформации грудной клетки, а также гипотония и гипотрофия мышц.

Распределение пациентов с первичным СП в зависимости от выраженности (прогностической значимости) ДСТ представлено на рисунке.

Как следует из данных рисунка, в группе пациентов с первичным СП выраженные и маловыраженные формы ДСТ были диагностированы в 75% случаев, что более чем в три раза превышает показатель группы сравнения. Обращало на себя внимание, что у пациентов с первичным СП доля выраженных и маловыраженных форм ДСТ была практически одинаковой (31,0% и 44% соответственно), в то время как в группе сравнения выраженные формы встречались гораздо реже и составили всего 4% от общего числа пациентов. Отметим, что за три года наблюдения мы зарегистрировали только два случая развития первичного СП у пациентов с моногенными синдромами (синдромом Марфана), что подтверждает относительную редкость встречаемости данной патологии в общей лечебной сети.

Обсуждение

Полученные нами данные достаточно убедительно подтверждают гипотезу об этиологической значимости ДСТ в генезе первичного СП. Отметим, что, следуя формальной логике, в случае возникновения «первичного» СП на фоне ДСТ его следовало бы расценивать как вторичный. Вопрос о «первичности» СП не стоит сводить только к терминологической дискуссии. С нашей точки зрения, гипотеза, объясняющая причину возникновения 75% случаев заболевания, этиология которого ранее была неизвестной, заслуживает внимания медицинского сообщества. Не менее важным представляются практические выводы, которые можно сделать на основании нашего исследования. Традиционно первичный СП рассматривается как исключительно хирургическая проблема и основное внимание исследователей направлено на совершенствование методов хирургического пособия. Для предотвращения рецидивов СП широко используются методы радикального лечения, при которых проводится индукция плевродеза. Однако отсутствие рецидивов пневмоторакса ни в коей мере

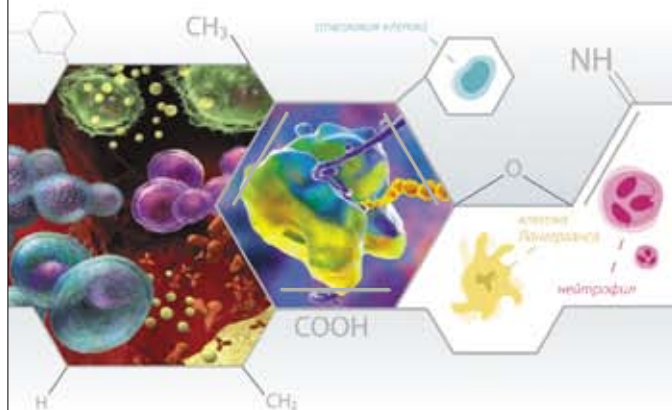
не означает устранение буллезной эмфиземы как таковой, хотя и ведет к прекращению медицинского наблюдения. Данные о структурных и функциональных изменениях легких у пациента с буллезной эмфиземой после проведения плевродеза весьма немногочисленны и противоречивы [17]. С другой стороны, основываясь на положении, что первичный СП является лишь одним из проявлений системного генетически детерминированного процесса, не вызывает сомнения необходимость активной диагностики ДСТ и ее лечения. Наиболее оптимальным представляется направление пациента в лечебное учреждение, специализирующееся на проблемах ННСТ, после завершения этапа оказания неотложной хирургической помощи. В нашей клинике была апробирована программа реабилитации для пациентов с ДСТ после эпизода СП, рассчитанная на два 12-недельных курса в течение года [18]. Базисными методиками программы явились направления, традиционно использующиеся при реабилитации пациентов с ДСТ: обучение и информирование, дозированные физические нагрузки, респираторная гимнастика, рациональная психотерапия и метаболическая терапия.

Образовательные программы для пациентов включают в себя этапы информирования о сущности заболевания, индивидуальное консультирование по вопросам коррекции образа жизни, организации режима дня, двигательной активности, особенностей диеты и режима питания, противопоказанных и рекомендованных видов деятельности, возможностях медикаментозной коррекции, прогнозе трудоспособности. Особое внимание уделяется профилактике либо методам отказа от табакокурения. Физический компонент восстановительной программы состоит из общеразвивающих, коррекционных, дыхательных упражнений и аэробной части, включающей 15-минутный тренинг на велоэргометре. Интенсивность нагрузки — индивидуальная в зависимости от толерантности к физической нагрузке, контроль за переносимостью нагрузки ведется по частоте сердечных сокращений. Дыхательные упражнения предназначены для тренировки дыхательных мышц и увеличения подвижности грудной клетки. Курсы ручного массажа грудной клетки (12–15 процедур на курс) и физиотерапия выполняется в дни посещений Центра до или после тренировок. Физиотерапевтические процедуры назначаются индивидуализированно при наличии субъективной симптоматики до начала физических тренировок. Психокоррекционная терапия проводится врачом-психотерапевтом и построена на основе элементов когнитивно-бихевиоральной и рациональной психотерапии. Для коррекции вегетативной дисфункции, стабилизации синтеза коллагена и других компонентов соединительной ткани, стимуляции метаболических и коррекции биоэнергетических процессов целесообразны курсы метаболической терапии. Среди препаратов особое место занимают препараты магния (Магнерот, Магне-В6) и цинка (Цинкит), а также хондропротекторы (Структум), ноотропы и антиоксиданты (Актовегин, Мексидол, Мексикор, Рибоксин, Ноопепт), по показаниям назначаются анксиолитики и транквилизаторы (Афобазол, Атаракс), адаптогены. Для поддержания физического состояния между курсами пациентам рекомендуется амбулаторная физическая реабилитация, которая включает в себя ежедневную гимнастику и аэробные нагрузки. По нашим данным применение комплексной программы реабилитации для пациентов со СП на фоне ДСТ привело не только к улучшению качества жизни пациентов за счет нормализации функции респираторной и сердечно-

ГРОПРИНОСИН

Инозин пранобекс, таблетки 500 мг № 50

**Иммуностимулирующий препарат
с противовирусной активностью**



Уникальное двойное действие

- Подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов
- Активирует противовирусный иммунитет



**Для комплексной терапии
вирусных инфекций**



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия): г. Москва
119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

РЕКЛАМА

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

ОКТЯБРЬ ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ XI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

23–25 октября, Москва, проспект Мира, д. 150, ГК «Космос»
Московский НИИ педиатрии и детской хирургии
Тел.: +7 (495) 484-58-02
E-mail: congress@pedklin.ru
www.congress2012.pedklin.ru

XXII НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ПО БОЛЕЗНЯМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

23–26 октября, Москва, Ленинский проспект 14, РАН
Российское респираторное общество
Тел.: +7 (495) 940-63-61
E-mail: pulmo2012@mail.ru
www.pulmonology.ru

НОВЕМБРЬ VII НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

8–10 ноября, Москва
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов»
Тел.: +7 (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОЙ ПЕДИАТРИИ

IV Всероссийская Конференция
9–10 ноября, Москва
Проспект Вернадского, д. 84 (здание РАГС, 2 корпус)
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ И ИММУНОЛОГОВ РОССИИ
при поддержке Российского Национального исследовательского
медицинского университета имени Н.И.Пирогова
www.adair.ru/conference

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – ГАСТРОСЕССИЯ-2012

9-я Северо-Западная научная гастроэнтерологическая сессия
(Гастросессия)
22–23 ноября, Конгресс-центр «Московский» отеля Holiday Inn
«Московские Ворота» (Санкт-Петербург, Московский пр., 97а, ст. м.
«Московские Ворота»)
www.gastroforum.ru

ДЕКАБРЬ I СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ УРАЛЬСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

4–5 декабря, Екатеринбург
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов»
Тел.: +7 (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

III НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОХРАНЕ ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА»

IV МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА
ДИТЯ И МАМА. ЕКАТЕРИНБУРГ 2012
5–6 декабря, Екатеринбург, ул. Куйбышева 44,
Центр Международной Торговли
RTE-Group
Тел.: +7 (495) 921 44 07 доб. 135
E-mail: t.bykova@rte-expo.ru
www.dm-ural.ru

XI КОНГРЕСС ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОНИСТОВ РОССИИ «ПЕДИАТРИЯ И ИНФЕКЦИИ»

5–7 декабря, Москва, проспект Вернадского, д. 84 (здание РАГС, 2
корпус)
Ассоциация педиатров-инфекционистов
Тел.: (499) 148-23-29
E-mail: chinf-tezis@mail.ru

АПРЕЛЬ ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля 2013 г., Москва, проспект Вернадского, д. 84
(здание РАГС)
Минздравсоцразвития РФ, Министерство образования и науки РФ,
РАН, РАМН, РМАПО, Фонд «Здоровье»
Тел.: (499) 267-50-04, 261-22-09
Официальный сайт Конгресса: www.medlife.ru

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы
сможете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач»
<http://www.lvrach.ru> в разделе «мероприятия»

реклама

сосудистой систем, но и к уменьшению риска прогрессирования буллезной эмфиземы и рецидива СП.

Заключение

1. Получены данные, подтверждающие этиологическую значимость ННСТ (ДСТ) для возникновения первичного СП.
2. Возникновение первичного СП является поводом для целенаправленной диагностики и лечения ДСТ.
3. Лечение пациента с первичным СП не должно ограничиваться хирургическим пособием, т.к. даже радикальные методы лечения могут предотвратить рецидив пневмоторакса, но не влияют на прогрессирование буллезной эмфиземы и других проявлений ДСТ. ■

Литература

1. Авдеев С. Н. Пневмоторакс // Consillium medicum. 2005. № 10. Т. 7. С. 874–882.
2. Высоцкий А. Г. Буллезная эмфизема легких. Донецк: Східний видавничий дім; 2007. 277 с.
3. Филатова А. С., Гринберг Л. М. Патоморфология легочно-плевральных поражений при спонтанном пневмотораксе (по данным резекций) // Уральский медицинский журнал. 2009. № 4. С. 14–25.
4. Изаксон Э. О патологоанатомических изменениях легочных сосудов при эмфизематозном процессе в легких (1870 г.) // Пульмонология. 2005. № 4. С. 41–52.
5. Harris W. H., Chillingworth F. P. The experimental production in dogs of emphysema with associated asthmatic syndrome by means of an intratracheal ball valve // J Exp Med. 1919. V. 30. P. 75–85.
6. Stephenson S. F. Spontaneous pneumothorax: the sharp rib syndrome // Thorax. 1976. V. 31. № 4. P. 369–72.
7. Вотчал Б. Е. Значение механизма дыхания в клинике и патогенезе эмфиземы легких // Клиническая медицина. 1949. № 5. С. 14–22.
8. Laurell C. B., Erickson S. The electrophoretic a1-globulin pattern of serum in a1-antitrypsin deficiency // Scan J Clin Lab Invest. 1963. V. 15. P. 132–140.
9. Massaro G. D., Radaeva S., Clerch L. B., Massaro D. Lung alveoli: endogenous programmed destruction and regeneration // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2002. V. 283. P. 305–309.
10. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. М., 2012. 49 с.
11. Loeys B. L. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome // Am J Med Gen. 2010. V. 47. № 7. P. 476–485.
12. Яковлев В. М., Нечаева Г. И. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск, 1994. 215 с.
13. Гавалов С. М., Зеленская В. В. Особенности клинических проявлений и течения различных форм бронхолегочной патологии у детей с малыми формами дисплазии соединительной ткани // Педиатрия. 1999. № 1. С. 49–52.
14. Василенко Г. П., Верещагина Г. Н., Долганова Д. Н. и др. Спонтанный пневмоторакс как проявление диспластического легкого // Сибирский консилиум. 2000. № 1. Т. 11. С. 33–36.
15. Нечаев В. И. Эмфизема легких: системные проявления болезни // Пульмонология. 1999. № 1. С. 54–58.
16. Викторова И. А., Нечаева Г. И., Конев В. П. и др. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани // Российские медицинские вести. 2009. Т. XIV. № 1. С. 76–86.
17. Харькин А. А. Оперативное лечение неспецифического спонтанного пневмоторакса и его отдаленные результаты: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. 26 с.
18. Вершинина М. В., Говорова С. Е., Нечаева Г. И., Ратынская И. А. Лечение пациентов с буллезной эмфиземой на фоне дисплазии соединительной ткани в первичном звене здравоохранения // Лечащий Врач. 2011. № 9. С. 14–16.

Кашель: взгляд оториноларинголога

М. А. Рябова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздравсоцразвития России,
Санкт-Петербург

Ключевые слова: кашель, дыхательные пути, опухоли гортани, ларингит, эвакуация слизи, мокрота, синдром постназального затекания, санация полости, хроническое заболевание, дисфония, курение, рефлюкс, противокашлевая терапия.

Одним из наиболее частых поводов для обращения к терапевту является кашель. Конечно, данных анамнеза заболевания, физикального, рентгенологического и лабораторного обследования бывает вполне достаточно для постановки диагноза и планирования лечения. Однако нередко стандартный курс лечения не дает эффекта, стойкий кашель изнуряет пациента и ставит в тупик терапевта: смена тех или иных муколитиков, антибиотиков и других медикаментов не приводит к купированию кашля. О чем следует думать? Какие причины кашля следует исключить?

Кашель — защитный механизм, призванный удалить из дыхательных путей инородное тело или мокроту.

Кашель — произвольный или непроизвольный (рефлекторный) толчкообразный форсированный звучный выдох при спастических сомкнутых голосовых складках (поэтому кашель и сопровождается звуком).

Рецепторы дыхательных путей делятся на два типа: ирритантные, реагирующие на механические термические и химические раздражители, располагающиеся преимущественно в проксимальных отделах дыхательного тракта, и стимулируемые различными провоспалительными медиаторами, расположенные более дистально. Раздражение рецепторов может происходить не только при контакте с инородным телом, слизью и т. д., но и вследствие воспаления в слизистой оболочке гортани, трахеи, бронхов, раздражения рецепторов химическими и температурными факторами. Сдавление дыхательных путей также может приводить к механическому раздражению рецепторов слизистой оболочки дыхательных путей. Кашель может провоци-

роваться раздражением веточек блуждающего нерва за пределами дыхательных путей: кожи наружного слухового прохода (окончания Арнольдовой ветви блуждающего нерва), пищевода, диафрагмы, при увеличении левого предсердия и др. Такой кашель, как правило, не приносит пользы, более того, травмирует гортань. Различные патологические состояния, в том числе требующие хирургического лечения, возникают в гортани вследствие длительного тяжелого кашля (ангиоматозные полипы, воздушные кисты гортани, неспецифические гранулемы и т. д.). Кашель может привести к развитию осложнений, как легких (слабость, головная боль, рвота, недержание мочи, нарушение сна), так и тяжелых (спонтанный пневмоторакс или пневмомедиастинум, обморок, перелом ребер).

Среди причин кашля надо помнить о таких заболеваниях сердечно-сосудистой системы, как левожелудочковая недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии; желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, демпинг-синдром. Некоторые метаболические нарушения могут сопровождаться кашлем (сахарный диабет (СД), подагра), кашель является побочным эффектом приема некоторых медикаментов (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, диуретики, гипотензивные средства, психотропные, антигистаминные препараты), может быть психогенным. Однако по данным Favre L. et al. [8] у 90% больных с хроническим кашлем причинами симптома являются стекание слизи по задней стенке глотки, ГЭРБ, бронхиальная астма (БА). У 25% больных по его данным имеются одновременно две или три причины для кашля. Подобные данные представляют Holmes R. L. и Fadden C. T. [7]. В детской практике на долю хронического

кашля, связанного с патологией верхних дыхательных путей (ВДП), приходится 20,3%, а на долю ГЭРБ — 4,6% [9]. При проведении дифференциального диагноза важно учитывать не только аллергологический анамнез, вредные привычки, сопутствующую соматическую патологию, но и наследственность, профессиональные вредности, время возникновения кашля в течение суток, сезонность, зависимость от приема пищи, положения тела.

Кашель, сохраняющийся менее трех недель, считается острым, продолжающийся от 3 недель до 8 — подострым, а при течении более 8 недель — хроническим. Успех медикаментозной терапии кашля напрямую связан с точностью выявления его причин. Так, Irwin R. S. и Curley F. J. [10], анализируя эффективность лечения кашля по данным многих исследований, указывают, что при дифференцированном выборе лечебной тактики с учетом причин кашля эффективность терапии колеблется от 93% до 97%.

Нередко стойкий, не приносящий удовлетворения кашель без мокроты является ранним симптомом опухоли трахеи, подголосового отдела гортани. Опухоли подголосового отдела гортани встречаются реже, чем опухоли вестибулярного и голосового отделов гортани, примерно в 2–4% [1, 2]. Как правило, диагноз ставится тогда, когда опухоль, достигая больших размеров, обтурирует просвет трахеи или подголосового отдела гортани, у больного развивается удушье или при распространении опухоли на голосовую складку и развитии стойкой дисфонии. Прогноз заболевания всецело зависит от сроков постановки диагноза, так как метастазирование происходит достаточно рано в регионарные предтрахеальные лимфоузлы, узлы глубокой яремной цепи и передневерхнего средостения. Опухоли подголосового отдела гортани обычно радиорезистентны. Эндоскопическая хирургия

возможна только на ранних стадиях заболевания. По сути, единственный ранний симптом у больных с опухолями подголосового отдела гортани — стойкий, не приносящий удовлетворения сухой кашель.

За последние 3 года на кафедре оториноларингологии с клиникой СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург) опухоли подголосового отдела гортани выявлены у 16 больных в возрасте от 19 до 78 лет (7 мужчин и 9 женщин). При гистологическом исследовании оказалось, что в 12 случаях у больных были папилломы, в 3 — плоскоклеточный рак, в одном — гранулема. У всех больных был выраженный кашель, в 87,5% случаев отмечался кашель в ночное время, у 62,5% пациентов приступ кашля приводил к ларингоспазму, удушью, у 87,5% кашель был сухим, у 50% — кашель возникал при перемене положения тела.

Интересны данные анамнеза этой группы пациентов: длительность кашля до установления его причины составляла от 3 до 6 месяцев, причем за это время 8 больных неоднократно консультированы оториноларингологом, все больные консультировались терапевтом, пульмонологом, в том числе 5 человек находились на стационарном лечении по поводу хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), БА, а 4 человека постоянно получали кортикостероиды ингаляционно без эффекта. Эти данные тем более удивительны, что даже небольшую опухоль подголосового отдела гортани можно увидеть при фиброскопическом исследовании, а современный уровень развития лазерной эндоскопической хирургии позволяет таких пациентов успешно лечить. Возможности лазерной эндоскопической хирургии опухолей гортани, фотодинамической терапии могут быть успешно реализованы лишь на ранних стадиях заболевания, когда нет инвазии в хрящ, метастазирования.

Все больные представленной группы были успешно прооперированы с помощью хирургического лазера в нашей клинике. В 10 случаях папиллом подголосового отдела гортани и в 3 случаях рака проведена фотодинамическая терапия с отечественными фотосенсибилизаторами. При сроках наблюдения от 3 лет до 16 месяцев наблюдается ремиссия у 3 больных раком подголосового отдела гортани. Важно отметить, что и на дооперационном этапе и в послеоперационном периоде единственный способ снять мучительный

кашель у больных с опухолями подголосового отдела гортани — противокашлевые средства, например, эффективный и безопасный — препарат Синекод. Этот препарат у всех больных нашей группы эффективно купировал кашель на этапе дооперационного обследования. В послеоперационном периоде Синекод назначался всем больным для профилактики кашля, который может вызвать преждевременное отторжение фибрина, кровотечение.

Конечно, чаще всего причинами кашля со стороны ЛОР-органов являются воспалительные заболевания ВДП, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), аденоидит, острый или хронический синусит, фарингит, острый или хронический ларингит.

При ОРВИ кашель возникает вследствие повреждения вирусом респираторного эпителия с развитием десквамации поверхностных слоев, расширением микрососудов слизистой оболочки, гиперсекреции желез, гиперреактивности афферентных сенсорных окончаний респираторного эпителия под действием медиаторов воспаления [6, 12]. Именно эти изменения слизистой оболочки объясняют такие симптомы ОРВИ, как чихание, першение в горле, непродуктивный «навязчивый» кашель в первые дни заболевания. Поэтому для лечения кашля при ОРВИ уместно применение нестероидных противовоспалительных средств, антигистаминных препаратов I поколения, противокашлевых препаратов. Хорошим комбинированным препаратом для лечения кашля на фоне ОРВИ является ТераФлю: сочетание парацетамола, фенирамина — антигистаминного препарата I поколения, фенилэфрина и витамина С. Парацетамол обладает выраженным противовоспалительным действием. Фенирамин, обладая антигистаминным действием, снимает явления гиперреактивности слизистой ВДП и уменьшает количество выделений, зуд и раздражение в носу, першение в горле, чихание, кашель уже через час после приема препарата. Фенилэфрин, будучи эффективным сосудосуживающим средством системного действия, уже через несколько минут снимает заложенность носа, уменьшает количество выделений, в том числе стекание слизи по задней стенке глотки, что позволяет существенно уменьшить кашель.

В первые дни ОРВИ наблюдается гиперсекреция слизистых желез респираторного эпителия, дополнительное назначение отхаркивающих препара-

тов, особенно действующих на основе гастропульмонального рефлекса, представляется неоправданным. Из противокашлевых препаратов предпочтение надо отдать препарату Синекод, который избирательно воздействует на центр кашля, не вызывая угнетения дыхания, не имеет гипнотического и анальгетического действия и не вызывает лекарственной зависимости, хорошо переносится всеми категориями больных.

Трахеальный секрет — многокомпонентный коллоидный раствор, включающий жидкую фазу — золь, который покрывает апикальные поверхности мукоцилиарных клеток, и нерастворимую фазу — гель — макромолекулярные гликопротеиновые комплексы муцинов, сцепленных дисульфидными мостиками. Образование секрета является защитным механизмом, обеспечивающим увлажнение воздуха, эвакуацию инородных частиц, бактерий и вирусов. Для физиологичного выделения слизи из нижних дыхательных путей (НДП) необходимы колебания ресничек эпителиальных клеток слизистой оболочки бронхов и трахеи и соответствующие вязкоэластичные свойства слизи. В норме секрет трахеобронхиального дерева должен иметь низкую вязкость и хорошую текучесть, что зависит от соотношения воды и гликопротеидов, входящих в состав слизи. Повышение вязкости секрета может быть связано с обезвоживанием организма или воспалением, сопровождающимся гиперпродукцией бокаловидными клетками бедной сialомуцинами густой слизи. При ОРВИ нарушается мукоцилиарный клиренс, и при прогрессировании заболевания для эвакуации трахеобронхиального секрета включается дополнительный механизм эвакуации слизи — кашель, для его реализации в ряде случаев необходимо уменьшить вязкость секрета, показано назначение муколитиков, как правило, этот этап терапии может быть определен аускультативно.

Острый ларингит нередко сопровождается острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), хотя помимо вирусной этиологии причиной острого ларингита может стать раздражение дымом, заброс кислоты из желудка, резкое температурное воздействие. Кашель при остром ларингите не несет эвакуирующей мокроты функции, связан с воспалением слизистой оболочки, в том числе и в области рецепторных зон. Применение противокашлевых препаратов позволяет не просто уменьшить кашель, но и защитить

гортань от травмирующего слизистую оболочку кашля. Лечение острого ларингита может включать ТераФлю перорально, входящие в этот противовоспалительный комбинированный препарат ингредиенты эффективно борются с воспалением в слизистой оболочке. Успешно могут быть применены ингаляции Циклоферона, щелочных растворов, кортикостероидов, в отдельных случаях — антибиотика. Эффективно применение противокашлевого препарата Синекод внутрь.

Синусит, аденоидит, аллергический ринит могут сопровождаться навязчивым, непродуктивным кашлем, который возникает при раздражении рефлексогенных зон глотки и гортаноглотки стекающими по задней стенке слизи или гноем. Синдром постназального затекания изолированно или в сочетании с другими заболеваниями является одной из частых причин острого или хронического кашля, причем связанный с ним кашель чаще реализуется ночью: днем человек рефлекторно сглатывает стекающую в глотку слизь, что тоже раздражает пациента. При локализации воспалительного процесса в задних группах околоносовых пазух, носоглотке кашель и стекание слизи по задней стенке глотки могут быть единственными проявлениями заболевания. Кашель при этом состоянии формально является сухим, так как в трахее и бронхах нет скопления мокроты, но пациентом воспринимается как продуктивный. В уточнении причин стекания слизи по задней стенке имеет значение не только эндоскопия носа и носоглотки, но и компьютерная томография (КТ) околоносовых пазух, нередко именно изолированный сфеноидит или этмоидит вызывает стекание слизи, кашель. В лечении такого кашля основным является санация полости носа и пазух, хороший эффект помимо стандартных методов лечения заболевания дают солевые промывания полости носа, эффект от проводимой местной терапии может рассматриваться и как дополнительный диагностический критерий, заставляющий принять решение о КТ околоносовых пазух при отсутствии эндоскопической симптоматики.

Стойкий постоянный или приступообразный кашель с вязкой мокротой или без нее нередко наблюдается при хроническом ларингите. Больной рассказывает о возникновении приступов кашля, сопровождающихся удушьем, или о кашле до спазмов в горле, до рвоты, до непроизвольного мочеиспускания. Такой кашель изматывает, истощает

больного, лишает сна. Больные отмечают постоянную или преходящую осиплость, нередко понижение основного тона голоса, повышенную его утомляемость. Характерной жалобой является боль в горле при голосовой нагрузке.

Гортань, являясь органом, осуществляющим разделение пищеводных и дыхательных путей, подвержена влиянию многих неблагоприятных факторов внешней среды, инфекционных агентов, пищевых раздражителей и т. д. Хронический ларингит возникает под влиянием целого ряда экзогенных факторов: длительного воздействия холодного или горячего воздуха, курения, алкоголя, контакта с пылью, стружкой, токсическими веществами в воздухе, при длительном перенапряжении голоса и т. д. Хронический ларингит может возникать и вследствие хронических заболеваний других органов: заболеваний носа и околоносовых пазух, патологии НДП, ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, нарушений эндокринной системы и т. д. Воспаление в области гортани — частая проблема, которая ведет не только к нарушению функций органа (дисфонии, диспноэ), сопровождается кашлем и многими другими симптомами, но и маскирует неопластические процессы. Предрасполагающими к хроническому течению ларингита являются профессиональные вредности (задымленность помещения, горячие цеха, пыль, химические реагенты в воздухе), перегрузки голоса. Причем речь идет не о профессионалах голоса, как правило, у них голос «поставлен» и устойчив к нагрузкам, а о тех лицах, которые вынуждены много кричать, перекрикивая шум в цехе или на спортивной площадке.

Соотношение страдающих хроническим ларингитом мужчин и женщин составляет 2:1 [5]. В последние годы наблюдается изменение тенденции в сторону преобладания удельного веса женщин, что, вероятно, связано с увеличением числа курящих женщин. Так, по нашим данным, основанным на анализе 560 случаев хронического ларингита, находившихся на лечении на кафедре оториноларингологии с клиникой СПбГМУ им. И. П. Павлова (Санкт-Петербург), оказалось, что женщины составляют 61,3% больных. С другой стороны, женщины чаще обращаются к врачу по поводу стойкой дисфонии, так как охриплость в большей степени вредит имиджу женщины, чем мужчины. Роль курения в формировании хронического ларингита признана всеми. Однако

в нашем исследовании курильщиков было только 38,7%. Курение не является единственным фактором развития хронического ларингита, но при микробиологическом исследовании слизистой гортани у курильщиков чаще высеваются ассоциации микроорганизмов, в том числе и патогенных, чем у некурящих.

По нашим данным у больных хроническим ларингитом на слизистой оболочке гортани выявлены ассоциации условно-патогенных и патогенных кокков. Резервуаром бактериальной флоры в большинстве случаев являются очаги инфекции в зубочелюстной системе и небных миндалинах. В группе обследованных больных хроническим ларингитом хронический тонзиллит выявлен в 89% случаев, причем в 20% случаев — декомпенсированный. С другой стороны, из 560 больных хроническим ларингитом только в 6% случаев в анамнезе была тонзиллэктомия. Таким образом, общепринятое мнение о том, что после тонзиллэктомии чаще возникают воспалительные заболевания гортани, неверно, скорее, очаги инфекции в ВДП способствуют развитию воспалительной патологии гортани.

К основным патогенетическим механизмам развития воспалительных изменений гортани можно отнести фаринголарингеальный рефлюкс, который может сопровождаться явными клиническими проявлениями со стороны ЖКТ или протекать бессимптомно. С патофизиологической точки зрения ГЭРБ является кислотозависимым заболеванием, развивающимся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта. Физиологический рефлюкс, то есть заброс кислого желудочного содержимого в пищевод, бывает и у здоровых людей. Он возникает редко, как правило, после приема пищи, имеет небольшую продолжительность, никогда не появляется во время сна. Понятие фаринголарингеального рефлюкса шире, чем ГЭРБ. К его развитию, помимо ГЭРБ, приводят некоторые функциональные причины (недостаточность тонуса верхнего пищеводного жома) и чисто поведенческие особенности (переедание перед сном, работа в согнутом положении (например, в огороде) после еды).

Кашель при ГЭРБ обусловлен рефлексом при раздражении окончаний блуждающего нерва, микро- или макроаспирацией желудочного содержимого, нарушением моторики пищевода и кардиального сфинктера. Нередко кашель является единственным сим-

птомом ГЭРБ (у 50–75% пациентов по данным С.Ю.Терещенко [4]). Объективная диагностика рефлюкс-эзофагита, ГЭРБ может быть реализована при суточном мониторировании рН и манометрии пищевода с регистрацией временной связи между рефлюксом и эпизодами кашля. Однако эти исследования не надежны в плане прогнозирования эффекта антирефлюксной терапии. По мнению Jöniau S. et al. рН-мониторирование пищевода не оправдывает свое предназначение: оно приводит к гипердиагностике ГЭРБ [11]. Проведен анализ всех исследовательских работ, посвященных рН-мониторингу пищевода у больных с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, опубликованных в мировой научной печати за период с 1991 по 2006 год. Авторы пришли к выводу, что хотя рН-мониторирование имеет значение в диагностике ГЭРБ, заброс кислого содержимого желудка в гортаноглотку играет важную роль в патогенезе хронического ларингита, однако значение метода сильно переоценено. Важную информацию о состоянии слизистой оболочки пищевода и желудка, функции сфинктеров пищевода и желудка можно получить при фиброгастродуоденоскопии, однако проведение исследования на фоне обострения хронического ларингита может существенно усилить проявления заболевания. Целесообразней при высокой вероятности роли фаринголарингеального рефлюкса в формировании заболевания у пациента по данным анамнеза, жалоб, эндоскопии гортани провести пробный курс антирефлюксной терапии, эффективность которой подтвердит предположение о роли заболевания ЖКТ в формировании кашля. Holmes R. L. и Fadden C. T. [7] считают, что ГЭРБ как причину хронического кашля нужно устанавливать по клиническим симптомам и эффективности пробного курса лечения ингибиторами протонной помпы.

По нашим данным в 46,3% случаев у больных с хроническим ларингитом выявлена органическая патология ЖКТ, которая сопровождается забросом кислоты в пищевод и гортаноглотку. Реально количество больных хроническим ларингитом, у которых в патогенезе заболевания играет роль рефлюкс-синдром, намного больше. В нашем исследовании у 20% больных при обследовании не было выявлено органических заболеваний ЖКТ, однако эндоскопическая карти-

на гортани соответствовала рефлюкс-синдрому, а приступы кашля, ларингоспазма в ночное время были связаны с нарушением диеты, режима питания, переждением в вечернее время [3].

При СД уже на ранних стадиях появляется сухость слизистой оболочки дыхательных путей, нарушение микроциркуляции. По нашим данным СД встречается у 29% больных хроническим ларингитом. Нередко именно оториноларинголог направляет больного на анализ сахара крови, увидев сухую, воспаленную, утолщенную слизистую оболочку глотки и гортани. Принято считать, что при СД развиваются атрофические ларингиты. По результатам нашего исследования в большинстве случаев у больных с нарушениями углеводного обмена наблюдался катаральный или гиперпластический ларингит. Вероятно, это связано с тем, что в большинстве случаев у больного хроническим ларингитом есть несколько причин, способствующих развитию заболевания.

Кашель, сопровождающий заболевание НДП, оказывает травмирующее действие на голосовые складки и утяжеляет воспаление слизистой оболочки гортани. Хронические бронхиты, бронхоэктатическая болезнь могут способствовать спутогенному (через мокроту) инфицированию гортани. Многие больные БА постоянно пользуются ингаляторами, длительное применение которых негативно сказывается на состоянии слизистой оболочки голосовых складок. Гормональные ингаляторы способствуют не только развитию атрофического ларингита, но и появлению микозов гортани. В нашем исследовании в 18,5% случаев у больных хроническим ларингитом были выявлены хронические заболевания НДП.

При гипотиреозе происходит нарушение водно-солевого обмена, что приводит к расширению интерстициального жидкостного сектора, гипонатриемии, появлению отеков кожи и слизистой оболочки, в том числе и в гортани. Заболевания щитовидной железы, приводящие к развитию гипотиреоза, сопровождаются стойкими изменениями голосовых складок (утолщение, закругленный край, пастозность слизистой оболочки), которые влекут за собой стойкие изменения голоса.

Итак, во многих случаях хронический ларингит может расцениваться как заболевание вторичное, являющееся следствием хронического соматического заболевания. При выборе лечебной тактики необходимо тща-

тельно анализировать сопутствующие заболевания, принимать меры для их лечения.

Противовоспалительная терапия при заболеваниях гортани имеет во многом и диагностическое значение: воспалительный фон, маскируя органические изменения слизистой оболочки гортани, не позволяет точно установить диагноз, оценить объем необходимого хирургического лечения. Противовоспалительный курс лечения должен быть интенсивным и коротким, только в этом случае можно рассчитывать не только на купирование симптомов заболевания, быстрое восстановление функций гортани, но и на своевременное выявление хирургических заболеваний гортани.

У 89% больных с обострением хронического ларингита в нашем исследовании были жалобы на выраженный кашель. В 34% случаев кашель беспокоил преимущественно в ночное время. У 40% больных приступ кашля приводил к ларингоспазму, удушью. В 54% случаев больных беспокоил сухой кашель, только у 28% кашель носил продуктивный характер [3].

Учитывая, что при ларингите причиной кашля является не наличие мокроты, а непосредственно воспаление слизистой оболочки в области рефлексогенных зон, показано назначение противокашлевых препаратов. Какой препарат выбрать? Противокашлевое средство должно иметь широкий лечебный диапазон между эффективными и токсичными дозами, избирательное воздействие на центр кашля, не вызывая угнетения дыхания. Таким препаратом является Синекод. Цитрат бутамира — единственный действующий ингредиент препарата Синекод — является главным действующим веществом для подавления кашля, которое ни химически, ни фармакологически не относится к опиумным алкалоидам. Синекод предлагается в трех формах: капли для детей, сироп для детей и взрослых.

Фармакологически бутамира цитрат представляет собой противокашлевый препарат центрального действия. Как химически, так и морфологически бутамира цитрат отличается от опиатных алкалоидов, таких как производные кодеина или морфина. Центральное действие бутамира цитрата имеет исключительно противокашлевый эффект — препарат не обладает центральным анальгетическим действием и не влияет на дыхание. Препарат

Мощное средство против сухого кашля



Синекод®

БУТАМИРАТА ЦИТРАТ

- Эффективно устраняет сухой кашель (даже при коклюше)
- Достигает максимального эффекта уже после первого применения*
- Обладает высоким профилем безопасности
- Эффективность не снижается при длительном применении
- Не содержит кодеина

* Матераци Ф., Капано П., Д'Урсо Б., Виско А.
Терапевтические возможности бутамирата цитрата
Медицинский журнал Италии 229-232;143/4;1984



1x



 NOVARTIS

Новartis Консьюмер Хелс,
Швейцария

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

обладает неспецифическим антихолинергическим и бронхоспазмолитическим действиями, которые облегчают дыхательную функцию. Синекод быстро и полностью всасывается после приема внутрь, максимальная концентрация достигается через 1,5 часа, на 95% связывается с белками плазмы крови. У препарата нет кумулятивного эффекта, выводится через мочевыводящие пути. Противокашлевое действие препарата Синекод начинается через 30 минут и продолжается в течение 6 часов. Отмечена хорошая переносимость и высокая безопасность препарата. Он может применяться у детей старше двух месяцев и у пожилых людей. Важно, что он не влияет на моторику ЖКТ, может применяться у пациентов с заболеваниями пищеварительной системы. Не обладает седативным эффектом.

Мы применили Синекод в начале лечения у 28 больных с тяжелым течением обострения хронического ларингита, с непродуктивным приступообразным кашлем. У всех больных отмечен хороший противокашлевой эффект, что существенно повлияло и на общее самочувствие пациентов: многие из них после начала приема

впервые при заболевании выпалились. В большинстве случаев было достаточно четырехдневного курса в стандартной терапевтической дозировке. Побочных эффектов при применении препарата в обсуждаемой группе больных не отмечено.

Таким образом, для быстрого купирования непродуктивного тяжелого кашля при обострении хронического ларингита показано применение препарата Синекод, который является эффективным, безопасным противокашлевым препаратом.

Выявление патогенетических механизмов развития хронического кашля в каждом конкретном случае и сопутствующей патологии позволяет дифференцированно подходить к выбору лечебной тактики и добиваться стойкой ремиссии. ■

Литература

1. Огольцова Е.С. Злокачественные опухоли верхних дыхательных путей. М.: Медицина, 1984. 223 с.
2. Пачес А.И., Ольшанский В.О., Любаев В.Л., Туок Т.Х. Злокачественные опухоли полости рта, глотки и гортани. М.: Медицина, 1988. 303 с.

3. Рябова М.А., Немых О.В. Хронический ларингит. Принципы патогенетического лечения. СПб: «Диалог», 2010. 140 с.
4. Терещенко С.Ю. Длительный кашель у детей: вопросы диагностики и терапии // Consilium medicum. Педиатрия. 2010, № 4, с. 18–27.
5. Berliti S. Chronic Laryngitis, Infectious or Allergic: Head and Neck Pathology. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002: 319–335.
6. Curley F.J., Irwin R.S., Pratter M.R. et al. Cough and the common cold // Am Rev Respir Dis. 1988; 138: 305–311.
7. Holmes R.L., Fadden C.T. Evaluation of the patient with chronic cough // Am Fam Physician. 2004, May 1; 69 (9): 2159–2166.
8. Favre L., Dreher T. Leuenberder Chronic cough: practical aspects P // Rev. Med. Suisse. 2006, Nov 15; 2 (87): 2605–2609.
9. Asilsoy S., Bayram E., Agin H., Apa H., Can D., Gulle S., Altinoz S. Evaluation of chronic cough in children // Chest. 2008, Dec; 134 (6): 1122–1228.
10. Irwin R.S., Curley F.J. The treatment of cough. A comprehensive review // Chest. 1991; 99: 1477–1484.
11. Joniau S., Bradshaw A., Esterman A. Reflux and laryngitis: a systematic review // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2007. Vol. 136, № 5. P. 686–692.
12. Pratter M.R. Cough and the Common Cold ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2006, 129, 1 suppl.; 129: 72S–74S.

Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество» приглашает Вас принять участие в работе **XXII Национального Конгресса по болезням органов дыхания**

Конгресс состоится в Москве с 23 по 26 октября 2012 г.

Организатор конгресса

Российское респираторное общество

Президент Конгресса профессор А. С. Белевский

Место проведения г. Москва, Ленинский проспект 14,
Российская академия наук
(ст. м. «Шаболовская», «Фрунзенская», «Октябрьская»)

Реклама

К участию в работе Конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, научные руководители, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

Заявки на участие в научной программе pulmo2012@mail.ru, rgpulmo@mail.ru
(правила оформления заявки размещены на сайте)

ТЕЗИСЫ. Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Должны быть высланы через сайт www.pulmonology.ru не позднее 10.09.2012 г.

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ. В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет.

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС. Регистрационный взнос до 1 августа 2012г. составляет 1900 рублей, после 1 августа 2012 г. – 3800 рублей.

Регистрационный взнос для действующих членов Российского респираторного общества составляет до 1 августа 2012 г. составляет 1000 рублей, после 1 августа 2012г. – 2000 рублей.

По вопросам регистрации и проживания: regpulmo@yandex.ru,
тел. 8 (495) 940 63 31

ПОСТЕРНАЯ СЕССИЯ. Заявки на участие в постерной сессии присылать pulmo2012@mail.ru до 5 октября 2012 г.

ВЫСТАВКА В рамках работы Конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп. Заявки на участие в выставке принимает компания «ПроФГрупп»: г. Москва, Шмитовский пр., 3, тел (495) 255-94-13, 255-95-94, 605-34-46, 89104651906.

Таблица 2

Сравнительный анализ препаратов, принимаемых при лечении кашля*

	Бронхикум (эликсир)	Геделикс (капли)	Геделикс (сироп)	Гербион (сироп подорожника)	Гербион (сироп первоцвета)	Доктор Мом	Стоптуссин-Фито	Трависил (сироп)	Туссамаг	АЦЦ (таблетки)	Амбробене (таблетки)	Лазолван (сироп)
Противовоспалительное действие	Есть	Нет	Нет	Есть	Есть	Есть	Есть	Есть	Нет	Нет	Нет	Нет
Противомикробное действие	Есть	Нет	Нет	Есть	Есть	Нет	Нет	Нет	Есть	Нет	Нет	Нет
Бронхолитическое действие	Есть	Есть	Есть	Нет	Есть	Есть		Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Синергичное блокирование интерлейкина-8*	Есть	Нет	Нет	Нет	Есть	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Симптомы передозировки	О случаях интоксикации не сообщалось	Возможны тошнота, рвота, диарея, гастроэнтерит, что объясняется содержанием в препарате сапонинов	Возможны тошнота, рвота, диарея, гастроэнтерит, что объясняется содержанием в препарате сапонинов	О случаях передозировки препарата Гербион сироп не сообщалось	Не сообщалось	Не сообщалось	Не сообщалось	Не указано	Данные о передозировке отсутствуют	Возможны диарея, рвота, боли в желудке, изжога, тошнота	Повышение выделения слюны, тошнота, рвота, снижение АД	Повышение выделения слюны, тошнота, рвота, снижение АД
Присутствие ментолов**	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствует левоментол	Присутствует левоментол	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют

* — у ЧБД даже в период клинического благополучия достоверно повышено содержание интерлейкинов, участвующих в хронизации воспаления (IL-6, IL-8). Источник информации: инструкция по применению; ** — ментолы могут вызвать рефлекторное апноэ и ларингоспазм у детей младше 2 лет (ЕМЕА/НМР/1417/02). Источник информации: инструкция по применению.

* М. В. Лебедева. Кашель в практике педиатра // Лечащий Врач. 2012. № 8.

Сложности диагностики и лечения порфирийной полинейропатии (разбор клинического случая)

А. К. Григорян

ГБУ РО ОКБ № 2, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: гем, сложный белок, нарушения обмена, наследственное заболевание, порфирийная полиневропатия, боль в животе, тахикардия, психические расстройства, тетрапарез, гипонатриемия, порфириногенные препараты.

Порфирии — это группа наследственных заболеваний, обусловленных нарушениями синтеза гема с повышением содержания промежуточных продуктов порфиринов в крови и тканях.

Гем является небелковой частью сложных белков гемпротеидов. По биохимическим функциям гемпротеиды делятся на неферментные (гемоглобин, находящийся в эритроцитах крови и клетках костного мозга, около 83%; миоглобин скелетных мышц и сердца, около 17%) и ферментные (цитохромы, каталаза, пероксидаза и др., менее 1%). Биологическая ценность гема состоит в том, что большинству белков, принимающих участие в обмене веществ, гем необходим в качестве простетической группы. Гем играет ключевую роль в связывании и транспортировке кислорода белками (гемоглобин, миоглобин). Гем, содержащийся в ферментах, принимает участие в процессах кумуляции энергии и окислительно-восстановительных процессах в клетках (цитохромы переносят электроны и входят в состав дыхательной цепи митохондрий и цепи микросом, цитохром Р-450 выполняет многочисленные функции, включая детоксикацию в печени; каталазы и пероксидазы участвуют в разложении пероксида водорода).

Характерной особенностью гемпротеидов является обмен небелковой части этих сложных белков. Биосинтез гема проходит восемь этапов; исходными веществами в синтезе служат глицин и сукцинил-КоА. В дальнейшем гем комплексируется с глобином с образованием гемоглобина или миоглобина. При синтезе других гемпротеидов гем соединяется с характерной белковой частью цитохромов и других гемсодержащих ферментов. Если белка недостаточно, чтобы связать образовавшийся гем, то происходит окисление гема с кислородом в гемин (комплекс протопорфирана IX с Fe^{3+}), который угнетает первую реакцию синтеза порфиринов.

Ферменты, участвующие в биосинтезе гема, имеются в костном мозге, ядросодержащих эритроцитах, печени, а также в почках и слизистой кишечника. В связи с чем порфирии подразделяются на эритропоэтические и печеночные в зависимости от ткани, где происходит преимущественное нарушение метаболизма порфиринов.

Классификация порфирий

1. Печеночные формы порфирий:

- порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы дельта-аминолевулиновой кислоты;
- острая перемежающаяся порфирия (ОПП);
- наследственная копропорфирия;
- вариетатная порфирия;
- поздняя кожная порфирия.

2. Эритропоэтические формы порфирий:

- врожденная эритропоэтическая порфирия;
- эритропоэтическая протопорфирия.

ОПП самая частая форма порфирий, распространенность в европейских странах составляет 7–12 случаев на 100 000 населения, и, как правило, она наиболее тяжело клинически протекает. У 80% носителей патологического гена ни разу в жизни не возникает каких-либо клинических проявлений (латентная, субклиническая порфирия). Лишь у 20% носителей патологического гена в течение жизни возникают клинически явные приступы ОПП.

Приступы могут спровоцировать: прием лекарственных веществ (в 70% случаев ОПП, перечень лекарств постоянно увеличивается), эндогенные колебания гормонального фона (менструация, беременность), инфекции, оперативные вмешательства, алкоголь, мышьяк, свинец, гипокалорийная низкоуглеводная диета.

Течение приступа ОПП вариабельно. Общая продолжительность приступа колеблется от нескольких дней до нескольких месяцев. Полиневропатия обычно развивается остро или подостро. В большинстве случаев симптоматика достигает максимального развития в течение 1–4 недель, но иногда фаза прогрессирования продолжается до 2–3 месяцев. Прогрессирование происходит непрерывно или ступенеобразно.

Клиническая картина

Первый приступ обычно развивается в возрасте от 15 до 35 лет (значительно реже у детей или лиц старше 50 лет). У женщин клинические проявления возникают примерно в 1,5–2 раза чаще, чем у мужчин. В типичных случаях приступ ОПП начинается с вегетативных симптомов, к ним присоединяются психические расстройства, а затем преимущественно моторная полиневропатия, но процесс может остановиться на любой из этих стадий.

Первым симптомом приступа почти во всех случаях бывает боль в животе. Отмечаются также боли в пояснице и конечностях, которые часто не укладываются в определенные зоны иннервации. Характер и локализация болей варьи-

руют, но иногда бывают столь сильными, что это служит поводом для диагностики почечной колики, острого живота или кишечной непроходимости и проведения лапаротомии. Ошибочной диагностике острого живота может способствовать и часто наблюдающаяся тахикардия. Синусовая тахикардия (до 120–160 уд. в минуту) наблюдается в среднем в 60% случаев и почти во всех тяжелых случаях. У 15–20% больных отмечается субфебрилитет, однако выраженная гипертермия не характерна и, скорее, указывает на развитие интеркуррентной инфекции или абсцесса. Операция, особенно под барбитуровым наркозом, может приводить к быстрому развитию тяжелой полиневропатии.

В 60% случаев отмечается повышение артериального давления (АД) и иногда бывает весьма значительным, приводя к острой гипертонической энцефалопатии. Иногда возникают пароксизмальные нарушения сердечного ритма, которые могут сопровождаться коллаптоидными состояниями.

Те или иные психические расстройства (тревога, депрессия, гипоманиакальное состояние, нарушение сна и другие) развиваются во время приступа у подавляющего большинства больных ОПП. В тяжелых случаях развиваются делирий и угнетение сознания. Иногда психические расстройства бывают единственными или доминирующими проявлениями приступа ОПП. Зачастую на раннем этапе многим больным с порфирией ошибочно ставят диагноз истерии, маниакально-депрессивного психоза, шизофрении, деменции.

У 5% больных развиваются генерализованные судорожные припадки, которые обычно служат неблагоприятным прогностическим признаком. Их причиной, помимо предполагаемого нейротоксического действия предшественников порфиринов, могут быть острая гипертоническая энцефалопатия или гипонатриемия, обусловленная синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ). Гипонатриемия возникает во время более трети приступов ОПП. В отдельных случаях наблюдаются мигреноподобные головные боли, преходящие нарушения зрения по типу гемипанопсии или корковой слепоты.

Ярким, часто встречающимся маркером острых печеночных порфирий является выделение разных оттенков красной или бурой мочи (порфирины — органические пигменты, имеющие в кислых растворах ярко-пурпурный, а в щелочных — красно-коричневый цвет).

Но наиболее опасные осложнения порфирии связаны с полинейропатией, которая развивается в 10–60% приступов, часто через 2–4 дня после появления боли в животе или психических расстройств. Полинейропатия имеет преимущественно моторный характер — ее основным проявлением служит нарастающий вялый тетрапарез. Симптомы порфирийной полинейропатии отмечаются вариабельностью и динамичностью. В отличие от других аксональных полинейропатий, при порфирии первыми нередко вовлекаются не ноги, а руки (с развитием бибрахиального пареза), причем проксимальные отделы иногда страдают в большей степени, чем дистальные. В тяжелых случаях вовлекаются мышцы туловища, в том числе в 10% случаев — дыхательные мышцы. Поражение черепных нервов с развитием бульбарного синдрома, слабости мимических мышц, глазодвигательных нарушений также происходит лишь в тяжелых случаях и обычно на фоне выраженного вовлечения конечностей.

По мере прогрессирования полинейропатии симптомы раздражения вегетативной нервной системы сменяются симптомами выпадения: ортостатической гипотензией, фиксированным пульсом, ослаблением моторики желудочно-кишечного тракта, тенденцией к гипогидрозу (иногда с эпи-

зодическим профузным потоотделением), затруднениями при мочеиспускании.

На высоте симптомов в 10–30% случаев, протекающих с тяжелой полинейропатией, наступает летальный исход. Он более вероятен, если заболевание не было вовремя распознано и назначались порфириногенные препараты. Непосредственными причинами летального исхода бывают внезапная смерть, часто связанная с нарушением иннервации сердца и гиперкатехоламинемией, паралич дыхательных мышц или тяжелый бульбарный синдром.

У выживших восстановление начинается спустя 2–3 недели после того, как полинейропатия достигает максимума. Полное восстановление наблюдается часто, но может растянуться на несколько лет, в течение которых у больных сохраняются парезы кистей и стоп, вегетативная дисфункция. На фоне восстановления могут происходить рецидивы, часто более тяжелые, чем первый приступ.

Все клинические проявления приступа ОПП объясняются вовлечением вегетативной нервной системы, дисфункцией периферической или центральной нервной системы. Однако механизмы поражения нервной системы остаются неясными. Определенное значение в патогенезе имеют сосудистые и нейроэндокринные нарушения. Аминолевулиновая кислота и порфобилиноген обладают непосредственным тоногенным влиянием на сосудистую стенку и гладкую мускулатуру; а локальный спазм сосудов может приводить к ишемии и сегментарной демиелинизации в периферической и центральной нервной системе. Во время обострения происходит повышение содержания в крови катехоламинов, иногда до уровня, наблюдаемого при феохромоцитоме. ОПП — одна из частых причин синдрома неадекватной секреции АДГ, который связан с поражением гипоталамуса и приводит к гипонатриемии и гипоосмолярности плазмы и, вследствие этого, к выраженным общемозговым проявлениям (угнетению или помрачению сознания, эпилептическим припадкам). Поражение нервной системы и других органов и тканей также связано с цитотоксическим воздействием избытка порфиринов и их предшественников. С кровью порфирины разносятся по всему организму и попадают в кожу. Там они при инсоляции взаимодействуют с фотонами (фотохимические реакции), передают поглощенную энергию молекулам кислорода с образованием свободных радикалов (в частности, супероксидного радикала) и вызывают фототоксическую реакцию.

Для подтверждения диагноза определяют концентрацию порфиринов в моче и плазме, активность ферментов, участвующих в синтезе гема. Окончательным этапом диагностики больных, особенно асимптомных носителей порфирии и в фазе ремиссии, является проведение ДНК-анализа.

Приводим подробное описание клинического случая

Больной Ф., 35 лет, поступил в неврологическое отделение областной клинической больницы № 2 16.10.00 по линии санитарной авиации в состоянии средней тяжести с жалобами на слабость в руках и ногах, нарушение ходьбы, общую слабость, повышение температуры тела до 37,6 °С, изменение голоса, нарушение дыхания, затрудненное мочеиспускание, снижение веса. При неврологическом осмотре: больной в ясном сознании, адекватен, ориентирован во времени и пространстве, черепно-мозговые нервы — зрачки d = s, фотореакция и конвергенция сохранены с двух сторон, глазодвижения в полном объеме, диплопии и нистагма нет, лицо симметрично, мимика не нарушена, дисфония, дисфагия, глоточные рефлексы с мягкого неба отсутствуют, с задней стенки глотки — снижены d = s, язык

по средней линии, артикуляция речи четкая, дыхание с участием вспомогательной мускулатуры, мышечная сила снижена в верхних конечностях до 1,5 баллов в проксимальных отделах, до 4 баллов — в кисти, в нижних конечностях до 1 балла в проксимальных отделах, до 4,5 баллов — в стопах, гипотония и гипотрофия верхних и нижних конечностей, сухожильные рефлексы с верхних конечностей отсутствуют с двух сторон, коленные отсутствуют с двух сторон, ахилловы живые $d = s$, чувствительных расстройств нет, в позе Ромберга не стоит и координаторные пробы выполняет с дискоординацией из-за тетрапареза. Пальпация паравerteбральных точек безболезненна, симптомы натяжения отрицательные. Тазовые функции — затрудненное мочеиспускание. Походка — не передвигается из-за тетрапареза. Больной резко астенизирован, беспокоит чувство постоянной тревоги, нарушения сна. Дермографизм бледно-розовый, выраженная вегетативная лабильность — гипергидроз, нестабильность АД 100/60–150/100 мм рт. ст., пульс 120–130 уд. в мин, синкопальные состояния при перемене положения тела из горизонтального в вертикальное, субфебрильная температура 37,6–37,2 °С. Кожные покровы чистые. Пальпация живота слегка болезненна. Из анамнеза выяснено: с 21 по 22 сентября отмечалось переохлаждение (промок под дождем, однако находился на боевом посту, покинуть который не мог в течение суток), 22 сентября появилось повышение температуры тела до 39 °С, боль острая в области живота. Лечился самостоятельно — парацетамол, анальгетики, без эффекта. По данным представленной выписки 26.09.00 г. госпитализирован в терапевтическое отделение Центральной городской больницы г. Донецка с подозрением на язву 12-перстной кишки; в связи с отсутствием эффекта от терапии и ухудшением состояния больного 29.09.00 г. направлен в госпиталь МВД. В дороге при транспортировке состояние резко ухудшилось, развился генерализованный судорожный приступ с прикусом языка, упусканием мочи. Госпитализирован по скорой помощи в ближайший стационар в хирургическое отделение с диагнозом: синдром Мелори–Вейса. 01.10.00 г. на фоне сохраняющейся температуры тела 37,7–37,9 °С появилась петехиальная сыпь, переведен в инфекционное отделение, созван консилиум, однако диагноз не выставлен. 04.10.00 г. появилось неадекватное поведение, консультирован психиатром (мнение о диагнозе в представленной выписке не указано); 06.10.00 г. — на фоне проводимой терапии состояние больного резко ухудшилось, усугубились расстройства сознания. Общий анализ крови: гемоглобин — 62 г/л, эритроциты — $1,9 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $12,4 \times 10^9/л$, палочкоядерные — 12, сегментоядерные — 63, лимфоциты — 15, моноциты — 10, СОЭ — 28 мм/ч, тромбоциты — $227,7 \times 10^9/л$, токсическая зернистость нейтрофилов. Состояние расценено как желудочно-кишечное кровотечение, и в связи с тяжестью состояния больной переведен в отделение анестезиологии-реанимации с диагнозом: синдром Мелори–Вейса; выполнена фиброгастродуоденоскопия — признаков острого желудочно-кишечного кровотечения не выявлено. Созван повторный консилиум, консультирован по санавиации — диагноз не ясен. Выполнена спиральная компьютерная томография головного мозга 06.10.00 — признаки внутричерепной ликворной гипертензии. По данным представленной выписки выполнено УЗИ внутренних органов, сердца, исключен миокардит, переведен в терапевтическое отделение; где неоднократно отмечались приступы кратковременной потери сознания без судорог при перемене положения тела из горизонтального в вертикальное. 14.10.00 г. — появились слабость в конечностях, тазовые нарушения, осмотрен неврологом, консультирован по санавиации неврологом, высказано мнение в пользу острой вто-

ричной моторной полинейропатии, рекомендовано выполнение люмбальной пункции. 14.10.00 г. выполнена люмбальная пункция — ликвор вытек под нормальным давлением, прозрачный, белок 0,33%, цитоз 3 клетки в 1 мм^3 , глюкоза 4,4 ммоль/л, реакция Панди «+». 16.10.00 г. госпитализирован по санавиации в неврологическое отделение ОКБ № 2. В отделении в течение суток выполнены общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмма, иммунограмма — отклонений от нормы не выявлено, ЭКГ, УЗИ сердца, органов брюшной полости, почек, мочевого пузыря, простаты, рентгенограмма органов грудной клетки, фиброгастродуоденоскопия — патологии не выявлено. Цвет мочи при поступлении был светло-желтый, на этапах обследования и лечения также не отмечено изменения цвета мочи, хотя при детальной беседе родственники указали на покраснение мочи в дебюте заболевания. С учетом вышеизложенного 16.10.00 г. выставлен диагноз: острая перемежающаяся порфирия, порфирийная полинейропатия, выраженный вялый тетрапарез, бульбарный синдром, тазовые нарушения. Были исключены порфириногенные препараты. С целью протекции и восстановления функции периферических нервов, а также клеток головного мозга (о вовлечении которых в процесс указывали наличие психических расстройств и судорожного эпилептического приступа в дебюте заболевания) назначена нейрометаболическая терапия (Актовегин® по 10 мл внутривенно струйно 2 раза в сутки, Цераксон® 1000 мг/сут внутривенно капельно) с контролем объема инфузионной терапии и уровня натрия в крови.

Лечение больных порфирией представляет определенные сложности. Специфическую, патогенетическую, терапию провести невозможно ввиду отсутствия препаратов гема в России, а от введения 40% глюкозы до 1000 мл/сут отказывались врачи-реаниматологи из-за незнания подобной методики лечения и отсутствия опыта. Нейрометаболическая терапия проводилась крайне осторожно и была очень ограничена ввиду большого количества порфириногенных препаратов из числа лекарственных средств, применяемых в ежедневной практике врача. По данным ВОЗ список порфириногенных препаратов ежегодно пополняется. Препараты Актовегин® и Цераксон® одни из немногочисленных лекарственных средств, не входящих в список порфириногенных, и обладают высоким цитопротективным, мембраностабилизирующим и антигипоксантами свойствами по отношению к клеткам как центральной, так и периферической нервной системы. А как уже указывалось выше, все клинические проявления приступа ОПП объясняются дисфункцией периферической (полинейропатия) или центральной нервной системы (острая гипертоническая энцефалопатия). С учетом высокого риска развития у этих больных таких грозных осложнений, как пароксизмальные нарушения сердечного ритма и судорожные эпилептические приступы, особое значение имеет отсутствие подобных противопоказаний у препаратов Актовегин® и Цераксон®.

Общее состояние больного стабилизировалось, но подтвердить диагноз лабораторно не удавалось в связи с отсутствием методики исследования в г. Ростове-на-Дону. 22.10.00 г., несмотря на положительную неврологическую динамику на фоне неспецифической терапии (Актовегин®, Цераксон®) и энтерального приема глюкозы, отмечалось покраснение мочи. Выполнено исследование мочи (cito) — эритроциты не выявлены, что явилось косвенным подтверждением наличия в моче порфиринов или их промежуточных продуктов метаболизма, приведших к окраске мочи в красный цвет. 29.10.00 г., при непосредственном участии родствен-

ников больного, удалось организовать исследование мочи в Гематологическом научном центре РАМН: содержание общих порфиринов 0,31 мг/л (норма до 0,15 мг/л), порфобилиногенов 60,5 мг/л (норма 0–2,0 мг/л), дельта-аминолевулиновой кислоты 21,7 мг/л (норма 0,1–4,5 мг/л).

10.11.00 г. больной переведен в гематологическое отделение Областной клинической больницы № 1 с положительной динамикой — уменьшилась выраженность тетрапареза (мышечная сила в проксимальных отделах рук 2,5–3 балла, в кистях — 4 балла, в проксимальных отделах ног 3–3,5 балла, в стопах — 5 баллов, сухожильные рефлексы с верхних конечностей отсутствуют, появились коленные рефлексы $d = s$, ахилловы живые с двух сторон), регрессировали тазовые нарушения, дисфония, дыхание самостоятельное адекватное, без участия вспомогательной мускулатуры, уменьшилась дисфагия, вегетативная лабильность (АД 120/80 мм рт. ст., пульс 100 уд. в мин, синкопальных состояний не отмечалось, нормализовалась температура тела), больной самостоятельно передвигается в пределах палаты, сохраняется астенизация. После проведения лечения Нормосангом в дозе 3 мг/кг внутривенно капельно в течение трех дней состояние больного значительно улучшилось, к концу декабря 2010 г. неврологический дефицит практически полностью регрессировал.

Сложности диагностики и лечения данного заболевания состоят в следующем:

- больные изначально попадают в хирургические или другие непрофильные отделения, в зависимости от преобладания тех или иных симптомов, где специалисты не знакомы с данной патологией, а симптоматическое лечение порфириногенными лекарственными препаратами (в особенности наркоз с барбитуратами, нестероидные противовоспалительные средства, анальгетики, антибиотики и т.д.) приводит к резкому ухудшению состояния больных с развитием нарушений сознания, тяжелой полинейропатии с бульбарными и дыхательными нарушениями, летальному исходу;
- многие лаборатории, даже в крупных межрегиональных клиниках, не владеют методикой и специальными реактивами для определения порфиринов в моче, хотя это исследование является скрининг-тестом;
- единственным патогенетическим методом лечения являются препараты гема, которые отсутствуют в России (не лицензированы), а большие дозы глюкозы (20–40% до 1000 мл или 400–600 г глюкозы/сутки) не всегда эффективны (не говоря о возможных осложнениях и соблюдении необходимых условий введения). ■

Литература

1. Строев Б. А. Биологическая химия. М.: «Высшая школа», 1986. 479 с.
2. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. М.: «Мир», 2005. Т. 2. 314 с.
3. Пустовойт Я. С., Пивник А. В., Карлова И. В. Клиника, диагностика и лечение порфирий. Пособие для врачей. М.: «Агат-Мед», 2003. 67 с.
4. Карлова И. В., Пустовойт Я. С., Пивник А. В. Порфириновый обмен у больных острой перемежающейся порфирией на разных стадиях течения заболевания // Гематология и трансфузиология. 2004; 49, № 2: 21–26.
5. Левин О. С. Полинейропатии. М.: «МИА», 2005. 496 с.
6. Цементис С. А. Дифференциальная диагностика в неврологии и нейрохирургии. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2005. 368 с.
7. Пустовойт Я. С., Пивник А. В., Карлова И. В. Клинические проявления и диагностика острых порфирий // Терапевтический архив. 1999. № 7: 76–80.
8. Бутров А. В., Борисов Б. А., Мариос Ц. Интенсивная терапия острой порфирии // Вестник интенсивной терапии. 1995. № 2: 49–52 с.



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксикант и антиоксидант, применяющийся в комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция).
- Диабетическая полинейропатия.
- Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия.
- Живление ран (трофические нарушения кожи, язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения).

Сочетается с применением наружных форм Актовегина:
20% гель, 5% крем, 5% мазь.

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:
Регистрационные номера: ПН 14635/01 от 26.02.08; ПН 014635/01 от 19.11.10; ПН 014635/04 от 19.12.07; ПН 014635/04 от 26.11.10; ПН 14635/03 от 19.12.07; ПН 14635/03 от 11.01.10; ПН 14635/03 от 18.10.10; ПН 014635/02 от 14.03.08. **Торговое название** – Актовегин. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят.
Формы выпуска: раствор для инъекций — 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий — 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция); периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран); профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия. Побочное действие: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест — 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы:** до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (250–500 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин). В таблетках — по 1–2 таблетки 3 раза в сутки перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.
ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.nycomed.ru

Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011.

Педиатрический рассеянный склероз: что нового?

В. М. Студеникин, доктор медицинских наук, профессор

Л. А. Пак, кандидат медицинских наук

В. И. Шелковский, кандидат медицинских наук

Л. М. Кузенкова, доктор медицинских наук, профессор

С. Ш. Турсунхужаева

С. Р. Гутнов

Н. Н. Шатилова

ФГБУ НЦЗД РАМН, Москва

Ключевые слова: дети, рассеянный склероз, неврология, хроническое прогрессирующее заболевание, демиелинизация, аутоиммунитет, генетическая предрасположенность, сочетанность поражений, независимость от возраста, алиментарная зависимость.

В качестве основы для статьи использован доклад, сделанный на Первом Панславянском конгрессе детских неврологов 6.09.2012 (г. Блед, Словения). Этим докладом открывалась научная программа конгресса.

Определение педиатрического рассеянного склероза

Рассеянный склероз (РС) — это хроническое, аутоиммунное, этиологически мультифакториальное прогрессирующее заболевание ЦНС и/или периферической нервной системы, при котором формирование бляшек в церебральных и/или спинальных структурах приводит к полисимптоматическим обострениям, чередующимся с периодами ремиссии.

Педиатрический РС включает варианты с множественными эпизодами демиелинизации, разделенными во времени и пространстве (как у совершеннолетних пациентов), но с исключением любых возрастных ограничений по диагнозу. Диагноз «педиатрический РС» легитимно применим к пациентам в возрасте до 10 лет [1, 2].

Поражение периферической нервной системы при рассеянном склерозе

На протяжении многих лет поражение периферической нервной системы

рассматривалось в качестве аргумента против наличия РС. Поражение периферических нервов традиционно приписывалось токсическим факторам, физическому воздействию и т. д., но указанные факторы вряд ли могут объяснить имеющиеся при РС поражения. Так, радикулопатии могут индуцироваться демиелинизированными бляшками, локализованными во внутренней части нервных корешков. Поэтому РС следует рассматривать как демиелинизирующее заболевание ЦНС, ассоциированное с патологией периферической нервной системы (радикулопатии, моно- и полинейропатии). На это обстоятельство, в частности, указывают Couratier P. et al. (2004) [3].

Патогенетические механизмы РС и повреждения периферических нервов частично объясняются антигенной специфичностью и наличием диффундирующих факторов между миелином ЦНС и периферической нервной системы, а также молекулярной пластичностью миелинизированных волокон [3].

Что такое рассеянный склероз?

В соответствии с современными представлениями РС можно рассматривать с различных позиций как 1) демиелинизирующее заболевание; 2) аутоиммунное заболевание; 3) состояние генетической предрасположенности; 4) сочетание демиелинизации, воспаления и аксональных потерь; 5) возраст-независимое заболевание; 6) алиментарно-зависимое заболевание (частично).

Демиелинизация. Это основной признак РС во всех возрастных группах. Разрушение миелиновой оболочки (демиелинизация) при РС носит локальный, но многоочаговый характер. Существуют три основных теории, объясняющие демиелинизацию при РС: 1) врожденная или приобретенная патология миелиновой оболочки, 2) нарушения миелиновой оболочки вследствие нарушений циркуляции и тромбоза мелких вен ЦНС, 3) воспаление миелиновой оболочки.

Аутоиммунитет. Иммунные реакции, типичные для патогенеза РС, синонимичны с аутоиммунитетом. Сочетание двух главных патологических механизмов (демиелинизации и воспаления) превращает РС в аутоиммунное заболевание.

Генетическая предрасположенность. РС поражает исключительно подверженных болезни индивидов. Во многих европейских популяциях РС наиболее часто ассоциируется с гаплотипом DR2 системы гистосовместимости HLA II класса.

Сочетанность поражений при РС. Методы нейровизуализации и гистологического анализа подтверждают сочетание при РС процессов демиелинизации, воспаления и аксональной потери.

Независимость от возраста. До 10% случаев дебюта РС приходятся на возраст до 18 лет. Самый ранний дебют РС описан Shaw C. M. и Alvord C. M. Jr. (1987) у 10-месячного младенца [4].

Алиментарная зависимость. Достоверно установлено наличие значимой взаи-

мозга между потреблением животных жиров (интенсивное мясоедение) и молока/молочных продуктов. Недостаточность витамина D (микронутриент) также отражает одну из важных сторон этиологии РС.

Рассеянный склероз и вакцинация

В настоящее время иммунопрофилактика (вакцинация) не считается противопоказанной детям и подросткам, страдающим РС [5]. Недавние исследования подтверждают, что профилактическая вакцинация не повышает риск обострения симптомов болезни при РС, а также не является причинным агентом заболевания [6]. Более того, противостолбнячная вакцинация снижает риск по демиелинизирующим заболеваниям ЦНС [7].

Рассеянный склероз и нейрогенетика

Ниже представлены гены подверженности РС, идентифицированные в различных странах и этнических группах (регионы положительной ассоциации): хромосома 1 (p25 — Канада, p21 — Великобритания, q11–24 — Скандинавия, q31 — Канада, q42–44 — Италия, Австралия); хромосома 2 (p23 — США, p21 — Канада, p13 — Австралия, q24–33 — Финляндия, Скандинавия, Канада, q36 — Италия); хромосома 3 (p26 — Скандинавия, p25 — Канада, p14 — Канада, q21–24 — США, Канада, Скандинавия, Австралия, Финляндия, q21 — Турция, q26 — Канада); хромосома 4 (p16 — Канада, q12 — Скандинавия, Финляндия, q24 — Австралия, q26–28 — Австралия, Канада, q31–35 — Австралия, США); хромосома 5 (p14–tel — Канада, p12–14 — Финляндия, p15 — Турция, q11–13 — Австралия, Великобритания, q15 — Турция, q13–23 — США, Канада, Италия, q33 — Италия); хромосома 6 (p25 — Скандинавия, Италия, p21 — Канада, Скандинавия, Финляндия, Великобритания, США, ГМА, q14 — Канада, q21 — Скандинавия, q22 — Италия, q26 — Австралия, q27 — Австралия, США), хромосома 7 (p21 — Канада, p15 — Великобритания, p14 — Канада, q11 — США, q21–22 — США, Канада, q32–35 — Австралия, США); хромосома 8 (p23–21 — Австралия); хромосома 9 (q21 — Австралия, p24–22 — США, q34 — Скандинавия, США); хромосома 10 (p15 — Скандинавия, p12–13 — Скандинавия, q21–22 — США, Финляндия, q24 — Сардиния,

q26 — Канада); хромосома 11 (p15 — Скандинавия, Сардиния, США, q25 — Финляндия, q22 — Канада); хромосома 12 (p13 — Великобритания, q21 — Скандинавия, q23 — США, q24 — США); хромосома 13 (q31–32 — Австралия, q33–34 — США); хромосома 14 (q32 — Канада); хромосома 15 (q21 — Италия, Канада); хромосома 16 (p13 — Скандинавия, Австралия, США, p11 — Австралия, q23–24 — Австралия, q12 — Канада); хромосома 17 (p13 — Австралия, q21 — ГМА, q22–24 — Финляндия, Великобритания, q25 — Скандинавия); хромосома 18 (p11 — Австралия, Финляндия, Канада, США, q21 — Канада); хромосома 19 (p13 — Турция, q13 — ГМА); хромосома 20 (p12 — Австралия); хромосома 22 (q12–13 — Скандинавия, Великобритания, q13 — ГМА); хромосома X (p21 — Австралия, Канада, p11 — Австралия, Канада, p22 — Скандинавия, Канада, Турция, q23–28 — Австралия, q26 — Канада). Аббревиатура ГМА означает «глобальный метаанализ».

В Российской Федерации исследованы два генетических локуса DRB1 из HLA-системы класса II на хромосоме 6 у детей с РС; частое выявление гаплотипа DR2 (15) подтверждает участие генетических факторов в формировании повышенной восприимчивости к развитию РС у пациентов в возрасте до 16 лет [8].

Международный консорциум по генетике рассеянного склероза (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium) в 2010 г. проинформировал, что среди семи однонуклеотидных полиморфизмов, предположительно ассоциированных с РС, была обнаружена аллель RGS1, являющаяся общей для РС и целиакии [9]. Описываемые однонуклеотидные полиморфизмы были идентифицированы в ходе проведения метаанализа.

RGS1 является одним из новейших локусов подверженности РС. В этой связи вновь встает вопрос о роли непереносимости глютена в формировании РС. Эта проблема продолжает оставаться чрезвычайно дискуссионной.

Витамин D и формирование рассеянного склероза

Так, было продемонстрировано, что высокие уровни содержания витамина D в крови снижают риск РС у представителей европеоидной расы. В частности, по данным Munger K. L.

et al. (2004), нарастание содержания 25-гидроксивитамина D в крови на 50 нмоль/л уменьшает вероятность РС примерно на 40% [10].

По мнению Goodin D. S. (2009), недостаточность витамина D является в «причинном каскаде РС» не менее важным фактором, чем инфицированием вирусом Epstein–Barr [11].

Появляется все больше доказательств роли дефицита витамина D при различных аутоиммунных заболеваниях, включая РС. Витамин D является мощным регуляторным фактором, подавляющим иммунопатологические реакции (избыточную активность CD3+ Т-клеток, приводящую к повреждению миелиновой оболочки нейронов).

Нейроиммунология рассеянного склероза

При обследовании показателей клеточного иммунитета у пациентов с педиатрическим РС стандартную панель моноклональных антител (МКА) целесообразно расширить за счет включения следующих трех маркеров: 1) CD25 (низкоаффинная цепь рецептора к интерлейкину-2); 2) CD95 (Fas-лиганд); 3) CD122 (высокоаффинная цепь рецептора к интерлейкину-2) [12, 13].

Матриксные металлопротеиназы при рассеянном склерозе

Матриксные металлопротеиназы (ММП) — это протеазы, обладающие способностью к разложению компонентов внеклеточного матрикса. Считается, что ММП ответственны за поступление воспалительных мононуклеарных клеток в ЦНС, а также частично обуславливают процессы деструкции миелина и нарушения целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при РС.

По-видимому, повышение активности ММП-9 по отношению к тканевому ингибитору ММП 1-го типа (ТИМП-1) имеет значение при формировании новых очагов поражения (бляшек) при РС. В этой связи предполагается, что уровни содержания в сыворотке крови ММП-9 и ТИМП-1 являются суррогатными маркерами активности болезни при ремитирующем течении РС. В свою очередь, уровни содержания в сыворотке крови ММП-3 также коррелируют с активностью РС ремитирующего течения [14, 15].

Диагностические критерии РС по McDonald W. I. et al. (2001), пересмотренные Polman C. H. et al. (2010) [16, 18]

Клинические признаки	Дополнительные данные, необходимые для установления диагноза РС
≥ 2 обострений; объективные клинические данные о наличии ≥ 2 очагов или объективные клинические данные о наличии 1 очага при достоверных данных анамнеза о наличии предшествующего обострения	Не требуются
≥ 2 обострений; объективные клинические данные о наличии 1 очага	Распространенность в пространстве (РВП), которая подтверждается следующими признаками: наличие ≥ 1 T2-очага не менее чем в 2 из 4 типичных для РС участках ЦНС (перивентрикулярно, юкстакортикально, инфратенториально или в спинном мозге); или ожидание следующего клинического обострения с поражением другого участка ЦНС
≥ 2 обострений; объективные клинические данные о наличии ≥ 2 очагов	Распространенность во времени (РВВ), подтвержденная следующими признаками: одновременное наличие асимптоматических Gd-контрастирующих и неконтрастирующих очагов в любое время; или новый/е T2-и/или Gd-контрастирующий/е очаг/очаги при повторной МРТ, вне зависимости от времени их появления по отношению к первому сканированию; или ожидание 2-го клинического обострения
1 обострение; объективные клинические признаки наличия одного очага (клинически изолированный синдром – КИС)	РВП и РВВ, которая подтверждается следующими признаками: РВП: ≥ 1 T2-очага не менее чем в 2 из 4 типичных для РС регионах ЦНС (перивентрикулярно, юкстакортикально, инфратенториально или в спинном мозге); или ожидание 2-го клинического обострения с поражением другого участка ЦНС; а также РВВ: одновременное наличие асимптоматических Gd-контрастирующих и неконтрастирующих очагов в любое время; или новый/е T2- и/или Gd-контрастирующий/е очаг/очаги при повторной МРТ, вне зависимости от времени появления по отношению к первому сканированию; или ожидание 2-го клинического обострения
Постепенное неврологическое прогрессирование, предполагающее наличие РС (ППМС)	1 год прогрессирования + 2 из 3 следующих критериев: а) признаки РВП в головном мозге (≥ 1 T2-очага перивентрикулярно, юкстакортикально или инфратенториально); б) признаки РВП в спинном мозге (≥ 2 T2-очагов), в) СМЖ «+» (олигоклональные полосы и/или повышение индекса IgG)

Диагностика рассеянного склероза в 21-м веке

С начала 2000-х гг. диагноз РС устанавливался в соответствии с критериями, предложенными McDonald W. I. et al. (2001) [16]. Впоследствии указанные критерии дважды были пересмотрены Polman C. H. et al. (2005, 2010) [17, 18].

Новейшие критерии после последнего пересмотра представлены нами в таблице.

Нейродетология и рассеянный склероз

Основной целью диетотерапии при РС является коррекция метаболического синдрома и обеспечение пациента сбалансированными пищевыми компонентами рациона. Рекомендуются ограничение сахара (сахарозы), животных белков и насыщенных жиров.

Диету пациентов с РС предлагается обогащать полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) — линолевой, гамма-линоленовой. Эффективно применение ряда других биологически активных пищевых добавок (фосфолипиды — лецитин, сфингомиелин, антиоксиданты коэнзим Q₁₀).

Из моновитаминов при РС особенно важными являются витамины D (кальциферол), A (ретинол), E (токоферол), K (менадион), фолиевая кислота, B₆ (пиридоксин), B₁₂ (цианокобаламин)

и C (аскорбиновая кислота), а из минеральных веществ — Ca (кальций), Mg (магний), K (калий), P (фосфор), Mn (марганец), I (йод) и Se (селен) [19].

По предложению Balch P. A. (2006) при РС могут применяться съедобные лекарственные растения и препараты на их основе; в частности, к ним относятся *Medicago sativa* L., *Arctium tomentosum*, *Araxacum officinale*, *Echinacea purpurea*, *Hydrastis Canadensis*, *pau d'arco*, *Trifolium pretense*, *Hypericum perforatum*, *Sarsaparilla*, *Achillea millefolium* L. и др. [20].

Всем пациентам, страдающим РС, рекомендуется адекватное потребление жидкости.

Ряд диет, используемых ранее в лечении РС, в настоящее время не рассматривается в качестве эффективных. К ним относятся, в частности, гипоаллергенные диеты, низкоэнергетические диеты (различные их варианты), диеты с ограничением пектина/фруктозы, а также диеты, обогащенные цереброзидами (экстрактами церебральных липидов коров).

Агладиновые (безглютеновые) диеты, напротив, вновь приобретают большое значение, что частично обусловлено приведенными выше данными о генетической общности РС и целиакии. В настоящее время положительный опыт применения строгих безглютеновых диет представлен исследователями из разных

стран мира. В частности, об этом сообщается в работах Hernandez-Lahoz C. et al. (2009), а также Leong E. M. et al. (2009) [21, 22].

Витамин D в профилактике и лечении рассеянного склероза

Возможна антенатальная/постнатальная профилактика РС посредством дотации витамина D (с целью повышения содержания в сыворотке крови содержания 23-гидроксивитамина D) [23].

По мнению Smolders J. et al. (2008), а также Solomon A. J. et al. (2010), витамин D может применяться в качестве иммуномодулятора в лечении РС; при этом рекомендуемые дозы кальциферола составляют 1000–10000 МЕ/сут [24, 25].

Новые виды терапии рассеянного склероза (хорошие и плохие новости)

За последние годы в РФ были зарегистрированы следующие виды фармакопрепаратов, применяющихся в лечении РС: 1) натализумаб (Тисабри) — препарат на основе МКА к молекулам адгезии (альфа-интегрины); 2) кладрибин (Мовектро); 3) финголимод (Гилениа); 4) две разновидности интерферона бета-1b (Экставия, Ронбетал) для подкожного введения; 5) высокодозные человеческие иммуноглобулины (10%) для внутривенно-

го введения (Гамунекс, Октагам) [26]. Отмечается рутинизация практики применения метилпреднизолона в режиме пульс-терапии (вместо орального приема преднизолона).

Митоксантрон и циклофосфамид рассматриваются в качестве средств терапии РС второй линии выбора. На это обстоятельство указывают Yeh E. A. et al. (2009), Makhani N. et al. (2009), а также Castillo-Trivino T. et al. (2011) [27–29].

Высокодозный препарат интерферона бета-1а (Ребиф 44) рутинно применяется в лечении РС у пациентов в возрасте до 18 лет.

Продолжается разработка новых методов терапии РС, многие из которых пока относятся к экспериментальным. В Израиле завершено доклиническое исследование применения фуллеренов (углеродсодержащих антиоксидантов) при РС. Два препарата на основе МКА находят применение в лечении РС: алемтузумаб (МКА CD52) — при вторично-прогрессирующем течении, ритуксимаб (МКА CD20) — при первично-прогрессирующем и ремитирующем течении болезни. Иммуномодулирующий препарат лаквинимод (дериват хинолон-3-карбоксамида) — новое средство для лечения в режиме приема через рот, в настоящее время проходит исследование третьей фазы по лечению РС с ремитирующим течением.

К сожалению, глатирамера ацетат (Копаксон-Тева) все еще не одобрен для лечения РС у пациентов в возрасте до 18 лет. Аналогичная ситуация сложилась с натализумабом (Тисабри). Хорошо знакомый неврологам препарат Бетаферон (интерферон бета-1b для подкожного введения) более не доступен в Российской Федерации; его предлагается заменить новыми препаратами Экставия и Ронбетал. Вместо препарата Авонекс (интерферон бета-1а для внутримышечного введения) все чаще предлагается его аналог — СинноВекс. Ребиф 22 (низкодозный интерферон бета-1а для подкожного введения) постепенно вытесняется препаратом Генфаксон.

Эффективность применения заменного плазмафереза в лечении обострений РС, а также использования человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения в превентивной терапии РС остается не подтвержденной с позиций доказательной медицины, хотя многолетняя международная практика свидетельствует об обрат-

ном. Препарат Налтрексон остается в Российской Федерации недоступным (отсутствие регистрации по состоянию на 2012 год).

В заключение процитируем авторов книги «Демиелинизирующие болезни центральной нервной системы в детстве» D. Chabas и E. L. Waubant (2011): «По-видимому, педиатрический РС — это больше, чем взрослая болезнь в детском организме» [30]. ■

Литература

1. Krupp L. B. et al. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders // *Neurology*. 2007. V. 68. Suppl. 2. S. 7–12.
2. Belman A. L. et al. Challenges in the classification of pediatric multiple sclerosis and future directions // *Neurology*. 2007. V. 68. Suppl. 2. S. 70–74.
3. Couratier P. et al. Sclerose en plaques et atteinte du systeme nerveux peripherique // *Rev. Neurol (Paris)*. 2004. V. 160. P. 1159–1163.
4. Shaw C. M., Alvord E. C. Jr. Multiple sclerosis beginning in infancy // *J. Child Neurol*. 1987. V. 2. P. 252–6.
5. Sievers E. J., Heyneman C. A. Relationship between vaccinations and multiple sclerosis // *Ann. Pharmacother*. 2002. V. 36. P. 160–162.
6. Rutschmann O. T. et al. Immunization and MS: a summary of published evidence and recommendations // *Neurology*. 2002. V. 59. S. 1837–1843.
7. Hernan M. A. et al. Tetanus vaccination and risk of multiple sclerosis: a systematic review // *Neurology*. 2006. V. 67. P. 212–215.
8. Быкова О. В. Особенности рассеянного склероза у детей. Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2002. 24 с.
9. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. IL12A, MPHOSPH9/CDK2P1 and RGS1 are novel multiple sclerosis susceptibility loci // *Genes Immunol*. 2010. V. 11. P. 397–405.
10. Munger K. L. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis // *JAMA*. 2006. V. 296. P. 2832–2838.
11. Goodin D. S. The causal cascade to multiple sclerosis: a model for MS pathogenesis // *PLoS One*. 2009. V. 4. P. 1–12.
12. Высоцкая Л. М. Особенности иммунологических и нейрофизиологических показателей у детей с рассеянным склерозом. Автореф. дис. ... к.м.н. М. 2007. 26 с.
13. Vysotskaya D. S. et al. Immunocompetent cells in blood of non-exacerbated paediatric patients with remitting-relapsing multiple sclerosis // *Mult. Scler*. 2006. V. 12. S. 163–164.
14. Zahednasab H. et al. Controversial role of MMP-9 gene in MS disease // *J. Neuroimmunol*. 2011. V. 230. P. 191.
15. Bernal F. et al. Regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors by interferon-beta: a longitudinal study in MS patients // *Mult Scler*. 2009. V. 15. S. 721–727.
16. McDonald W. I. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis // *Ann. Neurol*. 2001. V. 50. P. 121–127.
17. Polman C. H. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the «McDonald Criteria» // *Ann. Neurol*. 2005. V. 58. P. 840–86.
18. Polman C. H. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria // *Ann. Neurol*. 2011. V. 69. P. 292–302.
19. Студеникин В. М. и др. Рассеянный склероз у детей: роль диеты // *Вопр. детск. диетол*. 2008. Т. 6. № 6. С. 23–28.
20. Balch P. A. Multiple sclerosis. In: Prescription for nutritional healing. A practical A-to-Z reference to drug-free remedies using vitamins, minerals, herbs & food supplements (Balch P. A.). 4 th ed. New York. Avery. 2006. P. 579–583.
21. Hernandez-Lahoz C. et al. Sustained clinical remission in a patient with remittent-recurrent multiple sclerosis and celiac disease gluten-free diet for 6 years // *Neurologia*. 2009. V. 24. P. 213–215.
22. Leong E. M. et al. Complementary and alternative medicines and dietary interventions in multiple sclerosis: what is being used in South Australia and why? // *Complement. Ther. Med*. 2009. V. 17. P. 216–223.
23. Chaudhuri A. Why we should offer routine vitamin D supplementation in pregnancy and childhood to prevent multiple sclerosis // *Med. Hypotheses*. 2005. V. 64. P. 608–618.
24. Smolders J. et al. Vitamin D as immune modulator in multiple sclerosis, a review // *J. Neuroimmunol*. 2008. V. 194. P. 7–17.
25. Solomon A. J., Whitham R. H. Multiple sclerosis and vitamin D: a review and recommendations // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. 2010. V. 10. P. 389–396.
26. Федеральное руководство по использованию лекарственных препаратов (формулярная система). Вып. XIII. М.: «Эхо». 2012.
27. Yeh E. A., Weinstock-Guttman B. Moving on to second-line therapies in pediatric MS: immunosuppression with cyclophosphamide // *Neurology*. 2009. V. 72. S. 2064–2065.
28. Makhani N., Gorman M. P., Branson H. M. et al. Cyclophosphamide therapy in pediatric multiple sclerosis // *Neurology*. 2009. V. 72. S. 2076–2082.
29. Castillo-Trivino T., Mowry E. M., Gajofatto A. et al. Switching multiple sclerosis with breakthrough disease to second-line therapy // *PLoS One*. 2011. V. 6. e16664.
30. Demyelinating Disorders of the Central Nervous System in Childhood/Chabas D., Waubant E. L. (eds). Cambridge-New York. Cambridge University Press. 2011. 278 p.

Нарушения сна при хронических цереброваскулярных заболеваниях на фоне коморбидных состояний

А. Л. Верткин, доктор медицинских наук, профессор

О. В. Любшина, доктор медицинских наук

А. С. Скотников, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: нарушения сна, инсомния, архитектура сна, цереброваскулярная патология, хронические заболевания, коморбидные состояния, интрасомнические расстройства, обструктивное апноэ, метаболический синдром, расстройство дыхания, психовегетативные нарушения, артериальная гипертензия.

Сон — особое генетически детерминированное состояние организма человека и теплокровных животных (млекопитающих и птиц), характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий [1]. Известно, что интрасомнические расстройства в виде синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) часто встречаются у больных соматической патологией, при этом авторы отмечают четкую зависимость между сонным апноэ, дневной сонливостью, хроническим воспалением, резистентностью к инсулину и атерогенными заболеваниями [2–4]. В свою очередь, СОАС является фактором риска для развития метаболического синдрома (МС) [5, 6]. Ряд авторов отмечает, что уровни триглицеридов и мочевой кислоты крови значительно выше у пациентов с МС, страдающих обструктивными сонными апноэ [7]. Расстройства дыхания во время сна у лиц с МС повышают риск развития тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы. Нарушения дыхания во сне занимают настолько значительное место в симптоматике МС, что ряд исследователей предлагает расширить рамки МС, включив в него СОАС [8].

Сон представляет собой сложно организованный в нейрофизиологическом и нейрохимическом отношении процесс, жизненно необходимый для организма, он несет важные адаптивные функции, так как чутко реагирует на изменения характера бодрствования и параметров окружающей среды. Структура сна находится в определенной связи с интенсивностью и характером эндогенных или экзогенных стрессогенных влияний [9]. Под адаптивной функцией сна следует понимать такую организацию сна (поведенческую, нейрофизиологическую и биохимическую), которая в последующий за сном период бодрствования обеспечивает человеку возможность активной деятельности в различных функциональных состояниях [10]. Нарушения цикла бодрствование–сон, диссомнии (инсомния, дневная сонливость) могут быть вторичны по отношению к соматической или психогенной патологии (тревожным и депрессивным расстройствам), но в то же время могут играть и значительную роль в патогенезе соматической болезни и метаболической дисрегуляции [11, 12]. Известно, что особые вегетативные соотношения в период сна могут служить фактором риска развития или существенно изменять картину различных заболеваний, в том числе и ассоциированных с МС [13].

Основная проблема при лечении нарушений сна, в частности инсомнии, при МС заключается в прово-

кации традиционно применяемыми препаратами бензодиазепинового ряда СОАС [14–16]. Это действие связано с их депрессивным влиянием на дыхательные центры ствола мозга. Также данные препараты обладают миорелаксирующими свойствами, что приводит к нарушению координации физической активности мышц-дилататоров верхних дыхательных путей и диафрагмы [17]. Данные препараты противопоказаны пациентам с подозрением на наличие синдрома апноэ во сне. В связи с этим изучение сна, выявление диссомнических расстройств у больных МС является актуальным с точки зрения подходов к комплексной терапии указанных состояний.

В настоящее время для лечения психовегетативных нарушений широко используются препараты, относящиеся к классу антидепрессантов — селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Доказана высокая биологическая значимость серотонина для эмоциональной сферы, когнитивных, поведенческих процессов, в том числе пищевого поведения, контроля боли. Показано его влияние на цикл сон–бодрствование, в частности, повышение представленности медленноволнового сна, у пациентов с апноэ во сне [18]. В связи с этим применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина может быть эффективно для коррекции проявлений МС.

Таким образом, анализируя данные литературы, можно отметить, что при

патологических состояниях, включенных в МС, наибольший научный и клинический интерес исследователей вызвала проблема расстройства дыхания во сне. При этом изучению организации цикла бодрствование—сон, в том числе диссомническим расстройствам, не было уделено достаточного внимания, отсутствовала комплексная оценка нарушений сна — как патологических событий, так и расстройств архитектуры сна при МС. Исходя из вышеизложенного, можно констатировать, что изучение МС в аспекте сомнологии является крайне актуальным, так как позволит выявить и уточнить патогенетические вопросы данного заболевания и разработать адекватные методы его лечения.

Целью нашего исследования являлось определение клинической и патогенетической роли нарушений сна у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями (ХЦВЗ) на фоне коморбидных состояний и фармакотерапевтические подходы к их коррекции.

Исследование характера, выраженности и распространенности расстройств сна проводилось у 264 больных с ХЦВЗ и факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. У всех 264 больных были диагностированы различные формы и стадии хронической цереброваскулярной патологии: дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) I–II стадии или остаточные явления острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) с легкими неврологическими нарушениями. Диагноз ДЭ и ее стадии ставился на основе общепринятых критериев [19]. В исследование не включались больные с давностью ОНМК менее 3 месяцев.

У больных с ХЦВЗ изучались следующие факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений: артериальная гипертензия (АГ), избыточный вес (ожирение), сахарный диабет (СД), МС. Обследованные пациенты были разбиты на 4 группы.

Первую группу составили 62 больных (30 женщин и 32 мужчины) с ХЦВЗ и гипертонической болезнью в возрасте $53,4 \pm 7,4$ года. У всех пациентов была диагностирована эссенциальная АГ в соответствии с критериями ВОЗ/МОГ (1999). Длительность АГ в среднем составила $7,6 \pm 5,6$ года. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка по данным ЭКГ были выявлены у 100%

больных АГ. При офтальмологическом исследовании сосудов глазного дна по шкале Keith–Wagener–Barker у 33% была ангиопатия первой степени, у 42% — второй. Исключались пациенты с зависимостью от алкоголя, психическими заболеваниями, АГ 3-й степени (АД $> 180/110$ мм рт. ст.), а также вторичной АГ, ожирением (индекс массы тела (ИМТ) выше 25 кг/м^2), СД, дислипидемией, ИБС, с частыми (более четырех в месяц) гипертоническими кризами, синусовой брадикардией (ЧСС < 55 уд./мин), с печеночной и почечной недостаточностью. Характеризуя основные симптомы при ХЦВЗ и АГ, необходимо подчеркнуть, что существенной особенностью их явилось непостоянство, «мерцание», зависимость от тех или иных экзогенных и эндогенных факторов. Ухудшение состояния больных наступало чаще всего в результате напряженной умственной деятельности, особенно если она протекала в условиях гипоксии или на фоне большого утомления, волнения, колебания АД, резкого изменения метеорологических условий.

Напротив, улучшение было обычно связано с устранением перечисленных неблагоприятных факторов, а также после отдыха, применения медикаментозных средств, положительно воздействующих на гемодинамику и метаболизм мозга, нормализующих психологический тонус больных. Однако это улучшение, как правило, не было стойким, и при возникновении неблагоприятных условий вся симптоматика проявлялась вновь.

Что касается органической микросимптоматики, то она была выявлена у всех больных. При этом у одного и того же больного отмечено не более 2–3 из следующих симптомов — симптом Маринеску–Радовичи, асимметрия носогубных складок, девиация языка, оживление сухожильных и периостальных рефлексов, анизорефлексия, неустойчивость в позе Ромберга и пошатывание при ходьбе. Важно отметить, что все симптомы наблюдались непостоянно: ослабление или исчезновение их наступало после отдыха. Выраженность когнитивных нарушений определялась по шкале MMSE (краткая шкала оценки психического статуса (англ. Mini-mental State Examination)). У больных не было затруднений в повседневной жизни. В нейропсихологическом статусе регистрировались легкие нарушения

кратковременной памяти, мышления, умеренное снижение внимания, поддающееся коррекции (по шкале MMSE 24–27 баллов).

Вторая группа включала 42 пациента (27 женщин и 15 мужчин) с ХЦВЗ и повышением ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ в возрасте $49,3 \pm 7,3$ года. Средний ИМТ составлял $33,5 \pm 2,6 \text{ кг/м}^2$. У всех включенных в исследование больных диагностирована ДЭ I–II стадии. Клинический симптомокомплекс включал в себя снижение психической и физической активности, апатию, учащение приступов головных болей и головокружения несистемного характера, жалобы на нарастающую общую слабость, быструю утомляемость и истощаемость при выполнении привычной работы, трудности концентрации, своевременного переключения внимания и организации своей деятельности, снижение работоспособности, ощущение шума и «пустоты» в голове и эмоциональную лабильность. Исследование системы дыхания не обнаружило хронических легочных заболеваний. Функциональное исследование органов дыхания обнаружило уменьшение жизненной емкости легких (минимально до 35% от должной), отсутствие нарушения бронхиальной проходимости.

Наиболее распространенным видом патологии магистральных артерий головы (МАГ) являлись изолированные начальные признаки атеросклеротического поражения сонных артерий в виде локального утолщения слоя «интима-медиа» и гемодинамически незначимые (менее 30%) стенозы различных участков экстракраниальных отделов МАГ. Преобладающими изменениями позвоночных артерий были их деформации.

В третью группу вошли 40 больных (25 женщин и 15 мужчин) с ХЦВЗ и СД 2-го типа в возрасте $51,3 \pm 7,4$ года. Средний уровень глюкозы крови натощак составил $7,4 \pm 1,9$ ммоль/л. Все пациенты получали в качестве сахароснижающей терапии метформин. Распределение больных по характеру ХЦВЗ было следующим: ДЭ I стадии диагностирована у 10 (25%), ДЭ II стадии — у 30 (75%). Субъективные симптомы были ведущими в клинической картине заболевания у больных с ДЭ I стадии, в неврологическом статусе у них выявлялась лишь рассеянная микросимптоматика. При исследовании МАГ были выявлены признаки атеросклеротического поражения сонных

артерий в виде локального утолщения слоя «интима-медиа» и гемодинамически незначимых (менее 50%) стенозов различных участков экстракраниальных отделов МАГ. Преобладающими изменениями позвоночных артерий были их деформации.

Наличие при КТ/МРТ головного мозга у больных с ХЦВЗ и СД 2-го типа множественных «немых» очагов в белом веществе полушарий большого мозга указывало на достаточно выраженную сосудистую патологию головного мозга. Несмотря на то, что малые глубинные (лакунарные) инфаркты были анамнестически «немыми», в ряде случаев наблюдалась неврологическая симптоматика, свидетельствующая о диффузном поражении мозга: симптомы орального автоматизма, двухстороннее повышение рефлексов, двухсторонние патологические рефлекссы, а при сопутствующем лейкоареозе наблюдались изменения высших функций в виде снижения памяти и внимания.

Четвертую группу составили 120 больных (67 женщин и 53 мужчин) с ХЦВЗ и МС в возрасте $53,3 \pm 11,2$ года. Основанием для диагностики МС являлось сочетание основного критерия — абдоминального ожирения — объем талии > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин и два дополнительных фактора. К дополнительным факторам относятся: повышение уровня глюкозы натощак $> 6,1$ ммоль/л уровень; АД более 140/90 мм рт. ст.; снижение холестерина липопротеинов высокой плотности $< 1,0$ ммоль/л для мужчин и $< 1,2$ ммоль/л для женщин; повышение триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л; повышение холестерина липопротеинов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л. Среди изучаемых пациентов преобладали больные АГ II степени (70%). У 88 больных АГ имела кризовое течение, из них 58 пациентов принимали антигипертензивные препараты нерегулярно, только при повышении АД, регулярно лечились 12 больных, остальные 18 человек — не контролировали уровень АД. У 32 пациентов АД было стабильно повышено, из них 14 не лечились, 10 — изредка принимали гипотензивные средства. Восемь больных лечились регулярно, однако целевой уровень АД (менее 140/90 мм рт. ст.) не был достигнут.

ДЭ была диагностирована у 120 больных на основе общепринятых критериев: ДЭ I стадии — у 42 больных, ДЭ II стадии — у 78 больных.

У больных с последствиями ишемического инсульта в клинической картине преобладали симптомы очагового поражения нервной системы. Развитию малых глубинных (лакунарных) инфарктов головного мозга у 44 больных с ХЦВЗ и МС, как правило, предшествовали церебральные гипертонические кризы и ДЭ. У 38,6% больных нарушение мозгового кровообращения было единственным. Однако у остальных больных (61,4%) были получены сведения о повторных нарушениях мозгового кровообращения. В эту группу вошли 23 пациента с частыми церебральными гипертоническими кризами. Гипертрофия левого желудочка, диагностированная методом эхокардиографии (ЭХО-КГ), выявлена у 108 (90%) больных. Экстракраниальные отделы сонных и позвоночных артерий у больных с ХЦВЗ и МС были исследованы методами ультразвуковой доплерографии и дуплексного сканирования. Признаки поражения МАГ различной степени выраженности отмечались у большинства больных с ХЦВЗ и МС. Наиболее частой формой поражения внутренних сонных артерий (ВСА) и позвоночных артерий (ПА) являлись гемодинамически незначимые стенозы. Нередкой патологией ПА оказалась их извитость (непрямолнейность хода в канале ПА).

МРТ-исследование головного мозга проведено всем больным с ХЦВЗ и МС. Изучались очаговые и диффузные изменения мозга, оценивалось состояние желудочков, борозд, силвиевых щелей, подпаутинных пространств полушарий большого мозга. Из 120 больных у 6 малых глубинных (лакунарных) инфаркт развился в бассейне правой средней мозговой артерии (СМА), у 2 — в бассейне левой СМА и у 92 больных малые глубинные (лакунарные) инфаркты были множественными и локализовались в обоих полушариях большого мозга. По данным МРТ головного мозга инфаркты локализовались в бассейне артерий каротидной системы, в глубоких отделах полушарий большого мозга и в бассейне артерий вертебрально-базилярной системы, в оральных отделах ствола мозга и были малыми по величине (до 1 см).

Малые глубинные (лакунарные) инфаркты были обнаружены в базальных ядрах, внутренней капсуле, белом веществе полушарий большого мозга. У больных с гипертонической ДЭ малые глубинные инфаркты были многочис-

ленные (3 и более, до 14). Для оценки состояния когнитивных функций была использована шкала MMSE [20]. При сумме баллов от 29 до 30 баллов состояние когнитивных функций соответствовало норме. Анализ данных MMSE показал, что у больных с гипертоническими малыми глубинными (лакунарными) инфарктами количество баллов колебалось от 24 до 30, т.е. нарушение когнитивных функций не достигало степени деменции. Наиболее частыми когнитивными нарушениями являлись нарушения, связанные с ухудшением краткосрочной памяти и концентрации внимания. Проведенный корреляционный анализ установил статистически значимую связь нарушений когнитивных функций с лейкоареозом. Контрольную группу составили 24 здоровых добровольца (14 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 49 до 58 лет.

Больные всех групп ($n = 264$) были разделены на две подгруппы в зависимости от степени нарушений дыхания во время сна. Первая подгруппа характеризовалась выраженными расстройствами дыхания во сне, вторая подгруппа — проявлениями психофизиологической инсомнии. Пациентам первой подгруппы без нарушений дыхания во время сна была назначен мелатонин (Мелаксен), пациентам второй подгруппы с нарушениями дыхания во время сна был назначен Флуоксетин.

Выбор мелатонина был связан с его фармакодинамическими особенностями: отсутствием отрицательного влияния на дыхательную функцию во сне, а также хорошей сочетаемостью с антигипертензивными и вазоактивными средствами. Препарат назначали в дозе 3 мг, однократно, на ночь за 30 минут до сна. Выбор Флуоксетина — препарата с антидепрессивными свойствами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина был обусловлен особенностями его фармакодинамики — влиянием на функциональную активность надсегментарных отделов вегетативной нервной системы, положительным действием на нейроэндокринно-обменные расстройства прежде всего за счет анаркетического действия, отсутствием отрицательного влияния на функцию дыхания во время сна. Флуоксетин хорошо сочетается с антигипертензивными средствами. Лечение больных Флуоксетином осуществлялось в суточной дозе 20 мг, применяемой однократно утром. Оценка эффектив-

ности терапии проводилась на основании субъективных и объективных методик исследований сна.

После лечения мелатонином у больных без СОАС была выявлена достоверная положительная динамика в виде снижения уровня тревожности и депрессии, уменьшения выраженности вегетативных расстройств, улучшения качества сна ($p < 0,05$). Влияния препарата в данной дозе на показатели системного АД, частоту и выраженность дыхательных расстройств, уровень сатурации во сне отмечено не было.

После лечения мелатонином больные без СОАС отметили достоверное улучшение показателей качества сна: уменьшилось время засыпания, увеличилась продолжительность сна, снизилось количество пробуждений, уменьшилось количество тревожных сновидений, повысилось качество утреннего пробуждения, что отразилось в повышении суммарного балла качества сна по результатам анкетирования на 24% ($p < 0,05$). По шкале Общей клинической оценки (SGI) значительное улучшение общего состояния отметили 47% пациентов, получавших лечение мелатонином, улучшение общего состояния отметили 37% пациентов, 16% пациентов не отметили заметной положительной динамики своего состояния. Субъективное улучшение показателей сна на фоне лечения мелатонином соответствовало достоверной положительной динамике объективных показателей сна по данным полисомнографии. В наибольшей мере улучшились показатели латентного периода 1-й стадии фазы медленного сна (на 52%), то есть уменьшилось время засыпания; снизился показатель бодрствования во сне (на 71%), то есть сон стал менее прерывистым ($p < 0,01$). Эти изменения обусловили повышение индекса эффективности сна на 24% ($p < 0,05$).

Существенные изменения на фоне лечения мелатонином были связаны с архитектурой сна — процентной представленности его фаз и стадий. Особо следует отметить достоверное снижение процентной представленности 1-й стадии фазы медленного сна (на 20%), в наибольшей степени измененной у больных МС без СОАС до лечения, и увеличение представленности 2-й стадии фазы медленного сна (на 14%) ($p < 0,05$). Данные изменения характеризовали повышение функциональной активности

механизмов инициации и поддержания сна. После лечения изменился в сторону улучшения показатель процентной представленности фазы быстрого сна (на 40%) ($p < 0,01$), что отражало улучшение адаптационной стресс-лимитирующей функции сна у данных больных.

На фоне лечения мелатонином у 2 пациентов (11%) при прекращении терапии наблюдался синдром отмены — от 1 до 4 ночей пациенты испытывали трудности засыпания и повышенную сонливость днем, у 3 пациентов (14%) возникло ощущение «металлического вкуса во рту». Умеренная тошнота была зарегистрирована у 1 (4%) пациента, однако данные побочные действия не приводили к существенному ухудшению самочувствия больных и прекращению приема препарата.

Таким образом, применение мелатонина у больных МС без СОАС оказало значительное положительное влияние как на субъективные, так и на объективные показатели сна. Данные влияния проявились повышением суммарного балла качества сна по результатам анкетирования и нормализацией архитектуры сна по данным полисомнографии. Субъективно пациенты отмечали ускорение засыпания, увеличение продолжительности сна, уменьшение количества пробуждений, повышение качества утреннего пробуждения. Это сопровождалось объективным повышением эффективности сна, уменьшением латентного периода 1-й стадии фазы медленного сна, снижением показателя бодрствования во сне, снижением представленности 1-й стадии и повышением представленности 2-й стадии фазы медленного сна, улучшением показателя фазы быстрого сна по данным полисомнографии.

Данные изменения характеризовали повышение функциональной активности механизмов, связанных с инициацией и поддержанием сна, что приводило к улучшению адаптационной стресс-лимитирующей функции сна у данных больных и уменьшению выраженности психовегетативных расстройств у больных МС без СОАС — снижению уровней тревожности, депрессии и вегетативных расстройств.

Применение мелатонина для лечения нарушений сна, протекавших преимущественно по типу психофизиологической инсомнии, у больных

МС без СОАС было безопасно, так как не сопровождалось увеличением частоты и длительности расстройств дыхания во сне. Это связано с отсутствием миорелаксирующего действия у данного препарата. На фоне терапии мелатонином пациенты не жаловались на снижение активности в дневное время, дневную сонливость, ухудшение концентрации внимания. Напротив, отмечали улучшение качества утреннего пробуждения, что связано с фармакокинетическими особенностями мелатонина — быстрой элиминацией. Исходя из вышесказанного, можно констатировать, что мелатонин (Мелаксен) является высокоэффективным и безопасным лекарственным средством лечения инсомнических нарушений у больных МС без выраженных расстройств дыхания во сне.

После курса Флуоксетина у больных с СОАС достоверно снизился ИМТ на 12%, $p < 0,05$. Существенного влияния на эффективность гипотензивной терапии у данных больных препарат не оказывал. После лечения Флуоксетином у больных с СОАС регрессировали постсомнические расстройства, которые были представлены жалобами на «неосвежающий» сон, отсутствие бодрости, увеличение времени включения в активную деятельность после сна, чувство разбитости, «сонного опьянения» после сна, утренние головные боли. Данные улучшения субъективного состояния отразились в достоверном улучшении балла качества утреннего пробуждения (на 24%) с $3,3 \pm 1,3$ балла до лечения до $4,1 \pm 0,8$ балла по данным анкеты качества сна ($p < 0,05$).

При полисомнографическом исследовании больных МС с СОАС, проведенном после лечения Флуоксетином, было отмечено достоверное снижение показателя бодрствования внутри сна (на 33%) ($p < 0,05$), что отразилось в улучшении показателя эффективности сна. После лечения Флуоксетином у больных с СОАС было зарегистрировано достоверное снижение индекса дыхательных расстройств (на 20%) и повышение уровня насыщения крови кислородом — сатурации (на 12%) ($p < 0,05$). У пациентов после лечения улучшилась архитектура сна: достоверно снизилась представленность 2-й стадии фазы медленного сна на 15% и значительно повысилась процентная представленность медленноволнового дельта-сна (на 71%), кроме того, досто-

верно увеличилась представленность фазы быстрого сна (на 25%) ($p < 0,05$).

Данные изменения отражали увеличение представленности глубоких стадий фазы медленного сна, что являлось показателем улучшения качества сна, улучшением его адаптивной восстановительно-метаболической функции, что выразилось в регрессе постсомнических расстройств (низком качестве утреннего пробуждения, дневной сонливости). Эти позитивные сдвиги вероятнее всего обусловлены регулирующим действием серотонина на фазы и стадии сна: облегчение наступления и поддержание медленно-волнового сна. Следует отметить, что изменение фазы быстрого сна в сторону нормализации (увеличение) у больных с СОАС после лечения Флуоксетином характеризовало улучшение адаптивной стресс-лимитирующей функции сна.

При применении Флуоксетина у больных с СОАС выраженных побочных действий препарата и влияния его на проявления основного заболевания зарегистрировано не было. Среди побочных действий следует отметить возникновение головной боли (по типу головной боли напряжения) у 2 пациентов (2%), повышение тревожности в первые 14 дней приема у 4 человек (4%), повышение потливости у 1 человека (1%), учащение мочеиспускания у 1 человека (1%). Данные расстройства не носили выраженного характера и полностью регрессировали в течение 14 дней.

Назначение Флуоксетина больным с СОАС в дозе 20 мг в сутки оказало существенное положительное влияние на объективные показатели архитектуры сна и дыхательные нарушения во сне, что улучшило адаптивную функцию сна и способствовало улучшению течения основного заболевания, снижению ИМТ больных. На фоне терапии Флуоксетином уменьшилось количество эпизодов апноэ во сне, повысилась сатурация кислородом крови, что является фактором, снижающим риск развития сосудистых катастроф во сне. Изменения архитектуры сна характеризовались увеличением представленности глубоких стадий и снижением представленности поверхностных стадий фазы медленного сна, увеличением представленности фазы быстрого сна, что приводило к оптимизации метаболических процессов и повышению адаптивной функции сна. Субъективно пациенты отмечали регресс постсомнических расстройств — уменьшение

дневной сонливости и повышение качества утреннего пробуждения. Терапия Флуоксетином была безопасна, не влияла отрицательно на течение основного заболевания, побочные действия возникали редко и не носили выраженного характера.

Таким образом, пациентам с ХЦВЗ на фоне коморбидных состояний рекомендовано проводить комплексное исследование нарушений цикла сон-бодрствование, включающее количественную оценку субъективных жалоб, связанных с пре-, интра- и постсомническими расстройствами (анкета качества сна), метод объективной регистрации параметров ночного сна — полисомнографию и оценку выраженности психоэмоциональных проявлений (анкета вегетативных расстройств, госпитальная шкала тревоги и депрессии). Это исследование может быть рекомендовано в качестве скрининга ввиду особой патогенетической значимости данных расстройств для данных больных, с одной стороны, и как необходимая база для оптимизации терапевтических подходов, с другой. Ввиду высокой частоты встречаемости проявлений психофизиологической инсомнии у пациентов с АГ и высокой корреляцией между показателями анкеты качества сна и данных объективной оценки сна для этих больных следует использовать анкету оценки качества сна в качестве обязательного компонента комплексного обследования. Результаты исследования помогут существенно оптимизировать терапию больных АГ. При выборе препарата для коррекции нарушений сна следует учитывать наличие у больного расстройств дыхания во сне и вторичных изменений архитектуры сна, а также первичных изменений сна по типу психофизиологической инсомнии. ■

Литература

1. Ковальзон В. М. Мелатонин — без чудес // Природа. № 2, 2004.
2. Scheen A. J. Study of the month. Long-term (1–2 years) clinical trials with orlistat, a new drug for the treatment of obesity // *Rev Med Liege*. 1999, Aug; 54 (8): 707–709.
3. Shahar E., Hwang P. A. Prolonged epileptic blindness in an infant associated with cortical dysplasia // *Dev Med Child Neurol*. 2001, Feb; 43 (2): 127–129.
4. Kubik L. The metabolic syndrome — epidemic of XXI century // *Pol Merkur Lekarski*. 2004; 17 Suppl 1: 109–113.
5. Leineweber K., Brandt K., Wludyka B., Beilfuss A., Ponick K., Heinroth-Hoffmann I., Brodde O. E.

- Ventricular hypertrophy plus neurohumoral activation is necessary to alter the cardiac beta-adrenoceptor system in experimental heart failure // *Circ Res*. 2002, Nov 29; 91 (11): 1056–1062.
6. Lam R. W., Song C., Yatham L. N. Does neuroimmune dysfunction mediate seasonal mood changes in winter depression? // *Med Hypotheses*. 2004; 63 (4): 567–573.
7. Asaba K., Tojo A., Onozato M. L., Goto A., Quinn M. T., Fujita T., Wilcox C. S. Effects of NADPH oxidase inhibitor in diabetic nephropathy // *Kidney Int*. 2005, May; 67 (5): 1890–1898.
8. Бутрова С. А. Современная фармакотерапия ожирения // *Consilium medicum*, 2004, т. 6, № 9.
9. Вейн А. М. Нарушения сна и бодрствования. М.: Медицина, 1974, с. 383.
10. Левин Я. И., Ковров Г. В., Полуэтов М. Г. и др. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы. М.: Медпрактика, 2005.
11. Gislason T., Almqvist M. Somatic diseases and sleep complaints // *Acta Med Scand*. 1987. V. 222.
12. Akerstedt T., Nilsson P. M. Sleep as restitution: an introduction // *Journal of Internal Medicine*. 2003, vol. 254, № 1, pp. 6–12.
13. Вейн А. М., Елигулашвили Т. С., Полуэтов М. Г. Синдром апноэ во сне. М. Эйдос Медиа. 2002, 312 с.
14. Othman I. B., Spokes J. W., Dolly J. O. Preparation of neurotoxic 3 H-beta-bungarotoxin: demonstration of saturable binding to brain synapses and its inhibition by toxin I // *Eur J Biochem*. 1982, Nov; 128 (1): 267–276.
15. Issa F. G., Sullivan C. E. Alcohol, snoring and sleep apnea // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982, Apr; 45 (4): 353–359.
16. Remmers J. E., Sterling J. A., Thorarinsson B., Kuna S. T. Nasal airway positive pressure in patients with occlusive sleep apnea. Methods and feasibility // *Am Rev Respir Dis*. 1984, Dec; 130 (6): 1152–1155.
17. Robinson D., Omar S. J., Quach M., Yesavage J. A., Tinklenberg J. Oral temperature changes and cognitive decline in Alzheimer patients: a possible association // *J Am Geriatr Soc*. 1994, Nov; 42 (11): 1218–1219.
18. Sivasothy P., Brown L., Smith I. E., Shneerson J. M. Effect of manually assisted cough and mechanical insufflation on cough flow of normal subjects, patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and patients with respiratory muscle weakness // *Thorax*. 2001, Jun; 56 (6): 438–444.
19. Шмидт Е. В., Лунев Д. К., Вережагин Н. В. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга. М.: Библиотека практического врача, 1976.
20. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. «Mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J Psychiatr Res*. 1975, Nov; 12 (3): 189–198.

ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СУТОЧНОГО РИТМА СОН ◀▶ БОДРСТВОВАНИЕ



МЕЛАКСЕН®
мелатонин

Одна таблетка в день обеспечит:

- ▶ **ПОЛНОЦЕННЫЙ СОН**
- ▶ **ВЫСОКУЮ ДНЕВНУЮ АКТИВНОСТЬ**

Реклама

Эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов в сочетании с витаминами группы В при миофасциальном болевом синдроме лица у больных с сопутствующей соматической патологией

М. Н. Шаров*, доктор медицинских наук, профессор

М. Ю. Максимова*, доктор медицинских наук, профессор

О. Н. Фищенко*, кандидат медицинских наук

В. А. Куприянова*

Е. А. Шестель**, кандидат медицинских наук

*ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России, Москва

**Центр диагностики и лечения головной боли ОКДЦ, Ростов-на-Дону

Ключевые слова: лицевые боли, миофасциальный болевой синдром лица, неврология, прозопалгии, вегетативный компонент, мышечный спазм, миогеллоидные узелки, асимметричная адентия, вредные поведенческие привычки, витамины группы В, обезболивающие препараты.

В такой важной медико-социальной проблеме, как болевые синдромы различной локализации, проблеме лицевых болей (прозопалгий) отводится отдельное, достаточно значимое место. Нейростоматологи пытаются определить оптимальные лечебно-диагностические и реабилитационные схемы терапии больных с хроническими лицевыми болями мышечного генеза. При этом необходимо подобрать наиболее удачную комбинацию медикаментозных и немедикаментозных средств местных и системных лечебных факторов с целью достижения максимального клинического эффекта с последующей ремиссией с учетом «специфики» того или иного больного [6]. Лицевые боли в структуре всех болевых синдромов занимают особую нишу. Многообразие факторов, вызывающих лицевые боли, и многовариантность их клинического проявления послужили основанием для создания многочисленных классификаций прозопалгий [1]. Они многообразны, порой имеют вегетативный компонент (нечеткость локализации, жгучий оттенок), который может сопутствовать соматической боли или является ведущим в клинической картине заболевания. Часто пациент в период эскалации болевого синдрома орофациальной области не может найти адекватного препарата с учетом соматической патологии и вынужден, порой длительное время, самостоятельно принимать любой обезболивающий препарат, находящийся в домашней аптечке. Главная проблема не только пациентов, но и врачей в лечении больных, страдающих хроническими и рецидивирующими головными болями и болевыми синдромами другой локализации, заключается в выборе эффективного лекарственного средства, имеющего минимальные осложнения при однократном и повторном применении [13, 14]. Трудности адекватной диагностики, терапии и профилактики миофасциального болевого синдрома лица (МФБСЛ) обуславливают не только

клиническую, организационно-медицинскую, но и социально-экономическую значимость данной проблемы [3, 12].

Миофасциальный болевой синдром лица

В настоящее время повышение мышечного тонуса рассматривается как комбинированное поражение пирамидных и экстрапирамидных структур центральной нервной системы (ЦНС), в частности кортикорегикулярного и вестибулоспинального трактов. При этом среди волокон, контролирующей активность системы «гамма-нейрон—мышечное веретено», в большей степени обычно страдают ингибирующие волокна, тогда как активизирующие сохраняют свое влияние на мышечные веретена. Следствием этого является спастичность мышц, в том числе стойкий гипертонус мышц, участвующих в акте жевания.

Наиболее значимым компонентом мышечного спазма является боль. Болевая импульсация активирует альфа- и гамма-мотонейроны передних рогов, что усиливает спастическое сокращение мышцы, иннервируемой данным сегментом спинного мозга. В то же время мышечный спазм, возникающий при сенсомоторном рефлексе, усиливает стимуляцию ноцицепторов мышцы. Так, по механизму отрицательной обратной связи формируется замкнутый порочный круг: спазм—боль—спазм—боль [2, 11].

В итоге формирующийся порочный круг включает в себя мышечный спазм, боль, локальную ишемию, дегенеративные изменения, которые самоподдерживают друг друга, усиливая первопричину патологических изменений [7, 8].

Механизм развития МФБСЛ происходит как осложнение длительного напряжения жевательных мышц без их последующей релаксации. Вначале в мышце возникает остаточное напряжение, затем в межклеточном пространстве формируются локальные мышечные уплотнения, когда межклеточная жидкость трансформируется в миогеллоидные уплотнения. Такие миогеллоидные узелки (мышечные триггерные точки) и служат источником патологической импульсации в выше-лежащие отделы ЦНС. Наиболее часто мышечные триггерные

точки образуются в крыловидных мышцах, ввиду их анатомо-функциональных особенностей. В покое измененные (укороченные, спазмированные) мышцы имеют произвольную активность моторных единиц, направленную на защиту мышц от чрезмерной перегрузки и растяжения.

Выявлено, что такие скелетно-мышечные прозопагии у лиц среднего возраста с асимметричной адентией могут быть связаны с вредными поведенческими привычками:

- сжимание челюстей в стрессовых ситуациях;
- подпирание подбородка рукой;
- выдвигание нижней челюсти в сторону или вперед.

Рентгенологические изменения при этом могут отсутствовать.

Часто указанные нарушения обусловлены в значительной степени психологическими причинами, депрессией, ипохондрией, неврозами, ввиду чего такие болевые синдромы правильнее было бы обозначить как психопатологические. Следует учитывать, что чем больше компонентов этого порочного круга становятся мишенями при лечении, тем выше вероятность его успеха. Поэтому современными требованиями к миорелаксирующей терапии являются: мощность миорелаксирующего действия, его селективность, наличие противосудорожного и антиклонического эффектов, мощность анальгетического действия, а также безопасность и наличие широкого терапевтического диапазона доз препарата.

Характерными объективными признаками МФБСЛ являются отклонения нижней челюсти в сторону, S-образные движения или чрезмерное смещение ее вперед при открывании рта, с чего нередко начинается болевой синдром. Иногда отмечается повторная смена дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) периодом болезненного сокращения жевательных мышц. Затем боль прекращается и вновь появляются признаки МФБСЛ, которые могут сохраняться длительное время. В этих случаях часто больные обращаются к врачу с жалобами только на щелканье в ВНЧС. Нередко появлению мышечной боли предшествует шум в суставе. Иногда отмечается периодическая смена шума и боли. МФБСЛ может сопровождаться различными вегетативными реакциями: потливостью, спазмом сосудов, насморком, слезо- и слюнотечением, проприоцептивными расстройствами в виде шума в ушах, головокружения и др. В клинической картине МФБСЛ выделяют два периода — период дисфункции и период болезненного спазма жевательной мускулатуры. При этом начало того или иного периода зависит от различных факторов, действующих на жевательную мускулатуру, из которых основными являются психоэмоциональные нарушения, которые приводят к рефлекторному спазму жевательных мышц.

При бимануальном исследовании в жевательной мускулатуре пациентов с МФБСЛ обнаруживаются болезненные уплотнения, в толще которых имеются участки гиперчувствительности — мышечные триггерные точки. Растяжение или сдавливание участка жевательной мышцы, с расположенной в ней триггерной зоной, приводит к боли, распространяющейся на соседние области лица, головы, шеи, обозначаемые как «болевой паттерн мышцы». При этом болевой паттерн соответствует не конкретной зоне иннервации, а лишь определенной части склеротома. В спазмированных мышцах возникают «триггерные» мышечные зоны, из которых боль иррадирует в соседние области лица и шеи.

Характерными диагностическими признаками МФБСЛ в настоящее время считаются боли в жевательных мышцах, которые усиливаются при движениях нижней челюсти, ограничении подвижности нижней челюсти (вместо нормального открывания рта до 46–56 мм рот открывается только в пределах 15–25 мм между резцами), щелканье и крепитация в суставе, S-образное отклонение нижней челюсти в сторону

или вперед при открывании рта, боль при пальпации мышц, поднимающих нижнюю челюсть.

Критерии диагностики МФБСЛ

Большие критерии (не менее пяти, т. е. всех):

- 1) жалобы на региональную боль;
- 2) пальпируемый «тугой» тяж в мышце;
- 3) участок повышенной чувствительности в области «тугого» тяжа;
- 4) характерный паттерн отраженной боли или чувствительных расстройств;
- 5) ограничение объема движений в ВНЧС.

Малые критерии (не менее одного из трех):

- 1) воспроизводимость боли или чувствительных нарушений при пальпации миофасциальной триггерной точки;
- 2) локальное сокращение заинтересованной мышцы при пальпации миофасциальной триггерной точки или ее инъекции;
- 3) уменьшение боли при растяжении мышцы или лечебной блокаде.

Исходя из этого поиск эффективного и безопасного для пациента метода лечения МФБСЛ является актуальной проблемой [5].

Роль нестероидных противовоспалительных препаратов и витаминов группы В в терапии хронических болевых синдромов лица скелетно-мышечного генеза

Эффективное лечение МФБСЛ является непростой задачей, стоящей перед врачом, и требует изыскания новых терапевтических возможностей. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются препаратами «первого ряда» для лечения воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата и занимают важное место в терапии болевых синдромов лица. Эти препараты принимает каждый пятый с патологическими состояниями, ассоциирующимися в первую очередь с болями, воспалением и лихорадкой. Однако, несмотря на несомненную клиническую эффективность, противовоспалительные средства относятся к группе лекарств, для которой характерны так называемые фармакологические ножницы, т. е. помимо терапевтического действия они обладают серьезными побочными эффектами. Даже кратковременный прием этих препаратов в небольших дозах в ряде случаев может привести к развитию побочных эффектов, которые встречаются примерно в 25% случаев, а у 5% больных могут представлять серьезную угрозу для жизни. Особенно высок риск побочных эффектов у лиц пожилого возраста, которые составляют более 60% потребителей НПВП. Необходимо также отметить, что при многих заболеваниях существует необходимость длительного приема НПВП [9, 10].

В последние годы арсенал НПВП значительно увеличился, появились новые перспективные лекарства, имеющие широкий фармакологический профиль и удачно сочетающие эффективность и безопасность. Многие НПВП выпускаются в различных лекарственных формах: таблетках (включая ретардные), суппозиториях, суспензиях, каплях, растворах для инъекционного введения, кремах, мазях и гелях, в комбинациях с препаратами других групп. Это существенно расширяет терапевтические возможности врача, позволяет подобрать адекватное лечение с оптимальным соотношением пользы и риска и максимально его индивидуализировать [4].

При планировании фармакотерапии необходимо представлять, что:

1. Противовоспалительное действие НПВП прямо пропорционально зависит от их сродства к циклооксигеназе (ЦОГ) и кислотности раствора выбранного препарата, обеспечивающей концентрацию в зоне воспаления. Анальгетическое

и жаропонижающее действие развивается тем быстрее, чем более нейтральный pH имеет раствор НПВП. Такие препараты быстрее проникают в ЦНС и угнетают центры болевой чувствительности и терморегуляции.

2. Чем короче период полувыведения, тем меньше выражена энтерогепатическая циркуляция и меньше риск кумуляции и нежелательного лекарственного взаимодействия и тем безопаснее НПВП.

Схематично эти положения можно представить следующим образом:

По убыванию противовоспалительного действия НПВП можно расположить: индометацин > диклофенак > пироксикам > кетопрофен > ибупрофен > кеторолак > лорноксикам > ацетилсалициловая кислота

По убыванию анальгетической активности НПВП можно расположить: лорноксикам > кеторолак > диклофенак > индометацин > ибупрофен > ацетилсалициловая кислота > кетопрофен

По риску кумуляции и нежелательному лекарственному взаимодействию НПВП можно расположить: пироксикам > мелоксикам > кеторолак > ибупрофен > диклофенак > лорноксикам

Гарантией проведения индивидуальной эффективной и безопасной фармакотерапии НПВС являются знание выраженности побочных эффектов каждого препарата из этой группы и обоснование тактики врача для предупреждения этих побочных действий.

Интерес к широкому применению комбинации витаминов группы В при болях пришел из практики. С 1950 г. во многих странах их стали рассматривать как анальгетики. Хорошо известно, что витамины группы В являются нейротропными и существенным образом влияют на процессы в нервной системе (на обмен веществ, метаболизм медиаторов, передачу возбуждения). В отечественной практике витамины группы В применяются очень широко. Клинический опыт показывает, что парентеральное использование комбинации тиамин, пиридоксин и цианокобаламина хорошо купирует боль, нормализует рефлекторные реакции, устраняет нарушения чувствительности. Поэтому при болевых синдромах, в том числе и лица, врачи нередко прибегают к использованию витаминов этой группы как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Существует достаточное количество работ, отмечающих клиническое улучшение при применении витаминов группы В у пациентов с болями различной локализации. Однако остается достаточно много вопросов, касающихся применения комбинации витаминов группы В в лечении болевых синдромов лица. Например, каков их механизм обезболивающего эффекта? Как быстро он наступает? Возможно ли сочетать их с НПВП? Является ли такое комбинированное лечение более эффективным, чем монотерапия?

Одним из наиболее перспективных обезболивающих препаратов является лорноксикам (Ксефокам). Это препарат, который широко используется в европейских странах с 90-х годов прошлого века. Разнообразие форм введения препарата (таблетки, парентеральная форма, таблетки рапид) делает его универсальным обезболивающим и противовоспалительным препаратом на разных этапах оказания качественной медицинской помощи. Лорноксикам почти полностью абсорбируется после внутримышечного и перорального применения. Подобно другим НПВП, обезболивающая и противовоспалительная активность лорноксикама связана с его спо-

собностью подавлять синтез простагландинов посредством ингибирования активности ЦОГ.

Однако, в отличие от других НПВП, лорноксикам не ингибирует активность 5-липоксигеназы и, таким образом, не подавляет синтез лейкотриенов, шунтируя метаболизм арахидоновой кислоты на 5-липоксигеназный путь, поэтому риск побочных эффектов при приеме лорноксикама минимальный. Этот факт является весьма важным в связи с тем, что арахидоновая кислота и ее липоксигеназные метаболиты могут действовать как ретроградные медиаторы, стимулирующие переработку болевых импульсов в спинном мозге.

Лорноксикам в 20–100 раз сильнее, чем эталонные НПВП (диклофенак, пироксикам и др.), подавляет образование простагландина D₂, опосредуемое ЦОГ.

В серии исследований *in vitro*, оценивавших ингибиторные воздействия нескольких НПВП, принадлежащих к различным классам химических соединений, на ЦОГ-1 и ЦОГ-2, было показано, что лорноксикам является наиболее мощным ингибитором обоих изоферментов. В дополнение к этому лорноксикам существенно ингибирует интерлейкин-6 (ИЛ-6) и синтез оксида азота, которые, как известно, способствуют воспалению.

Лорноксикам равномерно подавляет оба изофермента, и соотношение его ингибиторных активностей в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (мера избирательности) занимает среднее положение по сравнению с аналогичным показателем у других НПВП.

Лорноксикам обладает высокой степенью биодоступности (97–100%) и специфическими физико-химическими свойствами, поэтому является сильнодействующим НПВП с коротким периодом полувыведения (примерно 4 часа).

Целью настоящей работы (рандомизированного открытого сравнительного исследования) является сравнительная оценка эффективности комбинации препаратов Ксефокам и Нейробион у больных с МФБСЛ в условиях неврологического стационара.

Материал и методы исследования: 30 пациентов, страдающих миофасциальным болевым синдромом лица.

Критерием включения были:

- МФБСЛ с интенсивностью не менее 6 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в сочетании с соматической патологией (артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит, эрозивный гастрит, хронический панкреатит);
 - отрицательный тест на беременность у женщин детородного возраста;
 - возраст от 18 лет и старше.
- Критериями исключения были:
- неадекватное поведение пациента;
 - непереносимость НПВП;
 - язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки с наличием симптомов диспепсии;
 - наличие у больных вторичной или злокачественной АГ (артериальная гипертензия 3-й степени);
 - тяжелые нарушения ритма сердца, требующие дополнительной антиаритмической терапии;
 - тяжелые бронхообструктивные заболевания;
 - декомпенсированный сахарный диабет;
 - индивидуальная непереносимость исследуемых препаратов.

Все больные были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 10 пациентов, получавшие в сроки до 10 дней по 3,0 мл внутримышечно Нейробиона, во вторую группу 10 больных, принимавших в сроки до 10 дней по 8 мг внутримышечно 2 раза в сутки Ксефокам, в третью группу вошли 10 больных, получавших внутримышечно комбинацию из исследуемых препаратов. Лечение проводилось в условиях неврологического стационара. Максимальный срок назначения препаратов — 10 дней. Средний

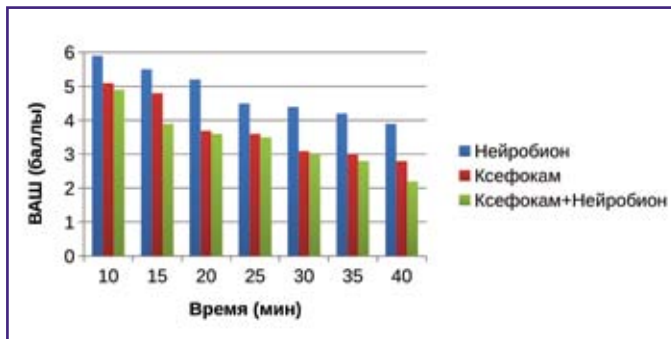


Рис. Динамика интенсивности болевого синдрома по ВАШ

Обезболивающий эффект препаратов по шкале субъективных ощущений

Таблица

Параметры	1-я группа (n = 10)	2-я группа (n = 10)	3-я группа (n = 10)
Боли полностью регрессировали	10%	30%	85%
Боли уменьшились в значительной степени	10%	40%	15%
Боли уменьшились незначительно	65%	20%	0%
Боли сохранились	15%	10%	0%
Боли усилились	0%	0%	0%

возраст в 1-й группе был 41,5 лет, во 2 группе — 38,7 года, в 3 группе 42,5 лет. В первой группе было 30% мужчин и 70% женщин, во второй и третьей группах 40% мужчин и 60% женщин соответственно. Использовался клинико-неврологический анализ, визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ), где средняя интенсивность боли составляла 5,86 балла, а также оценка эффективности терапии больным лично, анализ побочных явлений терапии.

Оценка интенсивности боли проводилась через каждый час, а также через 2, 3, 4, 5 и 6 часов после приема первой дозы препарата. Также регистрировалась интенсивность болевого синдрома по ВАШ, степень ее уменьшения по 10-балльной шкале.

Результаты

Достоверное снижение интенсивности боли в первой группе отмечалось уже к 25-й минуте (ВАШ $4,50 \pm 1,94$ балла) после приема первой дозы препарата, во второй группе — к 20-й минуте (ВАШ $3,70 \pm 1,96$ балла), в третьей группе к 15-й минуте (ВАШ $3,90 \pm 1,90$ балла). Динамика болевого синдрома отражена на рисунке.

Больным также предлагалось оценить обезболивающий эффект препаратов по шкале субъективных впечатлений (таблица).

Облегчение боли пациенты основной группы ощущали в среднем через 33,8 мин после приема препарата. Среди всех участников исследования у 3 (10%) пациентов второй и 3 (10%) третьей группы были отмечены нежелательные побочные действия, которые проявлялись болью в эпигастральной области (1 пациент), изжогой (1 пациент), ощущением горечи во рту (1 пациент). В третьей группе в 2 случаях отмечена боль в эпигастральной области и в 1 случае — изжога. Все нежелательные явления разрешились выздоровлением пациентов в большинстве случаев на момент завершения ими программы исследования. Анализ вышеизложенных побочных реакций показал, что до госпитализации больные принимали НПВП по назначению невролога поликлиники, рекомендации фармацевта, опирались на соб-

ственный опыт. Применения лекарственных средств для лечения нежелательных явлений не потребовалось.

Обсуждение

Полученные в нашей работе результаты подтвердили эффективность и безопасность применения комбинации Ксефокама и Нейробиона в лечении МФБСЛ. Достоверное анальгетическое действие Ксефокама отмечается после первого его применения (в течение первых 20 мин). Стойкий противоболевой эффект с минимумом побочных действий при применении Ксефокама достигался уже на третьи сутки. В ходе исследования были выявлены побочные действия препаратов, характерные для приема НПВП, не требующие медикаментозной коррекции. В целом данный факт не отразился на профиле безопасности препаратов. С учетом новых экспериментальных данных, о которых сказано выше, можно ожидать, что в перспективе одно из достойных мест среди терапии болевых синдромов займет комбинация НПВП с высоким профилем безопасности и витаминов группы В. Показано более быстрое и выраженное снижение болевого синдрома в мышцах лица при добавлении в схему лечения комплексного препарата витаминов группы В Нейробион в первые дни терапии, что особенно важно в период экзacerbации прозопалгии. Вполне возможно, что упор на такое сочетание препаратов как «анальгетик + витамины группы В» может сократить сроки пребывания больных в стационаре. Вышеуказанная комбинация может быть рекомендована при высокой интенсивности прозопалгии скелетно-мышечного генеза и в амбулаторных условиях наряду с другими безрецептурными НПВП. ■

Литература

1. Карлов В. А. Неврология лица. М., 1991.
2. Кукушкин М. А., Хитров Н. К. Общая патология боли (Рук-во для врачей). М.: Медицина, 2004. 140 с.
3. Машифорова М. Л., Кохен М. Л. с соавт. Боль и анальгезия: Справочник практикующего врача. М.: Литтера, 2004. 488 с.
4. Насонов Е. Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М.: «Анко», 2000.
5. Рачин А. П., Якунин К. А., Демешко А. В. Миофасциальный болевой синдром. ГЭОТАР-Медиа, 2009. 120 с.
6. Степанченко А. В., Шаров М. Н., Фищенко О. Н., Болонкина Г. Д. Миофасциальный болевой синдром // Лечащий Врач. 2008, № 5, с. 30–32.
7. Шаров М. Н., Фищенко О. Н., Синев Н. А., Савушкин А. Н., Степанченко О. А. Хронические болевые синдромы орофациальной области: болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава. Стандарты оказания медицинской помощи. Сборник трудов VI Всероссийской научно-практической конференции «Образование, наука и практика в стоматологии». Москва, 2009 г. С. 125–126.
8. Шаров М. Н., Фищенко О. Н., Савушкин А. Н. Нейрореабилитационные мероприятия у больных с хроническими болевыми синдромами краниофациальной области // Лечащий Врач. 2010, № 5, с. 20–23.
9. Шаров М. Н., Степанченко О. А., Фищенко О. Н., Шетель Е. А. Особенности патогенетических механизмов болевого феномена и возможности применения НПВС при хронических цервикокраниалгиях. Материалы научно-практической конференции «Современные проблемы практической неврологии». Брянск, 2012. С. 64–67.
10. Herrmann W. M., Hiersemenzel R., Aigner M., Lobisch M., Riethmuller-Winzen H., Michel I. Long-term tolerance of flupirtine. Open multicenter study over one year // Fortschr Med. 1993, May 30; 111 (15): 266–270.
11. McMahon G., Arndt W., Newton J., Montgomery P. Clinical experience of flupirtine in the US // Postgrad. Med. J. 1987; 63: 81–85.
12. Mäntyselkä P., Kumpusalo E., Ahonen R. et al. Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care // Ibid. Vol. 89. P. 175–180.
13. Coward D. M. Pharmacology and mechanisms of action of tizanidine (Sirdalud)./In: Spasticity: The current status of research and treatment. Ed. by M. Emre, R. Benecke. Carnforth etc.: The Parthenon Publishing Group, 1989. P. 131–140.
14. Berry H., Hutchinson D. R. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: Results of a double-blind multicentre study in general practice // J. Intern. Med. Res. 1988. Vol. 16. P. 83–91.

Применение анальгетиков и высоких доз витаминов группы В для лечения болей в спине

М. В. Пчелинцев, кандидат медицинских наук, доцент

ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздравсоцразвития России,
Санкт-Петербург

Ключевые слова: боль в спине, дорсалгия, позвоночник, компрессионная радикулопатия, анальгетики, трансдермальная терапевтическая система, витамины группы В, компенсаторная гипермобильность, спазмированная мышца, перцепция.

В России и во многих странах мира боль в спине представляет весьма актуальную проблему. Затраты на лечение болей в спине в три раза превышают затраты на лечение онкологических больных [18]. Около трети населения (28,4%) в возрасте 20–69 лет страдает периодическими болями в спине и 84% переживает относительно длительный эпизод боли в спине хотя бы раз в течение жизни [1, 9]. Избыточный вес, сидячий образ жизни, курение, тяжелая физическая работа, аномалии развития скелета, длительное пребывание в нефизиологической позе, неудачные, резкие повороты, длительная вибрация всего тела могут быть причиной возникновения болей в спине. Обычно интенсивная боль проходит в течение 1–2 недель, но незначительные боли у 66–75% пациентов сохраняются приблизительно еще в течение месяца [21]. Важно помнить, что боль в спине может быть симптомом начала тяжелого заболевания, в том числе с неблагоприятным прогнозом для жизни. Среди пациентов, испытывающих боль в спине, в 4–5% случаев диагностируется клинически значимая грыжа межпозвонкового диска или спинальный стеноз, у 1% пациентов выявляют заболевания висцеральных органов (почки, органы малого таза), реже находят онкологические и инфекционные заболевания. У большинства пациентов причины боли в спине связаны с морфологическими и функциональными изменениями в опорно-двигательном аппарате. Патологические морфологические изменения происходят в межпозвонковых дисках, межпозвонковых фасеточных суставах, телах позвонков. Это приводит к раздражению болевых рецепторов синовиальных оболочек

межпозвонковых суставов и возникновению боли. При этом изменения позвоночника, выявляемые с помощью рентгенограмм, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии, слабо коррелируют с наличием и интенсивностью боли. Также нет четкой корреляции между наличием боли в спине и грыжей диска [12]. В происхождении боли, наряду с морфологическими изменениями, важную роль играет функциональное обратимое блокирование межпозвонковых суставов. Оно может предшествовать развитию спондилоартроза и патологии диска, а может возникать в уже пораженных суставах. Причинами блокирования являются статические или динамические нагрузки, нефизиологические позы, микротравмы. Блокирование в одном участке позвоночника вызывает функциональные изменения в других областях в виде формирования компенсаторной гипермобильности. На появление болевой импульсации мышцы практически всегда реагируют тонической рефлекторной реакцией. Напряжение мышц следует за любой болью и необходимо для иммобилизации пораженного участка тела, создания мышечного корсета. Однако при длительном напряжении сама спазмированная «корсетная» мышца становится источником боли. Мышцы могут страдать и первично. Избыточное напряжение ряда мышечных групп, обусловленное различными причинами, приводит к дисфункции миофасциальных тканей с формированием болевого синдрома. Таким образом, источники боли в спине многообразны. Ими могут быть: капсулы суставов, связки и фасции, мышцы, позвонки, межпозвонковый диск. Болевые рецепторы, с которых начинается формирование болевого импульса в вышеперечисленных структурах, называются ноцицепторами. От них импульс поступает в центральные структуры нервной системы (спин-

ной мозг и головной мозг). В головном мозге происходит процесс перцепции — пришедший импульс трансформируется в понятие «боль». Боль, которая формируется по такому патофизиологическому механизму, называется ноцицептивной болью.

Более редкой причиной боли в спине является компрессия или ишемия корешка, нерва, спинального ганглия (компрессионная радикулопатия). Это патологическое состояние приводит к более тяжелому и длительному (часто хроническому) болевому синдрому. При повреждении нервной ткани в ней изменяется количество и функционирование ионных каналов. Такая боль часто сопровождается целым рядом других симптомов — парестезией, аллодинией и т.п. Боль, возникающая вследствие подобных патофизиологических процессов, называется нейропатической. У пациентов, страдающих депрессией, боли в спине могут иметь чисто психогенную природу, когда психические факторы играют основную роль в возникновении, тяжести, усилении и сохранении боли, а собственно боль — продукт измененного восприятия больным окружающего мира.

Абсолютно доказанной является полезность как можно скорейшего обезболивания пациента. Чем раньше начато лечение и быстрее достигнут значимый анальгетический эффект, тем меньше вероятность хронизации боли и лучше общий прогноз. Для лечения боли в спине наиболее часто применяют: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); опиоиды; миорелаксанты; антиконвульсанты; антидепрессанты; местные анестетики, препараты витаминов группы В. НПВП, опиоиды, миорелаксанты наиболее эффективны при ноцицептивной боли, а антиконвульсанты, антидепрессанты, местные анестетики, препараты витаминов группы В — при нейропатической

боли. Общеизвестным при ноцицептивных болях в спине является обезболивание с помощью НПВП. Препараты этой группы способны влиять на болевую импульсацию на всех уровнях афферентной передачи от периферических ноцицепторов до таламических центров мозга. Основной механизм действия НПВП заключается в нарушении продукции простагландинов благодаря ингибированию ключевого фермента их синтеза — циклооксигеназы (ЦОГ). В конце XX века были открыты различные изоформы ЦОГ, что дало толчок к пониманию механизмов развития лечебного и побочного эффектов НПВП. Стало известно, что в патологических условиях активация ЦОГ второго типа (ЦОГ-2) определяет продукцию провоспалительных и проаллогенных простагландинов. Синтезированные при участии ЦОГ-2 в очаге повреждения тканей простагландины повышают чувствительность ноцицепторов к различным стимулам, переводя ноцицепторы в состояние, когда они легко возбуждаются при различном воздействии. НПВП, блокируя образование простагландинов в очаге повреждения тканей, прекращают или ослабляют болевую импульсацию из него. Предполагается, что ЦОГ-2 нервной системы также принимает участие в проведении болевого стимула. Например, наблюдается экспрессия ЦОГ-2 в спинном мозге после развития периферической гипералгезии [22]. НПВП оказывают эффект и на супраспинальном уровне. Они влияют на таламические центры болевой чувствительности, блокируя синтез простагландинов в таламусе. ЦОГ-1 в большей степени отвечает за выработку нормального «физиологического» пула простагландинов, которые осуществляют гастропротективную и ряд других важных физиологических функций в организме. Понимание различной роли изоформ ЦОГ в воспалении и генезе побочных эффектов препаратов группы НПВП привело к созданию и внедрению в клиническую практику, наряду с «классическими», относительно селективных и высокоселективных ЦОГ-2 ингибиторов. Эти препараты имеют меньшую гастроэнтерологическую токсичность. В то же время появились данные о кардиоваскулярных рисках использования высокоселективных ЦОГ-2 ингибиторов. Знаковыми стали результаты клинического исследования VIGOR, в котором проводилось сопоставление эффективности и безопасности напроксена и рофе-

коксиба в симптоматической терапии ревматоидного артрита. Оказалось, что при более низкой частоте желудочно-кишечных побочных эффектов у пациентов, получавших рофекоксиб, частота инфаркта миокарда в этой группе составила 0,4% в сравнении с 0,1% у пациентов группы напроксена [6]. Данные о существенном увеличении риска кардиоваскулярных катастроф при использовании рофекоксиба были получены и при исследовании APPROVe [7]. В этой связи достаточно интересным и актуальным является применение при болях в спине и другой патологии, сопровождающейся острой и хронической болью, препарата лорноксикам (Ксефокам). Этот НПВП, производное оксикамов, обладает достаточно сбалансированным эффектом в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Лорноксикам (Ксефокам) является одним из наиболее мощных анальгетиков в группе НПВП. По данным клинических исследований, лорноксикам (Ксефокам) по силе воспалительного и обезболивающего действия превосходит кеторолак, кетопрофен, трамадол [2, 23]. Последний препарат относится к классу слабых опиоидов. При сравнительной оценке трамадола (100 мг 3 раза/сут) и лорноксикама (8 мг 2 раза/сут) при терапии радикулярных и постоперационных болевых синдромов эффективность трамадола была оценена как «средняя» у 27%, лорноксикама — у 15%. В то же время «очень хорошее обезболивание» достигнуто у 31% пациентов, получавших трамадол, и у 52%, получавших лорноксикам. Все пациенты отмечали хорошую переносимость без развития сонливости и других побочных явлений [2]. Аналогичные результаты получены при лечении дорсалгий короткими курсами диклофенака, мелоксикама, нимесулида и Ксефокама [14]. При острых болях, обусловленных люмбагиями, анальгетический эффект лорноксикама в первые 3–8 ч значительно превосходил таковой у диклофенака, через день и на 4-й день эффект этих препаратов был сопоставим, но несколько выше у лорноксикама (Ксефокама). В итоге эффект оценен как очень хороший и хороший у 93% больных [10]. Проведены исследовательские работы, которые продемонстрировали высокую эффективность Ксефокама у больных с дорсалгией различного генеза [3]. Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие лорноксикама (Ксефокама) определяется его фармакокинетическими и фармакодинамическими свойства-

ми. Он ингибирует ЦОГ-2, тормозит образование интерлейкина-6 и синтеза индуцибельной синтазы оксида азота. Кроме того, препарат стимулирует опиоидергические системы, усиливая выработку эндогенного динарфина и эндорфина. Это способствует физиологической активации антиноцицептивной системы организма. Эффективность лорноксикама (Ксефокама) при острой боли потенцируется лекарственными формами препарата. При острой боли для парентерального введения препарат применяется в форме лиофилизата, из которого готовится раствор для внутривенного и внутримышечного введения. Возможность внутривенного введения выгодно отличает лорноксикам (Ксефокам) от других НПВП, так как многие из них или вообще не имеют формы для парентерального введения, или могут вводиться только внутримышечно из-за слишком кислых значений pH раствора. Это, в частности, относится к парентеральной форме диклофенака натрия. Очень интересной и эффективной для лечения острой боли является энтеральная форма лорноксикама (Ксефокама) с быстрым всасыванием из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Ксефокам рапид). В быстро высвобождаемой форме Ксефокама рапид действующее вещество лорноксикам заключено в гранулы, содержащие бикарбонат натрия, которые создают слабощелочное микроокружение в желудке. Это способствует скорейшему растворению гранул и быстрому всасыванию препарата из желудка и начальных отделов тонкой кишки. После распада гранул быстрота всасывания препарата из ЖКТ такова, что фармакокинетические параметры таблеток Ксефокам рапид аналогичны парентеральной форме препарата (табл. 1).

Лорноксикам (Ксефокам) отличается от других оксикамов коротким периодом полувыведения, что снижает риски кумуляции и повышает безопасность его применения. Длительность применения и способ введения НПВП зависят от интенсивности болевого синдрома. При интенсивной боли, существенно ограничивающей передвижение пациента, применяются инъекционные пути введения НПВП в течение 3–7 дней, с переходом в дальнейшем на энтеральные формы. По этой схеме лорноксикам (Ксефокам) применяется в суточной дозе 8–16 мг в 2–3 приема (парентерально — лиофилизат; энтерально — таблетки). Максимальная суточная доза составляет 16 мг. Средние сроки лечения

составляют 3–4 недели и могут увеличиваться при радикулопатии. При нейропатической боли и смешанной боли, то есть при сочетании ноцицептивной и нейропатической боли большое значение имеют препараты, воздействующие на патофизиологические процессы в нервной ткани. Не подлежит сомнению высокий уровень эффективности антиконвульсантов (карбамазепин, габапентин, прегабалин), амитриптилина, местных анестетиков (лидокаин). В то же время имеются данные о потенцировании эффекта этих групп препаратов и НПВП витаминами группы В и их комбинациями в высоких дозах. Общеизвестно позитивное влияние витаминов В₁ (тиамина), В₆ (пиридоксина) и В₁₂ (цианокобаламина) на нервную ткань. Назначение препаратов витаминов группы В больным с дорсопатией направлено на сохранность и стимуляцию репарации миелиновой оболочки нервного корешка. Каждый из этих витаминов стимулирует процессы, улучшающие функцию нервной системы и уменьшающие проявления ноцицептивной и нейропатической боли. Тиамин играет важнейшую роль в метаболизме глюкозы, улучшая энергоснабжение нейронов. В мембранах нервных клеток он модифицирует активность ионных каналов мембран, снижая повышенную возбудимость нервов. Это способствует торможению прохождения болевой импульсации на уровне задних рогов спинного мозга и таламуса. Пиридоксин является важнейшим компонентом синтеза нейротрансмиттеров — эпинефрина (адреналина), норэпинефрина (норадреналина), допамина и серотонина. Он участвует в стимуляции обмена сфинголипидов в мембранах нервных клеток, активизирует метаболизм аминокислот, стимулируя трофические процессы и регенерацию нервных волокон. Витамин В₁₂ необходим для метаболизма нуклеиновых кислот и жиров при функционировании нейронов, что также способствует процессам регенерации в тканях нервной системы. Ранее традиционно использовался метод попеременного введения растворов препаратов витаминов В₁ (тиамина), В₆ (пиридоксина) и В₁₂ (цианокобаламина) с ежедневным чередованием каждого препарата в течение 2–4 недель. В последние годы стали активно применяться трехкомпонентные комплексы, содержащие В₁ (тиамин), В₆ (пиридоксин) и В₁₂ (цианокобаламин) в высоких дозах в одной таблетке или ампуле, обладающие значительной нейротропностью.

Фармакокинетические параметры лорноксикама (Ксефокама)

Таблица 1

Время достижения максимальной концентрации в плазме	Ксефокам (таблетки)	1–2 часа
	Ксефокам (для инъекций)	40 минут
	Ксефокам рапид	40 минут
Биодоступность		90–100%
	С приемом пищи	≥ 70%
Связывание с протеинами плазмы		99%
Период полувыведения из плазмы		3–4 часа
Выведение	С мочой	33%
	С калом	66%
Метаболизм	Печенью 100%	CYP4502C9

Состав препарата Нейробион

Таблица 2

Компонент	Содержание в ампуле	Содержание в таблетке
Витамин В ₁ (тиамина гидрохлорид, тиамина дисульфид)	100 мг	100 мг
Витамин В ₆ (пиридоксина гидрохлорид)	100 мг	200 мг
Витамин В ₁₂ (цианокобаламин)	1000 мкг	240 мкг

Примером подобной комбинации является препарат Нейробион (табл. 2).

Преимуществом для комплексного подхода лечения болей в спине является наличие двух лекарственных форм препарата. При интенсивном болевом синдроме в спине (острая боль, обострение хронического заболевания) препарат вводят внутримышечно по 3 мл 1 раз в сутки. По мере снижения интенсивности боли введение 3 мл препарата можно осуществлять 2–3 раза в неделю. Нужно отметить, что в состав раствора Нейробиона для внутримышечного введения не входит лидокаин. Это отличает его от ряда аналогичных по составу поливитаминных препаратов и делает возможным его применение у контингента пациентов, введение которым лидокаина противопоказано или нежелательно. Для последующей поддерживающей терапии и профилактики рецидива заболевания используется энтеральное введение препарата по 1 таблетке 3 раза в день. Длительность курса лечения устанавливается врачом в каждом конкретном случае. Суммируя фармакодинамические эффекты комбинации высоких доз витаминов В₁ (тиамина), В₆ (пиридоксина) и В₁₂ (цианокобаламина) в составе Нейробиона, можно отметить, что при его использовании снижается активность ноцицептивных нейронов ЦНС, что определяет антиноцицептивное действие препарата. Происходит значительное улучшение трофических и репаративных процессов в нервной ткани. Потенцирующее действие высо-

ких доз витаминов группы В при интенсивных болях в спине на антиноцицептивный эффект НПВП подтверждено в ряде клинических исследований [8, 15, 16]. Одним из последних исследований, посвященных данной проблеме, стало исследование DOLOR [17]. В исследованиях было констатировано, что комбинация витаминов группы В и НПВП обеспечивала лучшее анальгетическое действие и эффективность лечения по сравнению с монотерапией НПВП у пациентов с интенсивными болями в спине. При этом не было отмечено различий в профиле безопасности между двумя группами исследования. Более того, сокращение длительности лечения при использовании комбинации потенциально снижает риск возникновения побочных реакций. Несомненно, что одной из оптимальных комбинаций подобного рода является сочетание лорноксикама (Ксефокама) и Нейробиона. Подобная комбинация особенно оправдана при смешанной патофизиологической природе боли (сочетании ноцицептивной и нейропатической составляющей). Эта комбинация позволяет усилить обезболивающий эффект Ксефокама, уменьшить сроки и повысить безопасность лечения дорсалгии.

В большинстве стран мира для лечения интенсивных хронических болей в спине как ноцицептивной, так нейропатической природы используются опиоидные анальгетики.

За последнее десятилетие разработаны нормативные документы и рекомендации, разрешающие и регулирующие



КСЕФОКАМ + НЕЙРОБИОН: НАДЕЖНАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ

Ксефокам: рег. уд. П N014845/01 от 16.10.2009, ЛС-000323 от 05.05.2010, П N011189 от 12.09.2011. **Нейробион:** рег. уд. ЛС-001540 от 26.09.11, ЛСР-004589/08 от 17.06.2008.

Сокращенная информация по назначению препарата Ксефокам/Ксефокам Рапид. МНН: лорноксикам. Показания к применению: кратковременное лечение болевого синдрома различного происхождения. Симптоматическая терапия ревматических заболеваний. Противопоказания: аллергия к лорноксикаму или к другим НПВС; нарушения свертывания крови, состояние после операций, сопряженных с риском кровотечения; эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в стадии обострения; выраженное нарушение функции печени; тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность; выраженная тромбоцитопения; желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в мозг; тяжелая сердечная недостаточность и гиповолемия; период беременности и лактации; возраст до 18 лет. Побочные эффекты: боль в животе, диарея, тошнота, рвота, изжога, гастрит, эзофагит, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки ЖКТ и/или кровотечения из ЖКТ; высыпания на коже, экзема; тромбоцитопения, увеличение времени кровотечения, анемия; развитие или усугубление сердечной недостаточности, повышение или снижение АД, сердцебиение, тахикардия; головокружение, головная боль; одышка, бронхоспазм, кашель; дизурия, острая почечная недостаточность; миалгия; конъюнктивит, нарушения зрения; бронхоспазм, крапивница. С осторожностью: язвенное поражение ЖКТ в анамнезе, длительное использование НПВС, сахарный диабет, возраст старше 65 лет. Дозирование: Рекомендуемая доза 8-16 мг/сут., поделенная на 2-3 приема.

Сокращенная информация по назначению препарата Нейробион. МНН или группировочное название: пиридоксин+тиамин+цианокобаламин. Показания к применению: в комплексной терапии заболеваний нервной системы различного происхождения: невралгия тройничного нерва; парез лицевого нерва; болевой синдром, вызванный заболеваниями позвоночника (межреберная невралгия, поясничный синдром, шейный синдром, синдром плече-кисть, корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника); люмбаго, ишиас. Противопоказания: повышенная чувствительность, для раствора – детский возраст. Побочные эффекты: возможны аллергические реакции, которые преимущественно протекают в форме кожных проявлений. В отдельных случаях потливость, тахикардия, экзантема, затрудненное дыхание, анафилактический шок; акне, экзема и крапивница. Особые указания: при длительной терапии рекомендуется регулярно контролировать состояние пациента; раствор не следует вводить в/в. Дозирование: лечение целесообразно начинать с в/м введения 1 ампулы (3 мл) в сут. до снятия острых симптомов. После улучшения симптомов 1 ампл. 2-3 р/нед. в теч. 2-3 нед. Для поддерживающей терапии, для профилактики рецидива или продолжения курса лечения по 1 таб. 3 р/день.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»:
ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия,
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625,
www.xefocam.ru, www.nycomed.ru, www.neurobion.ru

Информация для специалистов здравоохранения.
Дата выпуска рекламы: май 2012.



Nycomed: a Takeda Company

применение опиоидов при нераковой боли [13, 19, 24]. Продemonстрирован хороший эффект препаратов группы у пациентов со спондилоартритом, болью в нижней части спины [11], а также у пациентов со «скелетно-мышечными» болями, головными и лицевыми болями, болями при диабетической нейропатии. Причем речь идет о применении сильных опиоидов (морфин, фентанил). К сожалению, в России даже при очень интенсивной боли в спине неонкологического генеза практически никогда не назначаются сильные опиоиды. При этом не существует никаких юридических препятствий для их назначения этому контингенту больных. В приказе Министерства здравоохранения и социального развития № 110 от 12 февраля 2007 года «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания» разрешено использование сильных опиоидов у больных с выраженным болевым синдромом неопухолевого генеза. Возможность применения сильных опиоидов пациентам с неспецифическими болями в нижней части спины подчеркивается в отечественных рекомендациях по лечению данной патологии [4]. Естественно, что лечение препаратами этой группы требует тщательного отбора пациентов и тесного контакта лечащего врача с ними для своевременного предупреждения побочных эффектов, в том числе обусловленных аддитивными свойствами препаратов группы. Необходимо соблюдение всех правил по выписке препаратов списка II (наркотических средств и психотропных веществ) амбулаторному пациенту. Наиболее интересным для России является опыт применения при неонкологической боли трансдермального фентанила [5, 20]. Обычно для лечения пациентов с болями неонкологического генеза достаточно использования трансдермальных терапевтических систем, высвобождающих небольшие дозы фентанила — 12,5 мкг в час. В такой дозе выпускается трансдермальная терапевтическая система с фентанилом — Фендивия, относящаяся к наиболее современному технологическому типу трансдермальных терапевтических систем. Применение Фендивии, несомненно, должно и может использоваться в случаях тяжелых хронических болей в спине, когда другие методы лечения оказались недостаточно эффективными. При этом трансдермальная терапевтическая система с фентанилом (Фендивия)

может успешно и эффективно сочетаться как с НПВП при лечении ноцицептивной боли, так и с антиконвульсантами (прегабалин, габапентин) и витаминами группы В при лечении нейропатической боли.

Таким образом, правильное назначение лекарственных препаратов с различными механизмами действия и их сочетание, учитывающее патофизиологические механизмы боли, позволяют повысить эффективность терапии, сократить сроки лечения, снизить риск перехода острой боли в хроническую и повысить безопасность терапии. ■

Литература

1. Воробьева О. В. Боли в спине // Русский медицинский журнал. 2003; т. 11, № 10.
2. Румянцев С. А. Современные концепции терапии Ксефокамом радикулярных болевых синдромов // РМЖ. 2003, 25, 1385—1389.
3. Шмырев В. И., Боброва Т. А. Актовегин и ксефокам в комбинированной терапии вертеброгенных болевых синдромов у пожилых // Лечение нервных болезней. 2002, № 1 (6): 37—39.
4. Яхно Н. Н., Насонов Е. Л. Неспецифическая боль в нижней части спины. Диагностика, лечение, предупреждение. М.: ООО «КомплектСервис», 2008.
5. Allan L., Hays H., Jensen N. H., de Waroux B. L., Bolt M., Donald R., Kalso E. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain // BMJ. 2001, May 12; 322 (7295): 1134—1158.
6. Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group // N. Engl. J. Med. 2000; 343: 1520—1528.
7. Bresalier R., Sandler R., Quan H. For the Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial // New Engl J Med. 2005; 352 (11): 1092—1102.
8. Bruggemann G., Koehler C. O., Koch E. M. W. Ergebnisse einer Doppelblindprüfung Diclofenac + Vitamin B₁, B₆, B₁₂ versus Diclofenac bei Patienten mit akuten Beschwerden im Lendenwirbelsäulenbereich // Klin Wochenschr. 1990; 68: 116—120.
9. Cassidy J. D., Carroll L. J., Cote P. The Saskatchewan health and back pain survey. The prevalence of low back pain and related disability in Saskatchewan adults // Spine. 1998; 23 (17): 1860—1866.
10. Herrmann W. A., Geertsen M. S. Efficacy and safety of lornoxicam compared with placebo and diclofenac in acute sciatica/lumbo-sciatica: an analysis from a randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study // Inter J. Clin. Pract. 2010, 11, 1613—1621.
11. Jamison R. N., Raymond S. A., Slawsky E. A. et al. Opioid therapy for chronic noncancer back pain: a randomized prospective study. A randomized — prospective study // Spine. 1998, 23, 2591—2600.
12. Jensen M. C., Brant-Zawadzki M. N., Obuchowski N. et al. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain // N. Engl J Med. 1994; 331: 69—73.
13. Kalso E., Allan L., Dellemijn P. L. I. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain // Eur. J. Pain. 2003. V. 7, p. 381—386.
14. Kovalchuk W., Efimov M. A. Efficacy and tolerability of short courses of NSAID in the treatment of dorsalgia: results of the comparative study. Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova, 2010, 1, 55—58.
15. Kuhlwein A., Meyer H. J., Koehler C. O. Ersparung von Diclofenac durch B-Vitamine: Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindprüfung mit reduzierten Tagesdosierungen von Diclofenac (75 mg Diclofenac versus 75 mg Diclofenac plus B-Vitamine) bei akute Lendenwirbelsäulensyndromen // Klin Wochenschr. 1990; 68: 107—115.
16. Lettko M., Schwiager G., Pudel V. Ergebnisse einer Doppelblindstudie, Neurofenac gegen Diclofenac, zum Nachweis der additiven Wirksamkeit der B-Vitamine. Rheuma, Schmerz & Entzündung. 1986; 8: 22—30.
17. Mibielli M. A. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study // Curr Med Res Opin. 2009; 25 (11): 2589—2599.
18. Neck and back pain: the scientific evidence of causes, diagnosis and treatment. Ed.: Nachemson A., Jonsson E., Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
19. Simpson R. K. Opioids for persistent non-cancer pain: recommendations for clinical practice // Br J Anaesth. 2004, v. 92, p. 326—328.
20. Simpson R. K. Jr., Edmondson E. A., Constant C. F., Collier C. Transdermal fentanyl as treatment for chronic low back pain // Pain Symptom Manage. 1997, Oct; 14 (4): 218—224.
21. Von Korff M., Saunders K. The course of back pain in primary care // Spine. 1996; 21 (24): 2833—2837.
22. Wallace J. L. Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological role and categorization of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) // Am. J. Med. 1999; 107: 11—66.
23. Staunstrup H., Ovesen J., Larsen U. T., Elbaek K., Larsen U., Kroner K. Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain // J Clin Pharmacol. 1999, Aug; 39 (8): 834—841.
24. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines for Responsible Opioid Prescribing in Chronic Non-Cancer Pain Pain Physician. 2012; 15: S1-S66.

Арлет® — первый отечественный амоксциллин/клавуланат в форме таблеток

ОАО «Синтез» (Курган) освоило выпуск нового антибактериального препарата — Арлет®, ставшего первым таблетированным отечественным амоксициллином/клавуланатом.

Арлет® (амоксциллина тригидрат + калия клавуланат) выпускается в форме таблеток, покрытых оболочкой, в дозировках:

- 250 мг + 125 мг № 14;
- 500 мг + 125 мг № 14;
- 875 мг + 125 мг № 14.

Арлет® — антибиотик широкого спектра действия; содержит полусинтетический пенициллин амоксициллин и необратимый ингибитор бета-лактамаз клавулановую кислоту. Клавулановая кислота создает стойкий инактивированный комплекс с этими ферментами, что обеспечивает устойчивость амоксициллина к воздействию бета-лактамаз, продуцируемых микроорганизмами.

Клавулановая кислота, подобная по структуре бета-лактамам антибиотикам, обладает собственной слабой антибактериальной активностью.

Препарат имеет широкий спектр антибактериального действия.

Активен в отношении чувствительных к амоксициллину штаммов, включая продуцирующие бета-лактамазы: **аэробные грамположительные бактерии** — *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. viridans*, *S. bovis*, *S. aureus* (кроме метициллин-резистентных штаммов), *S. epidermidis* (кроме метициллин-резистентных штаммов), *S. saprophyticus*, *Listeria* spp., *Enterococcus* spp.; **аэробные грамотрицательные бактерии** — *Bordetella pertussis*, *Brucella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Klebsiella* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*, *Helicobacter pylori*, *Eikenella corrodens*; **анаэробные грамположительные бактерии** — *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Actinomyces israelii*, *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp.; **анаэробные грамотрицательные бактерии** — *Bacteroides* spp.

Показания к применению

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (в т. ч. острый и хронический синусит, острый и хронический средний отит, заглоточный абсцесс, тонзиллит, фарингит);
- инфекции нижних отделов дыхательных путей (в т. ч. острый бронхит с бактериальной суперинфекцией, хронический бронхит, пневмония);
- инфекции мочевыводящих путей;
- гинекологические инфекции;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костной и соединительной ткани;
- инфекции желчных путей (холецистит, холангит);
- одонтогенные инфекции.

Способ применения и дозы

Взрослые и дети старше 12 лет (или > 40 кг массы тела)

Обычная доза в случае легкого и среднетяжелого течения инфекции составляет 1 таблетку 250 мг + 125 мг каждые 8 часов или 1 таблетку 500 мг + 125 мг каждые 12 часов, в случае тяжелого течения инфекции и инфекций дыхательных путей — 1 таблетка 500 мг + 125 мг каждые 8 часов или 1 таблетка 875 мг + 125 мг каждые 12 часов.

Дети моложе 12 лет

В зависимости от возраста и веса дозу указывают в мг/кг массы тела в сутки. Рекомендуемый режим дозирования (по амоксициллину): 45 мг/кг/сут в 2 приема или 40 мг/кг/сут в 3 приема. Детям с массой тела 40 кг и более следует назначать такие же дозы, как и взрослым.

Оптимальной лекарственной формой препарата для детей от 6 до 12 лет являются таблетки 500/125 мг, принимаемые 2 раза в сутки.

Максимальная суточная доза клавулановой кислоты (в форме калиевой соли) составляет для взрослых 600 мг, для детей — 10 мг/кг массы тела.

Максимальная суточная доза амоксициллина для взрослых — 6 г, для детей — 45 мг/кг массы тела.

Курс лечения составляет 5–14 дней. Продолжительность терапии определяется лечащим врачом. Лечение не должно продолжаться более 14 дней без повторного медицинского осмотра.

Арлет®
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



Соки в питании детей раннего возраста

Т. В. Абрамова, кандидат медицинских наук

И. Я. Конь, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН

ФГБУ НИИ питания РАМН, Москва

Ключевые слова: дети раннего возраста, первый год жизни, питание, продукты прикорма, плодоовощные соки, нектары, пюре, промышленное производство, пищевые волокна, функциональные нарушения пищеварения, вкусовые пристрастия.

Плодоовощные соки в течение многих лет рассматриваются как продукты со значительной пищевой ценностью и высокими вкусовыми достоинствами. В связи с этим их широко рекомендуют использовать в питании детей, в том числе и детей первого года жизни. Однако в последние годы в литературе появились сообщения о возможных неблагоприятных эффектах фруктовых соков, к которым относятся, в частности, их способность служить факторами риска развития кариеса, а по некоторым данным — развития избыточной массы тела. Эти данные в значительной мере послужили основой для критики использования соков у детей раннего возраста и предложения изменений традиционной схемы введения прикорма, в соответствии с которой фруктовые соки, как продукт более близкий по консистенции к женскому молоку, следует вводить в качестве первого продукта прикорма. При этом основными аргументами для такой критики служат сладкий вкус соков, что может привести к формированию неправильных вкусовых пристрастий и отказу некоторых детей от несладкой пищи (овощного пюре, каш без сахара), а также недостаточно высокая пищевая плотность соков. Следует отметить, что эпидемиологические исследования, тем не менее, указывают на то, что значительная часть родителей следует действующим рекомендациям и вводит фруктовые соки именно в качестве первого продукта прикорма [1, 2]. В то же время достоверных исследований, доказывающих негативный эффект введения соков на здоровье детей первого

года жизни, в том числе при введении в качестве первого продукта прикорма, в доступной нам литературе мы не обнаружили, и высказанные возражения против использования соков, следовательно, носят недостаточно аргументированный характер. При этом недавно полученные нами данные по оценке возможного влияния последовательности введения продуктов прикорма на здоровье детей не согласуются с указанными фактами и подтверждают отсутствие негативных эффектов при введении соков в качестве первого продукта прикорма в сравнении с введением в качестве первого продукта прикорма безмолочной каши без сахара [3].

В связи с этим, с нашей точки зрения, соки принадлежат к числу продуктов прикорма, которые могут широко использоваться в питании детей первого года жизни [4, 5]. Соки представляют собой продукты, полученные из свежих фруктов, ягод или овощей путем их протирания или прессования либо из концентратов соков или пюре. При этом соки делятся на свежевыжатые (как правило, в домашних условиях), а также соки прямого отжима и консервированные промышленного производства. Свежевыжатые соки характеризуются более высокими органолептическими свойствами (вкусом, ароматом) и, в ряде случаев, более высокой витаминной ценностью, чем консервированные соки. Однако, учитывая неблагоприятную экологическую обстановку в стране, нельзя исключить, что плоды и овощи, из которых готовят соки в домашних условиях, окажутся загрязненными остаточными количествами тяжелых металлов, пестицидов, нитратов, радионуклидов и других загрязнителей. Кроме того, недостаточно высокая санитарная культура населения предопределяет

значительный риск загрязнения соков, в т. ч. и микробного, в ходе их приготовления в домашних условиях и тем самым риск развития у младенцев при приеме таких соков пищевых отравлений и кишечных инфекций. В связи с этим в питании детей первого года жизни наиболее целесообразно использовать соки промышленного производства.

Соки промышленного производства могут быть изготовлены из одного вида плодов или овощей (моносоки), двух или нескольких видов (купажированные соки). В соответствии с действующей в настоящее время терминологией исключен термин «сок с сахаром». Если к фруктовому соку добавляют сахар, то такой продукт обозначают как нектар. При этом доля фруктовой части в нектарах составляет от 50% до 25% и в сокодержащих напитках от 25% до 10%. Добавление к сокам для детского питания каких-либо пищевых добавок (красителей, стабилизаторов) и ароматизаторов категорически запрещено как в нашей стране, так и за рубежом. Исключением служат лишь некоторые натуральные добавки, например натуральные фруктовые ароматизаторы, полученные по специальной технологии при приготовлении концентрированных соков, а также лимонная и аскорбиновая кислоты. Важно еще раз подчеркнуть, что соки промышленного производства могут быть изготовлены либо непосредственно из свежих фруктов, ягод и овощей, либо из соответствующих концентрированных соков и/или пюре, которые хранятся в специальных емкостях, а при необходимости разводятся водой (до исходной 100% концентрации в соках плодов и овощей) и фасуются в стерильных условиях. Соки могут быть с мякотью, содержащей значительные количества пищевых

волокон (в т. ч. клетчатки, пектиновых веществ и др.) и без мякоти (осветленные соки).

Пищевая ценность соков и нектаров определяется, прежде всего, наличием в них природных сахаров (глюкозы, фруктозы, сахарозы), которые легко всасываются и окисляются в организме, являясь легкоусвояемыми источниками энергии. Другим важным компонентом соков служат органические кислоты (яблочная, лимонная и др.), способствующие процессу пищеварения, что имеет особое значение для детей первого года жизни, для которых характерна низкая кислотность желудочного сока, обусловленная незрелостью механизмов секреции соляной кислоты в желудке. Именно сахара и органические кислоты и их соотношение определяют кисло-сладкий вкус соков. Примечательно, что для каждого из плодов и овощей характерен свой спектр органических кислот и соотношение основных сахаров. Поэтому аналитическое определение содержания и соотношения органических кислот и содержания и соотношения глюкозы, фруктозы и сахарозы в соках служит основным критерием оценки их

подлинности и натуральности. Вместе с тем высокое содержание органических кислот в соках предопределяет высокую кислотность соков, что может вызвать раздражение незрелой слизистой кишечника и желудка и привести к развитию явлений пищевой непереносимости (диарея, срыгивания и др.).

Соки содержат также значительные количества калия и железа. В часть соков, например, «Железосодержащий сок из фруктов» — «Нестле» (Германия); «Сок из красных фруктов» — «ХиПП» (Австрия); «Сок из вишни, черной смородины и яблок» фирмы «Фруктал» (Словения) железо в виде сульфата добавляют дополнительно. Использование таких обогащенных соков в питании детей раннего возраста может, очевидно, способствовать профилактике железодефицитных анемий у детей, с учетом имеющихся литературных данных о том, что соки, обогащенные Fe, Zn и витаминами A и C, снижают распространенность анемии у детей школьного возраста [6, 7]. Вместе с тем, как показали исследования зарубежных авторов, соки цитрусовых (апельсиновый, мандариновый) повышают усвояемость

из пищи железа [8]. Получены также данные о том, что обогащение апельсинового сока витамином D [9] и полиненасыщенными жирными кислотами [10] повышает уровень этих соединений в плазме крови у детей. Соки могут быть также обогащены кальцием, и такие соки можно рекомендовать для питания детей раннего возраста в качестве дополнительного источника кальция [11]. Содержание других минеральных веществ и микроэлементов в соках относительно невелико. Что касается содержания витаминов, то их уровень в необогащенных консервированных плодовоовощных соках крайне невелик, и соки, вопреки существующим представлениям, как правило, не могут служить важным источником витаминов для детей, обеспечивая не более 2–5% от суточной потребности детей в этих нутриентах. Исключением, однако, являются, морковный и, в меньшей степени, абрикосовый, персиковый, тыквенный соки, служащие важным дополнительным источником бета-каротина (провитамина A), превращающегося в организме в витамин A. Многие соки обогащают витамином C в количестве от 15 мг



**Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России приглашает:**

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

9–10 ноября 2012 принять участие в работе **IV Всероссийской Конференции «Аллергология и иммунология для практической педиатрии»**

Российская академия государственной службы при Президенте РФ, 2 учебный корпус.
По вопросам участия в программе и выставке конференции обращаться
в Оргкомитет: тел.: (495) 518-31-09
Информация о конгрессе в интернете: на сайте www.adair.ru
Электронная почта: adair@adair.ru

IV ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОЙ ПЕДИАТРИИ

Реклама

до 50 мг/100 мл, что удовлетворяет от 30% до 100% суточной потребности в этом витамине грудных детей. Среди соков и нектаров встречаются также отдельные соки, обогащенные целым рядом витаминов: С, В₁, В₂, В₆, бета-каротином, фолиевой и пантотеновой кислотой. Следует отметить, что смешанные соки из нескольких фруктов или овощей и фруктов обладают более высокой пищевой ценностью, чем моносоки, поскольку они взаимно обогащены пищевыми веществами из разных видов фруктов и овощей — например, бета-каротином из моркови и тыквы и витамином С из черной смородины, апельсина и других фруктов и овощей.

Возвращаясь к вопросу об оптимальных сроках введения сока в рацион питания малышей, следует указать, что он остается по-прежнему спорным. В течение многих лет в нашей стране фруктовые соки рекомендовали вводить в рацион с 3–4-недельного возраста. Однако ряд клинических наблюдений выявил неудовлетворительную переносимость соков детьми в этом возрасте. В связи с этим нами были проведены специальные исследования, направленные на обоснование оптимальных сроков введения соков в рацион детей первого года жизни. При обследовании 100 практически здоровых детей первого полугодия жизни было показано, что при раннем (в возрасте до одного месяца) введении соков в рацион питания детей, находящихся на грудном вскармливании, их переносимость была неудовлетворительной у 60% детей. Это проявлялось в виде кожных аллергических реакций (у 37% детей) и диспептических нарушений (у 22% детей). Раннее введение соков может также способствовать усилению явлений дисбиоза и ухудшать обеспеченность детей железом, вследствие снижения его усвоения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) под влиянием компонентов, содержащихся в соках [12]. Эта точка зрения согласуется с выводами зарубежных авторов. В то же время при введении соков в рацион детей старше 3 мес неудовлетворительная переносимость соков была выявлена лишь у 12% обследованных детей. У детей, находившихся на искусственном вскармливании, достоверных различий в переносимости соков в зависимости от возраста обнаружено не было. В связи с этим был сделан вывод о том, что соки следует вводить в рацион детей,

находящихся на грудном вскармливании, не ранее 4-го месяца жизни [12]. В то же время детям, находящимся на исключительно грудном вскармливании соки также, как и другие продукты, следует вводить еще позже — с 6 месяцев и старше [3].

Исследования, проведенные в последние годы в России и за рубежом, и накопившийся клинический опыт позволили внести изменения в действующую в настоящее время схему введения прикорма. В соответствии с этой схемой прикорм, в том числе и соки, должен вводиться в питание детей от 4 до 6 месяцев. При этом возможно использование альтернативных схем введения продуктов и блюд прикорма с различной последовательностью введения продуктов. В частности, наряду с традиционной схемой введения прикорма, при которой первым продуктом прикорма служит фруктовый сок, может широко использоваться также введение в качестве первого продукта прикорма безмолочной безглютеновой каши без сахара или овощного пюре. Этот вывод был сделан на основании специального контролируемого исследования, проведенного в НИИ питания, а позднее подтвержденного в исследованиях специалистов ФГБУ НЦЗД РАМН [3].

Введение соков и нектаров в рацион ребенка необходимо начинать с сока из одного вида фруктов (для исключения его возможной непереносимости). При приеме соков из смеси фруктов существенно выше вероятность возникновения реакций пищевой непереносимости, причем неизвестно, на какой из ингредиентов данного сока. Поэтому сначала приучают ребенка к однокомпонентным сокам и нектарам, а потом, но не ранее 5 месяцев, вводят купажированные соки из смеси фруктов и овощей, к которым ребенок уже привык или содержащих один новый для ребенка вид сока.

Введение сока или нектара в питание ребенка следует начинать с 1/2 чайной ложки (для своевременного выявления неблагоприятных реакций малыша на сок), постепенно увеличивая количество сока до 30–50 мл сока в 5–6 месяцев жизни и до 100 мл к концу первого года. Начинать введение целесообразнее всего с осветленного яблочного сока, который характеризуется низкой кислотностью и невысокой сенсибилизирующей активностью. Можно использовать также соки и нектары из груш или

из груш и яблок. Позднее, с 5 месяцев, можно вводить в рацион соки из слив, персиков, абрикосов, а также овощные соки. Апельсиновый, мандариновый, клубничный, томатный соки, принадлежащие к числу продуктов с высокой потенциальной аллергенностью, не следует давать ребенку ранее 6–7 месяцев. Это относится и к сокам из тропических и других экзотических фруктов (манго, гуава, папайя и др.). Примерами таких соков и нектаров могут служить «Апельсиновый сок» (ОАО «Сады Придонья», Россия), «Сок из смеси фруктов» («Алима-Гербер», Польша), «Апельсин и маракуйя в яблочном соке» и «Мультивитаминный сок» («ХиПП», Австрия), «Мультивитаминный сок», «Мультивитаминный нектар» («Нестле», Германия), «Сок из тропических фруктов и ягод» («Фрутек», Словения) и др.

Мы не разделяем достаточно распространенной среди населения и, к сожалению, среди медицинских работников, точки зрения, в соответствии с которой российские дети должны получать только те плоды и овощи, которые произрастают в России. Эта точка зрения не согласуется ни с современными научными представлениями, существующими в науке о питании, физиологии и биохимии пищеварения, ни с многолетним опытом организации вскармливания детей первого года в развитых странах, в т. ч. в таких сходных по климатическим условиям с Россией северных странах, как Швеция и Финляндия. В этих странах, характеризующихся, как известно, очень низким уровнем детской смертности, в питании детей первого года жизни широко используется весь спектр фруктовых соков и нектаров от тропических киви и манго до «северных» яблок и брусники.

Принципиальная возможность использования в питании детей первого года жизни максимально широкого спектра соков и нектаров вовсе не противоречит, однако, другому ключевому принципу организации вскармливания детей, а именно необходимости строго индивидуального подхода к питанию младенцев и, в частности, назначению им соков и их рекомендуемого количества с учетом состояния здоровья детей, особенностей их пищеварительной функции, аппетита и др. Необходимо, в частности, учитывать возможные эффекты соков и нектаров на функцию ЖКТ. Кислые и терпкие соки и нектары (черносмо-

родиновый, вишневый, клюквенный, лимонный и др.) могут вызывать раздражение незрелой слизистой желудка и кишечника и тем самым инициировать или усиливать срыгивания и вызывать нарушения стула. В таких случаях можно рекомендовать разводить соки кипяченой водой. Соки и нектары с мякотью, в частности, абрикосовый, персиковый, сливовый, морковный и др., могут усиливать двигательную активность кишечника, что делает весьма целесообразным введение их в рацион детей с склонностью к запорам, но не в рацион детей с неустойчивым стулом. Вместе с тем, как уже упоминалось, введение таких соков и нектаров, содержащих значительное количество природных сахаров, может, напротив, вызвать или усилить у детей явления кишечной дискинезии, проявлением которой могут быть как диарея, так и усиление запоров (вместо ожидаемого облегчения стула) и беспокойство ребенка, связанное с кишечными коликами. Очевидно, что следует принимать во внимание и возможность пищевой непереносимости (в т. ч. аллергических реакций) ряда соков и нектаров. ■

Литература

1. Тутьелья В. А., Батури А. К., Конь И. Я., Кешалянц Э. Э., Старовойтов М. Л., Сафронова А. М., Гмошинская М. В. Характер питания детей в грудного и раннего возраста в Российской Федерации: практика введения прикорма // Педиатрия. 2009, № 6, с. 77–83.
2. Siega-Riz A. M., Kinlaw A., Deming D. M., Reidy K. C. New findings from the Feeding Infants and Toddlers Study 2008 // Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2011; 68: 83–100.
3. Конь И. Я., Гмошинская М. В., Абрамова Т. В., Сафронова А. И., Пустограев Н. Н., Тоболева М. А., Куркова В. И. и др. Клинико-физиологическое обоснование новой схемы введения прикорма // Вопросы детской диетологии. 2011, т. 9, № 3, с. 23–28.
4. Детское питание. Руководство для врачей под ред. В. А. Тутельяна, И. Я. Коня. М., 2009, с. 365–375.
5. Конь И. Я. Значение соков в питании здоровых детей раннего дошкольного и школьного возраста // Вопросы питания. 1999, № 1, с. 10–13.
6. Angeles-Agdeppa I., Magsadia C. R., Capanzana M. V. Fortified juice drink improved iron and zinc status of schoolchildren // Asia Pac J Clin Nutr. 2011; 20 (4): 535–543.
7. Monarrez-Espino J., Lopez-Alarcon M., Greiner T. Randomized placebo-controlled trial of guava juice as a source of ascorbic acid to reduce iron deficiency in Tarahumara indigenous schoolchildren of northern Mexico // J Am Coll Nutr. 2011, Jun; 30 (3): 191–200.
8. Balay K. S., Hawthorne K. M., Hicks P. D., Griffin I. J., Chen Z., Westerman M., Abrams S. A. Orange but not apple juice enhances ferrous fumarate absorption in small children // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010, May; 50 (5): 545–550.
9. Biancuzzo R. M., Young A., Bibuld D., Cai M. H., Winter M. R., Klein E. K., Ameri A., Reitz R., Salameh W., Chen T. C., Holick M. F. Fortification of orange juice with vitamin D (2) or vitamin D (3) is as effective as an oral supplement in maintaining vitamin D status in adults // Am J Clin Nutr. 2010, Jun; 91 (6): 1621–1626.
10. Hawthorne K. M., Abrams S. A., Heird W. C. Docosahexaenoic acid (DHA) supplementation of orange juice increases plasma phospholipid DHA content of children // J Am Diet Assoc. 2009, Apr; 109 (4): 708–712.
11. Конь И. Я., Абрамова Т. В., Куркова В. И., Пустограев Н. Н., Прилепина И. А., Усенко Д. В. Фруктовые соки в питании детей первого года жизни как источник микронутриентов: новые возможности // Consilium Medicum. Педиатрия. 2007, № 1, с. 101–103.
12. Сорвачева Т. Н. Научное обоснование оптимальных сроков введения прикорма // Вопросы питания. 1996, № 5, с. 54–57.



XI



Конгресс детских инфекционистов России «ПЕДИАТРИЯ И ИНФЕКЦИИ»

Основные научные направления Конгресса:

1. Инфекции и болезни органов дыхания. Проблема кори в России и мире.
2. Инфекционные заболевания печени и желудочно-кишечного тракта.
3. Клинические маски паразитарных заболеваний.
4. Оппортунистические инфекции: особенности диагностики и фармакотерапия.
5. TORCH-инфекции.
6. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика.

Тезисы принимаются до 30 октября 2012 года. Тезисы должны быть высланы в адрес кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ по почте или e-mail (факт отправки подтвердит по почте или тел. (499)148—23—29, (499)148—96—02). Работы, присланные по факсу, приниматься не будут.

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

Оплата тезисов: Для публикации тезисов необходимо заплатить 250 рублей (в том числе НДС) на расчетный счет Ассоциации педиатров-инфекционистов, либо оплатить регистрационный взнос, куда уже входит сбор на публикацию тезисов (900 руб.).

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

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

Российская академия Государственной службы при Президенте РФ

Москва, проспект Вернадского, 84, корпус 2
Для входа в здание при себе необходимо иметь паспорт

5—7 декабря
2012 года

7. Пневмококковая инфекция и вакцинальные программы.

8. Ротавирусные гастроэнтериты. Первые шаги на пути массовой вакцинопрофилактики.

9. Лечебное питание детей с кишечными инфекциями.

Пробиотики.

10. Герпесвирусная инфекция: от теории к практике.

11. Природно-очаговые инфекции у детей.

12. РС-инфекция: профилактика и лечение.

13. Часто болеющие дети. Специфическая и неспецифическая профилактика.

Копия платежного поручения об оплате сбора за публикацию тезисов должна быть выслана в адрес Кафедры детских инфекций РГМУ (см. адрес кафедры) с указанием на бланке платежного поручения фамилии первого автора и названия мероприятия.

Расчетный счет **Ассоциации педиатров-инфекционистов** Московский банк Сбербанка России ОАО, г. Москва ИНН 7715357788, КПП 771501001, п/с 40 703 810 038 250 119 984 в ОАО «Сбербанк России» г. Москва, к/с 30 101 810 400 000 000 225, БИК 044525225

Адрес кафедры инфекционных болезней у детей РГМУ:

1121309 Москва, ул. Большая Филевская, 11/2 – ДГКБ №9 им. Г. М. Сперанского (филиал)

Подробности на www.detinf.ru

Организационный комитет:
Тел./факс: (499) 148-23-29
(499) 148-96-02 Россия Анна
Львовна, Ким Нелли Юрьевна
(499) 236-01-55 Шамшева
Ольга Васильевна, Ртищев
Алексей Юрьевич
E-mail: chinf-tezis@mail.ru

Реклама

Опыт применения комбинированного седативного средства у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта

Н. В. Ткачева*, кандидат медицинских наук

Н. Д. Савенкова**

*ГБОУ ВПО АГМА Минздравсоцразвития России,

**ГБУ АО ДГКБ № 2, Астрахань

Ключевые слова: дети, вегетативная дисфункция, желудочно-кишечные заболевания, нервная система, психоэмоциональные нарушения, тревожные расстройства, рефлюкс, хронический гастродуоденит, болевой синдром, воспалительные изменения, улучшение качества сна.

Расстройство регуляции вегетативной иннервации внутренних органов зачастую сопровождается психоэмоциональными нарушениями. Тревожные расстройства у подростков часто имеют неспецифические клинические проявления, затрагивающие различные органы и системы. Спектр клинических синдромов и симптомов тревоги бывает чрезвычайно широк: от головных болей напряжения, инсомнических расстройств до кардиалгий, абдоминального болевого синдрома, вентиляционных нарушений. В подростковом возрасте часто встречаются сочетания тревоги с коморбидными расстройствами, такими как обсессивно-компульсивный синдром, истерические реакции, ипохондрические и депрессивные (субдепрессивные) расстройства, фобии [1, 3, 5, 8]. Болезни органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в 45–90% случаев приводят к поражению нервной системы. Нервная система при заболеваниях ЖКТ вовлекается первично в начале формирования соматической патологии, определяя нейросоматические механизмы, и вторично — как проявление соматоневрологических расстройств. У больных с такой патологией возникают психопатологические расстройства в виде тревожно-депрессивных нарушений, а также вегетативные дисфункции преимущественно надсегментарного уровня. Дисфункция вегетативного отдела нервной системы (ВНС) рассматривается как патогенетический фактор неинфекционной желудочно-

кишечной патологии. Изучена связь ВНС и гастродуоденальной моторики, которой отводится важная роль в развитии гастродуоденальной патологии. Одной из причин хронизации патологического процесса в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны являются сфинктерные нарушения, проявлением которых являются дуоденогастральный рефлюкс (ДГР), гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). В развитии сфинктерных нарушений приоритетная роль отводится дисфункции ВНС [7]. Установлена зависимость между состоянием парасимпатического отдела ВНС и наличием ДГР у больных хроническим гастродуоденитом (ХГД). В патогенезе ХГД важная роль отводится функционированию ВНС, т.к. доказано, что ХГД возникает в результате истощения защитных, адаптационных механизмов, как возможный механизм формирования ХГД рассматривается превалирование парасимпатической регуляции, приводящее к нарушению секреторно-моторной функции желудка. Нарушение трофики слизистой оболочки желудка объясняется снижением активности симпатического звена ВНС [2, 4, 6, 9].

Материалы и методы исследования

Клиническое обследование пациентов проводилось стандартно и включало анализ анамнестических сведений, оценку жалоб, неврологического и соматического статуса, проведение психологического тестирования ряда особенностей эмоциональной сферы. С целью исключения органических изменений в соматической сфере больных проводилось комплексное лабораторное и инструментальное обследование. Применялись ультразвуковое

исследование (УЗИ) органов брюшной полости с холецистоскопией, эзофагофиброгастродуоденоскопия (ЭФГДС). Лабораторные методы диагностики включали стандартные исследования гемограммы, урограммы, копрограммы, основных биохимических параметров сыворотки крови (общий белок, альбумины, билирубин, печеночные трансаминазы, глюкоза, амилаза, щелочная фосфатаза, электролиты). Использовалась экспресс-диагностика инфекции *Helicobacter pylori*, с помощью «Хелик-теста». Всем пациентам проводилось всестороннее обследование до начала и после завершения курса терапии, включавшее оценку состояния по шкале реактивной и личностной тревожности Спилберга–Ханина, позволяющую судить о выраженности изменений, исследование вегетативной дисфункции (вопросники под редакцией А. М. Вейна), использовалась анкета балльной оценки субъективных характеристик сна (под редакцией В. Л. Голубева, 2010).

Результаты исследования

Под наблюдением находился 31 пациент (мальчиков — 12, девочек — 19). Возраст наблюдаемых детей 17–18 лет. Основными жалобами у детей были боль в животе, изжога и отрыжка. Болевой синдром испытывали 100% детей, в то время как изжогу испытывали 13 детей (41,9%), отрыжку — 23 ребенка (74%), не только воздухом, но и кислым либо горьким. Достаточно часто у детей имели место такие жалобы, как тяжесть и ощущение дискомфорта в животе и тошнота: 12 (38,7%), 6 (19,3%), 13 (54,8%) детей соответственно. Часть пациентов жаловались на горечь во рту — 8 детей (25,8%). Эти жалобы являются характерными

ЗАО "Фармцентр ВИЛАР"

Здоровье в гармонии с природой®



АЛЛАПИНИН® ритм жизни

Антиаритмическое средство 1С класса
рекомендовано ВНОК и ВНОА при отсутствии
органических поражений сердца и ИБС

www.allapinin.ru

- Пароксизмальная и персистирующая формы мерцательной аритмии
- Желудочковая экстрасистолия
- Мономорфные желудочковые тахикардии непрерывно рецидивирующие и пароксизмальные
- Монофокусные предсердные тахикардии, пароксизмальная реципрокная АВ-узловая тахикардия, реципрокные ортодромные тахикардии.



ВНИМАНИЕ: ИЗМЕНИЛАСЬ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

БЕЛЛАТАМИНАЛ® седативное средство

Обладает альфа - адреноблокирующим, М- холиноблокирующим и успокаивающим свойствами.

www.bellataminal.ru

- вегето-сосудистая дистония
- бессонница, повышенная раздражительность
- мигрень, психомоторное возбуждение
- эмоциональная неустойчивость, связанная с половым созреванием, климактерическим периодом
- гипертиреоз, нейродермит и другие дерматозы



Таблица 1

Оценка сна пациента до и после приема препарата Беллатаминал

Пациенты	Сон пациентов до лечения (норма — 22 и более баллов)	Сон пациентов после лечения (норма — 22 и более баллов)
N = 31	15,61 ± 1,92	23,03 ± 3,83*
*p < 0,05.		

Таблица 2

Оценка уровня тревожности до и после приема препарата Беллатаминал

Пациенты	Тревожность реактивная (норма < 35), баллы		Тревожность личностная (норма < 35), баллы	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
N = 31	53,09 ± 1,92	43,41 ± 2,27*	50,48 ± 2,01	44,7 ± 2,11*
*p < 0,05.				

признаками нарушения моторики верхних отделов пищеварительного тракта. Определяющими жалобами нарушения моторики нижнего отдела пищеварительного тракта были метеоризм — у 4 (12,9%), патологическая частота стула — у 10 (32%). По результатам ЭФГДС был проведен анализ эндоскопических изменений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ у детей, включенных в исследование. У всех пациентов были выявлены воспалительные изменения разной степени выраженности в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке. Воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода были представлены катаральным эзофагитом (эзофагит 1-й степени) — у 3 детей (9,7%). У 1 ребенка (3,2%) выявлены эрозивные изменения слизистой пищевода: единичные эрозии (эзофагит 2-й степени). Моторные нарушения в области кардиоэзофагеального перехода в виде недостаточности кардии и ГЭР выявлялись по данным ЭФГДС у 3 (9,7%) и 1 (3,2%) ребенка соответственно. Эндоскопически визуализированы поверхностный гастрит — у 14 (45,1%), фолликулярный гастрит — у 1 (3,2%), поверхностный гастрит и поверхностный дуоденит — у 16 (51,6%). Нарушения моторики в пилородуоденальной зоне в виде ДГР по данным ЭФГДС встречались чаще, отмечались у 11 (35,4%) обследованных детей, недостаточность пилорического сфинктера была определена у 8 (25,8%). Билиарная дисфункция подтверждена эхографически у 100% обследованных детей. У 29,1% детей выявлена *H. pylori*, при помощи дыхательного уреазного теста.

Для девочек были характерны эмоциональная лабильность, плаксивость, неустойчивое настроение, мнительность, склонность к драматизации своего состояния. У мальчиков преобладали раздражительность, вспыльчи-

вость, снижение степени самоконтроля, пессимистическая оценка своего состояния.

Учитывая эмоциональное состояние детей, к базовой терапии заболеваний ЖКТ был добавлен Беллатаминал — комбинированный препарат, содержащий алкалоиды белладонны, фенобарбитал и эрготамин, обладающий альфа-адреноблокирующим, М-холиноблокирующим и успокаивающими свойствами. Препарат назначался по 1 таблетке 2 раза в день.

У всех детей отмечались нарушения сна (трудности при засыпании, поверхностный ночной сон). Проводилась балльная оценка времени засыпания, продолжительности сна, наличия ночных пробуждений, сновидения, качество сна, качество пробуждения до и после применения Беллатаминала (табл. 1).

На фоне проводимого лечения отмечалось значительное улучшение качества сна пациентов, что оказывало положительное влияние на психовегетативные проявления.

При исследовании пациентов вегетативная дисфункция разной степени выраженности наблюдалась у всех детей до приема в комплексной терапии Беллатаминала. Причем выраженность по субъективным критериям была равна $48,7 \pm 1,83$; по объективным показателям средний балл составил $50,5 \pm 2,14$. После применения препарата отмечалось уменьшение проявления вегетативной лабильности как по субъективным $34,4 \pm 1,9$ ($p < 0,05$), так и по объективным показателям $32,5 \pm 2,04$ ($p < 0,05$).

При оценке уровня тревожности до применения Беллатаминала также преобладала как реактивная, так и личностная тревожность (табл. 2).

Результаты, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что лечение Беллатаминалом приводило к достовер-

ному улучшению показателей личностной и реактивной тревожности.

Заключение

Хронический воспалительный процесс, развивающийся в системе целостного организма, вызывает нарушения со стороны нервной системы. В связи с этим детям с заболеваниями органов пищеварения присущи эмоциональная лабильность, тревожные расстройства, нарушения сна. Важным звеном в формировании патологии органов пищеварения является дисфункция ВНС. Применение Беллатаминала в комплексной терапии заболеваний ЖКТ приводит к выраженному уменьшению проявлений вегетативной дисфункции, личностной и реактивной тревожности, а также нормализации состояния ЖКТ. Комплексное применение лекарственных препаратов в сочетании с нормализацией физической и нервно-психической нагрузки позволяет значительно уменьшить количество эзофагитов и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и снизить развитие осложнений, возникающих при этой патологии у детей. ■

Литература

1. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. Под ред. А. М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство, 1998. 752 с.
2. Бельмер С. В., Гасилина Т. В., Хавкин А. И., Эйберман А. С. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. М.: РГМУ, 2005. 36 с.
3. Лобаков А. И., Белоусова Е. А. Абдоминальная боль: трудности трактовки и методы купирования // Врачебная газета. 2001, № 5.
4. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей. Под общей ред. В. Т. Ивашкина. М.: Литтерра, 2003. 1046 с.
5. Соматоневрология: руководство для врачей. Под ред. А. А. Скоромца. СПб: СпецЛит, 2009. 655 с.
6. Хавкин А. И., Бельмер С. В., Вольнец Г., Жихарева Н. С. Функциональные заболевания пищеварительного тракта у детей. Принципы рациональной терапии // Справочник педиатра: ежемесячный научно-практич. журнал. 2006. № 2. С. 17–32.
7. Щербakov П. Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей // Болезни органов пищеварения. 2007. Том 9. № 2. С. 42–47.
8. Gottrand F. The role of *Helicobacter pylori* in abdominal pain in children // Arch Pediatr. 2000, Feb; 7 (2): 197–200.
9. Rasquin-Weber A., Hyman P. E., Cucchiara S., Fleisher D. R., Hyams J. S., Milla P. J. Staiano Childhood functional gastrointestinal disorders // Gut. 1999. Vol. 45. Suppl. 2: P. II60–II68.

Диагностика и лечение метаболических кардиомиопатий, возникающих при нарушениях обмена жирных кислот, у детей

И. В. Леонтьева, доктор медицинских наук, профессор

Ю. М. Белозеров, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ НИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: дети, метаболические кардиомиопатии, обмен жирных кислот, дефицит карнитина, нарушения транспорта карнитина, ацилкарнитины, карнитиновая кардиомиопатия, тандемная хроматомасс-спектрометрия, лечение, левокарнитин.

Кардиомиопатии (КМП) — гетерогенная группа заболеваний сердца, характеризующихся структурной перестройкой миокарда, с непрерывно прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. В большинстве случаев диагностика КМП основывается на клинических симптомах и данных функционального обследования, в первую очередь эхокардиографии [1–3]. При этом истинная этиология КМП не всегда устанавливается. По данным наиболее крупного регистра КМП у детей США и Канады среди группы, в которой причина КМП была установлена, в 29,1% был диагностирован миокардит, в 24,2% — семейная изолированная КМП, в 22,2% — нейромышечные заболевания, в 15,4% — врожденные нарушения метаболизма и в 8,8% — различные генетические синдромы [3–6].

Причинами метаболических КМП являются врожденные нарушения обмена веществ или нарушения функции органелл клетки. Нарушения метаболизма жирных кислот являются наиболее частой причиной развития метаболических КМП. По данным педиатрического регистра при гипертрофических КМП в 20% случаев выявлены нарушения транспорта карнитина или дефекты окисления жирных кислот, нарушения окислительного фосфорилирования [7]. При дилатационных КМП дефекты транспорта карнитина/нарушения окисления жирных кислот встречаются в 40% [8]. Наследственные дефекты обмена жирных кислот являются причиной не менее 5% случаев внезапной детской смерти [9].

Нарушения метаболизма жирных кислот могут возникать вследствие дефицита карнитина, нарушения транспорта карнитина при недостаточности ферментов, обеспечивающих перенос соединений карнитина, а также при дефектах окисления жирных кислот [10].

Дефицит карнитина можно определить как дефицит внутриклеточного содержания карнитина, при котором концентрация карнитина в плазме менее 20 мкмоль/л, а содержание карнитина в тканях менее 20% от нормы. В зависимости от причины дефицита карнитина выделяют первичный дефицит карнитина, возникающий при генетически детерминированных дефектах метаболизма карнитина, и вторичный дефицит карнитина, связанный с нарушением обмена органических кислот, дефицитом ацил-КоА-дегидрогеназ, дефектами в цепи дыхательных ферментов митохондрий, рядом соматических заболеваний и патологических состояний [11].

Первичный дефицит карнитина может проявляться в двух формах: системной [13, 14] и мышечной [11, 16]. Системный дефицит карнитина обусловлен мутацией гена SLC22A5, локализованного на длинном плече 5-й хромосомы (5q319), продуктом которого является белок, переносящий карнитин (OCTN2). Результатом этой мутации является дефицит карнитина в тканях. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу [13–14]. При гомозиготной форме сроки манифестации заболевания варьируют от 1 месяца до 7 лет, в среднем 2 года. При гетерозиготной форме манифестация заболевания возникает в подростковом возрасте [14–16].

При раннем дебюте заболевания первыми признаками являются отказ

от кормления, раздражительность, низкая прибавка в весе, отставание в физическом и психомоторном развитии. Характерным признаком является гипокетотическая гипогликемическая энцефалопатия (вялость, сонливость, повторная рвота), имеющая приступообразное течение. Во время гипогликемического криза возникают общая слабость, тахикардия, церебральная дисфункция (повышенная возбудимость, раздражительность). В дальнейшем развиваются гепатомегалия, стеатоз печени, нарушения желудочно-кишечного тракта (боли в животе, диарея), скелетная миопатия (мышечная слабость, гипотония), синдром Рейе. Как правило, дети часто болеют интеркуррентными заболеваниями: инфекционные заболевания верхних дыхательных путей и острый гастроэнтерит. У ряда пациентов возникает гипохромная анемия. Тяжесть заболевания варьирует от легких до крайне тяжелых вариантов. При легком течении отставание в физическом и психомоторном развитии может быть единственным проявлением заболевания [14–16].

КМП развивается в 30–40% случаев системного дефицита карнитина. Она может быть изолированной или сочетаться с другими симптомами, обычно миопатией или печеночной энцефалопатией [15–19]. Первые признаки КМП появляются в 3–5 месяцев и, при отсутствии заместительной терапии, имеют плохой прогноз. Границы сердца резко расширены, аускультативно определяется глухость сердечных тонов, ритм галопа, систолический шум относительной недостаточности митрального и трикуспидального клапанов, реже диастолический шум, акцент II тона над легочной артерией, тахипноэ. Признаки

сердечной недостаточности (СН) проявляются рано и быстро прогрессируют: нарастает тахикардия, одышка, гепатомегалия, выслушиваются застойные хрипы в легких, возникают отеки, возможно развитие асцита, накопление жидкости в перикарде и плевральных полостях [19]. Тромбоэмболические осложнения возникают у 20–25%. Симптомы СН могут маскировать мышечную гипотонию. Традиционное лечение СН малоэффективно [20]. Часто возникают нарушения сердечного ритма, предсердные или желудочковые аритмии, причиной которых является отложение липидных депозитов в миокарде [21]. На фоне гипогликемии в 10–20% случаев возникает выраженная транзиторная брадикардия, вплоть до асистолии, что может привести к внезапной смерти ребенка [10, 21].

На ЭКГ определяется высокий вольтаж комплексов QRS за счет компенсаторной гипертрофии субэпикардальных слоев миокарда. Обязательным признаком являются смещение сегмента ST ниже изолинии в стандартных и левых грудных отведениях, отрицательный зубец T в этих отведениях, однако могут быть «гигантские» зубцы T, превышающие по величине зубец R желудочкового комплекса (специфичный признак карнитиновой КМП); признаки гипертрофии левого желудочка, левого предсердия. Рентгенологически определяется кардиомегалия преимущественно за счет увеличения левого желудочка и левого предсердия. Данные эхокардиографии (ЭХО-КГ) выявляют резкое снижение фракции выброса, значительную дилатацию левого желудочка и левого предсердия, гипокинезию межжелудочковой перегородки, смещение митрального клапана к задней стенке левого желудочка, уплотнение эхосигнала от эндокарда.

У гетерозиготных носителей мутации гена SLC22 A5 карнитиновая недостаточность может проявиться в более старшем возрасте в виде гипертрофической КМП [16].

Лабораторные признаки системного дефицита карнитина: низкий уровень карнитина в тканях (печени, мышцах); приступы гипогликемии, не сопровождающиеся кетозом; повышение активности трансаминаз, уровня аммиака в крови; гипохромная анемия. Уровень свободного карнитина в крови обычно резко снижен. При исследовании методом тандемной масс-спектрометрии содержание свободного карнитина (C_0) < 10 мкмоль/л, суммарных ацилкар-

нитинов < 5 мкмоль/л. В лейкоцитах, фибробластах и клетках других тканей снижен захват карнитина (около 3% от нормы). Характерна повышенная почечная экскреция карнитина, нормальное содержание дикарбоксильных кислот в моче, что служит критерием дифференциальной диагностики системного дефицита карнитина от дефектов бета-окисления жирных кислот.

Реже даже системный дефицит карнитина может протекать относительно благоприятно и проявляться только умеренной задержкой физического развития, частыми интеркуррентными заболеваниями, транзиторными поражениями сердца в виде расширения полостей и снижения сократительной способности миокарда, что затрудняет своевременную диагностику.

При мышечной форме дефицита карнитина заболевание обычно манифестирует на 2–3 декаде жизни, но иногда и на первом году жизни. Патология характеризуется медленно прогрессирующей мышечной слабостью, развитием гипертрофической КМП и СН на поздних стадиях заболевания [10, 11, 16]. Лабораторные признаки заболевания: низкое содержание карнитина в мышечной ткани при нормальном уровне в крови и других органах [10].

Нарушение транспорта карнитина возникает при дефиците ферментов, осуществляющих транспорт карнитина и его соединений через митохондриальные мембраны. В этих случаях очень часто заболевание возникает у нескольких членов семьи: дети—родители или сibsы. К сожалению, данная патология очень часто диагностируется слишком поздно, что приводит к драматическим последствиям, часто с развитием летального исхода. Дефицит карнитинпальмитоилтрансфераз нарушает транспортировку длинноцепочечных жирных кислот в комплексе с карнитином через митохондриальные мембраны, возникает дефицит ацетил-КоА, что уменьшает активность цикла Кребса [10, 14, 22].

Дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы I. Манифестация заболевания происходит в возрасте до 2 лет, иногда у новорожденных. Основные признаки заболевания: нарушение общего состояния, мышечная гипотония, летаргия, нередко кома, судороги, гепатомегалия, нарушение стула, Рейе-подобный синдром. Реже возникает скелетная миопатия, КМП [23, 24].

Лабораторные признаки: гипокетотическая гипогликемия, повышение активности трансаминаз в крови, увели-

чение почечной экскреции электролитов, бикарбонатов. Иногда отмечается ацидоз, увеличение активности креатинфосфокиназы в крови. Свободный карнитин в крови может быть повышен (иногда нормальный или сниженный) при неизменном спектре ацилкарнитин или снижении уровня гексаканоилкарнитина (C_{16}) и стеароилкарнитина (C_{18}). Нарушено соотношение свободного карнитина и длинноцепочечных жирных кислот: $C_0/(C_{16} + C_{18}) > 70$ –100. В фибробластах снижена активность карнитинпальмитоилтрансферазы I (около 10% от нормы), окисление пальмитата составляет около 5% от нормы [23, 24].

Дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы II. Наследование аутосомно-рецессивное, вызывается мутациями в гене карнитинпальмитоилтрансферазы II. Заболевание может протекать в трех формах: неонатальной (летальной), детской (инфантильной) и поздней (форма взрослых).

Неонатальная (летальная) форма характеризуется манифестацией с первых дней жизни, прогрессирующим течением, очень тяжелым состоянием детей и плохим прогнозом. Заболевание проявляется полиорганным поражением. У новорожденных развиваются гипотермия, летаргия, судороги, гипотония, гиперрефлексия и гепатомегалия, почечная недостаточность. Характерны дисморфии лица, контрактуры коленей и локтей, длинные сужающиеся пальцы рук и ног, гепатомегалия (макроевезикулярный стеатоз), поликистоз почек, дисплазия почечной паренхимы, гидронефроз, тубулярные расстройства (проксимальный и дистальный канальцевый ацидоз), грубые изменения ЦНС (вентрикуломегалия, кальцификаты, дисплазия мозолистого тела, полимикрогирии, кисты паравентрикулярные и базальных ядер) [25].

Поражение сердца проявляется с рождения в виде гипертрофии левого желудочка или бивентрикулярной гипертрофии, реже возможно развитие кардиомегалии с низкой сократительной способностью сердца. В большинстве случаев регистрируются нарушения ритма сердца, возникновение желудочковой тахикардии часто является причиной внезапной смерти [25].

Лабораторные признаки: неклеточеская гипогликемия, увеличение в сыворотке, моче и тканях длинноцепочечных ацилкарнитин (C_{16} , C_{18}), снижение плазменного общего и свободного карнитина, длинноцепочечная дикарбоно-

вая ацидурия, гипераммониемия, увеличение общего билирубина, трансаминаз печени, крeтинфосфокиназы, высокое содержание дикарбоксильных кислот в моче. Заболевание верифицируется выраженным снижением активности (менее 10% от нормы) карнитинпалмитоилтрансферазы II в большинстве тканей, отсутствием белка CPT II [24, 25].

При морфологическом исследовании обнаруживается накопление липидов в ткани печени, почек, скелетных мышц, легких, надпочечников и др.

Инфантильная форма манифестирует с 3 месяцев, провоцируется лихорадочными состояниями и нарушениями питания. Характерны гепатомегалия, миопатический синдром, судороги. Поражение сердца — по типу дилатационной КМП. Миопатическая форма (поздняя) протекает благоприятно, может дебютировать как в детском возрасте, так и у взрослых. Основные проявления: боли в мышцах, обычно сопровождающиеся миоглобинурией. Характерна высокая активность креатинфосфокиназы в крови, при голодании может возникать умеренный кетоз. Изменения со стороны сердца минимальны [24].

Дефицит карнитинацилкарнитинтранслоказы — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, приводящее к нарушению утилизации длинноцепочечных жирных кислот [24]. Выделяют две формы заболевания: неонатальная и инфантильная. Неонатальная форма характеризуется высокой летальностью вследствие сердечно-легочной недостаточности. Основные проявления: нарушение общего состояния и психомоторного развития, расстройства дыхания, изменения со стороны ЦНС в виде мышечной слабости, судорог, возможно развитие комы на фоне голодания, гепатомегалия с нарушением функции печени.

Поражение сердца встречается чаще по типу дилатационной КМП, характерно снижение систолической функции, возможны нарушения ритма: брадикардия, атриовентрикулярная блокада, желудочковая экстрасистолия, тахикардия. На ЭКГ — признаки гипертрофии левого желудочка. У новорожденных описаны случаи внезапной смерти вследствие апноэ, кардиореспираторного ареста. Если заболевание возникает в более позднем возрасте, то КМП протекает на фоне мышечной слабости и энцефалопатии [10, 26].

Отклонения в лабораторных показателях включают гипогликемию при отсут-

ствии кетоза, увеличение в крови уровня аммиака, иногда калия и мочевой кислоты, высокую активность креатинфосфокиназы, трансаминаз, дикарбоксильную и гидроксидикарбоксильную ацидурию, а также увеличение уровня ацилкарнитин-ов в крови (C_{16} – C_{18}) в сочетании с низким уровнем свободного карнитина (C_0). Патология верифицируется низкой активностью карнитин-ацилкарнитин-транслоказы.

Дефекты окисления жирных кислот. Карнитин-ацилтрансферазы осуществляют перенос карнитина к ацильным компонентам коротких, средних и длинных цепей. Ацил-КоА-дегидрогеназы длинных цепей обеспечивают внутримитохондриальную бета-оксидацию жирных кислот с длинными карбоновыми цепями. Ацил-КоА-дегидрогеназы средних цепей регулируют внутримитохондриальное окисление жирных кислот средней длины карбоновых цепей. Ацил-КоА-дегидрогеназы коротких цепей обуславливают внутримитохондриальное окисление жирных кислот с короткой длиной карбоновых цепей, являются буфером ацильных групп, регулируя их поступление в цикл Кребса [27–29].

Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеводной цепью возникает в результате мутации гена дегидрогеназы очень длинной цепи ацил-КоА, наследование аутосомно-рецессивное. Мультисистемная патология: поражаются печень (гепатомегалия, стеатоз печени, гепатоцеллюлярный некроз), мышцы. Симптомами поражения мышц являются гипотония, мышечная слабость, связанная с голоданием или инфекцией, боль в мышцах при физической нагрузке, ригидность мышц, рабдомиолиз при физической нагрузке. Миопатические эпизоды вызваны физическими упражнениями, голоданием, инфекцией, воздействием низких температур. По срокам появления первых признаков выделяют 3 формы заболевания: неонатальную, детскую и позднюю [27–29].

Неонатальная форма характеризуется ранней манифестацией, в течение первых дней жизни, с развитием КМП и ранней смерти. Поражение сердца по типу гипертрофической КМП в сочетании со сниженной контрактильной способностью, часто возникают жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма. Во время гипогликемической комы возможно развитие асистолии и внезапной смерти [30].

При детской форме (около 40% больных) начальные симптомы обычно

появляются на протяжении первого года жизни. Поздняя форма характеризуется более благоприятным течением, манифестирует в подростковом возрасте, клинически проявляется болями в мышцах, как правило, сердце не вовлекается в патологический процесс.

Лабораторные признаки: некетоновая гипогликемия, дикарбоновая ацидурия, повышение концентрации лактата в крови. Диагностический маркер — снижение свободного карнитина при увеличении ацилкарнитин-ов ($C_{14:1}$ и C_{14} , $C_{16}OH$), повышение активности креатинфосфокиназы, ацидурия дикарбоксильных кислот с длинной углеводной цепью (C_{14} – C_{18}) [23]. Специфична низкая активность дегидрогеназы очень длинной цепи ацил-КоА в фибробластах или мононуклеарных лейкоцитах.

Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной углеводной цепи возникает в результате мутации гена средней цепи ацил-КоА-дегидрогеназы, наследования аутосомно-рецессивное. Наиболее распространенное нарушение окисления жирных кислот [27, 29].

Клиническая картина варьирует от бессимптомной до молниеносной. Заболевание свойственна острая манифестация. Провоцирующими факторами обычно служат сопутствующие болезни: острые респираторные заболевания, детские инфекционные болезни, желудочно-кишечные расстройства, оперативные вмешательства. Возраст появления первых признаков различный, чаще от 3 до 15 месяцев. Характерно приступообразное течение заболевания, обусловленное гипогликемическими кризами. Приступы протекают тяжело и могут заканчиваться летально, в 5% случаев смерть детей происходит в первые дни жизни, около 20% пациентов умирает до установления диагноза. Межприступный период протекает благоприятно, у 80% детей отмечается нормальное нервно-психическое развитие с полным отсутствием других признаков патологии. Клиническая симптоматика полиорганна: в процесс вовлекается желудочно-кишечный тракт (частая рвота, нарушение стула), гепатомегалия (стеатоз печени), ЦНС (задержка умственного развития, генерализованные тонико-клонические судороги, прогрессирующие вялость, сонливость, нарушение сознания вплоть до комы, отек головного мозга).

Характер поражения сердца аналогичен таковому при карнитиновой КМП. Часто возникают тяжелые нарушения сердечного ритма, остановка

синусового узла, желудочковая тахикардия (по типу приступов пируэтной тахикардии (torsades de pointes)) [10, 30]. Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной углеродной цепи является в 1–3% причиной внезапной смерти у детей раннего возраста [10].

Лабораторные признаки: гипогликемия, метаболический ацидоз, дикарбоновая ацидурия средних цепей, ацилглицинурия, низкое содержание плазменного карнитина. Может отмечаться умеренная кетонурия. В крови повышен уровень среднецепочечных ацилкарнитинов (C_6 – C_{10}). В моче определяется специфическая органическая ацидурия с преобладанием среднецепочечных дикарбоновых кислот, глициновых конъюгатов [27–28].

Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с короткой длиной углеродной цепи. Возникает в результате мутации гена короткой цепи ацил-КоА-дегидрогеназы, наследование аутосомно-рецессивное.

Генерализованная форма может проявиться у новорожденных или детей первого года жизни, течение неблагоприятное, возможен летальный исход. Характерны судороги, задержка развития, микроцефалия, повторные приступы рвоты, прогрессирующая мышечная слабость, вялость, сонливость. Поражение сердца характеризуется дилатационной КМП, осложненной тяжелой СН. При мышечной форме первые признаки болезни появляются в старшем возрасте. В клинической картине на первый план выступают миопатические расстройства, низкая толерантность к физической нагрузке. Поражение сердца по типу дилатационной КМП протекает субклинически и выявляется обычно у подростков [29, 30].

Множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназ описан как глутаровая ацидурия 2-го типа, наследование аутосомно-рецессивное. Патология обусловлена дефектом электронно-транспортного флавопротеина и дефицитом нескольких флавопротеин-содержащих дегидрогеназ, что значительно снижает эффективность митохондриального бета-окисления. Нарушены функции изовалерил-, изобутирил-, метилбутирил-, глутарил-КоА-дегидрогеназ, участвующих в метаболизме ряда аминокислот и холина.

Выделяют несколько клинических форм: неонатальную форму с врожденными аномалиями (летальную), неонатальную форму без врожденных аномалий, позднюю форму.

Метаболические проявления включают тяжелый метаболический ацидоз, гипогликемию, гипераммониемию. Кетоз выражен умеренно или отсутствует, гиперлактат- и гиперпируватемия с увеличением их соотношения до 20 и выше (норма < 15). В крови повышен уровень ацилкарнитинов (C_4 – C_{18}). Характерна органическая ацидурия: глутаровая, изовалериановая, этилмалоновая, адипиновая, пробковая, себадиновая, их гидроксированные формы, метилилантарная, масляная, 2-метилмасляная, изомасляная кислоты, неопределяемые дикарбоксильные кислоты ($C_{8:1}$ – $C_{10:1}$).

Для подтверждения диагноза осуществляется исследование электронно-транспортного флавопротеина или активности флавопротеин-содержащих ацил-КоА-дегидрогеназ в фибробластах, биоптатах мышцы или печени [27–29].

Алгоритм диагностики метаболических КМП на фоне нарушений обмена карнитина и митохондриальной оксидации жирных кислот базируется на сочетании характерных клинических кардиальных и экстракардиальных симптомов и лабораторных данных.

Экстракардиальными критериями диагностики метаболических КМП, возникающих на фоне нарушений обмена жирных кислот, являются:

- 1) ранний дебют заболевания;
- 2) полиорганность поражения;
- 3) приступообразное течение заболевания;
- 4) повторные рвоты, часто на фоне гипогликемии;
- 5) мышечная гипотония;
- 6) изменения ЦНС (микроцефалия, судороги, задержка умственного и моторного развития, вялость, сонливость, летаргия);
- 7) задержка физического развития;
- 8) изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, боли в животе, гепатомегалия, стеатоз печени, нарушения стула);
- 9) изменения со стороны почек (тубулопатии, поликистоз, почечная недостаточность);
- 10) лицевой дисморфизм.

Кардиальными критериями диагностики метаболических КМП являются:

- 1) дилатация полостей сердца, снижение сократительной способности миокарда;
- 2) симметричная гипертрофия миокарда;
- 3) сочетание гипертрофии и дилатации миокарда;
- 4) рефрактерность стандартной терапии СН;

5) нарушения сердечного ритма (желудочковая тахикардия), нарушения проведения (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярные блокады);

6) гигантские Т-зубцы на электрокардиограмме;

7) случаи внезапной сердечной смерти в семье (аритмогенной).

Лабораторными критериями, позволяющими предположить нарушение обмена жирных кислот как причины развития КМП, являются:

- 1) гипогликемия без кетоза;
- 2) метаболический ацидоз;
- 3) гиперлактат- и гиперпируватемия;
- 4) повышение креатинфосфокиназы;
- 5) увеличение активности трансаминаз печени.

Для уточнения причины нарушений обмена карнитина и органических жирных кислот наиболее важной отправной точкой является определение уровня общего, свободного карнитина и ацилкарнитинов в комбинации с оценкой наличия или отсутствия дикарбоксильной ацидурии [6, 27]. Для верификации диагноза требуется молекулярно-генетическая диагностика.

Снижение свободного карнитина (< 10 мкмоль/л) и ацилкарнитинов (< 5 мкмоль/л) и нормальное содержание дикарбоксильных кислот в моче свидетельствуют о системном дефиците карнитина.

Низкие значения общего и свободного карнитина, повышение значений ацилкарнитинов: длинных (C_{16-18}), средних (C_{10-14}) или коротких цепей (C_{4-8}) в сочетании с дикарбоксильной ацидурией указывают на дефицит дегидрогеназ, обеспечивающих внутримитохондриальную бета-оксидацию жирных кислот с различной длиной карбоновых цепей [6].

Низкий уровень свободного карнитина в сочетании с высокими значениями длинноцепочечных ацилкарнитинов, неклеточная гипогликемия, отсутствие дикарбоксильной ацидурии свидетельствуют о нарушении транспорта карнитина, дефиците карнитинпальмитилтрансферазы II [27].

Увеличение недлинноцепочечных ацилкарнитинов в сочетании с низким уровнем свободного карнитина свидетельствует о дефекте потребления карнитина.

Лечение

Лечение метаболических КМП, возникающих на фоне нарушений обмена жирных кислот, включает назначение комбинации препаратов, применяемых

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЭНЕРГОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

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



Рег. № ЛСР - 006143/10
Реклама

Элькар®

ЛЕВОКАРНИТИН

ФОРМА ВЫПУСКА:

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

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

Источник дополнительной энергии

ООО «ПИК-ФАРМА»

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

тел./факс: (495) 925-57-00

www.elkar.ru



ПИК-ФАРМА

для коррекции симптомов СН: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков, антиаритмических средств (при выявлении желудочковых нарушений сердечного ритма) и патогенетической метаболической терапии, направленной на коррекцию нарушенного обмена веществ.

Своевременная терапия левокарнитином КМП, развивающихся на фоне первичного дефицита карнитина, предотвращает развитие СН, позволяет избежать неблагоприятного течения заболевания. На фоне лечения заболевания высокими дозами левокарнитина (100 мг/кг/сут) возможно полное исчезновение симптоматики, если лечение начато до необратимых повреждений органов [10–12, 15].

Лечение пациентов с дефектами окисления жирных кислот включает диетотерапию и медикаментозное лечение. Основные принципы диетотерапии: исключение голодания, предупреждение гипогликемии, обогащение рациона углеводами при ограничении содержания липидов, исключение из диеты продуктов, которые не метаболизируются. Назначают частое дробное питание, не допускаются длительные промежутки между приемами пищи. Содержание липидов в суточном наборе продуктов снижают до 10–20% (по калорийности). В рацион дополнительно вводят продукты, богатые углеводами (60–75% по калорийности). Для предупреждения развития ночной и утренней гипогликемии вечером, непосредственно перед сном, детям рекомендуют прием пищевых продуктов, содержащих кукурузный крахмал, из расчета 2 г/кг [27]. В питании детей с глутаровой ацидезией 2-го типа ограничивают поступления белка до 1,5 г/кг в сутки, или < 20% по калорийности рациона.

Медикаментозная терапия болезней окисления жирных кислот включает применение коэнзима Q₁₀, левокарнитина, глицина и витаминов. Витаминотерапия (рибофлавин, витамины группы В) способствует повышению резидуальной активности ферментов. Рибофлавин назначают в высоких дозах (25 мг/кг, до 300 мг/сут) для повышения активности ацил-КоА-дегидрогеназ. Левокарнитин необходим для коррекции недостаточности общего и свободного карнитина, усиления конъюгации токсичных дериватов жирных кислот и их выведения из организма. Левокарнитин (Элькар®) используют в высокой дозе 50–100 мг/кг/сут за 2–3 приема. У больных с дефекта-

ми транспорта и окисления длинноцепочечных жирных кислот (дефицит карнитинпальмитоилтрансфераз I и II, карнитин-ацилкарнитин-транслоказы, трифункционального белка, ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной и длинной углеродной цепью), особенно в периоде метаболической декомпенсации, левокарнитин следует использовать с осторожностью, начиная с небольших доз. Глицин (до 0,6 г/сут) способствует связыванию и выведению с мочой токсичных ацилрадикалов [27].

Заключение

КМП — гетерогенная группа заболеваний сердца, характеризующихся структурной перестройкой миокарда, с непрерывно прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Важным является ранняя диагностика этиологии заболевания. Нарушения метаболизма жирных кислот являются наиболее частой причиной развития метаболических КМП.

Выделены экстракардиальные и кардиальные критерии диагностики метаболических КМП, возникающих на фоне нарушений обмена жирных кислот. Комбинация кардиальных и экстракардиальных симптомов метаболических КМП является показанием для углубленного обследования карнитинового обмена и метаболизма жирных кислот. Усовершенствованию лабораторной диагностики метаболических КМП будет способствовать более широкое внедрение в клиническую практику специализированных методов: тандемной масс-спектрометрии с оценкой спектра карнитинов, газовой хроматографии (хроматомасс-спектрометрии) для диагностики дикарбоксильной ацидурии.

В настоящее время для ранней диагностики врожденных нарушений обмена жирных кислот применяют неонатальный скрининг новорожденных, позволяющий с помощью масс-спектрометрии выявлять нарушения ацилкарнитинового и аминокислотного профиля. Однако даже негативный результат этого теста не исключает возможность их возникновения в последующей жизни.

Особенностью метаболических КМП, связанных с нарушением клеточной энергетики, является острое возникновение СН, вызванной метаболической декомпенсацией на фоне энергетического стресса. В качестве энергетического стресса могут выступать интеркуррентные инфекции, операция, голодание или чрезмерная физическая

активность. Возникновение таких ситуаций затрудняет диагностику и нередко является причиной диагностических ошибок. Так, в этих случаях нередко диагностируют миокардит. Необходимо повторное проведение лабораторных исследований на фоне ситуаций, ассоциированных с повышенными требованиями к метаболическим процессам, что позволит выявить скрытые метаболические дефекты обмена карнитина и органических жирных кислот.

Ранняя диагностика метаболических КМП дает возможность своевременно к традиционной терапии СН добавить специфическое лечение, направленное на коррекцию метаболических нарушений, что позволяет не только оптимизировать коррекцию симптомов СН, но и добиться регресса изменений в сердце, что значительно улучшает прогноз течения заболевания. ■

Литература

1. Кушаковский М. С. Метаболические болезни сердца. СПб: Фолиант, 2000: 128.
2. Леонтьева И. В. Лекции по детской кардиологии. М.: Медпрактика-М, 2005. С. 535.
3. Cox G. F., Sleeper L. A., Lowe A. M. et al. Factors associated with establishing a causal diagnosis for children with cardiomyopathy // *Pediatrics*. 2006; 118: 1519–1531.
4. Lipshultz S. E., Sleeper L. A., Towbin J. A. et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States // *N Engl J Med*. 2003; 348: 1647–1655.
5. Nugent A. W., Daubeney P. E., Chondros P. E. et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia // *N Engl J Med*. 2003; 348: 1639–1646.
6. Cox G. F. Diagnostic Approaches to Pediatric Cardiomyopathy of Metabolic Genetic Etiologies and Their Relation to Therapy // *Prog Pediatr Cardiol*. 2007; 24 (1): 15–25.
7. Colan S. D., Lipshultz S. E., Lowe A. M. et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children. Findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry // *Circulation*. 2007; 115 (6): 773–781.
8. Towbin J. A., Lowe A. M., Colan S. D. et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children // *JAMA*. 2006; 296: 1867–1876.
9. Bonnet D., Martin D., de Lonlay P. et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children // *Circulation*. 1999; 100: 2248–2253.
10. Sharma S., Black S. M. Carnitine homeostasis, mitochondrial function, and cardiovascular disease // *Drug Discov Today Dis Mech*. 2009; 6: 1–4: e31–e39.

За остальным списком литературы обращайтесь в редакцию.

Пульсогемоиндикация в восстановительном лечении больных с артериальной гипертензией

И. А. Бокова, кандидат медицинских наук, доцент

Л. Г. Агасаров, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ РНЦ МРиК Минздравсоцразвития России,

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пульсогемоиндикация, комплементарные методы лечения, реабилитация, фактор сверхмалой интенсивности, гипотензивный эффект, тип кровообращения, психический статус больного, функциональная напряженность организма, неинвазивный метод.

В нашей стране прослеживается устойчивая тенденция к росту заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и, в первую очередь, артериальной гипертензии [1, 2]. Здесь, несмотря на несомненные успехи фармакологической терапии, следует учитывать и частоту формируемых негативных реакций. Исходя из этого, резко возрастает интерес к комплементарным методам лечения и реабилитации больных с артериальной гипертензией.

В этой системе перспективным рассматривают применение факторов сверхмалой интенсивности, примерами которых являются биорезонансная терапия или гомеопатия. В таком случае при артериальной гипертензии терапевтически значимым может быть использование пульсогемоиндикации, объединяющей принципы отмеченных технологий. [3–5]. Этот тезис и определил цель работы, посвященной анализу механизмов и эффективности пульсогемоиндикации в комплексном лечении больных с артериальной гипертензией.

Материал (контингент), методы обследования и лечения

Под наблюдением находилось 75 больных в возрасте от 29 до 63 лет (женщин — 62,7%, мужчин — 37,3%) с артериальной гипертензией I–II степени. В частности, в 72% наблюдений выявлен патологический процесс I степени, 28% — II степени.

Методы исследования. Гипотензивный эффект определяли по реакции артериального давления и пульса как на однократные процедуры, так и на лечебный курс. Здесь проводили тонометрию и электрокардиографию — с помощью аппарата

Группы	Улучшение		Без эффекта		Ухудшение	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1-я (n = 25)	16	64	9	36		
2-я (n = 25)	21	84	3	12	1	4
3-я (n = 25)	9	36	15	60	1	4

Примечание: n — количество наблюдений.

ЭК 34–01 (Россия). Эхокардиографию выполняли на аппарате «Combison-5» с приставкой «Doppler-300» фирмы Kretz-technic (Австрия) в М- и В-режимах. Состояние мозгового кровообращения оценивали путем ультразвуковой доплерографии на автоматизированном комплексе «Спектр-1000» (Россия) с анализом линейной скорости кровотока. Липидный спектр сыворотки крови определяли с помощью биохимического анализатора фирмы Shemetrics (США) и диагностических наборов Biocon (Германия). В ходе психологического анализа использовали анкетные методики реактивной и личностной тревожности Спилбергера–Ханина (Ханин Ю.Л., 1987) и «самочувствия/активности/настроения» (САН).

Специальные индексы пульсогемоиндикации (пульс, пульсовую и вегетативную вариабельность, градиент амплитудной вариабельности и др.) оценивали с помощью аппаратно-программного комплекса АСГАРД.

Методики лечения. Больные были разделены на три лечебные группы, каждая из 30 человек. Во всех группах назначали базовую (медикаментозную) гипотензивную терапию. При этом пациентам 1-й, контрольной, группы назначали только базовую терапию. Во 2-й, основной, группе использовали комплекс из базового лечения и пульсогемоиндикации. Данный неинвазивный метод обеспечивает анализ сдвигов функциональной напряженности организма в ответ

на медикаментозные, эмоциональные и др. нагрузки, а также подбор корректирующих технологий. Сами измерения базируются на принципе синхронизации тестируемых нагрузок с показателями состояния сердечно-сосудистой системы путем применения специальных световых датчиков.

В 3-й группе, плацебо, осуществляли имитацию пульсогемоиндикации на фоне медикаментозной терапии. Курс лечения во всех группах составлял 20 дней, причем процедуры пульсогемоиндикации проводили 2 раза в неделю, всего — 10.

Оценку результативности лечения проводили в динамике, с применением параметрических и непараметрических методов статистики.

Результаты

В ходе выполненной работы установлено достоверное ($p < 0,05$) терапевтическое преимущество комплекса, включающего пульсогемоиндикацию (2-я группа), над сравнимыми группами (табл. 1).

Так, при анализе регресса основных жалоб установлен абсолютный приоритет 2-й группы (табл. 2). При этом негативные эффекты в виде головокружения, головной боли или кожного зуда, отмеченные у 3 больных данной и 2 пациентов 3-й группы, были кратковременны, а их связь с проводимой терапией представлялась сомнительной.

Эти данные были верифицированы результатами объективного обследования.

Таблица 2

Сопоставимая динамика основных жалоб в ходе лечения (частота выявляемости в % до и по завершении терапии)

Жалобы	До	Группы		
		После лечения		
		2-я	3-я	1-я
Боли в сердце	36,0	16	28	32
Сердцебиение	32,6	8	24	28
Головные боли	38,9	16	28	36
Головокружение	28	16	24	24
Шум в ушах	25,33	16	20	20
Слабость, утомляемость	66,67	20	48	56
Неустойчивость при ходьбе	6,67	4	4	4
Снижение памяти	65,33	48	60	60
Раздражительность	54,67	28	40	44
Нарушение сна	53,33	20	44	48

* Достоверность ($p < 0,05$) различий по группам.

В частности, во 2-й группе уровень систолического артериального давления (САД) снижался с $165,7 \pm 6,2$ до $153,2 \pm 3,8$ мм рт. ст., диастолического (ДАД) — с $101,5 \pm 3,1$ мм до $93,9 \pm 3,8$ мм рт. ст., достоверно превосходя в этом отношении ($p < 0,05$) показатели сравниваемых групп. Причем устойчивый гипотензивный эффект развивался здесь в среднем к 7-й процедуре, с тенденцией к нормализации показателей артериального давления к завершению лечения.

В табл. 3 отражены сдвиги показателей центральной гемодинамики у больных с гиперкинетическим типом кровообращения, однако сходные положительные изменения были отмечены и в случае гипокINETического варианта кровообращения.

Изучение состояния мозгового кровотока также подтвердило преимущество комплекса, включающего пульсогемоиндикацию. Только в этой группе отмечено уменьшение затруднения или восстановления венозного оттока в вертебробазилярной системе (в 82,1% наблюдений), развитие коллатерально-

го кровообращения в бассейнах сонных артерий (32,3%), снижение асимметрии ЛСК (31,4%), нормализация реакции на компрессионные пробы (76,4%).

Воздействие изучаемого комплекса сопровождалось и положительной динамикой показателей липидного обмена. Уровень альфа-холестерина здесь повысился на 61% ($p < 0,001$), уровень триглицеридов снизился на 25% ($p < 0,001$), общего холестерина — на 12,5% ($p < 0,001$), бета-липопротеидов крови — на 14,1% ($p < 0,001$), пребета-липопротеидов — на 11,1% ($p < 0,001$), что сопровождалось снижением коэффициента атерогенности в среднем по группе на 17,42% ($p < 0,02$).

Динамика показателей в сравниваемых группах была не столь убедительной.

В случае применения лечебного комплекса также прослеживались положительные сдвиги в психическом статусе больных. По данным САН, «самочувствие» возрастало в среднем с $3,22 \pm 0,21$ до $4,52 \pm 0,23$ балла ($p < 0,02$), «активности» — с $3,53 \pm 0,15$ до $5,31 \pm 0,17$ балла ($p < 0,01$), «настроение» — с $3,84 \pm 0,14$ до $5,35 \pm 0,19$ балла ($p < 0,02$).

Параллельно наблюдалось корректирующее влияние метода на уровень реактивной тревожности больных, снижающейся с $68,6 \pm 3,6$ до $48,8 \pm 0,8$ балла, $p \leq 0,05$). В противовес этому в сравниваемых группах отмечена лишь тенденция ($p > 0,05$) к улучшению данных показателей.

Этот факт свидетельствует о достоверно значимом повышении толерантности к психоэмоциональным нагрузкам у больных под влиянием комплекса, включающего пульсогемоиндикацию.

Обсуждение и выводы

Результаты исследования позволяют рассматривать пульсогемоиндикацию в качестве эффективного компонента лечения больных с артериальной гипертензией, обладающего стресспротективным, сосудорегулирующим и вегетотропным действием. В свою очередь, это способствует росту функциональных резервов организма и его резистентности к гипердреналовым воздействиям. Это позволяет считать данный подход патогенетически обоснованным при лечении больных с артериальной гипертензией. ■

Литература

1. Александров А. А. Немедикаментозная профилактика сосудистых осложнений при мягкой артериальной гипертензии // Советская медицина. 1988. № 12. С. 35–39.
2. Бритов А. Н. Оценка сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. № 3.
3. Бокова И. А., Цветков Н. А. Диагностические и терапевтические возможности метода пульсогемоиндикации // Курортное дело. 2008. Т. 2. № 2. С. 16–20.
4. Разумов А. Н., Цветков Н. А., Бокова И. А., Любовцев В. Б. Метод биорезонансной гомеопатической восстановительной коррекции. Пособие для врачей. 2003. С. 30.
5. Хайруллин Р. Н. Пульсогемоиндикация — диагностика и лечение // Казанский медицинский журнал. 2008. № 6, с. 867–874.

Таблица 3

Динамика показателей центральной гемодинамики у больных артериальной гипертензией с гиперкинетическим типом кровообращения

Показатель	Группы					
	2-я		1-я		3-я	
	До	После	До	После	До	После
САД, мм рт. ст.	$165,7 \pm 6,2$	$134,6 \pm 7,7^*$	$168,3 \pm 4,1$	$164 \pm 2,7$	$166 \pm 1,6$	$150 \pm 2,8$
ДАД, мм рт. ст.	$101,5 \pm 3,1$	$88,9 \pm 7,7^*$	$101,4 \pm 2,2$	$92 \pm 6,8$	$101,6 \pm 3$	$91,7 \pm 6,4$
ЧСС, уд./мин	$89,5 \pm 5,4$	$76,8 \pm 4,3^*$	$86,3 \pm 4,1$	$83,6 \pm 4,0$	$88,2 \pm 4,2$	$79 \pm 3,6$
УОК, см ³	$95,2 \pm 5,4$	$78,4 \pm 6,7^*$	$96,7 \pm 7,1$	$94,6 \pm 5,2$	$95,8 \pm 4,8$	$82 \pm 6,2$
МОК, л/мин	$7,68 \pm 0,3$	$5,69 \pm 0,2^*$	$8,15 \pm 0,2$	$7,46 \pm 0,4$	$7,98 \pm 0,3$	$7,14 \pm 0,2$
СИ, л/мин/м ²	$5,2 \pm 0,19$	$3,2 \pm 0,2^{**}$	$5,8 \pm 0,23$	$5,4 \pm 0,18$	$5,6 \pm 0,2$	$4,99 \pm 0,24$
ОПСС, дин $\times$ с $\times$ см ⁻⁵	$1967 \pm 78,7$	$1934 \pm 70,9$	$1985 \pm 85,7$	$1983 \pm 78,8$	$1972 \pm 72,6$	$1948,9 \pm 82,1$

Достоверность различий — * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

ЧСС — частота сердечных сокращений, УОК — ударный объем крови, МОК — минутный объем крови, СИ — сердечный индекс, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление.

Функциональная и органическая диспепсия: «перекрест» стратегий диагностики и лечения в общей практике

Е. И. Вовк, кандидат медицинских наук, доцент

ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: диспепсия, гастроэнтерология, синдром мальдигестии, гетерогенное расстройство, нарушение моторной функции, инфекция, функциональное заболевание, хронический стресс, ингибиторы протонной помпы, прокинетики.

Диспепсия принадлежит к числу наиболее часто встречающихся гастроэнтерологических жалоб. Частота синдрома диспепсии (uninvestigated dyspepsia) у взрослого населения в странах мира варьирует от 7% до 41% (рис. 1) и составляет в среднем около 25% [1–3]. Столь широкая распространенность диспепсии не удивительна, поскольку к появлению симптомов могут приводить как нарушения деятельности верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) органического или функционального генеза, так и нарушения полостного пищеварения в кишечнике (синдромом мальдигестии) (рис. 2).

Этот изначальный «перекрест» симптомов существенно усложняет всю дальнейшую стратегию выявления, лечения и формирования прогноза у больных с диспепсией различной этиологии. Тем не менее, в новейших эпидемиологических исследованиях установлено, что почти у 2/3 пациентов с диспепсией (около 20% населения) жалобы возникают вследствие первичной дисфункции желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) в отсутствии заболеваний ЖКТ, а также системной патологии и могут быть диагностированы как функциональная диспепсия (ФД) [4–7].

Современные научные представления рассматривают ФД как гетерогенное расстройство [8].

Среди этиологических факторов ФД свою роль играют:

- наследственность;
- наличие нарушений моторной функции желудка и кишечника;
- инфекция *Helicobacter pylori*;

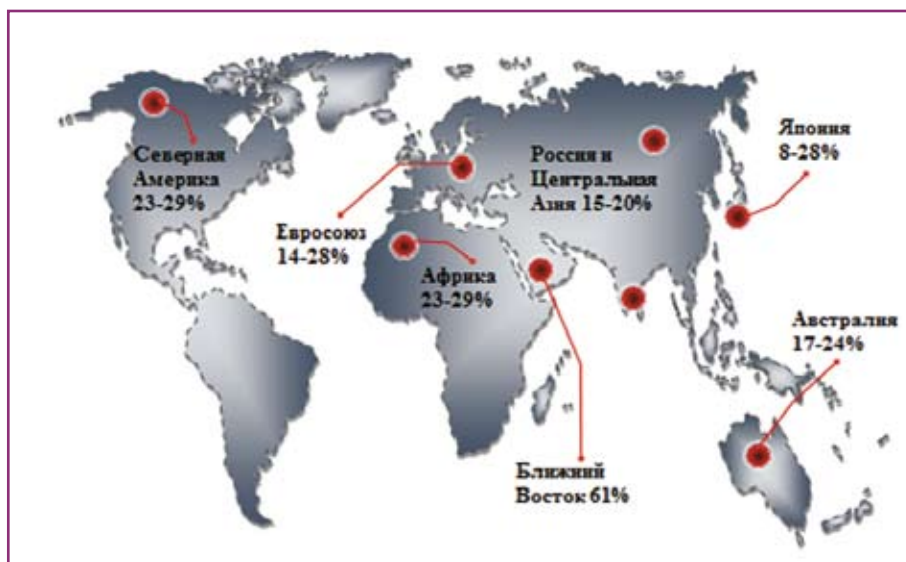


Рис. 1. Распространенность синдрома диспепсии в мире [2]

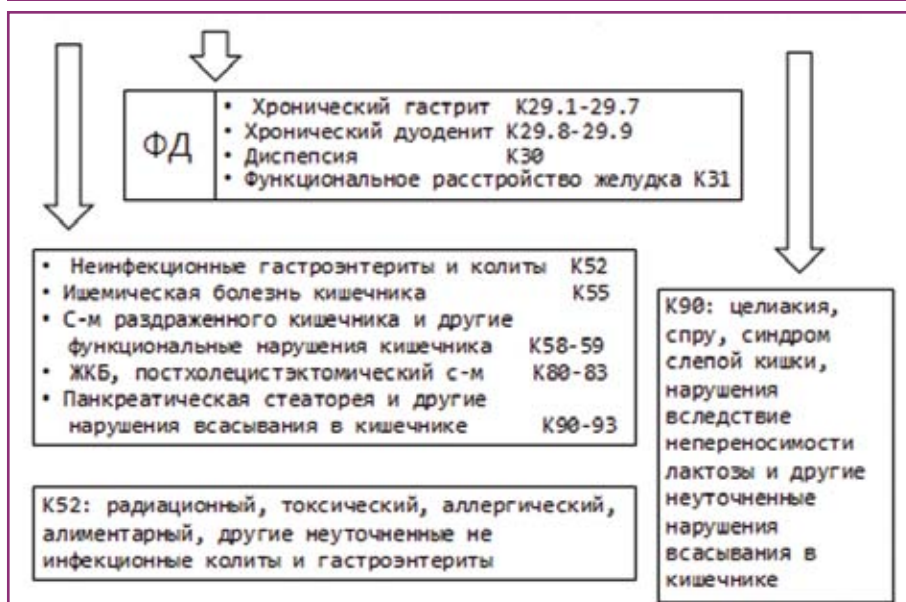


Рис. 2. Диспепсия — полиэтиологическая проблема (МКБ-10)

- факторы психосоциального характера и образа жизни (алкоголь, курение, питание);
- ятрогенные лекарственные влияния (прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП),



Рис. 3. Функциональные заболевания ЖКТ (Римские критерии III, 2006)

антибиотиков, теофиллина, препаратов наперстянки и др.).

Предполагают, что у ряда больных имеет место наследственно детерминированная (генотип GN бета-3 сс) высокая висцеральная чувствительность желудка и/или ДПК к физиологической нейрогуморальной стимуляции. Периодическая активация нейрогуморальной стимуляции под влиянием изменения рациона питания, стресса, курения, нарушений сна и других факторов у больных с ФД приводит к гиперацидности в желудке и ДПК и развитию ассоциированных с ацидификацией ДПК нарушений гастродуоденальной моторики (функциональный гастро- и дуоденостаз), которые и становятся причиной диспепсии. Характерно, что уровень базальной и стимулированной секреции соляной кислоты у большинства больных с ФД остается в пределах нормы, хотя и может приближаться к гиперацидности, характерной для пептической язвенной болезни. Высокая висцеральная чувствительность у пациентов с ФД часто сочетается с психоэмоциональными особенностями, которые близки к признакам неадекватной реакции личности на хронический стресс: тревожностью и невротизмом, депрессивностью, склонностью к ипохондрии, нарушением психологической и социальной адаптации. Эти особенности нередко провоцируют появление симптомов ФД и нивелируются после

соответствующей медикаментозной коррекции или изменения обстановки, в которой находится больной.

Различные нарушения гастродуоденальной моторики выявляют у 75% больных ФД:

- замедление эвакуаторной функции желудка;
- снижение частоты и амплитуды перистальтики желудка;
- нарушение антродуоденальной координации;
- ослабление постпрандиальной моторики антрального отдела;
- нарушение рецептивной и адаптивной релаксации желудка, что приводит к нарушению распределения пищи внутри желудка и вызывает чувство быстрого насыщения;
- нарушения циклической активности желудка в межпищеварительном периоде: тахи-, брадикастрия, антральная фибрилляция [8, 9].

ФД нередко сочетается с другими функциональными заболеваниями ЖКТ. «Перекрест» с синдромом раздраженной кишки (СРК) выявляют, по разным данным, у 30–50% пациентов с ФД [11–15]. «Перекрест» с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) встречается в 7–20% случаев ФД [16–18]. У значительной части больных ФД сочетается с дискинезией желчевыводящих путей [15]. Выявление других форм функциональной патологии ЖКТ не исключает диагноза ФД и должно приводить к включению этих

самостоятельных заболеваний в диагноз и соответствующей коррекции терапевтической тактики. Учитывая конституциональный характер патогенеза, прогноз при ФД можно считать не связанным с инвалидизацией, но неблагоприятным: симптомы диспепсии упорны и существенно снижают качество жизни пациентов и служат причиной значительных материальных затрат. Пациенты с ФД существенно чаще и дольше пребывают на больничном листе и чаще обращаются за медицинской помощью [1].

Органическую диспепсию диагностируют у пациентов с заболеваниями, имеющими ясные этиологические и патофизиологические причины развития устойчивой гиперацидности и нарушений моторики верхнего отдела ЖКТ: пептическая язвенная болезнь, хронический панкреатит (ХП), желчнокаменная болезнь (ЖКБ), сахарный диабет (СД), нарушения функции щитовидной железы, хроническая ишемия желудка и органов панкреатодуоденальной зоны и другие [1, 5–7]. Таким образом, несмотря на низкую специфичность симптомов, заболевания, приводящие к органической диспепсии, уже на ранних этапах диагностики сопровождаются специфичными клинко-инструментальными проявлениями. Течение и прогноз органической диспепсии прямо зависит от выявления ее этиологии и адекватности фармакологического и нелекарственного лечения. В целом ряде случаев, в том числе с применением широких возможностей современной малоинвазивной хирургии, прогноз органической диспепсии может оказаться более оптимистичным, чем при ФД.

Диагностика ФД нередко встречает трудности, обусловленные низкой специфичностью симптомов, различиями в понимании и современной интерпретации понятий ФД, органической диспепсии и мальдигестии. На практике в понятие ФД чаще всего включают метеоризм, тошноту, нарушения стула, характерные как для различных нарушений полостного пищеварения, так и для СРК и ГЭРБ. Указанные разночтения стали одним из обоснований необходимости очередного обновления рекомендаций по диагностике функциональных заболеваний ЖКТ, которое было проведено в рамках согласительного совещания Международной рабочей группы по совершенствованию диагности-

ческих критериев функциональных заболеваний ЖКТ (Римские критерии III, 2006). Согласно им (рис. 3), ФД включает в себя боли и чувство жжения в подложечной области, чувство переполнения в эпигастрии после еды и чувство раннего насыщения [1, 5, 10].

Римский консенсус III выделяет два основных варианта ФД и впервые жестко определяет критерии специфичности жалоб при синдроме абдоминальной боли и постпрандиальном дистресс-синдроме, которые, впрочем, могут существовать одновременно, а также и сочетаться с функциональной тошнотой/рвотой или отрыжкой (табл. 1, 2).

В рекомендациях также впервые подчеркнут преимущественно постпрандиальный характер симптомов ФД. Очевидно, что эта важная характеристика принципиально отличает симптомы ФД от «голодных» жалоб при обострении *H. pylori*-ассоциированного гастрита и пептической язвенной болезни. Согласно рекомендациям для интерпретации симптомов в рамках ФД необходимо, чтобы указанные жалобы персистировали в течение 3 последних месяцев, а их общая продолжительность составляла не менее 6 месяцев и, что имеет принципиальное значение, — при условии отсутствия органических заболеваний органов пищеварения, которые могли стать причиной диспепсии.

Лечение пациентов с ФД должно быть комплексным и включать диету, рекомендации по режиму и образу жизни, медикаментозные и немедикаментозные воздействия. Приоритетом лекарственной терапии является назначение антисекреторных средств — сегодня это, без сомнения, ингибиторы протонной помпы (ИПП) — всем больным с абдоминальным болевым синдромом и значительной части пациентов с недифференцируемым течением ФД и постпрандиальным дистресс-синдромом [19–21]. Показано, что в большинстве случаев ФД оказывается эффективной длительная терапия низкими дозами ИПП (20 мг омепразола в сутки) [23]. Однако у значительной части больных монотерапия ИПП не приводит к редукции симптомов [20]. Такие пациенты нуждаются в назначении прокинетиков. По данным метаанализа, эффективность монотерапии прокинетиками при ФД также едва превышает 60% [21].

Таблица 1
Интерпретация симптомов функциональной диспепсии (Римские критерии III, 2006)

Симптомы	Определение
Боль в эпигастрии	Под эпигастрием понимается область, расположенная между мечевидным отростком грудины и пупочной областью и ограниченная справа и слева соответствующими среднеключичными линиями. Некоторые пациенты субъективно расценивают боли как чувство «повреждения тканей», другие больные могут интерпретировать свои жалобы не как боли, а как неприятные ощущения
Чувство жжения в эпигастрии	Представляет собой неприятное ощущение жара в эпигастриальной области
Чувство переполнения в эпигастрии после еды	Представляет собой неприятное ощущение длительной задержки пищи в желудке
Раннее насыщение	Чувство, что желудок переполняется вскоре после начала приема пищи независимо от объема съеденной порции, в результате чего прием пищи не может быть завершен

Таблица 2
Критерии специфичности жалоб при синдроме абдоминальной боли и постпрандиальном дистресс-синдроме (Римский консенсус III, 2006)

Критерии специфичности болевого синдрома при ФД (должны присутствовать все признаки боли)	Критерии специфичности жалоб при постпрандиальном дистресс-синдроме (должен присутствовать как минимум 1 признак)
Обязательные:	
1. Боль/жжение в эпигастрии средней интенсивности хотя бы 1 раз в неделю 2. Боль прерывистого характера 3. Боль не иррадирует в другие зоны живота или грудной клетки 4. Боль не облегчается при отхождении газов 5. Боль отличается от желчной колики	1. Чувство переполнения в эпигастрии после приема обычного количества пищи несколько раз в неделю 2. Чувство раннего насыщения, препятствующее дальнейшему приему обычного количества пищи несколько раз в неделю
Дополнительные:	
1. Жжение в эпигастрии не должно сопровождаться жжением за грудиной 2. Боль/жжение развиваются после еды, но могут возникнуть и натощак 3. Боль/жжение могут развиваться одновременно с синдромом постпрандиальной диспепсии	1. Может сопутствовать отрыжка, тошнота или вздутие эпигастриальной области 2. Может развиваться одновременно с синдромом эпигастриальной боли

Тем не менее, способность прокинетиков разных классов корректировать специфичные для ФД нарушения антродуоденальной моторики научно и клинически доказана. Длительное применение прокинетиков при ФД, к сожалению, ограничивается их системными побочными эффектами. В течение многих лет одним из наиболее безопасных препаратов для длительного применения при ФД остается блокатор периферических дофаминовых рецепторов домперидон. В целом ряде недавно проведенных исследований было показано, что эффективность и безопасность лекарственного лечения ФД увеличивается при сочетанном назначении ИПП и прокинетиков в низких дозах [22, 23]. Одним из таких препаратов этого класса является Омез Д, который представляет собой фиксированную комбинацию 10 мг омепразола и 10 мг домперидона в 1 капсуле. По данным исследова-

телей, применение 2 капсул Омеза Д в сутки в течение 4 недель вне зависимости от варианта течения ФД привело к значимой редукции симптомов ФД у 70–90% больных с постпрандиальным дистресс-синдромом или сочетанным вариантом течения ФД [7, 23, 24]. Во всех исследованиях терапия была безопасной и сопровождалась высоким уровнем приверженности больных к лечению, вероятно, обусловленным удобством применения препарата. Проведение комбинированной антихеликобактерной терапии способствует исчезновению симптомов ФД только у 25% пациентов. Тем не менее, неинвазивное определение уровня контаминации *H. pylori* и его последующая эрадикация (как минимум — однократно) являются необходимой частью алгоритма лечения ФД [1, 8].

По сути, Римские критерии III стали «ответом» на сложившиеся алгоритмы лечения диспепсии как в меди-

Таблица 3

Дифференциальная диагностика функциональной диспепсии		
Заболевания — причины органической диспепсии		
Внутренние заболевания	Экзогенные поражения	Другие
Частые Пептическая язвенная болезнь, ГЭРБ Менее частые Заболевания желчевыводящих путей Хронический панкреатит Редкие Злокачественные опухоли желудка, поджелудочной железы, толстой кишки Другие инфильтративные поражения желудка Синдром мальабсорбции Сосудистые мальформации	Лекарственные интоксикации Нестероидные противовоспалительные препараты Пероральные антибиотики Теofilлин Препараты наперстянки Препараты калия, железа Вследствие злоупотребления алкоголем	Сахарный диабет Гипер-, гипотиреоз Электролитные нарушения Ишемическая болезнь Заболевания соединительной ткани Синдром кишечной псевдообструкции Заболевания печени

«работает» против больного: для значительной части пациентов с упорной диспепсией, особенно в странах с высоким уровнем контаминации *H. pylori*, альтернатива диагнозу хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита и лечению повторными курсами комбинированной антихеликобактерной терапии фактически перестала существовать. Римский консенсус III (2006) в целом ужесточил критерии диагностики ФД и сфокусировал внимание на постпрандиальном характере симптомов и отсутствии прямой зависимости диспепсии от наличия у больных *H. pylori*-ассоциированного гастрита, а именно эта обширная когорта больных и оказалась в сфере внимания специалистов. Несмотря на некоторые аспекты, спорные для гастроэнтерологов, глубоко ориентирующихся в проблеме ФД, достоинством Римских критериев III является то, что они нацеливают на поиск этиологии симптомов диспепсии, что, несомненно, приведет к оптимизации лечения больных не столько с ФД, сколько с органической диспепсией в амбулаторной и общей практике.

Перечень заболеваний органов пищеварения, которые требуют исключения при верификации диагноза ФД, вошедший в Римские критерии III, практически не отличается от изложенного в Римских критериях II, утвержденных в 1999 году [10, 15]. Особенно часто ФД приходится дифференцировать с распространенными заболеваниями, которые могут привести к устойчивой ацидификации ДПК и нарушениям моторики выходного отдела желудка и ДПК (табл. 3).

Пептическая язвенная болезнь с высокой кислотной продукцией и персистированием *H. pylori*-ассоциированного гастрита — наиболее частая причина некомпенсированной гиперацидности ДПК. В исследованиях убедительно показано, что кислотная перфузия луковицы ДПК при высокой кислотной продукции в желудке не только способна вызвать повреждение стенки кишки, но ответственна и за повышение интрадуоденального и интрапилорического давления с одновременным снижением тонуса привратника и пищеводно-желудочного градиента давления, что способствует дуоденогастральному и гастроэзофагеальному рефлюксам [25–27]. Ощелачивание выходного отдела желудка до уровня, требуемого для инициации расслабления приврат-



Рис. 4. Брюшная аорта и ее ветви — начальная локализация атеросклероза магистральных артерий

цинской практике, так и в обществе в целом. Сегодня необходимо признать, что пациент с симптомами диспепсии нередко получает квалифицированную медицинскую помощь после длительного периода самолечения. По некоторым данным, в России почти 40% лиц с упорной диспепсией никогда не обращаются за медицинской помощью [37]. С другой стороны, в общей практике путь к верифицированному диагнозу и адекватному лечению диспепсии нередко становится очень долгим вследствие широкого распространения тактики эмпирического лечения диспепсии: на начальном этапе как *H. pylori*-ассоциированного гастрита; в дальнейшем посредством монотерапии ИПП, гарантированно улучшающей профиль симптомов.

Очевидно, что эмпирическая терапия ИПП объективно уменьшает расходы на обследование и лечение в общей практике, поскольку успешно отсеивает большинство случаев транзиторной диспепсии и нетяжелых обострений других кислотозависимых заболеваний. Благодаря эффективности и доступности ИПП (преимущественно — омепразола, который в большинстве стран стал препаратом безрецептурного отпуска) «портрет» пациента с диспепсией в общей практике изменился в сторону концентрации больных с персистированием симптомов, требующих дальнейшего обследования для определения причин диспепсии. Однако, именно вследствие высокой эффективности ИПП, сегодня эмпирическая терапия диспепсии нередко

ника и снижения антроподоуденального давления, приводит к одновременному купированию боли и синхронизации моторики желудка и ДПК. Поэтому залогом эффективного лечения диспепсии при пептической язвенной болезни служит ее адекватная диагностика и эффективное комбинированное антихеликобактерное лечение. Значительно хуже диагностике и лечению поддаются непептические эрозивно-язвенные гастродуоденальные поражения, при которых ацидификация ДПК развивается вследствие нарушения ошлалчивания, а не по причине высокой кислотной продукции. Наиболее часто к таким нарушениям приводит хроническая гастродуоденальная ишемия и ХП.

Острая ишемия развивается в рамках патогенеза стрессовых гастродуоденальных поражений и желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) как правило у тяжелообольных с черепно-мозговой травмой, дыхательной и почечной недостаточностью, отравлениями, на фоне острого инфаркта миокарда и др. Стратегия лечения и профилактики таких поражений сегодня хорошо известна и широко применяется в клинике. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения, напротив, диагностируется редко (почти исключительно — при развитии крайне тяжелых форм мезентериальной ишемии или панкреонекроза) и еще реже рассматривается как причина органической диспепсии (рис. 4). Между тем клинически значимое интравазальное атеросклеротическое поражение ветвей чревного ствола, питающих желудок, ДПК, поджелудочную железу, печень и селезенку, встречается у 73,5% больных с артериальной гипертензией, атеросклерозом венечных артерий сердца, артерий головного мозга [28]. Морфологически хроническая ишемия в бассейне чревного ствола приводит к прогрессирующей атрофии и фиброзу желудка, ДПК и поджелудочной железы с соответствующим снижением способности к функциональной нагрузке и резистентности к соляной кислоте. Как и при ФД, хроническая ишемия в бассейне чревного ствола вызывает появление постпрандиальных жалоб на чувство тяжести и распирания в эпигастрии у 90% больных, упорную отрыжку — у 50% и изжогу — у 35% больных [29].

В тяжелых случаях хронической ишемии развивается симптомокомплекс «брюшной жабы» с резким снижением толерантности к приему пищи.

Таблица 4

Распространенность функциональной диспепсии

Возраст (годы)	ГЭРБ	ФД	СРК
18–29	1,0	1,0 (18%)	1,0
30–39	0,48 (0,13–1,82)	2,12 (1,19–3,77) 20%*	1,15 (0,44–3,04)
40–49	1,14 (0,44–3,00)	1,39 (0,77–2,50) 23%*	0,56 (0,18–1,68)
50–59	1,23 (0,46–3,33)	2,28 (1,30–4,02) 24%*	0,68 (0,22–2,04)
60–69	3,30 (1,44–7,54)	3,00 (1,75–5,14) 25%	0,50 (0,15–1,63)

Примечание: указаны частота выявления ФД относительно пациентов младшей возрастной группы, принятой за 1; доля пациентов разного возраста среди всех больных с ФД [4].

Этиология и морфология хронического панкреатита:

- билиарная патология: ЖКБ, болезни большого дуоденального соска, ДЖВП
- хроническая алкогольная и лекарственная интоксикация
- инфекции: вирусы гепатита В, С, паротит, аденовирусы
- гиперлипидемия, гиперпаратиреоз, ишемический панкреатит
- болезни соединительной ткани, генетические аномалии

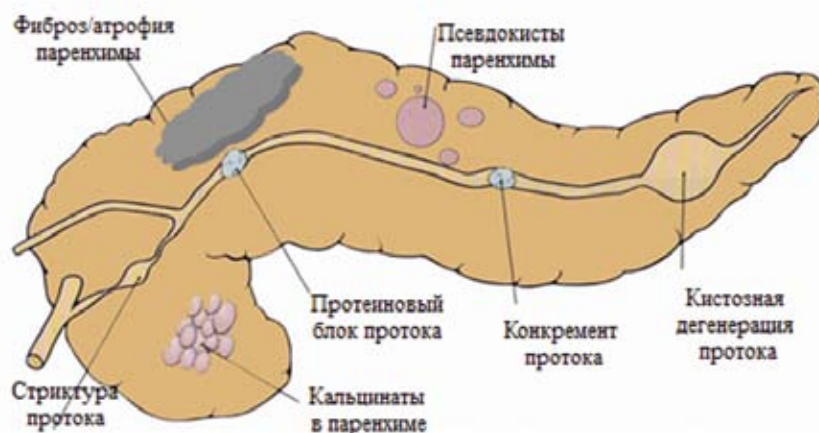


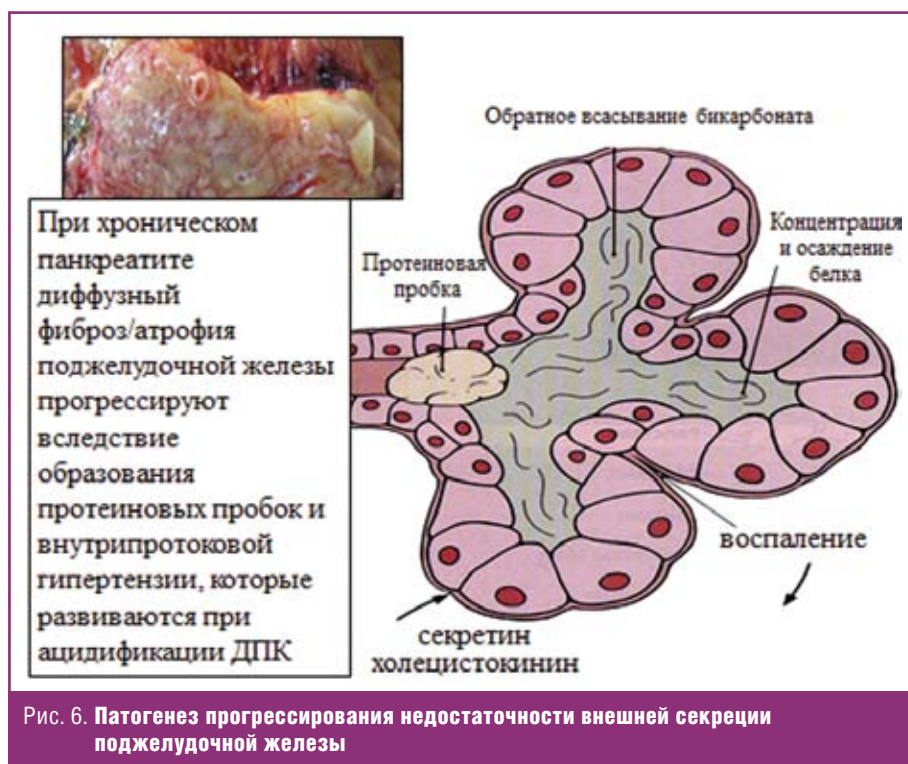
Рис. 5. Этиология и морфология хронического панкреатита

Однако в начале заболевания указанные симптомы нередко рассматривают в рамках ФД. Как ни парадоксально, по данным статистики здравоохранения в разных странах, у пожилых больных, у которых «a priori» имеется магистральный атеросклероз и высокая вероятность органической диспепсии, ФД диагностируется в 3 раза чаще, чем в молодом возрасте (табл. 4).

При обследовании пожилых больных с упорной диспепсией нередко возникает другая крайность — и жалобы, и структурные изменения органов пищеварения интерпретируются как ассоциированные с *H. pylori*-гастритом или ХП с внешнесекреторной недостаточностью, что соответственно влечет за собой назначение курсов антихеликобактерной терапии или препаратов панкреатических ферментов. И в том, и в другом случае пациенты не получают необходимого антиацидотического лечения и продолжают жить с симпто-

мами диспепсии, в условиях высокого риска ЖКК и прогрессирования трофологической недостаточности. К сожалению, панкреатические ферменты в общей практике почти всегда становятся препаратами первого выбора и заканчивают диагностический поиск при органической диспепсии, ассоциированной с ХП.

Согласно современным представлениям, ХП — группа хронических заболеваний поджелудочной железы различной этиологии, при которых развиваются дегенеративно-деструктивные изменения паренхимы поджелудочной железы: атрофия панкреоцитов, фиброз паренхимы; изменения в протоковой системе поджелудочной железы, образование кист и конкрементов и различной степени нарушения экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы [30, 31]. Установлено, что фиброз и атрофия поджелудочной железы прогрессируют при каждом



обострении ХП, а также развиваются субклинически и приводят к уменьшению функционирующей паренхимы с нарушением внешней секреции в постпрандиальном периоде. Раньше всего в панкреатическом соке уменьшается содержание бикарбонатов, вследствие чего нарушается ощелачивание ДПК. Ацидификация ДПК при $\text{pH} < 4$ рефлекторно стимулирует выработку секретина, который в свою очередь стимулирует продукцию бикарбонатов эпителием желчных, панкреатических протоков и дуоденальных желез и уменьшает секрецию соляной кислоты в желудке. Секретин увеличивает секрецию холецистокинина, который тоже увеличивает секрецию щелочного кишечного сока и обеспечивает поступление в ДПК щелочной желчи.

Оба механизма в норме направлены на ощелачивание ДПК, поскольку протеолиз химуса в ДПК возможен только при $\text{pH} > 4$ — панкреатические липаза и протеазы полностью разрушаются при $\text{pH} < 2,5$. Однако при ХП эти механизмы не только не срабатывают, а запускают порочный круг дальнейшего прогрессирования воспаления и дефицита экзокринной секреции железы. Дело в том, что стимуляция секреции панкреоцитов и протокового эпителия на фоне уже существующего сгущения секрета, блокирования мелких протоков белковыми пробками и внутрипанкреатической гипертензии еще более увели-

чивает давление в ацинарных протоках. Высокое внутрипротоковое давление вновь вызывает обратное всасывание бикарбонатов, и происходит дальнейшее образование белковых «пробок» в ацинасах с прогрессированием недостаточности внешней секреции поджелудочной железы (рис. 6). Прогрессируют и симптомы диспепсии: их тяжесть усугубляет присоединение вызванного гиперпродукцией секретина гастроэзофагеального рефлюкса и мальдигестия вследствие кислотного протеолиза панкреатических ферментов при $\text{pH} < 2,5$ [32]. Установлено, что нарушения моторики выходного отдела желудка и ДПК начинают формироваться уже на ранних стадиях экзокринной недостаточности, когда дефицит секреции бикарбонатов и ферментов компенсируется удлинением времени пребывания химуса в ДПК и развивается субкомпенсированный дуоденостаз. По мере нарастания экзокринной недостаточности длительность периодов дуоденостаза растет, развиваются антродуоденальная дискоординация и дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс [33]. Нарушения моторики особенно быстро формируются при ХП у больных с СД. Причем при СД 1-го типа экзокринная панкреатическая недостаточность встречается чаще — более чем в 70% случаев и нередко сочетается с симптомами гастропареза как проявления автономной нейропатии. При СД 2-го типа экзокринная недостаточность развивается почти в половине случаев

и часто сопровождается мальдигестией вследствие билиарной недостаточности на фоне метаболического синдрома со стеатозом поджелудочной железы и печени [33–35]. Таким образом, ХП, наряду с первичным поражением паренхимы и прогрессирующей потерей секреторной функции поджелудочной железы даже у больных с нормальным уровнем кислотообразования в желудке «а ргоги» протекает со стойкой ацидификацией ДПК и ассоциированными с ней стойкими нарушениями моторики верхних отделов ЖКТ: гастродуоденальным и дуоденогастральным рефлюксами. С учетом накопленных к настоящему времени доказательств «кислотозависимости», алгоритмы фармакологического лечения ХП пересматриваются в сторону более раннего назначения блокаторов желудочной секреции, и не только с целью обеспечения секреторного покоя в периоде обострения. Антисекреторные средства при ХП являются препаратами первого ряда и должны назначаться для коррекции механизмов прогрессирования и симптомов диспепсии, обусловленных ацидификацией ДПК [32, 36]. Пациентам с ХП и СД, ожирением, формирующейся хронической ишемической болезнью органов пищеварения, а также больным, принимающим препараты наперстянки, бета-2-агонисты и препараты теофиллина, у которых симптомы диспепсии сочетаются с ГЭРБ, ИПП целесообразно назначать вместе с прокинетики. С точки зрения неблагоприятного лекарственного взаимодействия, наиболее безопасным прокинетиком для этих полиморбидных пациентов является домперидон. Комбинированное назначение ИПП и домперидона потенцирует их эффекты в отношении нормализации антродуоденальной моторики, компенсации гиперацидности в ДПК и повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера. У пожилых больных с полифармакотерапией, для обеспечения безопасности и высокого уровня приверженности лечению, в рамках эмпирической терапии диспепсии целесообразно применение Омеза Д — фиксированной низкодозовой комбинации омепразола и домперидона.

Однако в общей практике у больных, которые впервые обратились за медицинской помощью, диспептические жалобы могут рассматриваться как функциональное расстройство желудка, диспепсия или, наконец, хронический гастрит. Важно, чтобы, согласно Римским критериям III, к пациен-

ОМЕЗ® Д

Омепразол 10 мг + Домперидон 10 мг

*Тандем
удобства
и эффективности*



*Фиксированная комбинация
антисекреторного препарата и прокинетики.
Выраженный эффект в лечении функциональных заболеваний
желудочно-кишечного тракта.*



ОМЕЗ® Д обеспечивает:

1. Купирование симптомов функциональной диспепсии и рефлюкс-эзофагита.
2. Контроль кислотности и нормализацию моторики ЖКТ на протяжении суток.
3. Приверженность пациентов к лечению.*

* Приверженность обеспечивается удобством применения.

там с диспепсией применялась единая стратегия диагностики и лечения, которая должна включать несколько обязательных этапов [8]:

- направленный анализ жалоб и получение доказательств связи симптомов с верхними отделами ЖКТ;
- эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) однократно всем больным с симптомами тревоги и пациентам старше 40 лет;
- исключение «симптомов тревоги», которые требуют добросовестного дообследования пациентов, с целью выявления более тяжелой скрытой патологии;
- определение *H. pylori* и, при положительном ответе, — его эрадикация (возможна стратегия «test and treat», если нет показаний для ЭГДС);
- рекомендации по минимизации приема ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, коррекции образа жизни;
- эмпирическая терапия ИПП и прокинетики;
- в случае упорной диспепсии — проведение глубокого обследования для дифференциального диагноза с органической диспепсией и мальдигестией. ■

Литература

- Ивашкин В. Т., Шенгулин А. А., Лапина Т. Л., Картавенко И. М. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // РЖГГК. 2012; 22 (3): 80–92.
- Mahadeva S., Goh K. L. Epidemiology of functional dyspepsia: A global perspective // World J Gastroenterol. 2006; 12 (17): 2661–2666.
- Shaib Y., El-Serag H. B. The prevalence and risk factors of functional dyspepsia in a multiethnic population in the United States // Am J Gastroenterol. 2004; 99: 2210–2216.
- Piessevaux H., De Winter B., Louis E. et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings // Neurogastroenterol Motil. 2009; 21: 378–388.
- Tack J., Talley N. J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // Gastroenterology. 2006; 130: 1466–1479.
- Talley N. J., Ruff K., Jiang X. et al. The Rome III classification of dyspepsia: will it help research? // Dig Dis. 2008; 26: 203–309.
- Иванов А. Н., Прянишникова А. С., Краснотелова Л. П. Современные представления о диагностике и лечении функциональной диспепсии // Фарматека. № 12, с. 44–48.
- Маев И. В., Самсонов А. А., Буеверов А. О., Кочетов С. А. Место прокинетиков в последних алгоритмах диагностики и лечения функциональной диспепсии // РМЖ. 2010, № 9, с. 549–554.
- Картавенко И. М., Лапина Т. Л., Коньков М. Ю. и др. Морфофункциональная оценка двенадцатиперстной кишки у больных с функциональной диспепсией // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. 2008; 18 (5): 23–32.
- Drossman D. A. Rome III: the new criteria // Chin J Dig Dis. 2006; 7 (4): 181–185.
- Holtmann G., Goebell H., Talley N. J. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: is there a common pathophysiological basis? // Am J Gastroenterol. 1997; 92: 954–959.
- Stanghellini V., Tosetti C., Barbara G., De Giorgio R., Cogliandro L., Cogliandro R., Corinaldesi R. Dyspeptic symptoms and gastric emptying in the irritable bowel syndrome // Am J Gastroenterol. 2002; 97: 2738–2743.
- Wang A., Liao X., Xiong L. et al. The clinical overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on Rome III criteria // BMC Gastroenterol. 2008; 8: 43.
- Kazutoshi H., Takayuki M., Hiroto M. Analysis of the Gastrointestinal Symptoms of Uninvestigated Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome Gut and Liver // Chin J Dig Dis. 2009; 3 (3): 192–196.
- Ливзан М. А., Осипенко М. Ф. Синдром перекреста функциональных заболеваний пищеварительного тракта // РМЖ. 2012, № 15, с. 768–771.
- Holtmann G., Talley N. Clinician's manual on managing dyspepsia. Life Science Communications. London, 2000; 88 p.
- Ruigomez A., Wallander M. A., Johansson S. et al. Natural history of gastroesophageal reflux disease diagnosed in UK general practice // Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20: 751–760.
- Keohane J., Quigley E. M. Functional dyspepsia and nonerosive reflux disease: clinical interactions and their implications // Med. Gen. Med. 2007; 9 (3): 31.
- Talley N. J., Meineche-Schmidt V., Pare P. et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: Double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies) // Aliment Pharmacol Ther. 1998; 12: 1055–1065.
- Moayyedi P., Delaney B. C., Valik N. et al. The efficacy of proton pump inhibitors in non-ulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis // Gastroenterology. 2004; 127: 1329–1337.
- Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia // Cochrane Database Syst Rev. 2004; CD001960.
- Ghosh A., Halder S., Mandal S. et al. Rabeto plus: a valuable drug for managing functional dyspepsia // J Indian Med Assoc. 2008; 106: 752–754.
- Булаков С. А. Возможности применения Омеза Д в лечении функциональной диспепсии // Фарматека. 2010, № 20, с. 39–42.
- Пасечников В. Д., Пасечников Д. В. Оценка эффективности терапии функциональной диспепсии фиксированной комбинацией ингибитора протонной помпы (омепразол) и прокинетики (домперидон) // Фарматека. 2011, № 20, с. 77–81.
- Маев И. В., Горбань В. В., Салова Л. М. Влияние соляной кислоты на полостное давление в дуоденогастральной зоне у больных ЯБДК, ассоциированной с Н. Р // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008, № 4, с. 4–8.
- Маев И. В., Самсонов А. А. Болезни двенадцатиперстной кишки. М.: МЕДпрессинформ, 2005, с. 511.
- Волков В. С., Колесникова И. Ю., Беляева Г. С. и др. Дуоденогастральный рефлюкс при кислото-зависимых заболеваниях // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. 2002, т. 12, № 5 (прил. 17), с. 22–25.
- Звенигородская Л. А., Самсонова Н. Г., Топорков А. С. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения: алгоритм диагностики и лечения // РМЖ. 2010, № 9, с. 544–549.
- Потапов Л. В., Князев М. Д., Игнашов А. М. Ишемическая болезнь органов пищеварения. Л.: Медицина, 1985, с. 70–75.
- Минушкин О. Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения // Consilium Medicum. 2002, т. 4, № 1, с. 1–5.
- Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Болезни поджелудочной железы. В 2 т. Т. 2. М.: Медицина, 2008, 558 с.
- Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит как кислотозависимое заболевание // Экспериментальная и кл. гастроэнтерология. 2010, № 9, с. 107–115.
- Житникова Л. М. Нарушения пищеварения и значение ферментотерапии в общей медицинской практике // РМЖ. 2011, № 28, с. 1722–1730.
- Ткач С. М., Сизенко А. К. Эффективность и безопасность ферментных препаратов с позиций доказательной медицины // Газета «Новости медицины и фармации». № 13–14, с. 333–334.
- Вахрушев Я. М., Лапина М. В., Булычев В. Ф., Зеленин В. А. Изучение двигательной функции тонкой кишки при метаболическом синдроме. XI съезд НОГР. Тезисы докл. М.: ЦНИИ гастроэнтерологии, 2011, с. 123.
- Пасечников В. Д., Литвиненко И. Л. Оптимизация терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы посредством комбинации панкреатина в энтеросолюбильной оболочке и ингибитора протонной помпы // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010, № 2, с. 1–5.
- Топчий Н. В., Девятаева Ю. М. Оптимизация приема Омитокса при диспепсии // РМЖ. 2012, № 11, с. 542–548.

Роль микрофлоры толстой кишки в развитии латентной печеночной энцефалопатии

Л. А. Тетерина

Е. А. Чихачева

П. В. Селиверстов, кандидат медицинских наук

С. И. Ситкин, кандидат медицинских наук, доцент

В. Г. Радченко, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

Ключевые слова: микрофлора, пищеварительный тракт, стабильные аутохтонные сообщества, кишечные микробиоты, печеночная энцефалопатия, хронические заболевания печени, эндогенный аммиак, бактериальная транслокация, иммунная защита, эндотоксемия, дисбиоз толстой кишки, пребиотик, пищевые волокна.

Нормальная микрофлора является неотъемлемой структурной и функциональной компонентой организма и рассматривается как филогенетически сложившаяся система множества микробиоценозов, характеризующихся определенным видовым составом, занимающих тот или иной биотип человека. Пищеварительный тракт можно рассматривать как открытую сбалансированную биологическую систему, внутри которой существуют многочисленные жизнеопределяющие для макроорганизма связи между бактериями, образующими стабильные аутохтонные сообщества [4, 5].

Подавляющее большинство микроорганизмов кишечника представлено двумя крупными микробными сообществами: бактероидами и фирмикутами (*Bacteroidetes* и *Firmicutes*), каждое из которых включает множество микробных родов. *Bacteroidetes* — группа анаэробных грамотрицательных бактерий, включающая три класса бактерий: *Bacteroid*, *Flavobacteria*, *Sphingobacteria*, объединяющих множество видов и родов. *Firmicutes* — преимущественно грамположительные бактерии, включающие два основных класса: *Bacilli* и *Clostridia*. К *Firmicutes* относятся хорошо известные бактериологам *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Clostridium* и менее известные, но более многочисленные *Veillonella*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*. В тонкой кишке прок-

Локальные и системные эффекты кишечной микробиоты

Таблица 1

№	Эффект
1	Трофические и энергетические функции — тепловое обеспечение организма
2	Регулирование перистальтики кишечника
3	Детоксикация и выведение экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов
4	Образование сигнальных молекул, в том числе нейротрансмиттеров
5	Стимуляция местного иммунитета, образование нормальных иммуноглобулинов
6	Обеспечение цитопротекции и колонизационной резистентности
7	Повышение резистентности эпителиальных клеток к мутагенам (канцерогенам)
8	Ингибирование роста патогенов
9	Ингибирование адгезии патогенов к эпителию
10	«Перехват» вирусов
11	Поддержание физико-химических параметров гомеостаза презептимальной зоны
12	Поставка субстратов глюконогенеза и липогенеза
13	Синтез и поставка организму витаминов B ₁₂ , пантотеновой кислоты и др.

симальный отдел содержит небольшое количество *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Veillonella* при средних количествах бактерий 10⁴ КФЕ/мл. В дистальных отделах тонкой кишки общее количество бактерий возрастает до 10⁸ на 1 мл содержимого, представленного *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterobacter*, *Bacteroides*, *Clostridium* [5, 9, 24].

Общее количество микробов в полости толстой кишки значительно превышает уровень микробной обсемененности тонкой кишки и составляет 10¹⁰–10¹³ клеток в 1 г содержимого. Микрофлора толстой кишки человека включает до 500 отдельных бактериальных видов и представляет собой одну из наиболее сложных субпопуляций бактерий в организме [12, 25].

Согласно современным воззрениям, нормальная микрофлора толстой кишки человека представляет

собой некий «экстракорпоративный орган», состоящий из огромного числа микроорганизмов, объединенных в единую экологическую систему — «организм человека — нормальная микрофлора» [23, 24].

В табл. 1 представлены наиболее значимые, локальные и системные эффекты кишечной микробиоты организма человека [1, 6, 7].

Особое значение в процессе взаимодействия нормальной микрофлоры и макроорганизма имеют низкомолекулярные метаболиты, которые образуются кишечной микрофлорой и способны оказывать существенное влияние на организм человека через модуляцию различных физиологических реакций. В настоящее время также внимание уделяется летучим жирным кислотам (уксусной, пропионовой, масляной, изомасляной), являющимся важнейши-

Таблица 2

Основные триггерные факторы печеночной энцефалопатии	
1. Избыточное поступление белка	
• Богатая белком диета • Желудочно-кишечное кровотечение	
2. Повышенный катаболизм белка	
• Дефицит незаменимых аминокислот, альбумина • Обширные гематомы • Лихорадка • Хирургические вмешательства • Инфекция • Гиперглюкагонемия	
3. Наличие факторов, снижающих детоксикационную функцию печени	
• Алкоголь • Лекарственные препараты • Дисбактериоз кишечника • Экзо- и эндотоксины • Инфекция • Запор • Стресс	
4. Повышение активности фактора некроза опухоли альфа (TNF-α)	
5. Связывание рецепторов ГАМК	
• Производные бензодиазепина, барбитуровой кислоты, феноксиазина	
6. Метаболические нарушения	
• Ацидоз, азотемия • Гипогликемия	
7. Электролитные нарушения (парацетез, прием диуретиков)	
• Снижение уровня калия, натрия, магния • Повышение содержания марганца	
8. Циркуляторные нарушения	
• Гиповолемия • Гипоксия	
9. Подавление синтеза мочевины	
• Прием диуретиков • Снижение уровня цинка • Ацидоз	

ми регуляторами водного, электролитного и кислотно-щелочного балансов. В присутствии этих кислот тормозится развитие условно-патогенных штаммов, которые в большинстве своем обладают протеолитическим типом метаболизма. Подавление протеолитических штаммов сопровождается угнетением гнилостных процессов и подавлением образования аммиака, ароматических аминов, сульфидов, эндогенных канцерогенов. Благодаря выработке жирных кислот происходит регуляция pH внутрикишечного содержимого и обеспечивается колонизационная резистентность. Жирные кислоты участвуют в регуляции кишечной моторики, осуществляют дезинтоксикационную функцию за счет выведения продуктов метаболизма белков [10, 11, 13].

Ряд метаболитов бактериального происхождения в физиологических и патологических условиях могут выступать в роли нейротрансмиттеров. В настоящее время установлено, что ГАМК,

серотонин и др., вырабатываемые кишечной микрофлорой при хронических заболеваниях печени (ХЗП), могут оказывать влияние на психологический статус человека, приводя к развитию печеночной энцефалопатии (ПЭ), охватывающей весь спектр невропсихических нарушений, развивающихся при печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемном шунтировании крови [14, 18]. Существуют данные, что ПЭ встречается у 70–84% больных с ХЗП. В табл. 2 представлены основные триггерные факторы ПЭ [15, 27].

В современной классификации портосистемной (печеночной) энцефалопатии (Herber и Schomerus, 2000) выделяют две стадии: субклиническую (латентную) и клинически выраженную, подразделяющуюся на 4 степени развития [3, 14, 18, 31, 40]:

1 — легкую (нарушение сна, невозможность сосредоточиться, легкое изменение личности, рассеянность, апраксия);

2 — среднетяжелую (летаргия, усталость, сонливость, апатия, неадекватное поведение с заметными изменениями в структуре личности, нарушениями ориентации во времени, «хлопающий» тремор, монотонная речь);

3 — тяжелую (ступор, выраженная дезориентация во времени и пространстве, бессвязная речь, агрессия, «хлопающий» тремор, судороги);

4 — кома (отсутствие сознания).

Клиническая значимость выделения латентной печеночной энцефалопатии (ЛПЭ) объясняется двумя причинами: 1) она может предшествовать развитию клинически выраженной печеночной недостаточности; 2) психомоторные нарушения, возникающие при ЛПЭ, оказывают отрицательное влияние на качество жизни пациента.

Современная модель патогенеза ПЭ при ХЗП является многофакторным, полиорганным процессом. Одним из основных механизмов в этой модели выступает гипераммониемия, развивающаяся вследствие снижения способности печени обезвреживать аммиак в орнитинном цикле и глутаминсинтезной реакции (рис. 1), а также в результате портосистемного шунтирования крови [28–30, 34, 35].

Основными источниками образования эндогенного аммиака являются [3, 14]:

- толстая кишка (гидролиз белка и мочевины интестинальной микрофлорой);
- мускулатура (пропорционально физической нагрузке), существенно повышается при гипокалиемии);
- тонкая кишка (распад клеток слизистой оболочки);
- печень (расщепление белков).

В организме человека два основных детоксирующих органа поддерживают баланс между образованием и обезвреживанием аммиака — печень, осуществляющая защиту организма посредством окислительных реакций, и микрофлора пищеварительного тракта, использующая для этих целей гидролитические восстановительные процессы. Нарушение взаимодействия печени и кишечника приводит к взаимным функциональным и структурным изменениям в них самих и в организме в целом. Сниженная детоксикационная функция микробиоты при дисбиозе кишечника увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени, что способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений [18, 20, 21].

Также у больных ХЗП имеет место азотемия и интенсивный рост протеолитической флоры, которая, метаболизируя остатки протеинов (гнилостная флора), образует большое количество газообразного аммиака и конечных продуктов метаболизма белка, поступающих в кровеносное русло и способствующих развитию ПЭ (в том числе и ЛПЭ). По данным наших исследований при ХЗП более чем у 90% больных отмечается изменение микробиоценоза толстой кишки: за счет снижения количества лакто- и бифидобактерий, роста числа уреаз-продуцируемых и протеолитических бактерий — *Clostridium*, *Enterobacter*, *Bacteroides* и т.д., являющихся особо активными производителями аммиака, приводя к формированию гипераммонии, оказывающей нейротоксический эффект на астроциты, которые тесно связаны с функционированием нейронов [20–22].

ХЗП часто сочетается с функциональными и структурными повреждениями кишечной стенки, что отражается в увеличении ее проницаемости для макромолекул и бактерий, приводя к развитию феномена бактериальной транслокации [39]. Частота высевания патогенной кишечной флоры при циррозе класса С в пять раз превышает таковую при циррозе А. При этом наиболее часто определяются штаммы *Escherichia coli*. Маркером бактериальной транслокации, прогнозирующим частоту развития тяжелых бактериальных инфекций, является повышение уровня сывороточного липополисахаридсвязывающего белка [41–43]. У больных циррозом печени отмечается усиление роста условно-патогенной флоры — *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Staphylococcus aureus* и грибов рода *Candida* на 2–3 порядка по сравнению с больными ХВГ. Первоначальным звеном в механизме бактериальной транслокации у больных циррозом служит синдром избыточного бактериального роста. Имеются микроорганизмы, которые более predisposed к транслокации, возможно, ввиду их лучшей способности к адгезии к кишечному эпителию. Прежде всего, это грамотрицательные бактерии: *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*. Отек слизистой кишечника, возникающий в рамках портальной энтеропатии, ведет к ее гипоксии, в дальнейшем — к воспалению, оксидативному стрессу, усилению перекисного окисления липидов в клетках реснитчатого эпителия и дезинтеграции слизистой. Нарушается образование

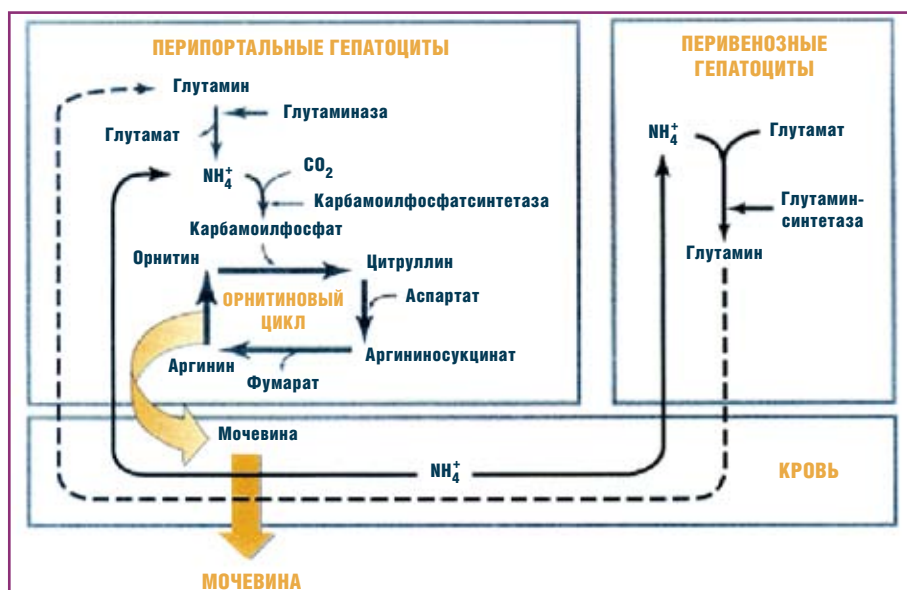


Рис. 1. Обезвреживание аммиака в печени

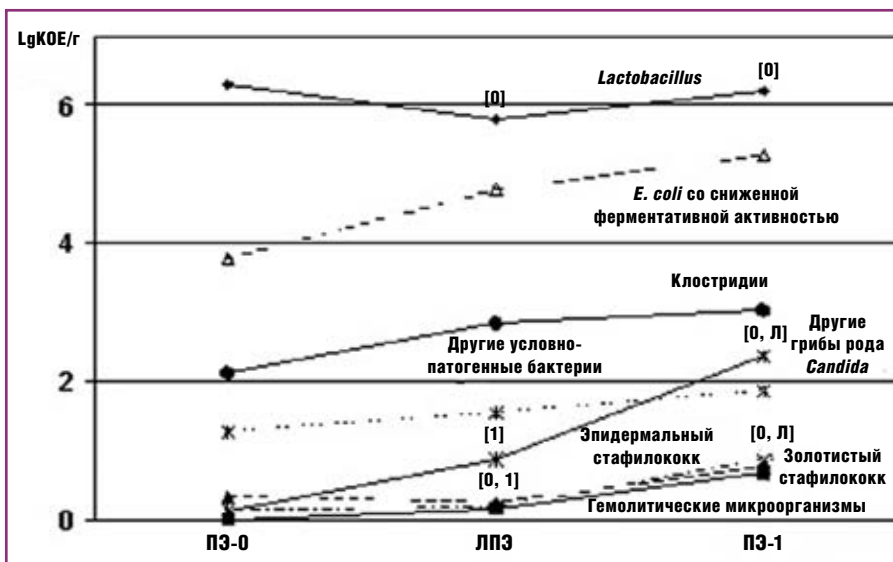


Рис. 2. Профиль микробиоценоза толстой кишки пациентов с хроническими заболеваниями печени с печеночной энцефалопатией

биопленки из муцина и IgA. Важным этапом развития бактериальной транслокации служит снижение механизмов как местной, так и общей иммунной защиты. Бактерии, попав в собственную пластинку кишечной стенки, подвергаются фагоцитозу в местной лимфоидной ткани. Однако при недостаточности местных факторов иммунной защиты микроорганизмы колонизируют мезентериальные лимфатические узлы, либо с кровотоком попадают в печень (отрицательно воздействуя на ее функции) и вызывают в дальнейшем развитие бактериемии и эндотоксемии. При далеко зашедшем цирротическом процессе с проявлениями печеночной недостаточности уменьша-

ется количество и нарушается функциональная активность клеток Купфера, механизмы фагоцитоза микроорганизмов: хемотаксис, адгезия, деградация, инактивация, уменьшение внутриклеточного содержания бактерицидных ферментов и гликогена. Это ведет к увеличению поступления эндотоксина в системную циркуляцию. Значительное количество эндотоксина попадает в общий кровоток в обход синусоидов по внутри- и внепеченочным портосистемным шунтам. Выраженная эндотоксемия является ведущим фактором, угнетающим функциональную активность нейтрофилов, служит дополнительным условием повышения проницаемости кишечной

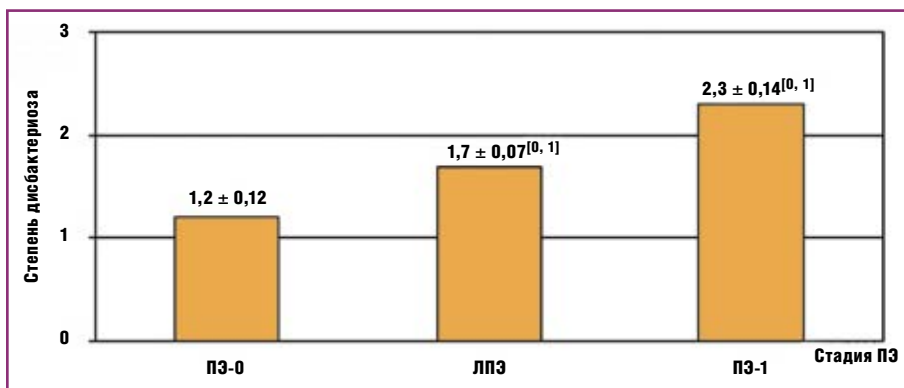


Рис. 3. Характер влияния дисбиоза толстой кишки на развитие печеночной энцефалопатии у пациентов с хроническими заболеваниями печени

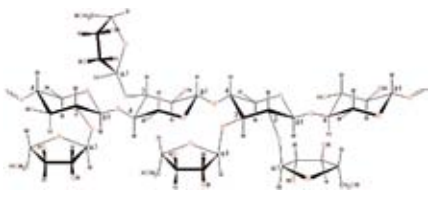
I. Фракция А — неферментируемая	Нормализация моторики кишечника
II. Фракция В — гель-формирующая Высокоразветвленный арабиноксилан, частично ферментируемый	Формирует матрикс, связывающий воду, желчные кислоты и токсины
	
III. Фракция С — быстроферментируемая кишечными бактериями	Рост бифидо- и лактобактерий = Пребиотическое действие

Рис. 4. Эффекты фракций оболочки семян *Plantago ovata*

стенки. Более того, при ХЗП снижается продукция факторов системы комплемента, уменьшается их концентрация в крови и в асцитической жидкости. У больных циррозом печени с проявлениями печеночной недостаточности и портальной гипертензии указанные нарушения могут явиться одной из причин развития спонтанного бактериального перитонита, флегмоны толстой кишки, других септических состояний [16, 18].

При увеличении степени ПЭ наблюдается изменение микробиоценоза толстой кишки: снижение роста *Lactobacillus*, повышение роста *E. coli* со сниженной ферментативной активностью, *S. aureus*, гемолитических *E. coli*, условно-патогенных микроорганизмов и грибов рода *Candida*. Согласно нашим данным, на рис. 2 показан профиль микробиоценоза толстой кишки у пациентов с ХЗП с ПЭ.

У всех пациентов (100%), имеющих ЛЭП, отмечается наличие дисбиоза толстой кишки 1-й или 2-й стадии. С прогрессированием степени дисбиоза увеличивается частота развития ЛПЭ. Корреляция зависимости степени дисбиоза толстой кишки от ста-

дии печеночной энцефалопатии составила $r = 0,46$ ($p < 0,01$). На рис. 3 показано влияние степени дисбиоза толстой кишки на развитие ЛПЭ у пациентов ХЗП.

Исходя из вышеизложенного, важным звеном терапии больных ХЗП, наряду с лечением основного заболевания печени, является коррекция нарушения кишечного микробиоценоза — создание благоприятных условий для роста и развития нормальной микрофлоры и неблагоприятных условий для патогенной флоры.

С этой целью назначаются пребиотики — промышленно выпускаемые лекарственные средства и биологически активные добавки, не содержащие живые микроорганизмы, способные оказывать благоприятный эффект на организм человека через стимуляцию роста и (или) активности представителей симбиотной микрофлоры организма.

Пребиотическим эффектом обладает большее число соединений: олигосахариды (лактоулоза, галактоолигосахариды); моносахариды (ксилит, рафиноза); пищевые волокна (Мукофальк); растительные и микробные экстрак-

ты (дрожжевой, кукурузный, рисовый); ферменты (протеазы сахаромилецов бета-галактозидазы микробного происхождения); полисахариды (пектины, декстрин, инулин); аминокислоты (валин, аргинин, глутаминовая кислота); антиоксиданты (витамины А, С, Е, каротиноиды, соли селена); ненасыщенные жирные кислоты (эйкозапентаеновая кислота); экстракты различных водорослей.

Механизм действия пребиотиков обусловлен тем, что они являются пищей для сахаролитической флоры, к которой относят облигатные штаммы бифидо- и лактобактерий и молочнокислых стрептококков. В кишечнике под воздействием микробных ферментов пребиотики гидролизуются с образованием летучих жирных кислот (масляной, уксусной, пропионовой). Указанные короткоцепочные жирные кислоты являются важнейшим энергетическим субстратом кишечного эпителия. Они вступают в цикл Кребса, обеспечивая рост и регенерацию слизистой оболочки кишечника. Одновременно за счет их осмотического действия происходит увеличение фекальной массы, поскольку пребиотики обеспечивают преимущественный рост сахаролитической флоры [1, 2, 26].

В клинических исследованиях показано эффективное применение пищевых волокон для профилактики развития ПЭ у пациентов ХЗП, в результате абсорбции аммиака, укорочения времени кишечного транзита. В исследовании Iwasa с соавт. (2004) оценивалось влияние приема пищевых волокон и пробиотиков на проявление признаков ЛПЭ у больных с циррозом печени. Авторами обследовано 97 больных циррозом печени с ЛПЭ. Лечение симбиотиками (комбинацией пробиотиков и ферментируемых пищевых волокон) в течение 30 дней значительно повысило содержание лактобактерий, не продуцирующих уреазу. Такое изменение микрофлоры было ассоциировано с уменьшением уровня аммиака крови, обратимости признаков ПЭ у 50% больных, значительным уменьшением эндотоксемии. Во время лечения только пищевыми волокнами были получены аналогичные данные, что позволило сделать вывод о возможности терапии и профилактики ЛПЭ у больных ХЗП не только симбиотиками, но и пищевыми волокнами [32].

В другом исследовании Liu с соавт. (2004) было продемонстрировано снижение концентрации аммиака у больных

циррозом печени на фоне приема пищевых волокон — галактотаннин по 5 г в сутки сроком 30 дней, $n = 12$. По окончании исследования сывороточный уровень аммиака статистически достоверно снизился, а короткоцепочечных жирных кислот и сывороточной диаминоксидазы повысился. В то же время в контрольной группе отличий по параметрам выявлено не было. Полученные данные позволили исследователям сделать вывод, что ферментируемые волокна могут быть эффективно использованы в лечении больных с циррозом печени с проявлениями ПЭ [36].

Нами показана эффективность применения препарата пищевых волокон Мукофальк, получаемого из оболочки семян подорожника овального (*Plantago ovata*) — у пациентов с ХЗП в составе комплексной терапии на течение и развитие ЛПЭ.

Псиллиум (*psyllium*) состоит в основном из углеводов (> 90%) и, кроме того, содержит небольшое количество растительных белков (3–4%), минеральных и иных компонентов (3–4%). На 85% псиллиум состоит из растворимых пищевых волокон, таких как камеди (гумми), слизи, часть гемицеллюлозы. Основной действующий компонент — слизеподобный гидроколлоид, представляющий собой арабиноксилан, обладающий крайне высоким показателем набухаемости и водоудержания.

Выделены три основные фракции оболочки семян *Plantago ovata*, отвечающие практически за весь углеводный состав и составляющие около 90% всей массы псиллиума [37, 38].

На рис. 4 представлены основные эффекты различных фракций оболочки семян *Plantago ovata* [9, 26, 33].

Для решения поставленной задачи обследовано 45 пациентов с ХЗП с ЛПЭ. Все 45 человек были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа — 25 человек, получали гепатопротектор и Мукофальк по 1 пакетику 3 раза в день в течение 4 недель; 2-я группа, группа сравнения, 20 человек, принимали гепатопротектор и лактулозу в дозе 30 мл 1 раз/сутки утром во время еды в течение 4 недель.

По результатам наблюдения: в группе 1 (Мукофальк) к 3-му дню отмечалась нормализация стула (ежедневный, утренний). Через 1 неделю от начала лечения наблюдалось уменьшение астенического и диспепсического синдрома у 17 (68,0%) больных. Во 2-й группе: также на 3-й день происходила

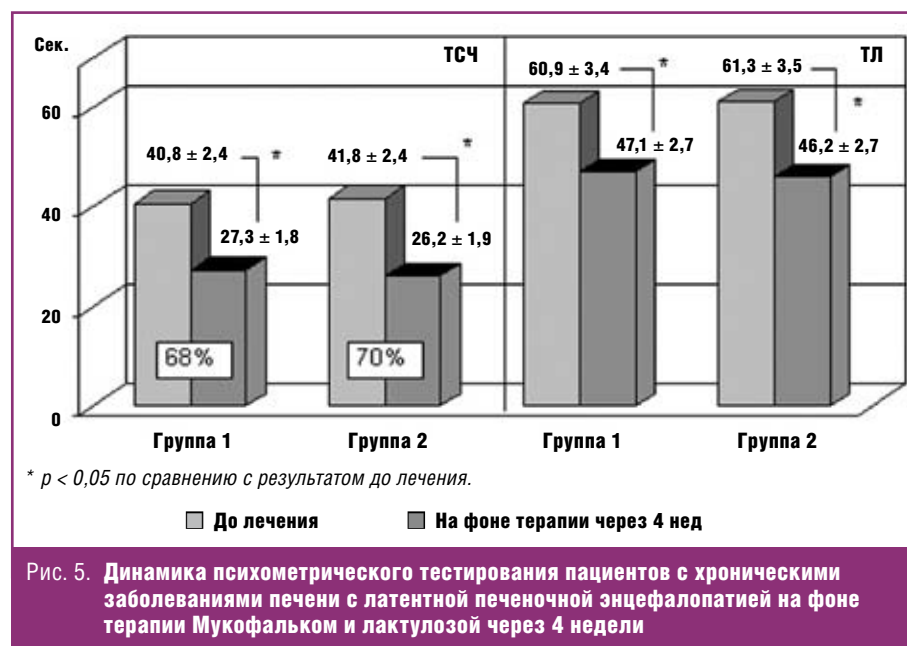


Рис. 5. Динамика психометрического тестирования пациентов с хроническими заболеваниями печени с латентной печеночной энцефалопатией на фоне терапии Мукофальком и лактулозой через 4 недели

нормализация стула; а через 1 неделю — уменьшение астеновегетативного синдрома, синдрома желудочной и кишечной диспепсии диагностировано у 14 человек (70,0%).

Повышение работоспособности через 4 недели на фоне проводимого лечения отмечали 56,0% пациентов 1-й группы и 60,0% пациентов 2-й группы. У 56,0% пациентов 1-й группы отмечена нормализация когнитивных функций и тонкой моторики через 4 недели, а во 2-й группе у 65% больных.

Анализ результатов выполнения психометрических тестов через 4 недели после проводимой терапии подтвердил улучшение или восстановление психомоторных функций у 17 (68%) пациентов 1-й группы и у 14 (70%) пациентов 2-й группы, полученные данные представлены на рис. 5.

У всех больных ХЗП отмечалась нормализация кишечного микробиоценоза за счет повышения количества *Lactobacillus* и уменьшения количества *E. coli* со сниженной ферментативной активностью, условно-патогенных штаммов (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter diversus*), *Staphylococcus aureus*, грибов рода *Candida* ($p < 0,05$).

Отмечены также достоверная обратная корреляционная связь времени теста связи чисел (ТСЧ) и теста линии (ТЛ) и уровнем роста *Lactobacillus* у пациентов ХЗП с ЛПЭ ($r = -0,29$, $p < 0,05$ и $r = -0,20$, $p < 0,05$) и прямая связь к росту *Clostridium* ($r = 0,20$, $p < 0,05$ и $r = 0,19$, $p < 0,05$), *S. aureus* ($r = 0,24$, $p < 0,05$ и $r = 0,23$, $p < 0,05$), грибов рода *Candida* ($r = 0,41$, $p < 0,05$ и $r = 0,36$, $p < 0,05$) и временем

ТСЧ и ростом гемолитических *E. coli* ($r = 0,24$, $p < 0,05$).

В исследовании Полевой Е. В. и соавт. (2012) отмечен сорбционный эффект псиллиума при лечении кишечных инфекций [17]. Таким образом, на основании собственных данных нами впервые отмечено влияние восстановления микробиоценоза кишечника на разрешение ЛПЭ у больных ХЗП на фоне лечения пребиотиком Мукофальк. По нашему мнению адсорбция аммиака связана с наличием у Мукофалька сорбционного эффекта, что способствует разрешению ПЭ.

У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и избыточной массой тела ($n = 8$) (индекс массы тела (ИМТ) более 27), на фоне потребления Мукофалька по 1 пакетику 3 раза в день за 5–7 минут до еды, отмечалось снижение массы тела на 4–5 кг в течение 2–3 недель. У 3 человек отмечено снижение веса $\geq 10\%$ от исходного ИМТ. Механизм улучшения снижения массы тела предположительно может быть связан с наличием у препарата Мукофальк свойств диетического модификатора. Такие же данные были получены Гинзбургом М. М. (2010) [8]. При приеме препарата перед основными приемами пищи, он, возможно, увеличивает время пребывания пищи в желудке, объем пищи и тем самым снижает калорийность питания, необходимого для поддержания пищевого комфорта, являясь диетическим модификатором.

Заключение: таким образом, формирование дисбиоза толстой кишки у больных ХЗП является триггерным фактором развития ЛПЭ.

Прогрессирование ЛПЭ напрямую зависит от характера изменения микробиотоза. Степень дисбиоза напрямую коррелирует с психометрическим тестированием (временем выполнения тестов связи чисел и линий).

У больных ХЗП продемонстрирована эффективность препарата Мукофальк как средства, обеспечивающего нормальную работу толстой кишки и восстановление кишечной микрофлоры и тем самым способствующего разрешению ЛПЭ, и эти данные сопоставимы с результатом лечения лактулозой. ■

Литература

1. Ардацкая М. Д., Дубинин А. В., Минушкин О. Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения // Терапевтический архив. 2001. № 2. С. 67–62.
2. Беркетова Л. В. Пищевые волокна как сорбенты токсинов в организме человека // Организм и окружающая среда. 2000. Т. 1. С. 46.
3. Богомолов П. О., Петраков А. В. Коррекция печеночной энцефалопатии: патофизиологические основы применения пребиотиков // Consilium medicum. 2006. Т. 8, № 7. С. 18–20.
4. Бондаренко В. М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. Тверь: Триада, 2011. 88 с.
5. Бондаренко В. М., Мацулевич Т. В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 304 с.
6. Воробьев А. А., Лыкова Е. А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1999. № 6. С. 102–105.
7. Габриелян Н. И., Горская Е. М., Снегова Н. Д. Функции микрофлоры желудочно-кишечного тракта и последствия ее нарушений после хирургических вмешательств // Антибиотики и химиотерапия. 2000. № 9. С. 24–29.
8. Гинзбург М. М. Опыт применения препарата Мукофальк в комплексной терапии у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. Самара, 2010. С. 9.
9. Григорьев П. Я., Яковенко А. В. Клиническая гастроэнтерология. М.: МИА., 2001. 703 с.
10. Закиров И. Г. Дисбактериоз кишечника при хронических вирусных гепатитах. Казань, 2003. 86 с.
11. Иванов С. В. Синдром раздраженной толстой кишки // Consilium medicum. 2000. Т. 2, № 2. С. 45–48.
12. Коришнев В. М. и др. Качественный состав нормальной микрофлоры кишечника у лиц различных возрастных групп // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2001. № 2. С. 57–62.
13. Корвякова Е. Р. Дисбиоз кишечника после бактериальных инфекций и способы его коррекции: автореф. дис. докт. мед. наук. СПб, 2000. 44 с.
14. Надинская М. Ю. Латентная печеночная энцефалопатия: как помочь пациенту // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2001. № 1. С. 10–17.
15. Надинская М. Ю. Печеночная энцефалопатия // Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. М.: Вести, 2002. С. 177–189.
16. Петухов В. А., Стернина Л. А., Травкин А. Е. Нарушения функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева: современный взгляд на проблему // Гастроэнтерология, Consilium medicum. Прил. 2004. Т. 6, № 6. С. 406–409.
17. Полевая Е. В., Вахитов Т. Я., Ситкин С. И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофальк®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012. № 2. С. 35–39.
18. Радченко В. Г., Радченко О. Н. Печеночная энцефалопатия: пособие для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, инфекционистов. СПб: СПбГМА, 2001. 32 с.
19. Румянцев В. Г. Препараты Plantago в регуляции деятельности пищеварительного тракта // Клиническая медицина. 1997. Т. 75, № 11. С. 19–23.
20. Селиверстов П. В. Дисбиоз кишечника и пути коррекции у больных с хроническими заболеваниями печени: автореф. дис. канд. мед. наук. СПб, 2011. 22 с.
21. Селиверстов П. В., Радченко В. Г., Тетерина Л. А. Дисбиоз кишечника и хронические заболевания печени // Врач. 2011, № 7, с. 18–21.
22. Ткаченко Е. И. Теория адекватного питания и трофология как методологическая основа лечения и профилактики заболеваний внутренних органов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. 2001. Т. 11, № 4. С. 15–22.
23. Ткаченко Е. И., Суворов А. Н. Дисбиоз кишечника: руководство по диагностике и лечению. СПб, 2009. 35 с.
24. Шендеров Б. А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. М.: ДеЛи-принт, 2008. 319 с.
25. Anderson J. W., Allgood L. D., Turner J., Oelgen P. R., Daggy B. P. Effects of psyllium on glucose and serum lipid responses in men with type 2 diabetes and hypercholesterolemia // Am. J. Clin. Nutr. 1999. 70. P. 466–473.
26. Bosch J., Garcia-Pagan J. Complications of cirrhosis. Portal hypertension // Hepatology. 2000. Vol. 32. P. 141–156.
27. Butterworth R. F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia // Metab. Brain Dis. 2002. Vol. 17, № 4. P. 221–227.
28. Ferenci P. Hepatische Enzephalopathie Dtsch // Med. Wschr. 2001. 126. P. 76–80.
29. Fitz J. D. Hepatic encephalopathy, hepatopulmonary syndromes, hepatorenal syndrome, coagulopathy, and endocrine complications of liver disease // In Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology. Diagnosis. Management. — Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto: W. B. Saunders. 2002. Vol. 2, 7th edition. P. 1543–1565.
30. Herber T., Schomerus H. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. Pathogenesis diagnosis and management // Drugs. 2000. Vol. 60, № 6. P. 1353–1370.
31. Iwasa M., Nakao M., Kato Y., Kobayashi Y., Takagi K., Kaito M., Adachi Y. Dietary fiber decreases ammonia levels in patients with cirrhosis // Hepatology. 2005. № 41 (1). C. 217–218.
32. Judith A. Marlett, Theresa M. Kajs, Milton H. Fischer An unfermented gel component of psyllium seed husk promotes laxation as a lubricant in humans // Am. J. Clin. Nutr. 2000. 72. P. 784–789.
33. Kircheis G. Critical Flicker Frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy // Hepatol. 2002. Vol. 35. P. 357–366.
34. Kircheis G., Haussinger D. Management of hepatic encephalopathy // J. Gastroenterol. Hepatol. 2002. № 17. P. 260–267.
35. Liu Q., Duan Z. P., Ha D. K., Bengmark S., Kurtovic J., Riordan S. M. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis // Hepatology. 2004. № 39. C. 1441–1449.
36. Marlett J. A., Fischer M. H. The active fraction of psyllium seed husk // Proceedings of the Nutrition Society. 2003. 62. P. 207–209.
37. Marlett J. A., Kajs T. M., Fischer M. H. An unfermented gel component of psyllium seed husk promotes laxation as a lubricant in humans // Am. J. Clin. Nutr. 2000. 72. P. 784–789.
38. Scarpignato C., Pelosini I. Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic. Bacterial flora in digestive disease. Focus on rifaximin/Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. Basel: Karger, 2006. P. 15–39.
39. Weissenborn K. D., Zakim T. D. Boyer Clinical features of hepatic encephalopathy. In: Hepatology — A Textbook of Liver Disease. Philadelphia, London, N-Y, St. Louis, Sydney, Toronto: W. B. Saunders. 2003. Vol. 1. P. 431–444.
40. Wiest R., Garcia-Tsao G. Bacterial translocation in cirrhosis // Hepatology. 2005. № 41 (3). P. 422–433.
41. Wigg A. J., Robert-Thompson J. G., Dymock R. B. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor — α in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // Gut. 2001. Vol. 48. P. 206–211.
42. Wu W. C., Zhao W., Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats // World J Gastroenterol. 2008. № 14 (2). P. 313–317.

Мукофальк® гранулы в пакетиках по 5 г

Натуральный регулятор функции кишечника с гиполипидемическим действием

Действующее вещество: оболочка семян подорожника овального (Plantago ovata, псиллиум)

- Хронический запор
- Запоры при беременности и после родов
- Синдром раздраженного кишечника
- Диарея (поддерживающая терапия)
- Дивертикулярная болезнь
- Гиперхолестеринемия
- Геморрой и анальные трещины
- Послеоперационный период
- Язвенный колит и болезнь Крона
- Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника
- Алиментарное ожирение/ избыточный вес (в составе комплексной терапии)



Представительство компании
«Доктор Фальк Фарма ГмБХ», Германия
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
E-mail: info@drfalkpharma.net, <http://www.drfalkpharma.ru>

Все о Мукофальке на сайте
<http://www.mucofalk.ru>

Базисная информация

Мукофальк (Mucofalk®). Состав и форма выпуска. 1 пакетик с 5 г гранул для приготовления суспензии для приема внутрь со вкусом апельсина содержит 3,25 г гидрофильных волокон наружной оболочки семян подорожника овального (Plantago ovata); в коробке – 20 пакетиков. **Фармакологическое действие.** Препарат нормализует и регулирует функцию кишечника благодаря натуральным балластным веществам. Предотвращает сгущение кишечного содержимого и облегчает его пассаж. Способствует снижению уровня холестерина в крови. Обладает пребиотическими свойствами. **Фармакодинамика и фармакокинетика.** Гидрофильные волокна из наружной оболочки семян подорожника удерживают воду в количестве, во много раз превосходящем их массу. За счет этого увеличивается объем/масса кала, и он размягчается. Кроме того, увеличивается масса кишечных бактерий (нормофлора) и количество продуктов бактериального расщепления (метаболитов), особенно короткоцепочечных жирных кислот, регулирующих моторику кишечника. Препарат нормализует функцию кишечника, не являясь при этом классическим слабительным средством (эффективен не только при запорах, но и при функциональной диарее) и не оказывая раздражающего действия. В результате повышенного связывания в кишечнике солей желчных кислот способствует снижению уровня холестерина в крови. Практически не имеет пищевой ценности, не абсорбируется и не вызывает привыкания. **Показания.** Хронический запор, синдром раздраженного кишечника, дивертикулярная болезнь, геморрой и трещины заднего прохода (для размягчения консистенции кала), запоры при беременности и после родов, операции в аноректальной области (послеоперационный период), язвенный колит и болезнь Крона (как средство дополнительной терапии), диарея (поддерживающая терапия), повышенный уровень холестерина в крови (гиперхолестеринемия), дисбиоз (дисбактериоз) кишечника, алиментарное ожирение (избыточный вес). **Противопоказания.** Органические стриктуры желудочно-кишечного тракта. Угрожающая или имеющаяся непроходимость кишечника. Тяжелый (труднокомпенсируемый) сахарный диабет. **Побочные эффекты.** В первые дни приема возможно некоторое усиление метеоризма и появление чувства переполнения в животе, проходящее при продолжении лечения. Реакции гиперчувствительности (встречаются крайне редко). **Взаимодействие с другими препаратами.** Может замедлять всасывание одновременно принимаемых лекарственных препаратов. Не рекомендуется принимать одновременно с антидиарейными средствами. **Способ применения и дозы.** Внутрь, взрослым и детям старше 12 лет – по 5 г (1 пакетик) 2-6 раз в сутки. Содержимое пакетика предварительно размешивают в стакане с холодной водой (не менее 150 мл), выпивают и запивают еще одним стаканом воды.



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

www.drfalkpharma.ru

Влияние антагонистов допаминовых рецепторов на двигательную функцию желудочно-кишечного тракта

А. С. Трухманов, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, нервная система, рецепторы допамина, регуляция моторики, двигательная функция, антроподуоденальная координация, гигантское ретроградное сокращение, тошнота, рвота, домперидон.

Допамин является нейротрансмиттером из группы катехоламинов, регулирующим различные функции центральной и периферической нервных систем, включая поведение, синтез и высвобождение гормонов и нейротрансмиттеров, а также кровяное давление и внутриклеточный транспорт ионов [1]. Роль допаминергической иннервации в регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) по сравнению с таковой в нервной системе изучена меньше. По-прежнему существуют противоречия во взглядах на источник допамина (нейрональный или ненейрональный) в ЖКТ [2–4]. Тем не менее, антидопаминергические препараты, в частности домперидон, многие годы чрезвычайно эффективно используются для коррекции таких нарушений двигательной функции верхних отделов пищеварительной системы, как функциональная диспепсия (ФД), нарушение опорожнения желудка различного генеза, тошнота и рвота. Изучение влияния допамина на различные функции мозга привели к появлению гипотезы о существовании нескольких подтипов рецепторов допамина. Ранние исследования позволили выявить два класса рецепторов: D_1 и D_2 . Дальнейшая гетерогенность рецепторов была изучена с использованием метода клонирования, который показал существование по крайней мере пяти подтипов рецепторов допамина (D_1 – D_5)

[5, 6]. Данный обзор посвящен роли допаминергической системы в регуляции деятельности ЖКТ и сосредоточен на D_2 -подтипе рецепторов допамина. В частности, обсуждаются клинические проявления блокады D_2 -рецепторов таким эффективным прокинетиическим препаратом, как домперидон, в том числе в ЖКТ (прокинетиический терапевтиический эффект) и центральной нервной системе (противорвотный эффект).

Многочисленные гистохимические и иммуногистохимические исследования строения стенки кишечной трубки млекопитающих продемонстрировали наличие нескольких популяций нейронов, содержащих амины, которые могут участвовать в регуляции моторики ЖКТ. Эти группы нейронов включают в том числе и норадренергические нейроны, имеющие происхождение из экстраорганной симпатической нервной системы. Они содержат допамин, который выступает как промежуточный продукт метаболизма в процессе формирования норадреналина [3]. В то же время значительное количество допамина в организме не преобразуется в другие катехоламины, что предполагает существование периферической допаминергической системы, независимой от симпатической норадренергической системы [7]. Ткань тела желудка морских свинок спонтанно продуцирует допамин в количестве, сопоставимом с таковым в центральных допаминергических нейронах. Высвобождение допамина увеличивается при трансмуральной электрической стимуляции через механизм, чувствительный к тетродотоксину (блокатор нейрональных

Na^+ -каналов), и зависит от концентрации внеклеточного Ca^{2+} , что предполагает нейрональный механизм высвобождения [8]. И в организме человека, в тканях ЖКТ, селезенки и поджелудочной железы синтезируется значительное количество допамина [4]. Сопоставление количества допамина и его метаболитов, синтезирующегося во внутренних органах с объемом, удаляемым почками, указывает на то, что до 46% допамина, сформированного в организме, не метаболизируется в норадреналин. Источник этого значительного количества допамина частично представлен не-нейрональными клетками допаминергической паракринной системы в слизистой оболочке ЖКТ [4].

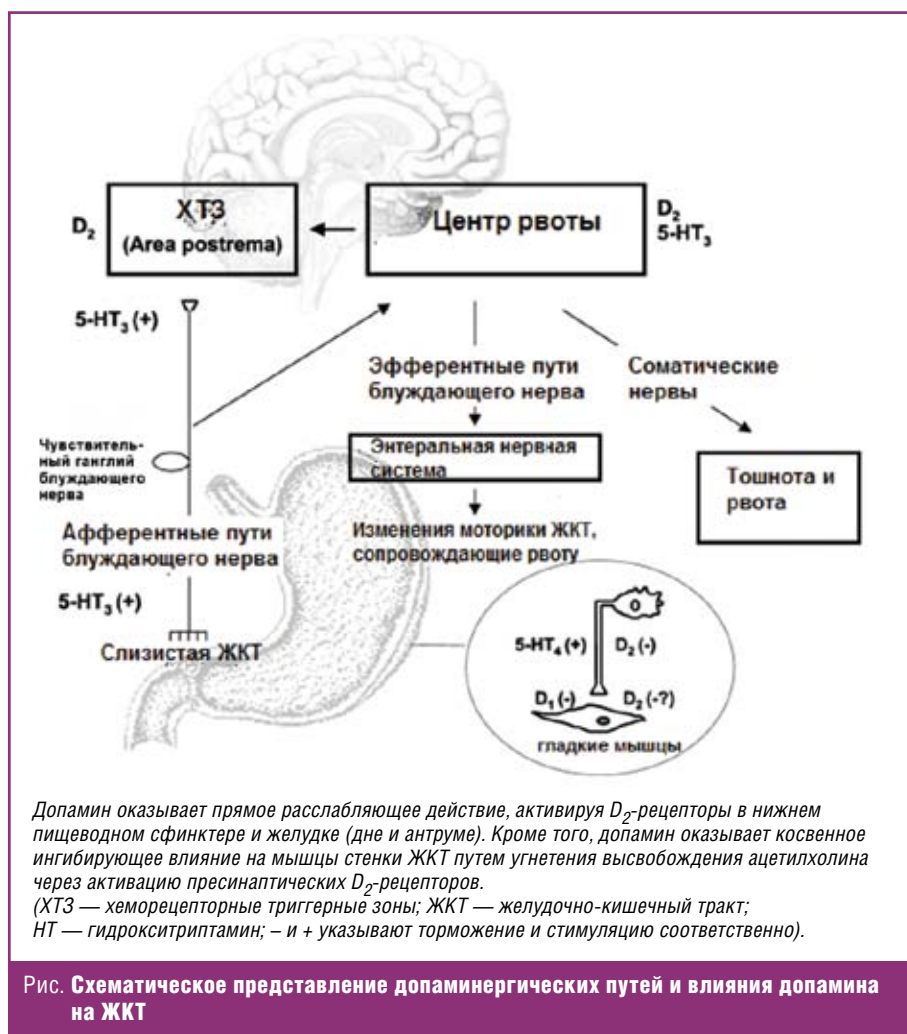
Как сам допамин, так и агонисты допаминовых рецепторов могут оказывать и тормозящее, и стимулирующее действие на двигательную функцию пищеварительного тракта (рис.). Тормозящее действие состоит в расслаблении мышечного слоя стенки и угнетении перистальтики пищеварительной трубки, которые наблюдаются от пищевода до толстой кишки [2]. Известны убедительные работы, демонстрирующие способность допамина приводить к расслаблению стенки желудка в экспериментах на живых собаках [9]. Гораздо реже по сравнению с тормозящим может наблюдаться и стимулирующее действие допамина [2].

К настоящему времени изучены гены, кодирующие пять подтипов допаминергических рецепторов. Эти пять рецепторов допамина принадлежат к надсемейству G-белок-связанных рецепторов и структурно характе-

ризируются наличием семи трансмембранных доменов, которые связывают допамин. Из этих пяти подтипов D_1 - и D_5 -рецепторы объединены в подсемейство D_1 -подобных рецепторов, потому что имеют до 80% гомологичных аминокислотных последовательностей в трансмембранных доменах. Аналогично рецепторы D_2 , D_3 и D_4 , также демонстрирующие значительное подобие, классифицируются как члены подсемейства D_2 -подобных рецепторов. Эти два подсемейства отличаются тем, что активация D_1 -подобных рецепторов стимулирует выработку аденилатциклазы, тогда как активация D_2 -подобных рецепторов препятствует таковой [10]. D_1 -рецепторы расположены в основном на постсинаптической мембране эффекторных клеток, тогда как D_2 -рецепторы расположены и пост-, и пресинаптически. В последнем случае они оказывают негативное модулирующее влияние на высвобождение ацетилхолина из внутренних холинергических нервных терминалей [11].

Убедительным доказательством того, что допамин играет существенную роль в регуляции моторики ЖКТ, служит тот факт, что антагонисты рецепторов допамина активно стимулируют двигательную функцию ЖКТ начиная от пищевода и заканчивая толстой кишкой. Домперидон, селективный антагонист D_2 -рецепторов, в частности, существенно улучшает антродуоденальную координацию [12]. Также было установлено, что этот препарат блокирует тормозящий эффект допамина на моторику желудка [13] и усиливает сократительную активность толстой кишки у здоровых добровольцев [14].

На животных моделях стимуляция D_2 -допаминовых рецепторов (с помощью апоморфина или непосредственно допамина) на уровне триггерной зоны широко используется для изучения рвоты и связанных с ней изменений двигательной активности ЖКТ [15–17]. Рвота (то есть насильственное изгнание желудочно-кишечного содержимого через рот) является высокоорганизованным процессом, координируемым центром рвоты, который получает импульсы от нескольких периферических и центральных рецепторных полей. Этот процесс включает в себя следующие события. Расслабление желудка начинается за несколько минут до появ-



ления гигантского ретроградного сокращения (ГРС) тонкой кишки [17] и достигает максимума к моменту достижения ГРС антрума. ГРС появляется в средней части тонкой кишки и движется по направлению к антрumu со скоростью 5–10 см/сек. Его появлению предшествует торможение перистальтики тонкой кишки и исчезновение медленных волн [16, 18]. После прохождения ГРС следуют фазы повышения и снижения тонуса кишки. Данные изменения моторики всегда сопровождают рвоту, но могут наблюдаться и независимо от нее [16, 18]. Блокада ретроградной двигательной активности, которая сопровождается тошнотой и рвотой, может вносить вклад в общее прокинетическое действие антидопаминергических препаратов.

Предположение о том, что блокада допаминовых рецепторов может привести к прокинетическому действию, имеет обоснование в тех наблюдениях, которые свидетельствуют об очень широком распространении допамина в стенке пищеварительной трубки,

где он оказывает отчетливое действие на моторику: уменьшает тонус нижнего пищеводного сфинктера, снижает тонус стенки желудка, уменьшает внутрижелудочное давление и угнетает гастродуоденальную координацию [19]. Поэтому блокада данных ингибирующих D_2 -допаминовых рецепторов селективными антагонистами оказывает прокинетический эффект. Кроме того, у домперидона можно предположить и наличие еще одного механизма, объясняющего его прокинетическое воздействие. Ряд работ продемонстрировал ингибирующий эффект допамина на стимулированное сокращение гладкомышечных клеток желудка морских свинок, обусловленный активацией альфа-2-адренорецепторов [20]. Впоследствии было установлено, что допамин угнетает высвобождение ацетилхолина в желудке морских свинок путем активации пресинаптических D_2 -рецепторов, и данный эффект снижается при применении домперидона, который, в свою очередь, отчетливо стимулирует сокращения стенки

желудка [21]. Таким образом, по меньшей мере, на животных моделях, было показано наличие холинергического механизма прокинетиического действия домперидона.

Домперидон как антидопаминергический препарат, обладающий прокинетиическим действием, в клинической практике нашел применение в лечении диспепсических расстройств и тошноты и показан при лечении пациентов с ФД, гастропарезом различного генеза, включая диабетический, а также для предупреждения и купирования тошноты и рвоты.

Были проведены многочисленные клинические исследования, продемонстрировавшие эффективность домперидона при лечении этих состояний [22, 23]. Подробный анализ этих исследований лежит за рамками данной работы, но, тем не менее, среди них следует упомянуть работу Sturm, доказавшую большую эффективность домперидона по сравнению с метоклопрамидом в лечении гастропареза [24], а также метаанализ, который провели V. Van Zanten et al., продемонстрировавший эффективность домперидона в лечении ФД и установивший его семикратное превосходство над плацебо — отношение шансов (ОШ) 7,0 (95% ДИ, 3,6–16) [25]. Это несомненно делает Мотилиум® (оригинальный домперидон) препаратом выбора в лечении больных с ФД.

Мотилиум® (оригинальный домперидон) плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, что, с одной стороны, подчеркивает его безопасность, с другой стороны, делает препаратом выбора для предупреждения и устранения тошноты, в том числе индуцированной применением L-DOPA у больных с болезнью Паркинсона [26], при проведении химиотерапии, после хирургических вмешательств, при мигрени. Экстрапирамидные расстройства при применении домперидона встречаются редко, в отличие от других препаратов данной группы, в частности метоклопрамида [27–29].

Таким образом, изучение механизмов влияния допамина на двигательную функцию пищеварительного тракта, особенностей функционирования рецепторов допамина позволили внедрить в практику один из самых эффективных классов гастроэнтерологических препаратов — селективные антагонисты D₂-рецепторов. Наиболее изученным в многочисленных иссле-

дованиях, доказавшим свою эффективность в клинической практике представителем этого класса является Мотилиум® (оригинальный домперидон). ■

Литература

1. Palermo-Neto J. Dopaminergic systems. Dopamine receptors // *Psychiatr Clin North Am.* 1997; 20: 705–721.
2. Willems J. L., Buylaert W. A., Lefebvre R. A., Bogaert M. G. Neuronal dopamine receptors on autonomic ganglia and sympathetic nerves and dopamine receptors in the gastrointestinal system // *Pharmacol Rev.* 1985; 37: 165–216.
3. Mann R., Bell C. Distribution and origin of aminergic neurones in dog small intestine // *J Auton Nerv Syst.* 1993; 43: 107–115.
4. Eisenhofer G., Aneman A., Friberg P. et al. Substantial production of dopamine in the human gastrointestinal tract // *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 3864–3871.
5. Hartman D. S., Civelli O. Dopamine receptor diversity: molecular and pharmacological perspectives // *Prog Drug Res.* 1997; 48: 173–194.
6. Sidhu A. Coupling of D1 and D5 dopamine receptors to multiple G proteins: implications for understanding the diversity in receptor-G protein coupling // *Mol Neurobiol.* 1998; 16: 125–134.
7. Kopin I. J. Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance // *Pharmacol Rev.* 1985; 37: 333–364.
8. Shichijo K., Sakurai-Yamashita Y., Sekine I., Taniyama K. Neuronal release of endogenous dopamine from corpus of guinea pig stomach // *Am J Physiol.* 1997; 273: G1044–1050.
9. Valenzuela J. E. Dopamine as a possible neurotransmitter in gastric relaxation // *Gastroenterology.* 1976; 71: 1019–1022.
10. Crocker A. D. A new view of the role of dopamine receptors in the regulation of muscle tone // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1995; 22: 846–850.
11. Tonini M. Recent advances in the pharmacology of gastrointestinal prokinetics // *Pharmacol Res.* 1996; 33: 217–226.
12. Schuurkes J. A., Van Nueten J. M. Domperidone improves myogenically transmitted antroduodenal coordination by blocking dopaminergic receptor sites // *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1984; 96: 101–110.
13. Nagahata Y., Urakawa T., Kuroda H. et al. The effect of dopamine on rat gastric motility // *Gastroenterol Jpn.* 1992; 27: 482–487.
14. Wiley J., Owyang C. Dopaminergic modulation of rectosigmoid motility: action of domperidone // *J Pharmacol Exp Ther.* 1987; 242: 548–551.
15. Wang S. C., Borison H. L. A new concept of organization of the central emetic mechanism: recent studies on the sites of action of apomorphine, copper sulfate and cardiac glycosides // *Gastroenterology.* 1952; 22: 1–12.

16. Lang I. M., Sarna S. K., Condon R. E. Gastrointestinal motor correlates of vomiting in the dog: quantification and characterization as an independent phenomenon // *Gastroenterology.* 1986; 90: 40–47.
17. De Ponti F., Malagelada J. R., Azpiroz F., Yaksh T. L., Thomforde G. Variations in gastric tone associated with duodenal motor events after activation of central emetic mechanisms in the dog // *J Gastrointest Motil.* 1990; 2: 1–11.
18. De Ponti F. Pharmacology of emesis and gastrointestinal motility: implications for migraine // *Funct Neurol.* 2000; 15 (Suppl. 3): 43–49.
19. Demol P., Ruoff H. J., Weihrauch T. R. Rational pharmacotherapy of gastrointestinal motility disorders // *Eur J Pediatr.* 1989; 148: 489–495.
20. Costall B., Naylor R. J., Tan C. C. The mechanism of action of dopamine to inhibit field stimulation-induced contractions of guinea pig stomach strips // *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1984; 328: 174–179.
21. Kusunoki M., Taniyama K., Tanaka C. Dopamine regulation of [³H]acetylcholine release from guinea-pig stomach // *J Pharmacol Exp Ther.* 1985; 234: 713–719.
22. Soykan I., Sarosiek I., McCallum R. W. The effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms, gastric emptying, and quality of life in patients with gastroparesis // *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 976–980.
23. Barone J. A. Domperidone: a peripherally acting dopamine2-receptor antagonist // *Ann Pharmacother.* 1999; 33: 429–440.
24. Sturm A., Holtmann G., Goebell H., Gerken G. Prokinetics in patients with gastroparesis: a systematic analysis // *Digestion.* 1999; 60: 422–427.
25. Veldhuyzen van Zanten S. J., Jones M. J., Verlinden M., Talley N. J. Efficacy of cisapride and domperidone in functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis // *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 689–696.
26. Soykan I., Sarosiek I., Shifflett J., Wooten G. F., McCallum R. W. Effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms and gastric emptying in patients with Parkinson's disease // *Mov Disord.* 1997; 12: 952–957.
27. Pinder R. M., Brogden R. N., Sawyer P. R., Speight T. M., Avery G. S. Metoclopramide: a review of its pharmacological properties and clinical use // *Drugs.* 1976; 12: 81–131.
28. Brogden R. N., Carmine A. A., Heel R. C., Speight T. M., Avery G. S. Domperidone. A review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as an antiemetic // *Drugs.* 1982; 24: 360–400.
29. Sol P., Pelet B., Guignard J. P. Extrapyramidal reactions due to domperidone // *Lancet.* 1980; 2: 802.

Мотилиум®

БЫСТРАЯ ПОМОЩЬ ЖЕЛУДКУ

- **Доказанная эффективность в лечении функциональной диспепсии у 85% пациентов¹**
- **Препарат выбора в лечении больных с гастропарезом²**
- **Разрешен к применению даже у младенцев³**
- **Устраняет** диспептические симптомы, ассоциированные с замедленным опорожнением желудка, желудочно-пищеводным рефлюксом, эзофагитом:
 - чувство переполнения в эпигастрии, раннюю насыщаемость, ощущение вздутия живота, боль в верхней части живота;
 - отрыжку или срыгивание желудочным содержимым или без него;
 - изжогу;
 - тошноту, рвоту;



1. Reytjens A. Functional digestive disorders // Therapeutic today 6, Gastrointestinal motility disorders, management with domperidone, ADIS PRESS, USA, P. 36-42, 1987.
 2. Tatsuhiro Masaoka, Jan Tack, Gastroparesis: Current Concepts and Management // Gut Liver, 2009 September; 3 (3): 166-173.
 3. См. инструкцию по медицинскому применению препарата. К применению с младенческого возраста разрешена суспензия для приема внутрь.

ID № MOT/DIG/ADS/July/2012/Rus219

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Мотилиум®

Регистрационный номер:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой П №014853/01-2003
 Таблетки для рассасывания П №011655/01
 Суспензия для приема внутрь П №014062/01

Международное непатентованное название: домперидон.

Фармакотерапевтическая группа: противорвотное средство, дофаминовых рецепторов блокатор центральный.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Комплекс диспептических симптомов, часто ассоциирующийся с замедленным опорожнением желудка, желудочно-пищеводным рефлюксом, эзофагитом:

- чувство переполнения в эпигастрии, ранняя насыщаемость, ощущение вздутия живота, боль в верхней части живота;
- отрыжка, метеоризм;
- тошнота, рвота;
- изжога, отрыжка желудочным содержимым или без него/срыгивание желудочным содержимым или без него (для суспензии для приема внутрь).

Тошнота и рвота функционального, органического, инфекционного происхождения, вызванные радиотерапией, лекарственной терапией или нарушением диеты. Специфическим показанием является тошнота и рвота, вызванные агонистами дофамина в случае их применения при болезни Паркинсона (такими как леводopa и бромокриптин).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- установленная непереносимость препарата и его компонентов;
 - пролактин-секретирующая опухоль гипофиза (пролактинома);
 - одновременный прием пероральных форм кетоконазола, эритромицина или других сильных ингибиторов изофермента CYP3A4, вызывающих удлинение интервала QTc, таких как флуконазол, вориконазол, кларитромицин, амидарон и телитромицин;
 - желудочно-кишечное кровотечение, механическая непроходимость или перфорация (т.е. когда стимуляция двигательной функции желудка может представлять опасность);
 - детский возраст до 5 лет (для таблеток для рассасывания);
 - масса тела менее 35 кг (для таблеток, покрытых пленочной оболочкой);
 - нарушения функции печени средней и тяжелой степени (для таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и таблеток для рассасывания);
 - фенилкетонурия (для таблеток для рассасывания).
- С осторожностью следует назначать препарат детям, при нарушениях функции почек, в т.ч. почечной недостаточности; суспензию — при печеночной недостаточности, таблетки для рассасывания — при нарушениях ритма и проводимости сердца, в том числе удлинении интервала QT, нарушениях электро-литного баланса, застойной сердечной недостаточности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данных о применении домперидона при беременности недостаточно. К настоящему времени не имеется данных о повышении риска пороков развития у человека. Тем не менее, Мотилиум® следует назначать при беременности только в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода. У женщин концентрация домперидона в грудном молоке составляет от 10 до 50% от соответствующей концентрации в плазме и не превышает 10 нг/мл. Общее количество домперидона, экскретируемого в грудное молоко — менее 7 мкг/сут при применении максимально допустимых доз. Неизвестно, оказывает ли этот уровень отрицательное воздействие на грудных детей. Поэтому при применении препарата Мотилиум® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендуется принимать Мотилиум® до еды, в случае приема после еды абсорбция домперидона может замедляться. Максимальная суточная доза — 80 мг. Таблетки для рассасывания и таблетки, покрытые пленочной оболочкой, показаны только для взрослых и детей с массой тела более 35 кг. Суспензию могут принимать дети без ограничения по массе. Длительность непрерывного применения препарата без рекомендации врача не должна превышать 28 дней.

Для суспензии для приема внутрь: Взрослым и подросткам старше 12 лет и весом более 35 кг назначают по 10-20 мл суспензии 3 или 4 раза/сут. Детям, в т.ч. младенцам, назначают по 0,25-0,5 мг домперидона (0,25-0,5 мл суспензии) на 1 кг массы тела 3 или 4 раза/сут. Максимальная суточная доза для детей до 12 лет — 2,4 мг на 1 кг массы тела, но не более 80 мкг/сут.

Для таблеток для рассасывания: Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 1-2 таблетки по 10 мг 3 или 4 раза/сут. Детям от 5 до 12 лет и массой тела 35 кг и более — по 1 таблетке по 10 мг 3-4 раза в сутки.

Для таблеток, покрытых пленочной оболочкой: Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 1-2 таблетки 3 или 4 раза/сут. Детям до 12 лет и массой тела более 35 кг по 0,25-0,5 мг на 1 кг массы тела 3-4 раза в сутки. Максимальная суточная доза домперидона — 2,4 мг на 1 кг массы тела, но не более 8 таблеток (80 мг).

Побочное действие К нежелательным реакциям, наблюдавшимся у > 1% пациентов, относятся: депрессия, тревога, снижение или отсутствие либидо, головная боль, сонливость, акатизия, сухость в полости рта, диарея, сыпь, зуд, галакторея, гинекомастия, боль и чувствительность в области молочных желез, нарушение менструального цикла и аменорея, нарушение лактации, астения. К нежелательным реакциям, наблюдавшимся у < 1% пациентов, относятся: гиперчувствительность, крапивница, набухание и выделения из молочных желез.

Возможно развитие очень редких побочных эффектов: анафилактических реакций, включая анафилактический шок, ажитация, нервозности (преимущественно у новорожденных и детей), экстрапиримидных расстройств, судорог (преимущественно у новорожденных и детей), удлинения интервала QT, желудочковой аритмии, внезапной коронарной смерти, отека Квинке, крапивницы, задержки мочи.

При лабораторных исследованиях редко и очень редко выявляют отклонения лабораторных показателей функции печени, повышение уровня пролактина.

Кроме того, при применении суспензии в редких и очень редких случаях возможно развитие следующих побочных эффектов: желудочно-кишечных расстройств, переходящих спазмов кишечника, сонливости, головной боли, ангионевротического отека, аллергических реакций, галактореи, гинекомастии, аменореи, зуда, сыпи.

Передозировка Чаше встречается у детей и младенцев. Признаками передозировки служат ажитация, измененное сознание, судороги, дезориентация, сонливость и экстрапиримидные реакции. Специфического антидота не существует. В случае передозировки рекомендуется промывание желудка и применение активированного угля.

Особые указания При сочетанном применении препарата Мотилиум® с антицидными или антисекреторными препаратами последние следует принимать после еды, т.е. их не следует принимать одновременно с препаратом Мотилиум®. Рекомендовано применение домперидона в наименьшей эффективной дозе у взрослых и детей.

Воздействие на способность управлять автомобилем и работать с техникой. Мотилиум® не оказывает или оказывает ничтожное воздействие на способность управлять автомобилем и специальной техникой.

Условия хранения Хранить при температуре от 15 до 30 °С; для таблеток для рассасывания — при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Хранить в оригинальной упаковке (таблетки для рассасывания).
Срок годности 5 лет — для таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 3 года — для суспензии для приема внутрь, 2 года — для таблеток для рассасывания. Не применять по истечении срока годности.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и таблетки для рассасывания отпускаются без рецепта.

Суспензия для приема внутрь отпускается по рецепту.

Организация, принимающая претензии: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, стр. 2. Тел: (495) 726-55-55.

За полной информацией по препарату обращаться:
 121614, Москва, ул. Крылатская, д.17, корп.2.
 Тел.: 8 (495) 755-83-57, факс: 8 (495) 755-83-58
 или звонить на бесплатный номер по России 8-800-700-88-10

Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата.

Janssen
 PHARMACEUTICAL COMPANIES
 of Johnson & Johnson

Прогностическое значение экспрессии генов молекул врожденного иммунитета (TLR2, TLR4 и HBD1) при невынашивании беременности

И. В. Бахарева, доктор медицинских наук, профессор

Л. В. Ганковская, доктор медицинских наук, профессор

Л. В. Ковальчук, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН

О. А. Свитич, доктор медицинских наук, доцент

В. В. Романовская, кандидат медицинских наук

П. А. Кузнецов, кандидат медицинских наук

А. М. Магомедова

Е. В. Дворецкая

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: внутриутробная инфекция, акушерство, осложнения беременности, Toll-подобные рецепторы, экспрессия генов, иммунологическая защита, врожденный иммунитет, полимеразная цепная реакция, возбудители урогенитальной инфекции, индекс амниотической жидкости, противомикробный пептид.

Внутриутробная инфекция (ВУИ) является важной и нерешенной проблемой акушерства и перинатологии [1–3]. ВУИ развивается у 27,4–36,6% детей, рожденных живыми, а в структуре смертности новорожденных инфекционная патология занимает ведущее положение, обуславливая от 11% до 45% потерь [4, 5]. ВУИ является причиной многих осложнений беременности: невынашивания, плацентарной недостаточности, инфекционных заболеваний плода, хронической гипоксии, мертворождений, пороков развития плода, синдрома задержки роста плода. Увеличение частоты данной патологии в структуре акушерских осложнений и перинатальной заболеваемости и смертности обусловлено увеличением количества женщин фертильного возраста с наличием той или иной урогенитальной инфекции (УГИ) [6].

Сложности антенатальной диагностики ВУИ связаны с полиэтиологичностью патологии, отсутствием четкой взаимосвязи между выраженностью клинических проявлений у матери и степенью поражения плода, многофакторным влиянием инфекционного агента на плод. Из-за неспецифичности клинических проявлений ВУИ диагностика ее во время беременности затруднена и воз-

можна лишь при сочетании использовании клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования [7, 8].

В возникновении ВУИ важную роль играют ограниченные возможности иммунной системы беременной своевременно распознать и уничтожить этиологические агенты инфекции. Иммунологическая защита против различных патогенов осуществляется в результате скоординированной работы врожденной и адаптивной систем иммунитета [9, 10]. В последние годы появляются первые работы о роли механизмов врожденного иммунитета в репродуктивной функции человека [11–14]. Важное значение в развитии ряда патологических процессов, в том числе воспаления, имеют распознающие рецепторы врожденной иммунной системы: Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors (TLRs)) [15–17]. TLRs, распознавая консервативные молекулярные образцы различных патогенов, включая вирусы, бактерии, грибы, увеличивают локальный синтез цитокинов, простагландинов, хемокинов и противомикробных пептидов, что запускает механизм реализации воспалительного ответа [18, 19]. Первым TLR, идентифицированным у человека, был TLR4. Этот рецептор распознает липополисахариды (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Наиболее широким спектром специфичности из всех идентифицированных

TLRs обладает TLR2. TLR2 связывается с липопротеинами грамположительных и грамотрицательных бактерий, пептидогликаном и липотейхоевой кислотой грамположительных бактерий, грибковым зимозаном.

Экспрессия TLRs доказана в эпителии эндометрия и цервикального канала [20, 21]. Взаимодействие TLRs с различными патогенами индуцирует выработку провоспалительных цитокинов. Плацентарная ткань при нормальной доношенной беременности также экспрессирует TLRs 1–10 на уровне генов [23]. Определенные ВУИ во время беременности оказывают как прямое, так и не прямое влияние на выживание клеток трофобласта, что зависит от активации различных TLRs [22].

В проблеме ВУИ вопросы ее диагностики и прогнозирования являются наиболее актуальными в настоящее время. Имеются основания предполагать, что применение современных технологий для выявления доклинических признаков ВУИ может обеспечить раннюю диагностику данной патологии и возможность новых подходов к разработке комплексных мер профилактики и лечения.

Цель исследования

Оценка прогностической роли комплексного исследования уровня экспрессии генов Toll-подобного рецептора 2 (TLR2), Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) и противомикробного пептида HBD1 эпителием слизистой обо-

лочки цервикального канала и клетками плаценты при беременности высокого риска реализации ВУИ.

Материалы и методы

В данное исследование было включено 120 женщин. В основную группу входили женщины с наличием УГИ и невынашиванием беременности инфекционного генеза (в 1а подгруппе — недоношенные дети имели разнообразные локальные и системные проявления ВУИ; в 1б подгруппе — клинические признаки ВУИ отсутствовали). Группу сравнения составили женщины с УГИ, беременность которых закончилась своевременными родами, реализации ВУИ не было (3-я группа). Контрольную группу составили здоровые женщины с физиологически протекающей беременностью, которая завершилась своевременными родами (2-я группа).

Уровень экспрессии генов TLR2, TLR4, NBD-1 в эпителиальных клетках слизистой оболочки цервикального канала и ткани плаценты определялся методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ).

Для этого на первом этапе из биологического материала выделяли РНК с использованием метода кислородной экстракции с использованием сорбентов — силикагелей (набор «Рибо-сорб», ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, «АмплиСенс», РФ).

На следующем этапе исследований проводили реакцию обратной транскрипции (синтез к ДНК на матрице РНК). Реакционная смесь содержала в общем объеме 25 мкл 4 мкл РНК, четыре основных dNTP («СибЭнзим», РФ) в концентрации 10 мМ каждого, 10 нмоль random гексамеров («Синтол», РФ), 10 нмоль праймера-затравки («Синтол», РФ), 40 ед. ингибитора РНКаз («Fermentas», Канада) и 100 ед. ревертазы М-MLV («СибЭнзим», РФ). При составлении реакционной смеси использовали 5-кратный буфер для обратной транскрипции. Отжиг праймера-затравки проводили при 75 °С в термостате «Термит» («ДНК-технология», РФ) в течение 3 минут. Параллельно готовили другую смесь: 2 мкл dNTP; 0,2 мкл обратной транскриптазы; 2,5 мкл 10-кратного буфера для обратной транскриптазы (10 × Reverse Transcriptase Buffer). После добавления второй смеси пробирки помещали в амплификатор «Термик» («ДНК-технология», РФ) с заданной программой инкубации: при 37 °С в течение 1 ч, затем образцы прогревали до 94 °С в течение 10 мин. Полученную кДНК хранили при –70 °С.

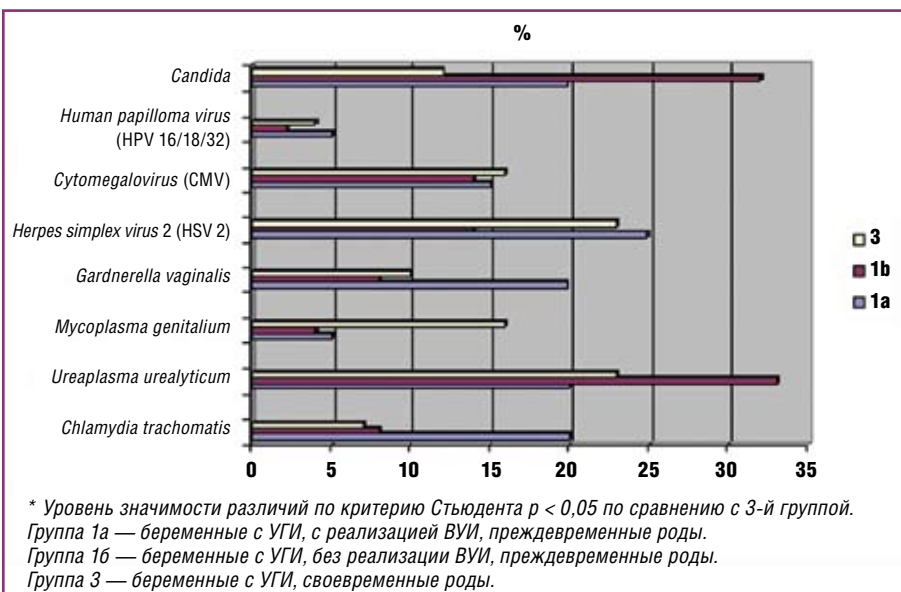


Рис. 1. Структура возбудителей урогенитальной инфекции у беременных основной группы и группы сравнения (%)



Рис. 2. Угроза прерывания беременности у женщин обследованных групп (%)

В работе применялся метод ПЦР-РВ. Последовательность праймеров подбирали с помощью программы Vector NTI 8,0, анализируя последовательность генов, полученную из электронной базы данных GenBank [18]. Реакционную смесь готовили из реактивов «Набора для проведения ПЦР-РВ в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green I» («Синтол», РФ) согласно рекомендациям фирмы-производителя. После приготовления реакционных смесей пробирки помещали в амплификатор для ПЦР-РВ АНК-32 (Институт аналитического приборостроения РАН, Россия), позволяющий анализировать образцы ДНК/РНК в динамическом диапазоне от 1 до 10^4 копий и одновременно детектировать четыре флуоресцентных красителя (FAM/SYBR Green, ROX, R6G, CY5) с заданной про-

граммой (95 °С — 20 сек, 62 °С — 40 сек) с числом циклов 35–40. Изучение экспрессии исследуемого гена проводили относительно экспрессии гена актина.

Для определения экспрессии гена р-актина помимо имеющейся системы использовали «Набор реактивов для обнаружения и определения кДНК р-актина человека» («Синтол», РФ). Все действия по постановке реакции осуществлялись согласно рекомендациям фирмы-производителя.

Статистический анализ проводили с использованием общепринятых статистических методов, рассчитывая в группах данных: среднее арифметическое ($\bar{X}$), $\bar{X} = \sum X_j/n$, дисперсию (a_2), $a_2 = \frac{1}{n} \sum (X_j - \bar{X})^2$, среднее квадратичное отклонение (стх), $ax = \sqrt{E(X_j - \bar{X})^2/n}$, где v — значение варианта, n — число экспериментов.

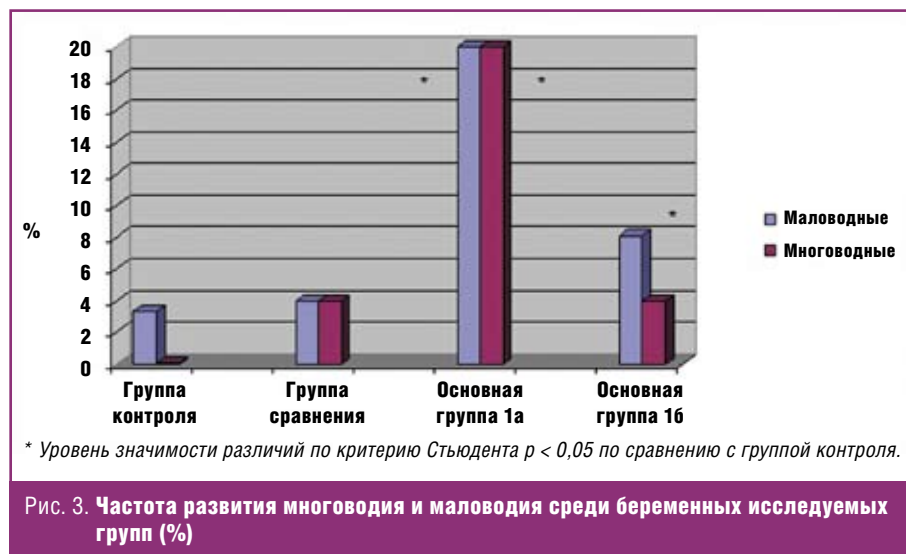


Рис. 3. Частота развития многоводия и маловодия среди беременных исследуемых групп (%)

Применяли также компьютерные статистические программы BioStat и Excel. В работе результаты представлены в виде $X \pm a$. Для сравнения групп данных использовали непараметрические методы статистической обработки. В связи с разным числом наблюдений в каждой из групп для оценки статистической достоверности различий экспрессии генов в исследуемых группах использовали непараметрический критерий Манна—Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст обследованных в группах составил $25,7 \pm 0,26$ года, с индивидуальными колебаниями от 19 до 42 лет. При клиническом анализе было выяснено, что женщины 1-й, 2-й и 3-й групп достоверно не отличались по возрасту, наследственности, характеру менструальной функции.

В структуре УГИ у пациенток 1-й группы наиболее часто во время беременности выявлялась *Ureaplasma urealyticum* (29,2%). На втором месте по частоте встречаемости — *Candida* (27,7%). На третьем месте — вирусная инфекция: *Herpes simplex virus 2* (16,9%), *Cytomegalovirus* (13,9%) — рис. 1. Данные лабораторного обследования подтвердили инфекционный генез невынашивания у беременных основной группы.

Субклиническое течение инфекционного процесса без выраженных системных изменений у беременных подтверждено при гистологическом исследовании после родов у женщин обследованных групп.

Проанализировано течение беременности и родов у женщин 1-й и 2-й групп. При этом оценивали частоту акушерских осложнений в зависимости от вида действующего патогенного микроорганизма. Наличие активной инфекции может спо-

собствовать развитию патологии сократительной деятельности матки, провоцируя угрозу прерывания беременности и преждевременных родов. Так, угроза прерывания беременности развилась у 45% обследованных 1а подгруппы (с реализацией ВУИ) и 26,7% 1б подгруппы основной группы, что в 2 раза выше, чем у женщин контрольной группы (13,3%) (рис. 2).

Характерным осложнением во время беременности среди женщин основной группы с наличием УГИ также является изменение индекса амниотической жидкости, причем как в сторону многоводия, так и маловодия. У беременных 1а подгруппы с реализацией ВУИ маловодие и многоводие в III триместре развивалось чаще (20%). У здоровых беременных многоводия не отмечалось. У 3,3% здоровых женщин отмечалось маловодие (рис. 3).

Плацентарная недостаточность выявлена при УЗИ и была подтверждена гистологически у 35,5% женщин 1а подгруппы (с реализацией ВУИ), у 15,5% женщин в 1б подгруппе, у 3,3% здоровых беременных. Хроническая внутриутробная гипоксия плода диагностирована у 15% женщин 1а подгруппы (с реализацией ВУИ), в то время как среди здоровых беременных не выявлено данное акушерское осложнение.

Таким образом, влияние бактериальной и вирусной инфекции на течение беременности выражается в развитии ряда осложнений беременности, наиболее характерными из которых являются: угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность, многоводие, маловодие.

У 67,7% женщин основной группы недоношенная беременность осложнилась преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО). В группе

сравнения при наличии УГИ и доношенной беременности отмечалось дородовое излитие околоплодных вод у 8%, раннее излитие околоплодных вод — у 10% здоровых женщин.

Нами проведено комплексное определение количественной экспрессии генов рецепторов врожденного иммунитета TLR2 и TLR4 противомикробного пептида HBD1 клетками слизистой цервикального канала, клетками плаценты и мононуклеарными клетками периферической крови.

При физиологически протекающей беременности уровень экспрессии генов TLR2 и TLR4 различался. Экспрессия гена TLR2 эпителиальными клетками цервикального канала превышала уровень экспрессии TLR4 в девять раз (TLR2 $1,87 \pm 0,35 \times 10^5$ копий гена, TLR4 $0,21 \pm 0,01 \times 10^5$) ($p < 0,05$) (рис. 4). Повышенная экспрессия генов TLR2 клетками слизистой цервикального канала выявлена и у здоровых небеременных женщин [11].

В клетках плаценты экспрессия гена TLR2 также превышала уровень экспрессии гена TLR4 (рис. 4). Это можно объяснить более широким спектром микробных агентов, распознаваемых TLR2.

При исследовании экспрессии генов TLR2 и TLR4 клетками плаценты у беременных с УГИ и благоприятным исходом беременности — своевременными родами (группа сравнения) возрастает экспрессия гена TLR2 ($122,64 \pm 16,76 \times 10^5$ копий гена) в 2 раза по сравнению со здоровыми беременными из группы контроля ($59,19 \pm 5,85 \times 10^5$) ($p < 0,05$), уровень экспрессии гена TLR4 достоверно не изменялся.

При сопоставлении уровня экспрессии гена TLR2 у женщин в конце второго, третьем триместре с исходами беременностей удалось установить взаимосвязь многократного его повышения с развитием преждевременных родов. При невынашивании беременности инфекционного генеза (беременные основной группы) нами была отмечена гиперэкспрессия гена TLR2 клетками плаценты ($458,97 \pm 36,06 \times 10^5$ копий гена) в 7,8 раза по сравнению с нормой ($59,18 \pm 5,85 \times 10^5$) ($p < 0,05$). Выявлена взаимосвязь высокого уровня экспрессии гена TLR2 клетками плаценты с развитием ПРПО. У 44 беременных с наличием УГИ и несвоевременным излитием вод, входящих в основную группу, уровень экспрессии гена TLR2 превышал нормативные в 5 раз ($p < 0,05$), TLR4 в 1,5 раз.

В клетках слизистой цервикального канала экспрессия гена TLR2 возрастала в 8,7 раза у беременных с невынашиванием беременности инфекционного

генеза по сравнению с группой здоровых беременных (рис. 5). Уровень экспрессии гена TLR4 при наличии УГИ увеличивался в 1,3 раза по сравнению с группой контроля.

Противомикробные пептиды являются эффекторными молекулами врожденного иммунитета и оказывают прямое противомикробное действие. У беременных исследуемых групп была изучена экспрессия гена противомикробного пептида HBD1, который относится к Р-дефензинам и синтезируется эпителиальными клетками слизистых оболочек. Ген HBD1 экспрессируется в слизистых оболочках влагалища, эндометрии, маточных трубах, при беременности — в хорионе, плаценте [17].

При физиологической беременности (группа контроля) экспрессия гена HBD1 эпителиальными клетками слизистой цервикального канала составила: $2,51 \pm 0,12 \times 10^4$ копий гена; клетками плаценты — $5,69 \pm 0,6 \times 10^4$. Нами установлена взаимосвязь низких уровней экспрессии гена противомикробного пептида HBD1 клетками плаценты, эпителиальными клетками цервикального канала с развитием преждевременных родов в основной группе. Преимущественно снижение экспрессии гена HBD1 отмечалось в клетках цервикального канала — в 6,4 раза по сравнению с контролем ($2,51 \pm 0,12 \times 10^4$ копий гена в группе контроля, $0,39 \pm 0,02 \times 10^4$ в основной группе) ($p < 0,05$) (рис. 7). Однако в группе сравнения у беременных с УГИ и благоприятным исходом — своевременными родами без реализации ВУИ определялся повышенный уровень экспрессии гена HBD1 эпителием цервикального канала: $2,5 \pm 0,15 \times 10^5$ (группа контроля)/ $3,14 \pm 0,23 \times 10^4$ (группа сравнения) соответственно ($p < 0,05$) (рис. 6).

Нами проанализирована структура патологии новорожденных, родившихся от женщин, включенных в исследование. От 120 матерей родились живыми 118 новорожденных. В двух случаях отмечалась интра- и антенатальная гибель детей с экстремально низкой массой тела в результате глубокой недоношенности и асфиксии. В основной группе у 65 беременных с преждевременными родами родились недоношенные дети в сроке гестации 26–36 недель. У 20 детей от матерей данной группы были клинические признаки ВУИ, состояние при рождении данных детей было тяжелое, обусловленное недоношенностью и ВУИ. В группе контроля у 30 беременных с нормально протекающей беременностью и своевременными родами дети

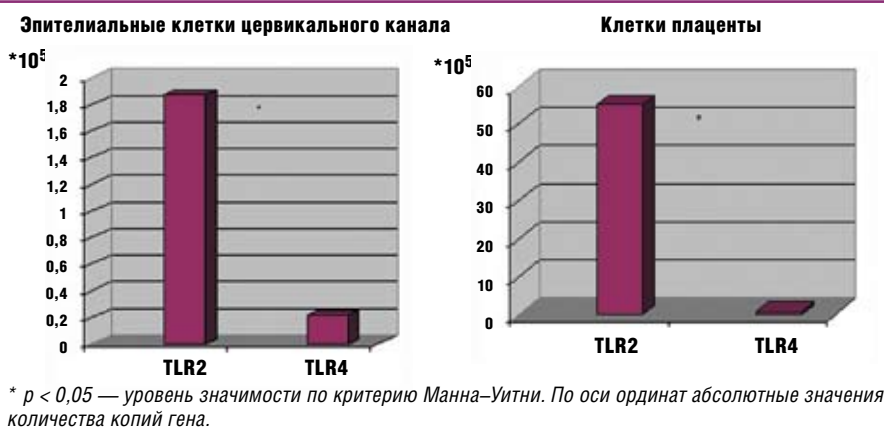


Рис. 4. Экспрессия генов Toll-подобных рецепторов эпителиальными клетками цервикального канала и клетками плаценты при физиологически протекающей беременности

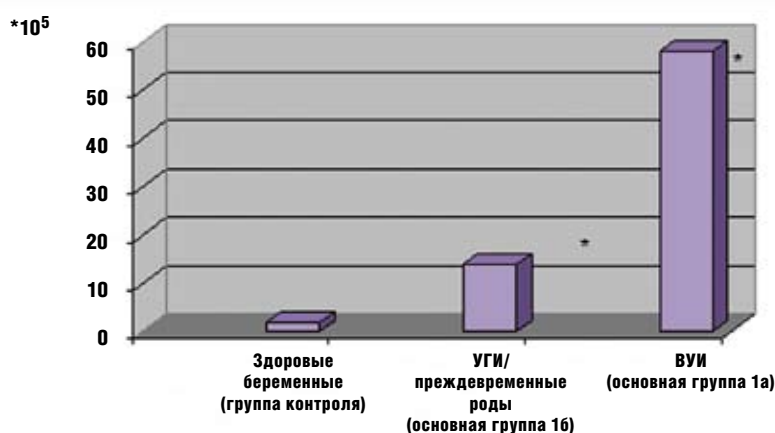


Рис. 5. Экспрессия гена TLR2 эпителиальными клетками цервикального канала при преждевременных родах и ВУИ

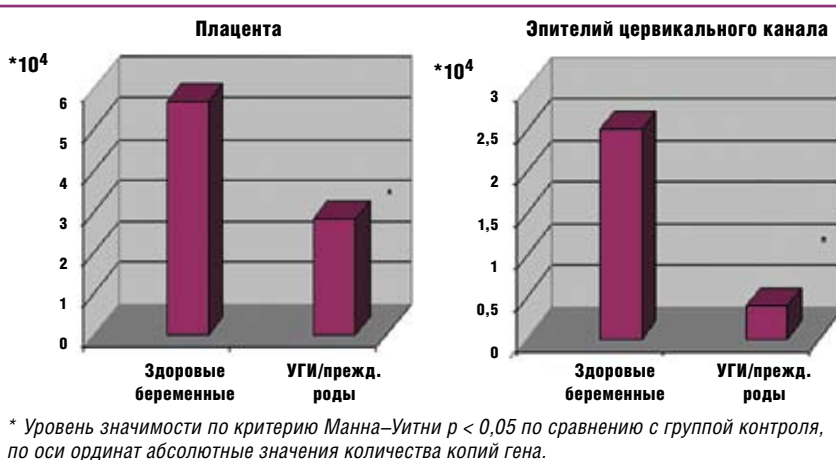


Рис. 6. Экспрессия гена HBD1 клетками плаценты и эпителиальными клетками цервикального канала при преждевременных родах инфекционного генеза

родились доношенными. Все новорожденные данной группы родились в удовлетворительном состоянии без видимых пороков развития. В группе сравнения родились доношенные дети от 25 бере-

менных с УГИ. Длительное лечение, в основном по поводу недоношенности и внутриутробной пневмонии с переводом на второй этап выхаживания 70% (14) из 1а подгруппы с реализацией ВУИ,

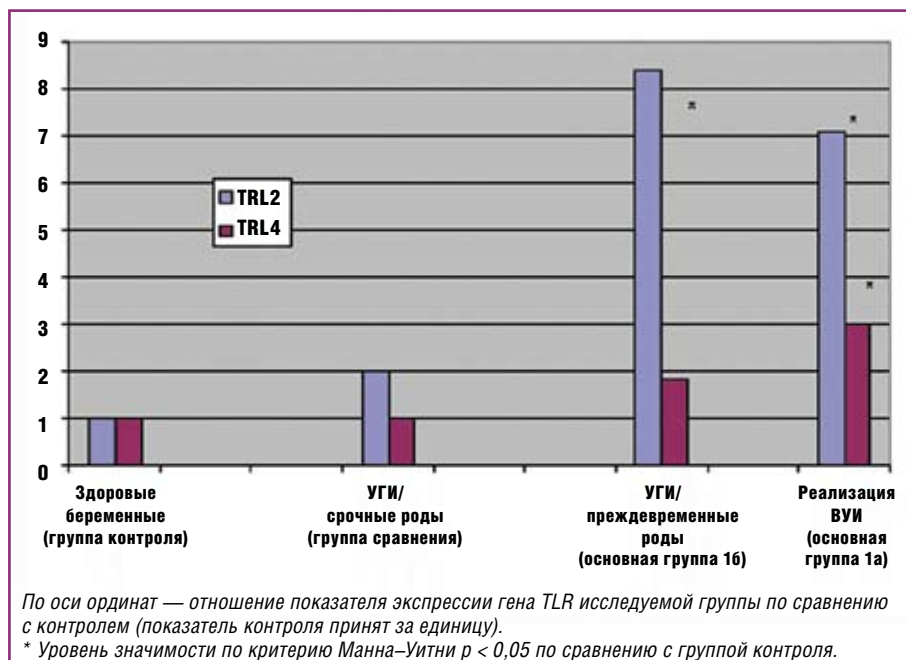


Рис. 7. Экспрессия генов Toll-подобных рецепторов клетками плаценты при преждевременных родах и ВУИ

42,2% (19) из 16 подгруппы без реализации ВУИ, требовалось преимущественно для детей от матерей основной группы. Длительность пребывания в стационаре недоношенных новорожденных детей колебалась от 10 до 40 дней.

Оценка состояния недоношенных новорожденных с реализацией ВУИ, родившихся от матерей с УГИ 1а подгруппы основной группы, составляла по Апгар на 1-й и 5-й минуте соответственно $6,1 \pm 0,4$ и $6,4 \pm 0,6$ балла. Средняя масса таких детей при рождении — 1730 ± 134 г. Такая же оценка состояния недоношенных новорожденных без реализации ВУИ, родившихся от матерей с УГИ 1б подгруппы, составили соответственно $7,0 \pm 0,3$ и $7,75 \pm 0,3$ балла, средняя масса этих детей — 2410 ± 103 г. В массоростовых показателях не было достоверных различий между группой сравнения и контрольной группой. В группе здоровых беременных оценка состояния новорожденных составила $8,5 \pm 0,4$ и $8,6 \pm 0,38$ балла, средняя масса — 3430 ± 148 г, в группе сравнения оценка по шкале Апгар $7,7 \pm 0,33$ и $8,4 \pm 0,36$ балла, масса 3590 ± 154 г.

Наличие признаков ВУИ было исследовано в основной группе у недоношенных детей от матерей с УГИ. При анализе течения раннего неонатального периода отмечена наибольшая частота реализации ВУИ — развития внутриутробной пневмонии в основной группе при преждевременных родах — 24,6% (16). Другие клинические проявления ВУИ у детей, рож-

денных матерями 1-й группы (кандидоз, энтероколит, кожно-геморрагический синдром и др.), отмечались примерно с одинаковой частотой, и нередко имело место сочетание двух и более признаков у одного ребенка.

Также у новорожденных от женщин основной группы чаще отмечались неспецифические клинические признаки, такие как отечный синдром (11%), гипербилирубинемия (18,5%), свидетельствующие о напряженном состоянии адаптационных механизмов в условиях отрицательного влияния инфекционного и гипоксического факторов. У 40% (26) детей от матерей основной группы отмечалось развитие гипоксического поражения ЦНС, у 20% внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) различной степени. Достоверного различия недоношенных детей с синдромом задержки развития плода (СЗРП) от матерей основной группы с УГИ и доношенных детей с СЗРП от матерей группы сравнения не отмечалось (4,6% и 4,0% соответственно).

Мы проводили клинко-иммунологические параллели между изменением уровня экспрессии генов рецепторов TLR2 и TLR4 клетками плаценты и эпителия цервикального канала женщин основной группы и наличием реализации ВУИ их новорожденных. В этом же контексте проведен анализ экспрессии гена противомикробного пептида HBD1.

Анализ средних значений экспрессии генов TLRs клетками плаценты у женщин

основной группы показал достоверное и значительное их повышение при реализации ВУИ новорожденных. Экспрессия гена TLR2 при невынашивании беременности инфекционного генеза и реализации ВУИ новорожденных в 7 раз превышала норму (группа контроля — здоровые беременные — $59,19 \pm 5,85 \times 10^5$ копий гена, группа с реализацией ВУИ — $420,48 \pm 36,02 \times 10^5$); $p < 0,05$, TLR4 в 3 раза (группа контроля — $0,59 \pm 0,06 \times 10^5$, 1а подгруппа с реализацией ВУИ — $1,77 \pm 0,28 \times 10^5$); $p < 0,05$ (рис. 7).

Экспрессия гена TLR2 эпителием цервикального канала при реализации ВУИ возрастала в 30 раз (группа контроля — здоровые беременные — $1,87 \pm 0,35 \times 10^5$ копий гена, 1а подгруппа — с реализацией ВУИ $59,14 \pm 9,43 \times 10^5$); $p < 0,05$ (рис. 5). При изучении экспрессии гена TLR4 эпителием цервикального канала у группы беременных с реализацией ВУИ оказалось, что уровень экспрессии превышал контрольный в 3,5 раза.

При изучении экспрессии гена противомикробного пептида HBD1 у женщин, родивших детей с признаками ВУИ, уровень экспрессии гена HBD1 уменьшался, более выраженное изменение отмечалось в плаценте — в 3,24 раза по сравнению с нормой (группа контроля — здоровые беременные — $5,69 \pm 0,59 \times 10^4$ копий гена, 1а подгруппа — с реализацией ВУИ — $1,76 \pm 0,22 \times 10^4$); $p < 0,05$.

Итак, по отношению к HBD1 установлена обратная зависимость — достоверное снижение значений экспрессии гена эпителиальными клетками цервикального канала и клетками плаценты у беременных с невынашиванием беременности и реализацией ВУИ новорожденных. Экспрессия генов TLRs при данных осложнениях, наоборот, резко возрастает. В группе сравнения при УГИ и благоприятном исходе беременности у женщин наблюдается увеличение уровня экспрессии гена HBD1, реализации ВУИ их новорожденных не наблюдалось. Это, по-видимому, можно объяснить неполноценностью механизмов противомикробной защиты на границе мать—плод, следствием чего и является распространение инфекции.

Заключение

Таким образом, можно предположить, что изменение экспрессии генов, кодирующих молекулы врожденного иммунитета, такие как паттерн-распознающие рецепторы — TLRs и противомикробный пептид HBD1, может в конечном итоге привести к нарушению механизмов защиты от инфекции в системе мать—плод. В результате проведенных исследований

выявлены маркеры, свидетельствующие о возможности развития преждевременных родов и ВУИ плода. Установлен дисбаланс в системе врожденного иммунитета, который выражается в гиперэкспрессии гена TLR2 и угнетении экспрессии гена HBD1 в эпителиальных клетках цервикального канала и клетках плаценты.

Сочетание повышенной экспрессии гена TLR2 и недостаточной экспрессии гена HBD1 является чувствительным тестом, позволяющим выделить группу риска по возникновению преждевременных родов. Дисбаланс исследуемых генов врожденного иммунитета наблюдался при реализации ВУИ.

Проведение подобных исследований по изучению экспрессии генов TLR2 и HBD1 в клетках слизистой цервикального канала на ранних сроках беременности позволяет прогнозировать вероятность развития данных осложнений и своевременно назначать и проводить корректирующую терапию. ■

Литература

1. Сенчук А. Я., Дубоссарская З. М. Перинатальные инфекции: практическое пособие. М.: МИА. 2004: 448.
2. Guaschino S., De Seta F., Piccoli M., Maso G., Alberico S. Aetiology of preterm labour // B JOG. 2008, Apr; 115 (5): 674–675.

3. Серов В. Н., Тютюнник В. Л., Зубков В. В. и др. Перинатальные потери у беременных с инфекционными заболеваниями и плацентарной недостаточностью // Акушерство и гинекология. 2002; 3: 16–21.
4. Безнощенко Г. Б., Долгих Т. И., Кривчик Г. В. Внутритрунные инфекции (вопросы диагностики и врачебной тактики). М.: Медкнига; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003: 88.
5. Гринуо А., Осборн Д., Сазерленд Ш. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции. М., Медицина, 2000: 287.
6. Кулаков В. И., Гуртовой Б. Л., Анкирская А. С., Антонов А. Г. Актуальные проблемы анти-микробной терапии и профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии // Акушерство и гинекология. 2004; 1: 3–6.
7. Кан Н. Е. Современные технологии в диагностике и прогнозировании внутритрунных инфекций. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2005.
8. Сидорова И. С., Макаров И. О., Матвиенко Н. А. Внутритрунная инфекция: Ведение беременности, родов и послеродового периода. М.: Медпресс-информ, 2008: 65–70.
9. Сухих Г. Т., Ванько Л. В. Иммунология беременности. М., 2003, 269–283, 400 с.
10. Moffett A., Loke Y. W. The immunological paradox of pregnancy: a reappraisal // Placenta. 2004; 25: 1–8.
11. Fazlil A., Bruce C., Anumba D. O. Characterization of Toll-like receptors in the female reproductive tract in humans // Human Reprod. 2005; 20 (5): 1372–1378.
12. Guleria L., Pollard J. W. The trophoblast is a component of the innate immune system during pregnancy // Nat. Med. 2000; 6: 589–593.
13. Romero R. Novel aspects of neutrophil biology in human pregnancy // Am. J. Reprod. Immunol. 2005; 53: 275.
14. Schaefer T. M., Fahey J. V., Wright J. A. et al. First

trimester trophoblast cells mount a potent antiviral response upon exposure to viral dsRNA // Am. J. Reprod. Immunol. 2005; 53: 299.

15. Коваччук Л. В., Хорева М. В., Варивода А. С. Врожденные компоненты иммунитета: Toll-подобные рецепторы в норме и при патологии // ЖМЭИ. 2005; 4: 96–104.
16. Medzhitov R., Janeway Jr C. A. Innate immunity // The New England Journal of Medicine. 2000; Aug.: 338–344.
17. Young S. L., Lyddon T. D., Jorgenson R. L., Misfeldt M. L. Expression of Toll-like receptors in human endometrial epithelial cells and cell lines // Am. J. Reprod. Immunol. 2004; 52: 67–73.
18. Коваччук Л. В., Ганковская Л. В., Ганковская О. А., Лавров В. Ф. и др. Роль Toll-подобных рецепторов и дефензинов в противомикробной защите урогенитального тракта женщин // ЖМЭИ. 2008; 1: 46–50.
19. Zhang D. Zhang G. Hayden M. S. et al. A Toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria // Science. 2004, 303: 1522.
20. Schaefer T. M., Fahey J. V., Wright J. A. et al. First trimester trophoblast cells mount a potent antiviral response upon exposure to viral dsRNA // Am. J. Reprod. Immunol. 2005; 53: 299.
21. Young S. L., Lyddon T. D., Jorgenson R. L., Misfeldt M. L. Expression of Toll-like receptors in human endometrial epithelial cells and cell lines // Am. J. Reprod. Immunol. 2004; 52: 67–73.
22. Abrahams V. M., Moz G. Toll-like Receptors and their Role in the Trophoblast // Placenta. 2005; 26: 540–547.
23. Xu J., Holzman C. B., Arvidson C. G., Chung H., Goepfert A. R. Midpregnancy vaginal fluid defensins, bacterial vaginosis, and risk of preterm delivery // Obstet Gynecol. 2008, Sep; 112 (3): 524–531.

2012

20-21 сентября, Новосибирск

III Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока

12-13 октября, Екатеринбург

I Съезд терапевтов Уральского федерального округа

7-9 ноября, Москва

VII Национальный конгресс терапевтов

С 2012 г. конгресс проходит в самом современном конгрессно-выставочном центре Москвы – «Крокус Экспо» по адресу: Москва, 65–66 км МКАД, Павильон № 3, 4-й этаж, зал № 20.

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:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 786-25-57
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Генеральные информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА

**МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТИК**

Архив
внутренней
медицины



Российское научное
медицинское общество
терапевтов

Теперь в
«Крокус
Экспо»!

Реклама

130 лет со дня рождения Владимира Никитича Виноградова

Новый петлевой диуретик пролонгированного действия

В этом году на российском фармацевтическом рынке появился инновационный петлевой диуретик пролонгированного действия [1] — Бритомар. На сегодняшний день это единственный оригинальный [2] торасемид в России. В оценке клинической эффективности и безопасности препарата приняли участие более 3000 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и хронической сердечной недостаточностью. Бритомар обладает выраженным мочегонным и умеренным сосудорасширяющим действием [3], антиальдостероновой активностью [4]. Бритомар эффективен в лечении АГ и сердечной недостаточности (СН) у различных групп пациентов, он обеспечивает оптимальный контроль артериального давления, уменьшает кардиальный фиброз, снижает риск сердечно-сосудистой смертности на 59,7% [5]. Пиковая концентрация Бритомара на 30% [6] ниже, чем у торасемидов с немедленным высвобождением. Постепенное градиентное высвобождение торасемида из таблетки Бритомара обеспечивает поддержание равновесной концентрации препарата в крови, клинически это проявляется развитием диуреза с меньшей частотой острых позывов к мочеиспусканию, с меньшим ограничением повседневной активности пациентов, что повышает

приверженность пациентов назначенной терапии.

У пациентов с СН Бритомар улучшает работоспособность за счет понижения функционального класса (NYHA, New-York Heart Association). Пациенты, принимавшие оригинальный торасемид, на 50% реже испытывали потребность в госпитализации по поводу сердечно-сосудистой патологии, по сравнению с пациентами, принимавшими фуросемид. Кроме того, Бритомар выгодно отличается от других петлевых диуретиков минимальным влиянием на уровень калия крови.

Таким образом, сегодня у врачей появилась новая возможность эффективного лечения пациентов с АГ и СН с помощью петлевого диуретика Бритомара — оригинального торасемида с пролонгированным высвобождением, который обеспечивает эффективный контроль артериального давления [7] за счет развития управляемого и прогнозируемого диуреза [8] и снижает риск сердечно-сосудистых осложнений. ■

Литература

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Бритомар.
2. Экспертное заключение № ЭЗ-59894, «Научный центр экспертизы средств медицинского применения».

3. De Berrazuela J. R., Gonzalez J. P., de Mier I., Poveda J. J., Garcia-Unzueta M. T. Vasodilatory action of loop diuretics: A plethysmography study of endothelial function in forearm arteries and dorsal hand veins in hypertensive patients and controls // J Cardiovasc Pharmacol. 2007; 49: 90–95.
4. Goodfriend T. L., Ball D. L. et al. Torasemide inhibits aldosterone secretion in vitro // Life Sci. 1998; 63: 45–50.
5. Cosin J., Diez J. TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: Results of the TORIC study // Eur J Heart Fail. 2002; 4: 507–513.
6. Barbanoj M. J., Ballester M. R., Antonijuan R. M., Gicha I., Pelagio P., Gropper S., Santos B., Guglietta A. Comparison of repeated-dose pharmacokinetics of prolonged-release and immediate-release torasemide formulations in healthy young volunteers // Fundamental & Clinical Pharmacology. 2009, 23, 115–125.
7. Roca-Cusachs A., Aracil-Vilar J., Calvo-Gomez C. et al. In Hypertension Clinical Trial Investigators Group. Clinical effects of torasemide prolonged release in mild-to moderate hypertension: A randomized non inferiority trial versus torasemide immediate release // Cardiovasc Ther. 2008; 26: 91–100.
8. Gropper S. et al. Single and repeated dose, randomized, cross-over, bioavailability clinical trial of torasemide immediate release compared to a new prolonged release formulation of torasemide (abstract) // Basic Clin.

В России вышла уникальная монография по терапии аутоиммунных заболеваний

В России увидело свет уникальное издание, объединившее многолетний опыт терапии распространенных и редких аутоиммунных заболеваний. Монография подготовлена группой ведущих отечественных ревматологов под руководством академика РАМН, профессора, д.м.н. Е.Л. Насонова и называется «Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб». Учеными обобщен мировой и описан собственный опыт применения инновационного генно-инженерного биологического препарата ритуксимаб при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, васкулитах, миопатиях, системной склеродермии и болезни Шегрена. В книге представлены данные клинических исследований, особенности терапии, а также

длительный опыт применения препарата российскими ревматологами.

В подготовке книги приняли участие ведущие российские ревматологи, сотрудники ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН — Л.П. Ананьева, Т.В. Бекетова, В.И. Васильев, Т.М. Решетняк, Я.А. Сигидин, С.К. Соловьев и многие другие. «В монографии сконцентрирован опыт очень большого коллектива сотрудников института ревматологии», — отметил директор ФГБУ «НИИР» РАМН, академик РАМН, д.м.н., профессор Евгений Львович Насонов. — В ней приведены исчерпывающие данные по терапии ревматических заболеваний, которыми располагает на сегодняшний день мировая медицина. Книга уникальна тем, что в ней сосредоточен передовой российский опыт,

описанный структурно, доказательно, понятным для широкого круга врачей языком».

Издание предназначено для ревматологов, специалистов смежных областей медицины, врачей общей практики, студентов и аспирантов медицинских вузов. Монография вышла тиражом более 2000 экземпляров и уже разослана специалистам 87 центров генно-инженерной терапии. Предполагается, что издание получат ревматологи как федеральных, так и всех региональных специализированных центров. Кроме того, в ближайшее время книга будет доступна в электронном виде на сайте ФГБУ «НИИР» РАМН по адресу: www.rheumatolog.ru.

В ближайших планах авторов — перевести монографию на английский язык, чтобы уникальный опыт российских ученых стал доступен ревматологам других стран. ■

Лечение симптомов неаллергического ринита: оценка эффективности, безопасности и клинической эквивалентности генерика, содержащего флутиказона пропионат

Н. Г. Астафьева, доктор медицинских наук, профессор

Е. Н. Удовиченко, кандидат медицинских наук

И. В. Гамова, кандидат медицинских наук, доцент

И. А. Перфилова

ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России, Саратов

Ключевые слова: неаллергический ринит, ринопатия, эквивалентность, интраназальные кортикостероиды, генерик, флутиказона пропионат, рандомизированное исследование, критерии эффективности, зуд в носу, заложенность, риноманометрия.

Ринит — воспаление слизистой оболочки носа с классическими клиническими симптомами — ринореей, чиханием, блокадой носа и/или зудом в носу встречается у 10–40% населения [1, 2]. По данным эпидемиологических исследований, проводимых в разных странах, отмечается постоянно прогрессирующий рост числа больных с ринитами [3, 4]. Из-за высокой распространенности симптомов в популяции, а также в связи с тем, что в физических, психологических и социальных аспектах жизни пациентов ринит является причиной снижения качества жизни, приводит к проблемам в обучении, нарушениям сна, трудопотерям, значительному социально-экономическому ущербу, снижению уровня здоровья населения, риниты рассматриваются как глобальная проблема здравоохранения [1, 4, 5]. Начиная с 1999 года, когда по инициативе Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) советом экспертов был разработан и принят первый международный документ ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma — «Аллергический ринит и его влияние на астму»), интенсивно разрабатывались единые стандарты ведения пациентов с аллергическим ринитом (ARIA 2001, 2008, 2010) [6, 7] и одновременно совершенствовались подходы к диагностике и лечению неаллергического ринита [8–10]. В группе неинфекционного неаллергического ринита выделяют в настоящее время несколько форм [11–13]:

- неаллергическая ринопатия, ранее именуемая вазомоторным ринитом или идиопатическим неаллергическим ринитом;
- неаллергический ринит с эозинофилией;
- атрофический ринит;
- ринит у лиц пожилого возраста (сенильный);
- ринит, вызванный пищей и алкоголем;
- лекарственно-индуцированный ринит (в том числе и медикаментозный);
- гормональный ринит (в том числе ринит беременных);

- ринит при спонтанной утечке цереброспинальной жидкости.

Среди перечисленных форм в клинической практике особый интерес представляет неаллергическая ринопатия или неаллергический ринит (НАР), который превалирует среди неаллергических форм заболевания. НАР характеризуется гиперреактивностью верхних дыхательных путей к неспецифическим факторам окружающей среды, таким как изменения температуры воздуха и влажности, табачный дым и резкие запахи, загрязнение окружающей среды. НАР также, как и аллергический ринит, связан с бронхиальной астмой [14, 15], чаще встречается в среднем возрасте с выраженными симптомами, особенно по утрам, имеет менее благоприятное течение по сравнению с аллергическими формами, труднее поддается фармакотерапии, может быть чувствительным к назначению топических препаратов капсаицина. Однако основными подходами к терапии НАР является использование интраназальных глюкокортикостероидов (ИНГКС), которые по своей эффективности превосходят антилейкотриеновые и антигистаминные препараты [16–18]. Традиционно лекарственные средства выбирают на основании контролируемых клинических исследований [19–22], в соответствии с которыми в США для лечения НАР рекомендуются флутиказона пропионат (ФП) и беклометазон (последний по сравнению с ФП имеет более высокую системную биодоступность и уступает ему по профилю безопасности). В связи с появлением генериков, содержащих флутиказона пропионат (Назарел, Teva), возникает необходимость оценки эквивалентности лекарственных препаратов — оригинального и генерика, которая сводится не только к оценке идентичности молекул — действующих начал лекарственных веществ, их физико-химических свойств, биоэквивалентности (фармацевтической и биологической эквивалентности), но и терапевтической эквивалентности [23]. Генерик терапевтически эквивалентен другому препарату, если он по результатам клинических исследований обладает такой же эффектив-

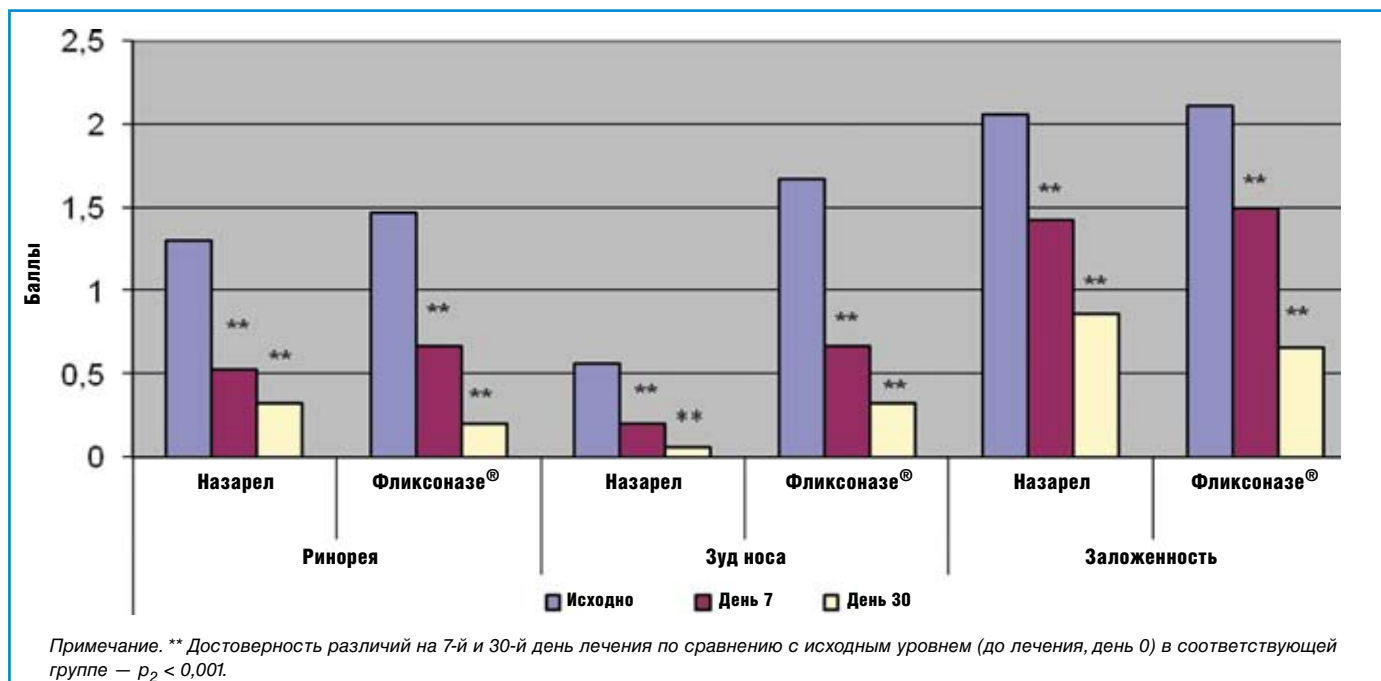


Рис. 1. Изменения балльной оценки отдельных назальных симптомов у больных, получавших Назарел и Фликсоназе®, на 7-й и 30-й день лечения

ностью и безопасностью, как и препарат сравнения, чья эффективность и безопасность установлены [24].

Фармацевтическая эквивалентность Назарела была изучена на добровольцах, а терапевтическая эквивалентность хорошо продемонстрирована при лечении больных с аллергическими ринитами [25].

Настоящее исследование проведено с целью изучения безопасности и терапевтической эквивалентности флутиказона пропионата назального спрея Назарел (продукции Teva IVAX Pharmaceuticals) оригинальному препарату Фликсоназе® (GlaxoSmithKline) при неаллергическом рините.

Дизайн исследования

Рандомизированное (метод конвертов), одноцентровое, в параллельных группах, простое слепое исследование, в котором приняли участие пациенты с НАР. Продолжительность лечебного периода составила 30 дней, за это время пациенты осматривались врачом не менее 3 раз: исходный визит до начала лечения, через 7 дней от момента назначенной терапии и через 30 дней. Схема лечения спреем ИнГКС была у всех одинаковой: в соответствии с инструкцией по способу применения назальных спреев по одному впрыскиванию (50 мкг ФП) в каждую полость носа 2 раза в день после легкого высмаркивания.

Безопасность терапии ФП (оригинальным препаратом и генериком) оценивалась по числу всех нежелательных явлений, зарегистрированных в ходе наблюдения.

Программа и протокол исследования соответствовали принципам Хельсинкской декларации и были рассмотрены и одобрены Комитетом по этике ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского (Саратов). Пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Характеристика пациентов

Критерии включения: в исследование включались амбулаторные больные с диагнозом персистирующего неинфек-

ционного неаллергического ринита, без текущей истории острого респираторного заболевания (ОРЗ) в течение месяца, предшествующего включению; без семейного или личного анамнеза атопии; не использующие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и лекарственные препараты, способные индуцировать ринит (резерпин, ингибиторы АПФ, альфа-адреноблокаторы, пероральные контрацептивы, внутриглазные и пероральные бета-блокаторы для лечения глазных заболеваний).

Критерии исключения: беременность, лактация, тяжелые соматические заболевания (сахарный диабет (СД), туберкулез, заболевания почек и печени, новообразования, психические расстройства, другие тяжелые хронические заболевания, которые могли помешать проведению исследования).

Исключаемые медикаменты: интраназальные кортикостероиды за 4 недели до первого посещения или любые иные кортикостероиды за 8 недель до первого посещения; любые иные медикаменты, которые могут оказать воздействие на симптомы неаллергического ринита или эффективность исследуемого лекарственного средства.

Пациенты по группам распределялись в отношении 2:1 (2 пациента, принимавшие Назарел : 1 пациент, получавший Фликсоназе®). Продолжительность лечебного периода составила 30 дней.

Всего было рандомизировано 45 больных со среднетяжелым/тяжелым персистирующим неаллергическим ринитом, в возрасте от 18 до 60 лет, находящихся на диспансерном учете в аллергологическом центре СГМУ им. В. И. Разумовского. В группу получающих Назарел рандомизировано 30 пациентов (группа Н). В группу, получающую Фликсоназе®, вошли 15 пациентов (группа Ф). Досрочного прекращения участия в исследовании не было. Таким образом, лечебный период до конца прошли все 45 пациентов. В исходной точке демографические и клинические характеристики в обеих группах были сходными.

Среди обследованных пациентов 17 человек (37,7%) — лица мужского и 28 (62,2%) — женского пола. Средний возраст ($M \pm s$) для всей группы — $37,7 \pm 11,64$ года, средний возраст мужчин — $33,5 \pm 11,32$, женщин — $39,2 \pm 11,98$ года. Длительность заболевания НАР для всей группы составила $7,2 \pm 3,49$ года, для мужчин — $6,4 \pm 3,22$ года, для женщин — $7,9 \pm 4,37$.

Продолжительность лечебного периода составляла 30 дней. В течение всего периода было проведено 3 визита — исходно (0-й день), а также на 7-й и 30-й день от начала лечения. Во время исходного визита (включение в исследование) регистрировали клиничко-анамнестические данные, проводили оценку выраженности основных симптомов НАР, осуществляли физикальный осмотр, измерение АД, пульса и назначали терапию соответствующим ИНГКС. На 2-м (через 7 дней) и 3-м (через 30 дней) визитах оценивалась эффективность лечения.

Критерии эффективности

Эффективность фармакотерапии оценивалась по динамике главных назальных симптомов заболевания в обеих группах: зуд в носу; ринорея, в том числе задняя, сопровождающаяся кашлем; заложенность. Суммарный показатель тяжести назальных симптомов (TNSS) состоял из суммы отдельных показателей по перечисленным симптомам.

Каждый из симптомов оценивали по принятой шкале от 0 до 3 баллов на каждый из перечисленных признаков:

- 0 баллов — отсутствие симптомов;
- 1 балл — легкие симптомы, явно чувствуемые, но легко переносимые;
- 2 балла — умеренно выраженные симптомы — обращают на себя внимание, влияют на дневную активность;
- 3 балла — выраженные симптомы — тяжело переносятся, препятствуют дневной активности.

Первичные критерии эффективности — средняя динамика индекса симптомов (суммарный индекс назальных симптомов) и динамика каждого из симптомов ринита по сравнению с исходным показателем (ринорея/выделения из носа, зуд, заложенность), выраженная в баллах.

Вторичные критерии эффективности — показатели активной передней риноманометрии: назального объемного потока (НОП, мл/сек) и назального сопротивления (НС, Па/мл/сек) для каждого носового хода пациентов с НАР до и после лечения.

Статистическая обработка полученных результатов

Для обработки исходной статистической информации применялись пакеты прикладных программ Statistica и Excel.

Для проверки гипотезы о равенстве генеральных средних двух независимых, несвязанных выборок (группа лечившихся оригиналом и генериком) использовался двухвыборочный t -критерий (p). Полученные данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD), а также в процентах. Достоверность различий определялась доверительным интервалом более 95%.

Результаты и обсуждение

До начала терапии у больных, рандомизированных в ту и другую группу, общий максимальный индекс назальных симптомов составлял от 3 до 6 баллов. Исходное среднее значение ($M \pm SD$) в баллах суммарной оценки назальных симптомов в группе Н и Ф до начала лечения было сопоставимым (табл.)

Как видно из представленных данных, к концу первой недели лечения отмечалось выраженное снижение тяжести назальных симптомов по суммарной оценке баллов до $2,17 \pm 0,36$ в группе Н и $2,3 \pm 0,37$ в группе Ф. Оба варианта терапии обеспечили дальнейшее выраженное снижение суммарной оценки тяжести назальных симптомов к концу лечебного периода до $1,27 \pm 0,28$ и $0,8 \pm 0,52$ соответственно в каждой группе. Статистически значимых различий между группами оригинального препарата и генерика не выявлено.

Динамика изменений тяжести отдельных симптомов в обеих группах представлена на рис. 1.

Можно отметить, что пациенты, лечившиеся как оригинальным, так и генерическим препаратами, имели достоверный выраженный эффект от получаемого лечения, который начинался с первых дней фармакотерапии и усиливался к концу исследования, достигая максимума к 30-му дню терапии в отношении симптомов «ринорея» и «зуд в носу» ($p_2 < 0,001$). Статистически значимых различий между группами пациентов, получавших оба препарата, по влиянию на эти симптомы не выявлено ($p_1 > 0,05$).

Симптом «заложенность носа», который оценивался пациентами как существенно беспокоящий, также значительно уменьшался под влиянием терапии как оригинальным препаратом, так и генериком. Среднее суточное изменение заложенности носа по сравнению с исходным уровнем ($2,06 \pm 0,63$) при лечении Назарелом к 7-му дню лечения составило $1,43 \pm 0,72$, а к 30-му дню — $0,86 \pm 0,5$ ($p_2 < 0,001$). Аналогичное улучшение отмечалось и в группе больных, лечившихся Фликсоназе®: снижение балльной оценки симптомов с $2,11 \pm 0,65$ до $1,5 \pm 0,62$ к 7-му дню лечения и $0,66 \pm 0,26$ к концу лечебного периода ($p_2 < 0,001$).

Для сравнения эффективности режимов фармакотерапии оригинального препарата и генерика на отдельные симптомы использовался анализ статистических различий между средними значениями оценки симптома в относительных величинах.

Зафиксированные разницы ($\Delta\%$ от исходного) в обеих группах по суммарной шкале и отдельным симптомам представлены на рис. 2.

Как видно на рис. 2, относительное снижение тяжести симптомов (ринорея, зуд носа, суммарный балл тяжести всех симптомов) в течение периода лечения в группе, получавшей Назарел, и в группе, получавшей Фликсоназе®, было примерно одинаковым ($p_1 > 0,05$ между группами). Статистически достоверные различия между группами были выявлены только в отношении заложенности носа к 30-му дню лечения (60% для Н и 82% для Ф, $p_1 < 0,05$).

Таким образом, эффективность Назарела в первичной конечной точке по влиянию на суммарный индекс назальных симптомов у пациентов с НАР и динамику каждого из симптомов ринита по сравнению с исходным показателем (ринорея/выделения из носа, зуд) оказалась сопоставимой с оригинальным препаратом.

Показатели активной передней риноманометрии (АПР), которые рассматривались как вторичные конечные точки у пациентов, получающих оригинальный препарат и генерик, представлены ниже.

Ринометрические кривые пациента, получающего Фликсоназе®, и пациента, получающего Назарел, демонстрируют выраженное влияние терапии на увеличение суммарного назального потока и снижение назального сопротивления.

Для данного пациента до начала проводимого лечения (день 0) назальные объемные потоки (НОП) правого

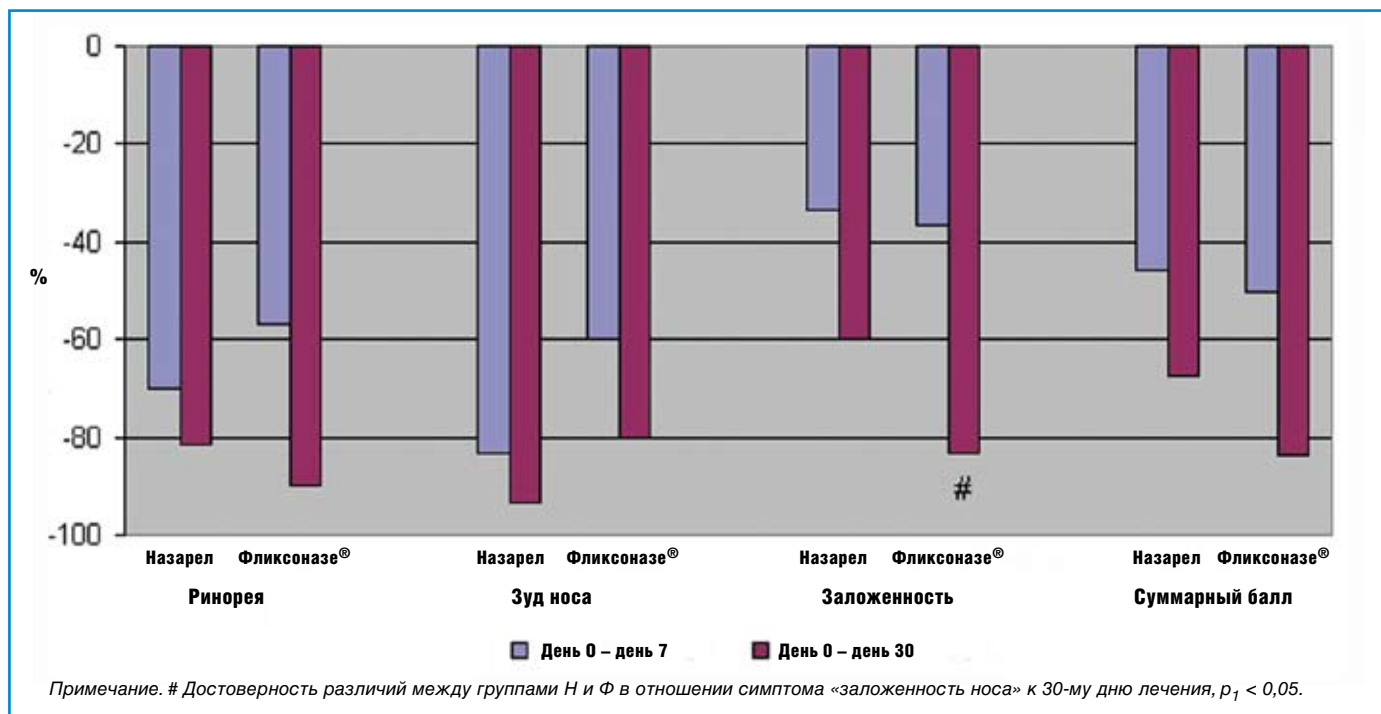


Рис. 2. Сравнение эффективности применения Фликсоназе® и Назарела на назальные симптомы у больных НАР (Δ % от исходного уровня)

Таблица
Суммарная оценка баллов назальных симптомов ($M \pm SD$) у больных в 1-й и 2-й группах

	Назарел, n = 30	Фликсоназе®, n = 15
До лечения (день 0)	$3,93 \pm 0,43^*$	$4,6 \pm 0,38^*$
7-й день от начала терапии	$2,17 \pm 0,36^* \#$	$2,3 \pm 0,37^* \#$
30-й день от начала терапии	$1,27 \pm 0,28^* \#$	$0,8 \pm 0,52^* \#$

* Отсутствие достоверных различий между группами Н и Ф, $p_1 > 0,05$.

Достоверность различий на 7-й и 30-й день лечения по сравнению с исходным уровнем (до лечения, день 0) в соответствующей группе — $p_2 < 0,001$.

и левого носовых ходов существенно снижены и составляют 100 мл/сек и 136 мл/сек соответственно. Суммарный назальный объемный поток (СНОП) для данного пациента — 236 мл/сек. Назальное сопротивление (НС) в правом носовом ходе составило 1,50 Па/мл/сек, в левом — 1,10 Па/мл/сек. Таким образом, до лечения показатели активной передней риноманометрии (АПР) соответствуют выраженным нарушениям назальной проводимости.

После окончания лечения (день 30) оригинальным препаратом, содержащим флутиказона пропионат, показатели АПР значительно улучшились. НОП правого и левого носовых ходов составили 410 мл/сек и 494 мл/сек соответственно, СНОП — 904 мл/сек. Назальное сопротивление в правом носовом ходе составило 0,36 Па/мл/сек, в левом — 0,30 Па/мл/сек. Таким образом, после окончания лечения признаки назальной обструкции по данным риноманометрии у пациента отсутствуют.

При лечении Назарелом также отмечается существенное улучшение показателей назальной проходимости. У пациента до начала проводимого лечения Назарелом показатели АПР соответствовали выраженным нарушениям назальной проводимости. НОП правого и левого носовых ходов составляли 92 мл/сек и 36 мл/сек соответственно, СНОП для

данного пациента — 128 мл/сек. Назальное сопротивление в правом носовом ходе составило 1,63 Па/мл/сек, в левом — 4,16 Па/мл/сек.

После лечения Назарелом показатели АПР значительно улучшились, как и у пациентов из группы терапии Фликсоназе®. НОП правого и левого носовых ходов составили 514 мл/сек и 378 мл/сек соответственно, СНОП для данного пациента — 892 мл/сек. Назальное сопротивление в правом носовом ходе составило 0,29 Па/мл/сек, в левом — 0,39 Па/мл/сек. Результаты данной АПР показывают отсутствие признаков назальной обструкции.

Статистический анализ данных АПР для всей группы пациентов, получающих Назарел, продемонстрировал, что до начала проводимого лечения (день 0) назальный суммарный объемный поток (СОП) был существенно снижен и составлял ($M \pm SD$) $519 \pm 173,3$ мл/сек. После окончания лечения (день 30) показатели АПР значительно улучшились и СОП вырос до — $821,1 \pm 137,9$ мл/сек.

Назальное сопротивление (НС) в среднем составило $0,87 \pm 0,22$ Па/мл/сек, что соответствует выраженным нарушениям назальной проводимости. После окончания лечения НС существенно уменьшилось — до $0,51 \pm 0,16$ Па/мл/сек.

В группе больных, лечившихся оригинальным препаратом, динамика изменения СОП была сходной: отмечалось его увеличение от исходного ($321,8 \pm 157,4$ мл/сек) до $1034 \pm 148,5$ мл/сек (рис. 3).

Назальное сопротивление составило $0,88 \pm 0,21$ Па/мл/сек до лечения, после лечения — $0,23 \pm 0,87$ Па/мл/сек (рис. 4).

Изменение назальной резистентности представлено на рис. 4. Оба препарата к концу лечебного периода приводят к выраженному снижению назальной резистентности.

Таким образом, было установлено, что оба варианта терапии ИНГКС приводили к выраженному снижению суммарного индекса назальных симптомов и тяжести таких назальных симптомов, как зуд носа и ринорея, с первых дней приема

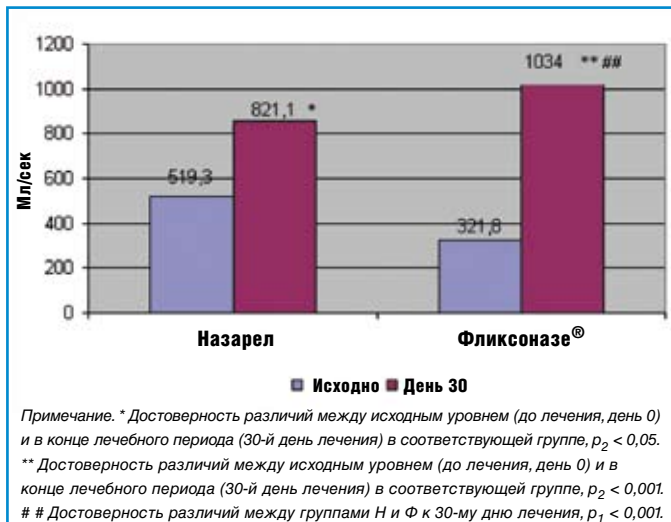


Рис. 3. Изменение суммарного назального потока (мл/сек) в группах больных до и после лечения Фликсоназе® и Назарелом

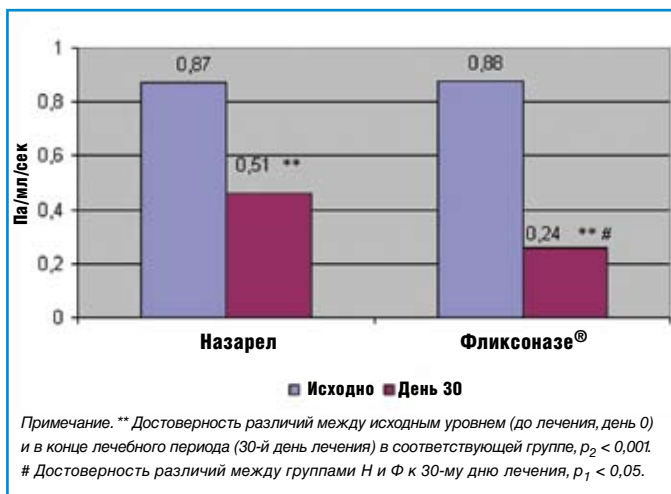


Рис. 4. Изменение назальной резистентности (Па/мл/сек) в группах больных до и после лечения Фликсоназе® и Назарелом

исследуемых препаратов до конца лечения. Достоверных различий эффективности применения исследуемой терапии между группами пациентов обнаружено не было ($p_1 > 0,05$).

Достоверные различия при разных режимах терапии наблюдались только для симптома «заложенность». При лечении оригинальным препаратом отмечалось более значимое уменьшение симптома по сравнению с генериком и, соответственно, более высокие показатели назальной проходимости по данным АПР ($p_1 < 0,05$).

Побочных реакций зафиксировано не было. Таким образом, можно сделать заключение о том, что Назарел является безопасным и эффективным методом терапии больных с неаллергической ринопатией и не отличается по эффективности от препарата Фликсоназе®. ■

Литература

- Bachert C., Van Cauwenberge P., Olbrecht J., Schoor J. V. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium // *Allergy*. 2006; 61: 693–698.
- Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collabora-

- tion with the World Health Organization, GA (2)LEN and AllerGen) // *Allergy*. 2008; 63, Suppl. 86: 8–160.
- Rondon C., Fernandez J., Canto G., Blanca M. Local Allergic Rhinitis: Concept, Clinical Manifestations, and Diagnostic Approach // *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2010; Vol. 20 (5): 364–371.
- Wallace D. V., Dykewicz M. S., Bernstein D. I. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter // *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: S1–84.
- Angiera E., Willingtonb J., Scadding G. et al. Management of allergic and non-allergic rhinitis: a primary care summary of the BSACI guideline // *Primary Care Respiratory Journal*. 2010; 19 (3): 217–222.
- Van Cauwenberge P., Bachert C., Passalacqua G. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology // *Allergy*. 2000; 55: 116–134.
- Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N. Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: S147–S334.
- Settipane R. A., Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001; 86: 494–508.
- Ciprandi G. Treatment of nonallergic perennial rhinitis // *Allergy*. 2004; 59 (Suppl 76): 16–23.
- Bernstein J. A. Allergic and mixed rhinitis: Epidemiology and natural history // *Allergy Asthma Proc*. 2010; 31: 365–369.
- Wallace D. V., Dykewicz M. S., Kaliner M. A. Classification of nonallergic rhinitis syndromes with a focus on vasomotor rhinitis, proposed to be known henceforth as nonallergic rhinopathy // *World Allergy Organiz J*. 2009; 2: 98–101.
- Kaliner M. A. Nonallergic rhinopathy (formerly known as vasomotor rhinitis) // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011, Aug; 31 (3): 441–455.
- Wilson K. F., Spector M. E., Orlandi R. R. Types of rhinitis // *Otolaryngol Clin North Am*. 2011, Jun; 44 (3): 549–559.
- Greiner A. N., Meltzer E. O. Overview of the treatment of allergic rhinitis and nonallergic rhinopathy // *Proc Am Thorac Soc*. 2011, Mar; 8 (1): 121–131.
- Chawes B. L., Bonnelykke K., Kreiner-Moller E., Bisgaard H. Children with allergic and nonallergic rhinitis have a similar risk of asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2010, Sep; 126 (3): 567–573.
- Yanez A., Rodrigo G. J. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 89: 479–484.
- Luskin A. T., Blaiss M. S., Farrar J. R. et al. Is there a role for aerosol nasal sprays in the treatment of allergic rhinitis: A white paper // *Allergy and Asthma Proceedings*. 2011, № 2, March/April, Vol. 32, p. 168–177.
- Brozek J. L., Bousquet J., Baena-Cagnani C. E. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines // *Revision J Allergy Clin Immunol*. 2010. Vol. 126, № 3, 466–476.
- Meltzer E. O. The role of nasal corticosteroids in the treatment of rhinitis // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011, Aug; 31 (3): 545–560.
- Tran N. P., Vickery J., Blaiss M. S. Management of Rhinitis: Allergic and Non-Allergic // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011, July; 3 (3): 148–156.
- The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter Chief Editors: Dana V // *Wallace J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: S1–84.
- Reshef A., Kidon-Yankovich M., Cohen-Krem R., Rott Y., Agmon-Levin N., Braverman Y., Eliashar R. Rhinitis Guidelines Committee. Chronic rhinitis-clinical guidelines 2010 // *Harefuah*. 2011, Mar; 150 (3): 275–278, 302.
- Белоусов Ю. Б. Дженерики — мифы и реалии // *Remedium*. 2003; 7–8: 4–9.
- FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 20 th Edition, 2000.
- Егорова О. А. Выбор интраназального глюкокортикостероида флутиказона пропионата (Назарела) в оториноларингологии // *Справочник поликлинического врача*. 2010, № 3, 67–71.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Клиническая иммунология и аллергология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	29.10–24.12	2 мес
Клиническая фармакология в клинике внутренних болезней	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии, Москва	Врачи лечебных специальностей	14.11–11.12	1 мес
Фитотерапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нелекарственных методов лечения и клинической физиологии, Москва	Врачи лечебных специальностей, педиатры	13.11–24.12	1,5 мес
Психотерапия с психодиагностикой	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нелекарственных методов лечения и клинической физиологии, Москва	Врачи лечебных специальностей, педиатры	14.11–25.12	1,5 мес
Неврология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Неврологи	29.10–10.12	1,5 мес
Актуальные вопросы сомнологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	29.10–26.11	1 мес
Оториноларингология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра оториноларингологии, Москва	Отоларингологи	30.10–25.12	2 мес
Пульмонология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра пульмонологии, Москва	Пульмонологи	01.11–27.12	2 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра терапии, Москва	Терапевты	30.10–25.12	2 мес
Амбулаторно-поликлиническая помощь инфекционным больным	МГМСУ, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, Москва	Врачи лечебных специальностей, инфекционисты	06.11–03.12	1 мес
Поражения почек в практике терапевта	МГМСУ, кафедра нефрологии ФПДО, Москва	Терапевты	13.11–24.12	1,5 мес
Педиатрия	МГМСУ, кафедра педиатрии, Москва	Педиатры	07.11–18.12	1,5 мес
Стратегия лечения и профилактики высокого риска сердечно-сосудистых осложнений в первичном звене здравоохранения	МГМСУ, кафедра госпитальной терапии № 2 л/ф, Москва	Врачи лечебного профиля	29.10–24.12	2 мес
Акушерство и гинекология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	05.11–14.12	1,5 мес
Современные аспекты питания здорового и больного ребенка	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра госпитальной педиатрии, Москва	Педиатры	29.10–23.11	1 мес
Актуальные вопросы неврологии в амбулаторной практике	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неврологии, Москва	Неврологи, врачи общей практики	26.11–21.12	1 мес
Актуальные вопросы эпилептологии. Клиническая электроэнцефалограмма	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неврологии, Москва	Неврологи, психиатры	19.11–14.12	1 мес
Интенсивная терапия при заболеваниях нервной системы	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неврологии, Москва	Неврологи	26.11–21.12	1 мес
Когнитивные нарушения	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неврологии и нейрохирургии, Москва	Неврологи	12.11–30.11	0,5 мес
Основы диагностической и лечебной эндоскопии в оториноларингологии	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра оториноларингологии, Москва	Оториноларингологи	05.11–14.12	1,5 мес
Психотерапия в общесоматической практике	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра психотерапии, Москва	Педиатры, врачи лечебных специальностей	26.11–07.12	0,5 мес
Пульмонология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра пульмонологии, Москва	Пульмонологи	29.10–07.12	1,5 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи	01.11–29.11	1 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии, Москва	Неврологи	01.11–29.11	1 мес
Методы диагностики и терапии аллергических заболеваний	РМАПО, кафедра клинической аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	02.11–30.11	1 мес
Пульмонология	РМАПО, кафедра пульмонологии, Москва	Пульмонологи	07.11–04.12	1 мес



ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 АПРЕЛЯ 2013 ГОДА, МОСКВА

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

Новые прогрессивные технологии диагностики, лечения и профилактики основных заболеваний человека
Результаты изучения генома человека — практическому здравоохранению
Редкие болезни. Новейшие технологии диагностики и лечения
Персонализированная медицина
Рациональная фармакотерапия в педиатрии
Некоторые аспекты женского здоровья с позиции врачей различных специальностей
Важные задачи вакцинопрофилактики и иммунодиагностики заболеваний человека
Депрессивные и болевые расстройства в общей медицинской практике — актуальная междисциплинарная проблема.
Пути решения.
Непрерывное образование врача первичного звена как основа повышения качества медицинской помощи

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ФОРМЫ:

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

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

Кардиология
Акушерство и гинекология
Педиатрия (гастроэнтерология)
Гастроэнтерология

Фтизиатрия
Педиатрия (до госпитальная помощь)
Внутренние болезни

Клиническая фармакология
Педиатрия (кардиология)
Химиотерапия и антибиотики
Стоматология

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

Кардиология
Стоматология

Гастроэнтерология
Внутренние болезни

Клиническая фармакология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

«Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В РАМКАХ КОНГРЕССА ПРОХОДИТ выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К КОНГРЕССУ ГОТОВИТСЯ «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIV выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ

ДАТА НАЧАЛА

ДАТА ОКОНЧАНИЯ

Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.

01.09.11

28.12.12

Тезисы

01.09.11

15.12.12

Конкурсные работы

01.09.11

18.01.13

Регистрационные карты

01.09.11

08.04.13

Заявки на участие в выставке

01.09.11

07.03.13

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267—50—04, (499) 261—22—09 (секретарь)
Тел.: (495) 785—62—72 (научная программа), (495) 785—62—71 (выставка и реклама)
E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

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

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

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

Официальный сайт конгресса: www.medlife.ru
Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат
Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



С Назарелом Вашим пациентам в 2 раза легче дышать свободно*

- Высокое качество
- Хорошая переносимость
- Доказанная эффективность

НАЗАРЕЛ®

флутиказона пропионат, 50 мкг/доза, 120 доз
спрей назальный дозированный

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

* По данным, приведенным на сайте: www.medlux.ru, 2012

Реклама