

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 5 2014

Симпозиум



ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

- Головная боль
- Астенические состояния
- Коррекция бессонницы
- Эректильные расстройства
- Посталкогольные изменения нервной системы
- Миогенные и артрогенные болевые синдромы

Коллоквиум



ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

- Аугментирование возрастного лица
- Сухая кожа
- Урогенитальный трихомониаз
- Локализованная склеродермия
- Хроническая крапивница
- Мастоцитозы

Страничка педиатра

- Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром у детей

Актуальная тема

- Кальций и его синергисты • Пробиотики в клинической практике
- Респираторные инфекции • Риски остеопороза и уровень потребления кальция с пищей • Лечение хронического гепатита С
- Ожирение и бронхиальная астма

Клинические исследования

- Сексуальные дисфункции при тревожно-депрессивных расстройствах • Нижнепоясничный болевой синдром
- Рецидивирующий лабиальный герпес • Терапия поредения волос
- Лечение остеопороза

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы по каталогам:

«Пресса России» 38300, «Почта России» 99479

ЭРОМАКС

для повышения уровня тестостерона

СГР № RU.77.99.11.003.E.017107.12.12 от 19.12.2012 г.



УВЕЛИЧЕНИЕ ЛИБИДО

НА 43%. ВПЕРВЫЕ В МИРЕ!



ПОВЫШЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ

ТЕСТОСТЕРОНА НА 45%



УЛУЧШЕНИЕ ЭРЕКЦИИ НА 31%

**Номинант конкурса
«100 лучших изобретений России»**



L-аргинин

Цинка цитрат

Порошок из корней женьшеня

Экстракт травы похотливого козла

Цветочная пыльца (пчелиная обножка)

Витамин B6 (пиридоксина гидрохлорид)

Порошок из корней левзеи сафлоровидной

Трутневый расплод (гомогенат трутнево-расплодный)

ДЛЯ НЕГО И ДЛЯ НЕЕ

ВСЕ ПО МАКСИМУМУ

www.eromax.name

БАД. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

Лечащий Врач

№5 май 2014

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektiv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Владимир Новак

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

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

© 2014 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

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 № 509

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!

Перед вами номер, посвященный двум главным темам: дерматологии и психоневрологии.

В рубрике «Симпозиум», посвященной психоневрологии, рассмотрены такие актуальные темы, как коррекция бессонницы без применения снотворных препаратов; терапия больных, страдающих хронической ишемией мозга; терапия посталкогольных изменений нервной системы и методы лечения эректильных расстройств. В лечении эректильных расстройств значимую нишу занимают препараты, содержащие действующее вещество силденафил. Оказывается, это вещество содержат и многие БАДы, призванные, если верить рекламе, решить все проблемы с мужской потенцией. Проблема в том, что эти активные вещества в БАДах не задекларированы производителем. Учитывая возможные побочные эффекты от приема силденафила и несовместимость его с препаратами, ингибирующими СYP3A4, прием некоторых БАДов может привести к плачевным последствиям. Именно вопросу «О совершенствовании законодательства в сфере обращения биологически активных добавок к пище» были посвящены парламентские слушания, прошедшие в Государственной Думе 24 апреля с. г. Подробнее о этом мероприятии читайте в рубрике «Новости».

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

Лечащий Врач

Medical Journal

Май 2014, № 5

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

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты 6

Achievements, developments, facts 6

Головная боль в общей практике/ Ю. Э. Азимова, В. В. Осипова 7

Headache in general medical practice/ Yu. A. Azimova, V. V. Osipova 7

Терапия астенических состояний у больных, страдающих хронической ишемией мозга/ О. А. Шавловская 10

Treatment for asthenia patients with chronic brain ischemia/

O. A. Shavlovskaya 10

Возможности коррекции инсомнии (бессонницы) без применения снотворных препаратов/ М. Г. Полуэктов, П. В. Пчелина 14

Treatment of insomnia without hypnotics/ M. G. Poluektov, P. V. Pchelina 14

Эректильные расстройства: особенности клиники и современные методы лечения/ М. И. Ягубов, Н. Д. Кибрик 20

Erectile dysfunctions: clinical features and modern treatment methods/

M. I. Yagubov, N. D. Kibrik 20

Возможности терапии посталкогольных изменений нервной системы/

О. А. Шавловская 24

Possibilities of post-alcohol nervous system alterations treatment/ O. A. Shavlovskaya 24

Клиническая диагностика, неотложное и плановое лечение миогенных и артрогенных болевых синдромов в практике врача-стоматолога/

И. Н. Брега, А. В. Адоньева 30

Clinical diagnostics, emergency and planned treatment of myogenic and arthrogenic pain syndromes in stomatological practice/ I. N. Brega, A. V. Adoniyeva 30

Под стекло 36

Under the glass 36

Оптимизация аугментирования возрастного лица филлерами на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты/ З. Ш. Гараева, Л. А. Юсупова, Г. И. Мавлютова, Е. И. Юнусова 38

Optimization of augmentation age face using fillers based on stabilized hyaluronic acid/ Z. Sh. Garaeva, L. A. Yusupova, G. I. Mavlutova, E. I. Yunusova 38

Современное состояние проблемы сухой кожи/ Л. А. Юсупова, Н. И. Мингазетдинова 41

Status update on the problem of dry skin/ L. A. Yusupova, N. I. Mingazetdinova 41

Особенности диагностики и лечения урогенитального трихомониаза/

Е. И. Юнусова, Л. А. Юсупова, З. Ш. Гараева, Г. И. Мавлютова 47

Special things about diagnosis and therapy of urogenital trichomoniasis/

E. I. Yunusova, L. A. Yusupova, Z. Sh. Garaeva, G. I. Mavlutova 47

Локализованная склеродермия: диагностика, клиника, лечение/ Л. А. Юсупова, М. А. Филатова 51

Localized scleroderma: diagnosis, clinical manifestations and treatment of patients/

L. A. Yusupova, M. A. Filatova 51

Современный алгоритм лечения хронической крапивницы и особенности действия антигистаминных препаратов/ П. В. Колхир, Н. Г. Кочергин, О. А. Косоухова 56

Modern recurrent urticaria treatment algorithm and specifics of antihistamine actions/ P. V. Kolkhir, N. G. Kochergin, O. A. Kosoukhova 56

Современные особенности диагностики, терапии и профилактики

мастоцитозов/ Л. А. Юсупова, З. Ш. Гараева, Е. И. Юнусова, Г. И. Мавлютова 60

Today's peculiarities of diagnosis, treatment and prophylaxis of mastocytosis/

L. A. Yusupova, Z. Sh. Garaeva, I. I. Yunusova, G. I. Mavlutova 60

Коллоквиум

Colloquium



Страничка педиатра
Pediatrician's page

Актуальная тема
Topical theme

Клинические исследования
Clinical trials

Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром у детей: клиничко-патологические взаимосвязи/ Т. А. Бокова	64
Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome with children: clinical and pathogenetic correlations/ Т. А. Bokova.	64
Кальций и его синергисты в поддержке структуры соединительной и костной ткани/ О. А. Громова, И. Ю. Торшин, О. А. Лиманова	69
Calcium and its synergists in support of connective and bone tissue structure/ О. А. Gromova, I. Yu. Torshin, O. A. Limanova	69
Инновационные многовидовые мультиштаммовые пробиотики в клинической практике/ Э. П. Яковенко, Е. В. Аникина, А. В. Яковенко, Н. А. Агафонова, А. В. Ковтун, А. В. Каграманова, А. Н. Иванов	77
Innovative multispecies and multistrains probiotics in clinical practice/ E. P. Yakovenko, E. V. Anikina, A. V. Yakovenko, N. A. Agafonova, A. V. Kovtun, A. V. Kagramanova, A. N. Ivanov	77
Эффективность молекулы азоксимера бромида в практике клинического применения для профилактики и терапии респираторных инфекций/ В. А. Булгакова	82
The efficiency of the molecule azoximeri bromidum in the practice of clinical use for prophylaxis and treatment of respiratory infections/ V. A. Bulgakova	82
Структура клинических факторов риска остеопороза и уровень потребления кальция с пищей в популяции женского населения Московской области/ Л. А. Марченкова, А. В. Древаль, М. А. Добрицына	89
Clinical risk factors for osteoporosis and calcium intake from dietary sources in women living in Moscow region/ L. A. Marchenkova, A. V. Dreval, M. A. Dobritsyna	89
Что мы знаем о диагностике и лечении хронического гепатита С/ И. Г. Бакулин, А. А. Варламичева, А. В. Киселева.	96
What we know about HCV management/ I. G. Bakulin, A. A. Varlamicheva, A. V. Kiseleva	96
Ожирение и бронхиальная астма (часть 2)/ Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова	100
Obesity and bronchial asthma (part 2)/ N. G. Astafieva, I. V. Gamova, E. K. Udovichenko, I. A. Perfilova	100
Сексуальные дисфункции при тревожно-депрессивных расстройствах/ Е. В. Петрова, Т. Н. Вакина, Л. А. Бурмистрова	108
Sexual dysfunction in anxiety and depressive disorders/ E. V. Petrova, T. N. Vakina, L. A. Burmistrova.	108
Безопасность и эффективность введения мелоксикама в триггерные зоны при нижнепоясничном болевом синдроме/ В. А. Широков, А. В. Потатурко, И. М. Гончаренко	112
Safety and effectiveness of meloxicam introduction in trigger zones with basal lumbar pain syndrome/ V. A. Shirokov, A. V. Potaturko, I. M. Goncharenko.	112
Эффективность тилорона в лечении рецидивирующего лабиального герпеса/ А. А. Хрянин, О. В. Решетников.	115
Amixin effectiveness in recurrent labial herpes treatment/ A. A. Khryanin, O. V. Reshetnikov	115
Стандарт терапии диффузного поредения волос / И. Л. Соркина, Н. Н. Коратаева, С. В. Панюкова, И. М. Корсунская	121
Selencin application experience for therapy of diffusive thinning out of hair/ I. L. Sorkina, N. N. Korataeva, S. V. Panyukova, I. M. Korsunskysya	121
Анализ клинического опыта применения отечественного дженерика золедроновой кислоты для лечения остеопороза/ А. В. Древаль, Л. А. Марченкова, И. В. Бахарева, Л. Н. Елисеева, Л. Б. Резникова, Н. Ю. Тихомирова, Е. В. Доскина, А. С. Аметов, И. И. Кочергина, Н. С. Мельникова, Л. Д. Оразмурадова, А. И. Димитриенко, Т. Г. Шемеровская, О. А. Смульская, Г. К. Мациевская	124
Analysis of clinical practice of Russian zoledronic acid generic application for osteoporosis treatment/ A. V. Dreval, L. A. Marchenkova, I. V. Bakharev, L. I. Eliseeva, L. B. Reznikova, N. Yu. Tikhomirova, E. V. Doskina, A. S. Ametov, I. I. Kochergina, N. S. Melnikova, L. D. Orazmuradova, A. I. Dimitrienko, T. G. Shemerovskaya, O. A. Smulskaya, G. K. Matsievskaya.	124

Редакционный совет / Editorial board

- А. А. Баранов/ A. A. Baranov**, д. м. н., профессор, академик РАН и РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Н. И. Брико/ N. I. Briko**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- А. Л. Верткин/ A. L. Vertkin**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва
- В. Л. Голубев/ V. L. Golubev**, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФППО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Н. Денисов/ I. N. Denisov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Я. Конь/ I. Ya. Kon'**, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва
- Н. А. Коровина/ N. A. Korovina**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва
- В. Н. Кузьмин/ V. N. Kuzmin**, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва
- Г. А. Мельниченко/ G. A. Melnichenko**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- Т. Е. Морозова/ T. E. Morozova**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Л. С. Намазова-Баранова/ L. S. Namazova-Baranova**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Е. Л. Насонов/ E. L. Nasonov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва
- Г. И. Нечаева/ G. I. Nechaeva**, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск
- В. А. Петеркова/ V. A. Peterkova**, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- В. Н. Прилепская/ V. N. Prilepskaya**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. Е. Ройтберг/ G. E. Roitberg**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- Г. А. Самсыгина/ G. A. Samsygina**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. И. Скворцова/ V. I. Skvortsova**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. П. Сметник/ V. P. Smetnik**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. И. Сторожаков/ G. I. Storozhakov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. М. Студеникин/ V. M. Studenikin**, д. м. н., профессор, Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
- А. Г. Чучалин/ A. G. Chuchalin**, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва
- Н. Д. Ющук/ N. D. Yuschuk**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии/ Editorial team:

- М. Б. Анциферов/ M. B. Antsiferov** (Москва)
- Н. Г. Астафьева/ N. G. Astafieva** (Саратов)
- З. Р. Ахмедов/ Z. R. Akhmedov** (Махачкала)
- С. В. Бельмер/ S. V. Belmer** (Москва)
- Ю. Я. Венгеров/ Yu. Ya. Vengerov** (Москва)
- Н. В. Болотова/ N. V. Bolotova** (Саратов)
- Г. В. Волгина/ G. V. Volgina** (Москва)
- Ю. А. Галлямова/ Yu. A. Gallyamova** (Москва)
- Н. А. Геппе/ N. A. Geppe** (Москва)
- Т. М. Желтикова/ T. M. Zheltikova** (Москва)
- С. Н. Зоркин/ S. N. Zorkin** (Москва)
- Г. Н. Кареткина/ G. N. Karetkina** (Москва)
- С. Ю. Калинин/ S. Yu. Kalinchenko** (Москва)
- Е. Н. Климова/ E. N. Klimova** (Москва)
- Е. И. Краснова/ E. I. Krasnova** (Новосибирск)
- Я. И. Левин/ Ya. I. Levin** (Москва)
- М. А. Ливзан/ M. A. Livzan** (Омск)
- Е. Ю. Майчук/ E. Yu. Maichuk** (Москва)
- Д. Ш. Мачарадзе/ D. Sh. Macharadze** (Москва)
- С. Н. Мехтеев/ S. N. Mekhteev** (С.-Петербург)
- Ю. Г. Мухина/ Yu. G. Mukhina** (Москва)
- Ч. Н. Мустафин/ Ch. N. Mustafin** (Москва)
- А. М. Мкртумян/ A. M. Mkrtumyan** (Москва)
- С. В. Недогода/ S. V. Nedogoda** (Волгоград)
- Г. А. Новик/ G. A. Novik** (С.-Петербург)
- В. А. Ревякина/ V. A. Revyakina** (Москва)
- Е. Б. Рудакова/ E. B. Rudakova** (Москва)
- А. И. Синопальников/ A. I. Sinopalnikov** (Москва)
- А. С. Скотников/ A. S. Skotnikov** (Москва)
- В. В. Смирнов/ V. V. Smirnov** (Москва)
- Ю. Л. Солдатский/ Yu. L. Soldatsky** (Москва)
- Т. В. Сологуб/ T. V. Sologub** (С.-Петербург)
- Г. Д. Тарасова/ G. D. Tarasova** (Москва)
- Л. Г. Турбина/ L. G. Turbina** (Москва)
- Н. В. Торопцова/ N. V. Toroptsova** (Москва)
- Е. Г. Филатова/ E. G. Filatova** (Москва)
- Н. В. Чичасова/ N. V. Chichasova** (Москва)
- М. Н. Шаров/ M. N. Sharov** (Москва)
- В. Ю. Шило/ V. Yu. Shilo** (Москва)
- А. М. Шилов/ A. M. Shilov** (Москва)
- Л. Д. Школьник/ L. D. Shkolnik** (Москва)
- П. Л. Щербаков/ P. L. Scherbakov** (Москва)
- Л. А. Щеплягина/ L. A. Scheplyagina** (Москва)
- П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev** (Москва)

Не забудь выписать любимый журнал

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

Печатная версия

- Оплати квитанцию
- Оформи подписку на почте
- Оформи подписку на сайте журнала www.lvrach.ru/subscribe/

PDF-версия

- Оформи подписку на сайте журнала www.lvrach.ru/subscribe/

Мобильная версия



Извещение

ЗАО «Издательство «Открытые системы»

ИНН 7706128372

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО "Сбербанк России"

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки ЛВ 05

(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1464 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

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО "Сбербанк России"

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки ЛВ 05

(наименование платежа)

Форма № ПД-4

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1464 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 _____

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.

Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.

Цены действительны до 30 ноября 2014 г.

16+

Реклама

В Государственной Думе РФ прошли парламентские слушания «О совершенствовании законодательства в сфере обращения биологически активных добавок к пище»

24 апреля 2014 года в Государственной Думе прошли парламентские слушания, посвященные нормативному регулированию рынка БАД. В мероприятии приняли участие представители ФАС, Роспотребнадзора, Министерства здравоохранения РФ, НИИ питания РАМН, эксперты медицинского сообщества, представители производителей БАД. Знаковым событием стало объявление о создании саморегулируемой организации участников рынка БАД.

Во вступительном слове к участникам слушаний заместитель Председателя Государственной Думы Сергей Железняк подчеркнул важность диалога власти и бизнеса: «Чем активнее саморегулирование, тем проще работать законодателям и государству как регулятору, мы можем рассматривать социально-ответственную часть индустрии как наших партнеров. Можем вместе бороться с пиратством, контрафактом и другими негативными явлениями, которые всегда возникают при росте той или иной индустрии».

Участники слушаний отметили активное развитие рынка БАД в России за прошедший год — рост в сегменте БАД составил 19,1% по сравнению с 2012 годом. Также было отмечено активное развитие нормативного регулирования отрасли в прошедшем году, основными векторами которого стали: гармонизация законодательства РФ с нормами международного права, а также защита потребителей от недобросовестной рекламы и мошеннических действий. В частности, были позитивно оценены итоги вступления в силу нового Технического регламента Таможенного Союза и поправок к Федеральному закону «О рекламе». Татьяна Никитина, заместитель начальника Управления по контролю за рекламой ФАС России, заявила: «Мы видим положительные тенденции. Количество нарушений сократилось. Дополнительным стимулом к исполнению законодательства является тот факт, что юристы телеканалов, газет, журналов и производителей наружной рекламы теперь и сами следят за рекламным контентом. То есть являются дополнительным фильтром, который работает».

В ходе слушаний участники затронули актуальные для рынка биологически активных добавок проблемы, в частности, распространение фальсифицированных БАД. Было отмечено необходимость принятия проекта закона «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части противодействия обороту фальсифицированных, контрафактных, недоброкачественных и незарегистрированных лекарственных средств, медицинских изделий и фальсифицированных биологически активных добавок», внесенного депутатами Ириной Яровой, Александром Прокопьевым и др.

Законопроект вводит специальный состав преступления, касающийся производства, продажи и ввоза на территорию РФ фальсифицированных биологически активных добавок, содержащих в своем составе запрещенные компоненты, — ст. 238, что существенно облегчит сбор доказательной базы по подобным преступлениям, а значит, будет способствовать повышению раскрываемости такого рода преступлений и очищению рынка от недобросовестных участников. Комментируя ход работ над законопроектом, депутат Государственной Думы, член Комитета по охране здоровья Александр Прокопьев сообщил, что проект документа прошел все согласования в профильных ведомствах и получил поддержку федеральных органов власти.

Одним из механизмов, способствующих противодействию обороту фальсифицированной и контрафактной продукции,

является саморегулирование. Эту тему затронул в своем выступлении академик РАМН Сергей Колесников. Он подчеркнул, что СРО является эффективным инструментом частно-государственного партнерства, который представляет собой прозрачный механизм обеспечения ответственности производителей перед потребителями, а с другой стороны, перераспределяет полномочия по контролю над качеством производимых товаров между производителями и государством. Он также сообщил собравшимся, что на днях саморегулируемая организация участников рынка БАД прошла регистрацию: «На днях состоялась регистрация СРО. Добросовестные участники рынка, объединившиеся в саморегулируемую организацию, заинтересованы в прозрачных механизмах государственного регулирования, в предоставлении населению качественной продукции, а также в изживании явлений, дискредитирующих отрасль. По нашим оценкам, саморегулируемая организация, представленная большинством производителей, охватила от 50% до 70% рынка БАД».

По итогам слушаний было рекомендовано поддержать проект Федерального закона «О внесении изменений в отдельные законодательные акты РФ в части противодействия обороту фальсифицированных, контрафактных, недоброкачественных и незарегистрированных лекарственных средств, медицинских изделий и фальсифицированных биологически активных добавок», а также активнее привлекать к нормативной работе отраслевые саморегулируемые организации.

Смена парадигмы в подходе к ревматическим заболеваниям

До недавнего времени считалось, что ревматические заболевания не представляют опасности для жизни пациентов, и до 2012 г. в России не было регистра для учета таких пациентов. Однако болезни костно-мышечной системы занимают в нашей стране 5-е место среди прочих причин инвалидизации населения, и количество больных неуклонно продолжает расти: в России около 10 млн людей зарегистрировано с ревматическими заболеваниями, из них, по официальным данным, более 280 000 пациентов имеют диагноз «ревматоидный артрит», по неофициальным данным — до 1 млн (0,61% населения).

Несмотря на очевидные существующие проблемы в области ревматологии, которые требуют кардинальных доработок, за последнее десятилетие совершены революционные изменения и открытия. «Сейчас начинают разрабатываться принципиально новые инновационные препараты. Фактически, если раньше наши пациенты становились инвалидами и вопрос даже не стоял о качестве их жизни, то на данный момент эти пациенты, благодаря революционным лекарствам, могут жить активной жизнью», — прокомментировал академик РАН, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института ревматологии РАМН Евгений Насонов.

Таким революционным противоревматическим препаратом, модифицирующим течение заболевания, является первый пероральный селективный ингибитор JAK-киназы, одобренный для лечения пациентов с умеренно выраженным и тяжелым активным ревматоидным артритом у взрослых пациентов с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов. Эффективность тофацитиниба была подтверждена в ходе нескольких масштабных клинических исследований. Их результаты продемонстрировали быстрое и устойчивое улучшение клинических признаков, замедление рентгенологического прогрессирования ревматического артрита, а также тот факт, что препарат эффективен не только в комбинации с базисными противоревматическими препаратами, но и в монотерапии.

Головная боль в общей практике

Ю. Э. Азимова¹, кандидат медицинских наук

В. В. Осипова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Резюме. Головная боль — одна из наиболее частых жалоб, звучащих на приеме врача общей практики. Диагностика проводится на основании клинической картины заболевания. Лечение головной боли направлено как на купирование, так и на профилактику приступа и проводится в соответствии с международными стандартами.

Ключевые слова: первичная головная боль, диагностика, лечение, мигрень.

Abstract. Headache is one of the most common complaints, presented to general practitioner. Diagnosis of primary headache is based on clinical data. Treatment of headache is aimed to headache relief and prophylaxis and should be done in accordance with international guidelines.

Keywords: primary headache, diagnostic, treatment, migraine.

Головная боль — одна из наиболее частых жалоб на приеме врача общей практики. Диагностика и терапия головной боли нередко представляют большие трудности, особенно на этапе первичной медицинской помощи.

Основным инструментом диагностики любых форм головной боли как для неврологов, так и для других специалистов является Международная классификация головной боли третьего пересмотра (МКГБ-3), которая содержит не только диагностические критерии, но и основные принципы диагностики первичных и вторичных цефалгий [1].

По данным многочисленных эпидемиологических исследований наибольшее распространение в популяции имеют первичные (доброкачественные) формы головной боли, когда не удается выявить органическую причину боли (табл. 1). Частота вторичных (симптоматических) форм, обусловленных органическими поражениями головного мозга или других структур, расположенных в области головы и шеи, а также системными заболеваниями, составляет лишь 2–5% [2].

Наибольшее распространение в популяции, а значит, и в практике терапевта имеют следующие формы головной боли [1]:

- Мигрень (с аурой и без ауры).
- Хроническая мигрень. Хроническая мигрень представляет собой головную боль любого типа (мигреноподобную или подобную головной боли напряжения (ГБН)), возникающую 15 и более дней в месяц, при этом 8 дней в месяц возникает головная боль, соответствующая критериям мигрени.
- Эпизодическая ГБН.

Таблица 1 Оглавление Международной классификации головной боли (3-е издание, 2013)

Часть I: Первичные головные боли

1. Мигрень
2. Головная боль напряжения (ГБН)
3. Пучковая (кластерная) головная боль и другие тригеминальные вегетативные (автономные) цефалгии (ТВЦ)
4. Другие первичные головные боли (кашлевая, связанная с физическим напряжением, сексуальной нагрузкой, и др.)

Часть II: Вторичные головные боли

5. Головные боли, связанные с травмой головы и/или шеи
6. Головные боли, связанные с сосудистыми поражениями черепа и шейного отдела позвоночника
7. Головные боли, связанные с несосудистыми внутричерепными поражениями
8. Головные боли, связанные с различными веществами или их отменой
9. Головные боли, связанные с инфекциями
10. Головные боли, связанные с нарушением гомеостаза
11. Головные и лицевые боли, связанные с нарушением структур черепа, шеи, глаз, ушей, носовой полости, пазух, зубов, ротовой полости или других структур черепа и лица
12. Головные боли, связанные с психическими заболеваниями

Часть III: Краниальные невралгии, центральные и первичные лицевые боли и другие головные боли

13. Краниальные невралгии и центральные причины лицевой боли
14. Другие головные боли, краниальные невралгии, центральные или первичные лицевые боли

- Другие хронические ежедневные или почти ежедневные головные боли, в том числе хроническая головная боль напряжения и медикаментозно-индуцированная (абузусная) головная боль, обусловленная избыточным приемом обезболивающих препаратов. Абузусная головная боль развивается у пациентов, которые исходно имели первичные формы — мигрень и ГБН при злоупотреблении ими обезболивающими препаратами (более 15 доз в месяц). Наибольшую угрозу для возникновения абузусной головной боли представляют комбинированные анальгетики, содержащие кодеин и барбитураты.

Принципы диагностики головной боли

Анализ жалоб и анамнеза заболевания

Диагностика первичных форм головной боли является исключительно клинической и включает в себя сбор жалоб,

анамнеза, общий и неврологический осмотр пациента, а также получение сведений о предшествующей терапии, ее эффективности и количестве принятых обезболивающих препаратов.

Первым этапом диагностики головной боли является исключение вторичных ее причин. Симптомы — «красные флажки» могут быть выявлены в ходе расспроса и осмотра пациента (табл. 2) [3].

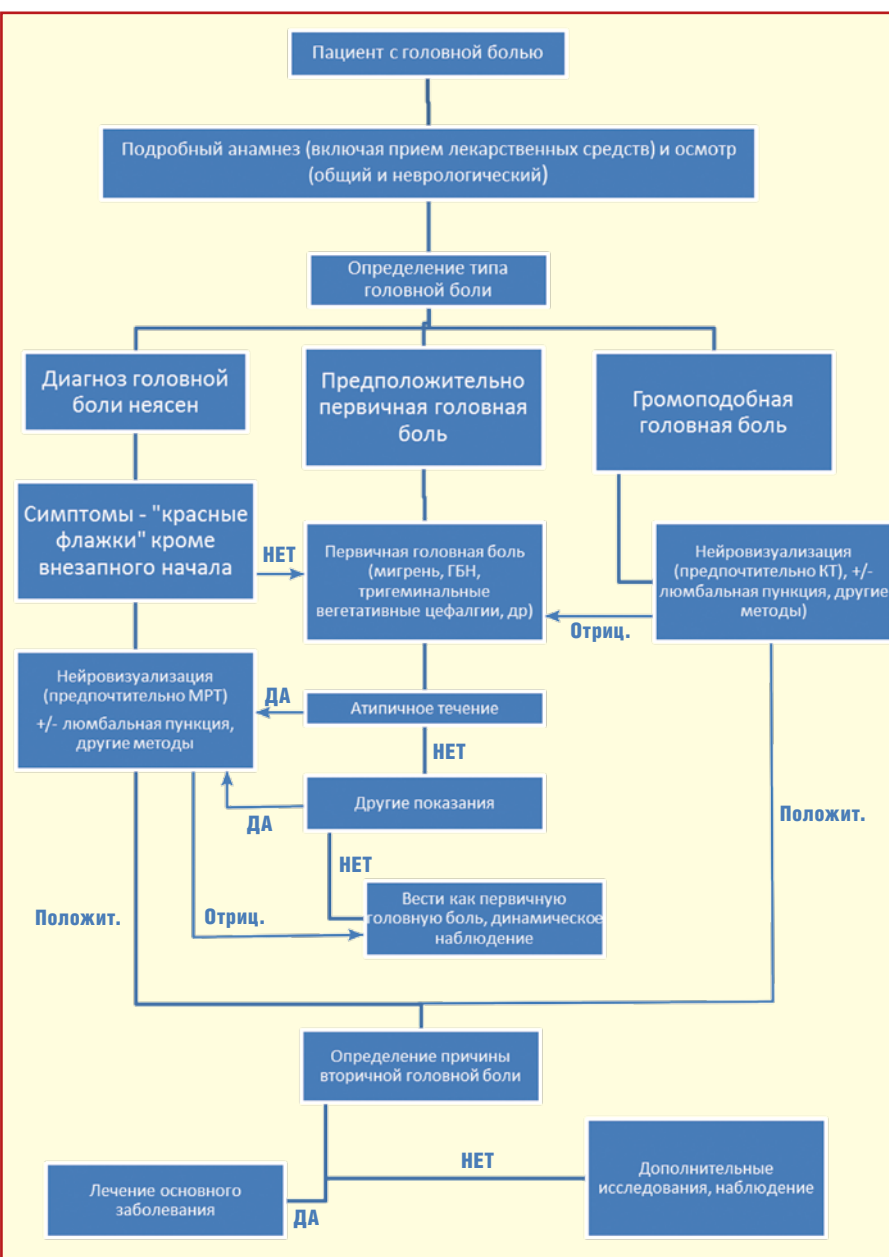
Также необходимо помнить, что многие лекарственные средства могут провоцировать развитие головной боли [4].

Как правило, во время общего и неврологического осмотра пациентов с первичными головными болями и абузусной головной болью патологии не выявляется. При осмотре пациента во время приступа мигрени можно отметить признаки вегетативной дисфункции: ладонный гипергидроз, изменение окраски пальцев кистей (синдром Рейно), признаки повышенной нервно-мышечной возбудимо-

¹ Контактная информация: azimova.j@mail.ru

«Сигналы опасности» при головной боли

Громоподобная головная боль (интенсивная головная боль с «взрывоподобным» или внезапным началом) характерна для субарахноидального кровоизлияния
Головная боль с атипичной аурой (длительность > 1 часа или с двигательной слабостью) характерна для транзиторной ишемической атаки (ТИА) или инсульта
Аура без головной боли без указаний на мигрень с аурой в анамнезе может быть симптомом ТИА или инсульта
Аура, впервые возникшая у пациентки, принимающей комбинированные оральные контрацептивы, может указывать на риск возникновения инсульта
Впервые возникшая головная боль у пациента старше 50 лет может быть проявлением височного артериита или внутричерепной опухоли
Нарастающая головная боль, усиливающаяся в течение нескольких недель и более, может быть вызвана интракраниальным объемным образованием
Головная боль, усиливающаяся при изменении позы или нагрузках, повышающих внутричерепное давление (кашель, чихание, натуживание), может быть проявлением внутричерепной опухоли
Вновь возникшая головная боль у пациента с онкологическим заболеванием, ВИЧ-инфекцией или иммунодефицитом в анамнезе
Внезапное возникновение новой, необычной для пациента головной боли
Наличие изменений в сфере сознания (оглушенность, спутанность или потеря памяти) или психические нарушения
Присутствие фокальных неврологических знаков или симптомов системного заболевания (лихорадка, артралгии, миалгии)

**Рис. Алгоритм дифференциальной диагностики головной боли****Роль дополнительных исследований**

Дополнительные исследования, включая инструментальные, лабораторные (электроэнцефалография, рентгенография черепа, ультразвуковая доплерография, реоэнцефалография, методы нейровизуализации и др.) и консультации специалистов, в большинстве случаев не являются информативными и не имеют диагностической ценности при первичных формах головной боли и абзусной головной боли [5].

Таким образом, диагностический алгоритм при обращении пациента с основной жалобой на головную боль начинается с подробного сбора анамнеза, общего и неврологического осмотра (рис.). При наличии симптомов — «красных флажков» пациент должен быть обследован. Показаниями для нейровизуализации также могут быть атипичное течение первичных форм головных болей (мигрени, головной боли напряжения, кластерной головной боли), а также их резистентность к стандартной терапии. Если у пациента имеются симптомы — «красные флажки», но магнитно-резонансная томография и другая диагностика не выявила патологических изменений, то пациента следует вести как страдающего первичной формой головной боли, однако проводить динамическое наблюдение. При развитии громоподобной или внезапно начавшейся головной боли в первую очередь необходимо исключить внутримозговое или субарахноидальное кровоизлияние, поэтому методом выбора в данной ситуации является компьютерная томография [6, 7].

Лечение первичных форм головной боли

Фармакотерапия пациентов с первичными формами головной боли включает в себя два направления — купирование возникшей головной боли и профилактику и лечение хронических форм. Препараты, рекомендованные международными стан-

сти (симптом Хвостека). При пальпации у пациентов с мигренью и ГБН часто обнаруживается болезненность и напряжение перикраниальных мышц.

Препараты, вызывающие головную боль		Таблица 3
Группа препаратов	Препараты	
Сердечно-сосудистые	Дилтиазем, нифедипин, верапамил, флеканид, лорцианид, пропафенон, клонидин, доксазолин, празозин, бисопролол, картеолол, эналаприл, лизиноприл, квинаприл, валсартан, тасосартан, нитроглицерин, изосорбид, амилорид, дипиридамо, пимобендан	
Противомикробные	Диритромицин, эритромицин, рокситромицин, пиперациллин, левофлоксацин, офлоксацин, флуконазол, терконазол, ацикловир, амантадин, ганцикловир, ламивудин, ставудин	
Иммунологические, противовоспалительные	Циклоспорин, микофенолат, сиролимус, такролимус, интерфероны, будесонид, флутиказон, мометазон, триамцинолон, индометацин, кетаролак, диклофенак, напроксен, паракоксиб	
Гастроэнтерологические	Циметидин, фамотидин, ранитидин, лансопризол, омепразол, гранисетрон, ондансетрон, цизприд, сульфасалазин, мезаламин	
Эндокринологические	Бикалутамид, даназол, дролоксифен, мифепристон, бромкриптин, квинаголид, леупролид, октреотид, прогестерон	
Психиатрические	Клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон, зипрасидон, клобазам, диазепам, триаолоам, бупропион, флуоксетин, флувоксамин, венлафаксин, модафинил	
Препараты других групп	Сибутрамин, никотин, ловастатин, эпоэтин-альфа, алитретиноин, третионин, тегафур, алпростадил, динопростон, энпростил, илопрост, силденафил, тадалафил, варденафил	

дартами, представлены в табл. 5. Следует отметить, что консультация пациента с головной болью должна включать элементы когнитивно-поведенческой психотерапии. Пациенту необходимо сообщить об отсутствии у него серьезного заболевания, а также об оптимальных методах купирования приступов (ранний прием препаратов, когда боль еще слабая или умеренная), методах профилактики. Для контроля количества дней с головной болью рекомендуется ведение дневника головной боли [3].

В настоящее время для пациентов с головной болью, в том числе и с мигренью, стал доступен комбинированный анальгетик Экседрин. Экседрин представляет собой комбинацию ацетилсалициловой кислоты, парацетамола и кофеина. Дозы каждого из составляющих подбирались таким образом, чтобы достичь максимальной эффективности в сочетании с максимальной безопасностью. Экседрин рекомендован Европейской федерацией неврологических обществ (EFNS) как средство для лечения мигрени уровня А. Кроме мигрени Экседрин может быть использован для купирования других типов головной боли. Достоверное уменьшение мигренозной боли возникает уже через 30 мин после приема Экседрина. В отличие от простых анальгетиков и НПВС Экседрин уменьшает и сопутствующие симптомы мигренозной головной боли — тошноту, рвоту, свето- и звукобоязнь. Препарат характеризуется благоприятным профилем переносимости. Серьезные нежелательные явления не были зарегистрированы ни в одном из трех крупных контролируемых исследований [8, 9]. ■

Литература

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) // Cephalalgia. 2013, v. 33, p. 629–808.

Показания для дополнительных исследований при первичной головной боли		Таблица 4
1. Сомнения в вероятном клиническом диагнозе первичной формы головной боли (нетипичные жалобы или течение головной боли, выполнение менее двух диагностических критериев мигрени или ГБН)		
2. Наличие симптомов опасности — «красных флажков» (табл. 2)		
3. Подозрение на симптоматический характер цефалгии:		
• головная боль непосредственно связана с началом или обострением основного заболевания;		
• наличие клинических симптомов основного заболевания;		
• данные лабораторных и инструментальных обследований подтверждают наличие основного заболевания;		
• головная боль исчезает во время ремиссии или при успешном лечении основного заболевания		
4. Требование пациента или его родственников		

Лечение наиболее распространенных первичных головных болей			Таблица 5
Форма первичной головной боли	Препараты для купирования	Препараты для профилактики	
Мигрень	• Простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства • Комбинированные анальгетики • Препараты эрготамина • Триптаны	• Бета-блокаторы • Антikonвульсанты (топирамат, вальпроевая кислота) • Антидепрессанты (амитриптилин) • Блокаторы кальциевых каналов (флунаризин) • Ботулинический токсин (при хронической мигрени)	
Головная боль напряжения	• Простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства • Комбинированные анальгетики	• Антидепрессанты (амитриптилин) • Миорелаксанты (тизанидин, баклофен)	
Кластерная головная боль	• Ингаляции кислорода	• Верапамил • Преднизолон	

2. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A. et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey // Cephalalgia. 2012, 32 (5), 373–381.
3. Стайнер Т. Дж. и соавт. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. Практическое руководство для врачей / Пер. с англ. Ю. Э. Азимовой, В. В. Осиповой; науч. ред. В. В. Осиповой, Т. Г. Вознесенской, Г. Р. Табеевой. М.: ООО «ОГИИ. Рекламная продукция», 2010. 56 с.
4. Осипова В. В., Азимова Ю. Э., Табеева Г. Р. Международные принципы диагностики головных болей: проблемы диагностики головных болей в России / Вестник семейной медицины. 2010, № 2, с. 8–18.
5. Goldstein L. H., Seed P. T., Clark L. V. et al. Predictors of outcome in patients consulting their general practitioners for headache: a prospective study // Psychol Health. 2011, 26 (6) 751–764.
6. De Klippel N., Jansen J. P., Carlos J. S. Survey to evaluate diagnosis and management of headache in primary care:

Headache Management Pattern programme // Curr Med Res Opin. 2008, 24 (12): 3413–3422.

7. Massetto N., Gambini C., Bernardoni P. et al. Underdiagnosis of primary headaches: results of a survey on patients attending headache centres // Neurol Sci. 2009, 30 Suppl 1: S129–131.
8. Diener H. C., Pfaffenrath V., Pageler V. et al. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study // Cephalalgia. 2005, 25, 776–787.
9. Evers S., A'frab J., Frese A. et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine — revised report of an EFNS task force // European Journal of Neurology. 2009, 16: 968–981.

Статья подготовлена при поддержке ООО «Новартис Консьюмер Хелс»

Терапия астенических состояний у больных, страдающих хронической ишемией мозга

О. А. Шавловская, доктор медицинских наук

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Резюме. Приведены данные исследований по оценке эффективности моно- и комплексной терапии цереброваскулярных заболеваний. Показано влияние препарата на проявления астенических состояний у больных с умеренными когнитивными расстройствами как проявлениями хронической ишемии мозга.

Ключевые слова: астения, астенические состояния, астенический синдром, хроническая цереброваскулярная недостаточность, цереброваскулярная болезнь, цереброваскулярные заболевания, дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия мозга.

Abstract. Data of researches on an assessment of efficiency mono- and complex therapy of cerebrovasculare diseases are provided. Influence of the specified preparation on manifestations of asthenic states at patients with moderate cognitive frustration as manifestations of chronic ischemia of a brain is shown.

Keywords: asthenia, asthenic state, asthenic syndrome, chronic cerebrovasculare impairment, cerebrovasculare disorder, cerebrovasculare diseases, discirculatory encephalopathy, chronic brain ischemia.

Астенические состояния являются предметом междисциплинарных исследований, поскольку относятся к наиболее частым нарушениям в клинике нервных и внутренних болезней. Астеническое состояние является одним из наиболее распространенных, с которым сталкиваются врачи практически всех специальностей, как правило, сопровождается самые разнообразные формы соматической патологии [1].

При некоторых различиях в определениях имеются общие клинические признаки, которые дают основания для введения в качестве общих понятий «астения», «астенический синдром», «астеническое состояние». Астения (от греч. *asthénia* — бессилие, слабость) — болезненное состояние, проявляющееся повышенной утомляемостью и истощаемостью с крайней неустойчивостью настроения, ослаблением самообладания, нетерпеливостью, неусидчивостью, нарушением сна, утратой способности к длительному умственному и физическому напряжению, непереносимостью громких звуков, яркого света, резких запахов. Астенический синдром — совокупность признаков, которые проявляются снижением физической активности (снижение выносливости и работоспособности, быстро наступающая усталость, постоянное ощущение «разбитости»), ухудшение интеллектуальных функций (снижение концентрации внимания, трудности в усвоении новой информации, нарушение памяти, замедление скорости принятия решения), психологические расстройства (раздражительность, внутренняя напряженность, неустойчивое настроение, снижение мотивации к работе и творчеству, боязнь предстоящих трудностей, потеря интереса к жизни). Практически любое соматическое нарушение сопровождается астенической симптоматикой, свидетельствующей об истощении психофизиологических ресурсов организма [2].

Неспецифичность астенических нарушений обуславливает их широкую распространенность. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2020 году астенические расстройства и депрессия по частоте встречаемости выйдут на 2-е место после сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность астении в общей популяции, по данным различных исследователей, колеблется от 10% до 45% [3, 4]. По другим данным, частота астении в популяции колеблется от 12% до 18%, врачи общей практики сталкиваются с ней, примерно, у 20–25% пациентов. При различных соматических заболеваниях, таких как вирусный гепатит, анемия, миокардит, пневмония и др., частота астенических расстройств достигает 50–100% [5, 6].

В современной медицинской практике для обозначения астенических расстройств используют два основных термина: «астенический синдром», традиционно встречающийся в отечественной литературе и клинической практике, и «синдром хронической усталости» (Chronic Fatigue Syndrome, CFS), который получил распространение в англоязычной литературе в последние 20 лет [7]. Наиболее часто в клинической практике снижение общей активности проявляется жалобами на усталость и утомление, что является неспецифическими симптомами, которые сопровождают различные заболевания или физиологическое состояние, возникающее после выполнения чрезмерной нагрузки [8, 9], и сочетаются с рядом других симптомов (эмоциональные и когнитивные расстройства, вегетативные нарушения, различные болевые феномены, мотивационные и обменно-эндокринные расстройства), а также гиперестезией [1].

Впервые первичная (функциональная) астения была описана американским врачом G. M. Beard (1869), который и ввел термин «неврастения». Под неврастенией понимались сильнейшая усталость или истощение при отсутствии органической патологии, причиной неврастения считал-

ся неистовый мир индустриальных стран. По сути, невращения является одной из форм неврозов, при которых астенические проявления доминируют в клинической картине. Согласно Американской классификации психических болезней (DSM-III) и в последующих ее версиях эта форма невроза (как и нейроциркуляторная астенция) была изъята и «растворилась» в формах тревожных, депрессивных и соматоформных расстройств. Однако в МКБ-10 «невращения» осталась в классе V «Психические расстройства и расстройства поведения», блок «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства», код F.48.0 [4, 10].

В генезе мультифакториальных астенических расстройств играет роль сочетанное воздействие физических и психологических факторов. С учетом этиологии, патогенеза и клинических проявлений Б. И. Ласков и соавт. (1981) [11, 12] среди физиогенного вида астений выделяли так называемую цереброгенную астению, связанную с поражением головного мозга сосудистого, травматического и иного генеза. Выраженные проявления астении наблюдаются при органическом поражении головного мозга: черепно-мозговых травмах, на начальных этапах сосудистых процессов, после нарушений мозгового кровообращения, при инфекционно-органических, демиелинизирующих заболеваниях и дегенеративных процессах в головном мозге [12]. В клинических проявлениях астении наряду с эмоциональным компонентом обнаруживаются выраженные соматовегетативные нарушения, когнитивные и когнитивные изменения [2].

На сегодняшний день около 9 млн человек в России страдают цереброваскулярными заболеваниями, и в последние годы отмечается лавинообразный рост числа больных как с острыми, так и с хроническими формами ишемии мозга [13]. Наблюдаемая у больных с начальными стадиями гипертонической болезни, часто распространяется не только на сосудистую, но и на многие другие системы и органы, что клинически может проявляться вегетативной соматоформной дисфункцией. Одним из проявлений I (начальной) степени дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП) является соматоформная дисфункция, клиническая картина которой характеризуется признаками астенического синдрома: жалобы на повышенную утомляемость, частые головные боли, раздражительность, умеренные нарушения памяти (прежде всего оперативной), умеренное снижение работоспособности, нарушения сна [14]. Постепенное прогрессирование заболевания и усугубление симптоматики является мощнейшим фактором социальной дезадаптации, которые требуют медикаментозной коррекции. Проблема лечения ишемии головного мозга, возникающей на фоне гипертонической болезни, церебрального атеросклероза и их сочетания, стоит весьма остро, если учитывать прогрессирующий характер поражения мозга, приводящий к нарастанию расстройств церебральных функций [13].

Лечение астенического синдрома при сосудистых заболеваниях головного мозга включает следующие мероприятия [15]: нормализация артериального давления, назначение традиционных нейротрофических препаратов, назначение препаратов с преимущественно антиастеническим эффектом, психотерапия и физиотерапия. Адекватная терапия астенических расстройств основана, прежде всего, на воздействии на ядро астенического синдрома —

повышенную истощаемость психических функций [4]. Традиционно в лечении астенического синдрома продолжают использоваться препараты, улучшающие мозговой метаболизм, такие как Актовегин. Применяемый для лечения и профилактики гипоксических и ишемических нарушений органов и тканей препарат Актовегин принадлежит к группе препаратов без прямого вазодилатирующего воздействия [16, 17].

Актовегин — высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом ультрафильтрации из крови молодых бычков в возрасте до 6 месяцев. Препарат содержит исключительно физиологические компоненты, обладающие высокой биологической активностью, — органические низкомолекулярные соединения: аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды; промежуточные продукты углеводного и жирового обмена: олигосахариды и гликолипиды. Молекулярные массы органических соединений, входящих в состав Актовегина, не превышают 5000 дальтон. Технология получения гемодиализата исключает наличие белковых и других компонентов, обладающих антигенными и пирогенными свойствами. Проведенные экспериментальные исследования доказали, что Актовегин не содержит дополнительных примесей компонентов крови [18].

Многочисленные клинические рандомизированные исследования доказали эффективность антигипоксанта Актовегина в терапии больных с клинической картиной ишемии мозга. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (W. Jansen и G. W. Brueckner, 1982) с участием 120 пожилых пациентов по всем клиническим симпто-



Уральский клинический лечебно-реабилитационный центр

Объявляется конкурс на замещение вакансии главного врача в создаваемый Уральский клинический лечебно-реабилитационный центр. Центр находится в городе Нижний Тагил, Свердловской области.

Создаваемый центр является многопрофильным и включает в себя диагностику, лечение и реабилитацию. Планируемый срок открытия центра — июнь-июль 2014 года.

Более подробная информация о центре на сайте www.vt-clinic.ru

Требования к соискателю:

1. Квалификация — хирургия, травматология и ортопедия. Желательно с пониманием прохождения реабилитационных процессов.
2. Врачебная практика в крупных клиниках (мед.центрах) не менее 10 лет.
3. Доминирующий профессиональный интерес в создании эффективной инновационной медицины.
4. Опыт руководящей и организационной работы не менее 5 лет.
5. Опыт взаимодействия со страховыми компаниями в рамках ОМС и ДМС.
6. Приветствуется опыт работы в частных клиниках.
7. Приветствуется опыт организации работы по оказанию медицинских услуг во вновь открываемом мед. учреждении.

Размер заработной платы будет определен по результату собеседований.

Резюме можно отправить на эл. почту: chernov@vt-clinic.ru.

Реклама

мам (депрессия, чувство страха, головокружение, нарушения сна и т. д.) с высокой степенью статистической значимости было выявлено преимущество Актовегина по сравнению с плацебо при лечении хронической цереброваскулярной недостаточности. В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 128 пациентов была доказана эффективность таблетированной формы Актовегина у пациентов с энцефалопатией легкой и средней степени тяжести. В ходе исследования отмечено улучшение состояния у большинства пациентов, принимавших Актовегин, по сравнению с группой плацебо (W. D. Oswald и W. Steger и соавт., 1991) [13].

Преимущества препарата Актовегин заключаются прежде всего в том, что он действует как нейрометаболический стимулятор, увеличивая энергообеспечение нервных клеток путем усиления потребления и утилизации кислорода и глюкозы в нервных клетках, что приводит к улучшению мозговых функций. Многочисленные исследования показали, что Актовегин, улучшая усвоение кислорода и глюкозы нервными клетками, оказывает активизирующее действие на метаболические процессы в головном мозге, усиливая синтез макроэргических соединений, таких как АТФ и АДФ [16].

Астенический синдром при сосудистых заболеваниях головного мозга часто встречается не изолированно, а в комплексе с другими синдромами. На базе Научного центра психического здоровья РАМН проведено открытое неконтролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности внутримышечного применения Актовегина у больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза [17]. В исследование включено 30 больных с синдромом мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза в возрасте $71,2 \pm 8,0$ года, находившихся на стационарном или амбулаторном лечении, возраст начала заболевания составил $67,8 \pm 7,9$ года. Актовегин назначали внутримышечно по 5 мл (200 мг) ежедневно в течение 4 недель. Диагноз большинства пациентов — ДЭП I–III ст. гипертонического, атеросклеротического или смешанного типа. У части пациентов имелись отдельные депрессивные симптомы, проявления которых совпадали с соматическими жалобами или перекрывались астеническими симптомами. К началу терапии Актовегином у всех пациентов отмечалась декомпенсация когнитивных и астенических (псевдоневрастенических) расстройств. Причиной обращения к врачу, в первую очередь, были жалобы на забывчивость и различные проявления астении. К концу исследования получена положительная клиническая динамика психического состояния пациентов (существенно уменьшался объем жалоб астенического характера, пациенты отмечали, что у них «прибавилось сил»). Наряду с уменьшением жалоб, редукцией астенических расстройств, восстановлением или возрастанием эмоциональной устойчивости существенную положительную динамику претерпевали нарушения когнитивного функционирования (улучшение концентрации внимания, уменьшение заторможенности), ускорение темпа психической деятельности (более быстрые ответы на вопросы), улучшение темпа деятельности при выполнении тестовых заданий. Отсутствие нежелательных явлений свидетельствует о безопасности проведения курсового лечения Актовегином у пациентов пожилого и старческого возраста [17].

Заключение

В ряде проведенных исследований показана высокая эффективность препарата Актовегин как в качестве монотерапии, так и в комплексной терапии и профилактики астенических расстройств, формирующихся у больных с цереброваскулярными заболеваниями.

Возможна монотерапия Актовегином внутривенно капельно медленно в дозировке 400 мг (ампулы по 5 или 10 мл) в 100 мл физраствора в течение 10 дней с последующим переходом на таблетированную форму в дозировке 800 мг/сут (по 2 таблетки 2 раза в день). При необходимости Актовегин может быть назначен в комплексе с другими препаратами. ■

Литература

1. Шакирова И. Н., Дюкова Г. М. Астения — междисциплинарная проблема // Трудный пациент. 2012. № 5. С. 14–16.
2. Шабров А. В., Соловьева С. Л. Астенические расстройства в терапевтической практике. Рук-во по диагностике и лечению. СПб, 2010. 379 с.
3. Аведисова А. С. Терапия астенических состояний // Фармацевтический вестник. 2003. № 3 (282). С. 15–16.
4. Путилина М. В. Особенности терапии астенических расстройств // Consilium medicum. 2010. № 1. С. 30–35.
5. Watanabe N., Stewart R., Jenkins R. et al. The epidemiology of chronic fatigue, physical illness, and symptoms of common mental disorders: a cross-sectional survey from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity // J Psychosom Res. 2008. Vol. 64. № 4. P. 357–362.
6. Jasiukeviciene L., Vasiliauskas D., Kavolinienė A. et al. Evaluation of a chronic fatigue in patients with moderate-to-severe chronic heart failure // Medicina (Kaunas). 2008. Vol. 44. № 5. P. 366–372.
7. Guthrie E. Medically unexplained symptoms in primary care // Advances In Psychiatric Treatment 2008. Vol. 14. P. 432–440.
8. Воробьева О. В. Астенические состояния: эффективная и безопасная терапия // РМЖ. 2009. № 20. С. 1330–1334.
9. Воробьева О. В. Многогранность феномена астении // РМЖ. 2012. № 5. С. 248–252.
10. Неврастения // Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем последнего — десятого пересмотра. МКБ-10: <http://10.mkb.ru>.
11. Ласков Б. И., Лобзин В. С., Липгарт Н. К., Солодовников И. Д. Физиогенные и психогенные астении. Курск, 1981.
12. Гусев В. В., Львова О. А. Современные подходы к терапии астенического синдрома // Consilium medicum. 2013. Т. 15. № 2. С. 60–64.
13. Румянцев С. А. Комплексная терапия гипертонической и смешанной энцефалопатии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009. № 3–4. С. 81–86.
14. Шавловская О. А. Нейропротективная терапия при хронической ишемии мозга // Лечащий Врач. 2013. № 9. С. 32–37.
15. Кадыков А. С., Шахпаронова Н. В., Кашина Е. М. Астенические состояния в клинике сосудистых заболеваний головного мозга и возможности их коррекции // Нервные болезни. 2012. № 1. С. 24–28.
16. Шавловская О. А. Применение Актовегина при нейропротективной терапии больных с цереброваскулярными заболеваниями // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 6. С. 74–76.
17. Селезнева Н. Д., Михайлова Н. М., Калып Я. Б. и др. Исследование эффективности и безопасности применения Актовегина у больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза // Психиатрия. 2009. № 1. С. 37–50.
18. Актовегин: инструкция по применению. URL: http://www.rlsnet.ru/tm_index_id_111.htm.



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта и антиоксиданта, 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**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, пролежни)**

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин®:

Регистрационные номера: ЛС-001323 от 26.02.2006; ПН 014635/03 от 19.12.2007; ПН014635/02 от 14.03.2008; ПН014635/01 от 26.02.2008.

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, таблетки 200 мг № 50. **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, диабетическая полинейропатия), 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, анурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия, сахарный диабет. **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 (25–50 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин.). В таблетках — по 1–2 таблетки 3 раза в день 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.

Возможности коррекции инсомнии (бессонницы) без применения снотворных препаратов

М. Г. Полуэктов¹, кандидат медицинских наук
П. В. Пчелина

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Резюме. Мультифакторный генез инсомнии требует при составлении плана лечения обеспечивать воздействие как на биологические, так и на социальные и психологические аспекты заболевания. Методом выбора в лечении большинства форм инсомнии является когнитивно-поведенческая терапия.

Ключевые слова: сон, расстройства сна, инсомния, когнитивно-поведенческая терапия.

Abstract. Multifactorial origin of the disease requires to provide the therapeutic influence on biological, social and psychological aspects of insomnia. The treatment of choice for insomnia is the cognitive-behavioral therapy.

Keywords: sleep, sleep disorders, insomnia, cognitive-behavioral therapy.

Инсомния является самым часто встречающимся расстройством сна. Это клинический синдром, характеризующийся наличием повторяющихся жалоб на любые пресомнические (длительное засыпание), интрасомнические (частые пробуждения в течение ночи, после которых пациенту сложно вновь уснуть, ощущение поверхностного и невосстанавливающего сна) и постсомнические нарушения (раннее пробуждение, отсутствие бодрости, чувство разбитости), возникающие при условии наличия достаточного времени и соответствующей обстановки для сна.

Важной характеристикой инсомнии является то, что нарушения ночного сна отражаются на дневной деятельности, вызывая усталость, снижение концентрации внимания, снижение настроения, сонливость, мышечное напряжение, головные боли и гастроинтестинальные нарушения. Диагноз инсомнии ставится, если вышеописанные расстройства сна отмечаются не реже 3 раз в неделю в течение, как минимум, 1 месяца [1].

Синдром инсомнии может развиваться как первично, по специфическим причинам, так и в структуре психических и соматических заболеваний или злоупотребления лекарственными препаратами. В последней Международной классификации расстройств сна 2005 года (МКРС-2), выделено 9 клинических и этиопатогенетических подтипов инсомнии [3]. Из самостоятельных (первичных) форм инсомнии наибольшее клиническое значение имеют первичные адаптационная и психофизиологическая.

Эпидемиология

По данным нескольких крупных эпидемиологических исследований синдром инсомнии встречается в 4–6% общей популяции [2], однако следует учитывать, что описанные симптомы и жалобы лежат в субъективной сфере восприятия и сложны для клинической оценки. Так, без учета частоты, продолжительности и интенсивности те или иные симптомы инсомнии могут обнаруживаться у 48% людей [2].

В исследовании, проведенном в 1991 году в США, 30–35% респондентов отметили те или иные нарушения сна за прошедший год, а 10% сообщали о хронической и/или выраженной инсомнии [4]. В Канаде 29,9% из 2000 опрошенных сообщали о периодических нарушениях сна, а у 9,5% частота и продолжительность этих нарушений соответствовали критериям инсомнии [5]. Похожие результаты были получены в швейцарском исследовании, проведенном среди взрослых работоспособного возраста, у 9% которых была выявлена инсомния. В Великобритании за период с 1993 по 2007 гг. отмечается постепенное увеличение распространенности бессонницы с 3,1% до 5,8% и увеличение числа пациентов с жалобами на нарушения сна с 35,0% до 38,6% [6].

Известно, что женщины страдают бессонницей в 1,5 раза чаще, чем мужчины [7], люди старше 75 лет — в 2 раза чаще, чем в среднем возрасте [8].

Несмотря на то, что симптомы инсомнии не кажутся опасными, и многие пациенты привычно живут с ними на протяжении многих лет, это состояние значительно снижает качество жизни, увеличивает риск дорожно-транспортных происшествий (в 2,5–4,5 раза) и производственных травм (в 8 раз) [2]. Дневные проявления инсомнии, в том числе дневная сонливость, серьезно отражаются на работоспособности, даже если человек не берет выходной после бессонной ночи. Это явление носит название презентеизма (от англ. present — присутствовать) — сотрудник присутствует на рабочем месте, но в силу плохого самочувствия работает менее эффективно, чем обычно. В исследовании 10 000 сотрудников крупных американских компаний было показано, что последствия презентеизма чаще становятся причиной увольнений по сравнению с абсентеизмом (отсутствие на рабочем месте из-за болезни) [9]. Годовые потери рабочего времени из-за презентеизма при бессоннице в среднем составили 11,3 дня, а денежный ущерб компаний, связанный с неудовлетворительным выполнением сотрудниками рабочих обязанностей \$2,280 на человека, что превышает затраты страховых компаний и ущерб работодателей при абсентеизме.

¹ Контактная информация: polouekt@mail.ru

Патофизиология

Некоторые теории развития инсомнии позволяют предположить наличие общего механизма с дегенеративными заболеваниями, влияния бессонницы на продолжительность жизни [10]. Вместе с тем уже доказана коморбидность инсомнии с такими синдромами, как гипертоническая болезнь и метаболический синдром. Предполагаемые механизмы этой связи: нарушение функции вегетативной системы, режима выделения соматотропного гормона, кортизола, активация симпатикоадреналовой системы в ночное время. Доказан положительный эффект лечения инсомнии на показатели суточного артериального давления.

Наличие инсомнии увеличивает риск развития психических расстройств (например, депрессии в 4 раза), алкоголизма, злоупотребления лекарственными препаратами. Существует и обратная взаимосвязь: симптомы бессонницы могут развиться на фоне психического или соматического заболевания, ухудшая при этом качество жизни, ответ на лекарственную терапию и прогноз основного заболевания.

На настоящий момент существует несколько теорий, объясняющих возникновение инсомнии: физиологическая, поведенческая, когнитивная и нейрокогнитивная. Общим ключевым моментом всех моделей является гиперактивация организма (hyperarousal), проявляющаяся на нейрофизиологическом, соматическом, когнитивном и эмоциональном уровнях. Она развивается у предрасположенных пациентов и проявляется неспособностью сомногенных систем подавить активность систем бодрствования и, следовательно, повышенной чувствительностью к внешним стимулам.

В центральной нервной системе гиперактивация затрагивает лимбическую зону, которая в свою очередь активирует кору головного мозга. Наличие гиперактивации на нейрофизиологическом уровне было подтверждено следующим образом: позитронно-эмиссионная томография с введением меченой глюкозы 18-F-FDG, проведенная у людей, страдающих бессонницей, показала, что в период сна у них не отмечается нормального снижения метаболизма глюкозы в головном мозге, в частности, в восходящей ретикулярной формации и в гипоталамусе, островковой коре, амигдале, гиппокампе, передней поясной и медиальной префронтальной коре [11]. У этих же пациентов отмечалось снижение метаболизма в обширных областях лобной коры билатерально, верхних отделах левой височной, теменной и затылочной коры, таламусе в течение дня, что может служить нейрофизиологическими коррелятами дневных симптомов инсомнии. Теми же авторами была показана связь между показателями активации на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) (высокочастотный бета-ритм) и повышением метаболизма глюкозы в вентромедиальной префронтальной коре [12]. Данные этих исследований позволяют предположить, что структуры, регулирующие эмоциональное поведение, реакцию на раздражители и целенаправленное поведение, играют важную роль в формировании и подкреплении гиперактивации при инсомнии. В исследованиях с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии было показано, что релаксационные методики и когнитивно-поведенческая терапия способны скорректировать эти отклонения нейрональной активности [13].

Свой вклад в повышение готовности организма к ответу на раздражитель вносит и высокий уровень кортизола в течение суток. По-прежнему остается неясным, что первично: фрагментация сна и частые пробуждения являются стрессогенами и вызывают повышение кортизола или повышенное функционирование гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы способно вызывать гиперактивацию нейрональных структур и симптомы инсомнии [14].

Также было показано, что у страдающих бессонницей, в отличие от людей, подвергшихся однократной депривации сна, отмечаются более высокие показатели ректальной температуры, ЧСС, вазоконстрикции и сокращений скелетных мышц в бодрствовании и во сне, а также снижен тонус парасимпатической нервной системы и повышен — симпатической, что говорит об изменениях системной регуляции деятельности организма [14].

В психоэмоциональной сфере гиперактивация проявляется повышенной тревожностью, невротическими реакциями, использованием неадаптивных копинг-стратегий, которые могут быть как фоном для развития бессонницы, так и появляться одновременно с ней. Неудивительно, что инсомния чаще развивается у женщин, пожилых, а также среди людей, страдающих психическими или соматическими заболеваниями, в группах с низким социоэкономическим статусом, низким уровнем образования.

Нарушения сна у тревожных, эмоциональных людей сопровождаются неадаптивной психологической саморегуляцией, усиливающей активность вышеуказанных мозговых структур. В когнитивной сфере эта гиперактивность проявляется навязчивыми мыслями и дисфункциональными убеждениями относительно сна; в сенситивной сфере — трудностью дифференциации стимулов, обострением восприятия болезненных ощущений, шума, позывов к мочеиспусканию, что не только затрудняет засыпание, но и снижает порог пробуждения; в эмоциональной сфере — страхом бессонницы и ее последствий, дисфорией, депрессией [1].

Возникает закономерный вопрос о том, что первично: гиперактивация или нарушения сна. В поисках ответа были проведены исследования, в которых паттерн сна страдающих бессонницей имитировался у нормально спящих людей: прием кофеинсодержащих препаратов перед сном, ограничение времени сна до 4–6 часов, ночные пробуждения. По окончании эксперимента проводилась оценка состояния подопытных, которая показала, что уровень тревожности у них значительно возрос, появились дневные симптомы инсомнии (усталость, дневная сонливость), ЭЭГ-картина ночного сна соответствовала картине при инсомнии. В то же время изменения физиологических показателей (температура тела, ЧСС), соответствовали скорее показателям, характерным для длительной депривации (лишения) сна [15]. Такие результаты могут свидетельствовать о наличии гиперактивации, предрасполагающей к развитию инсомнии, и существовании вторичных симптомов, появляющихся вместе с нарушениями сна.

Популярные модели развития инсомнии включают в себя выделение трех групп причинных факторов: предрасполагающих, провоцирующих и поддерживающих (три «П»). К предрасполагающим факторам относят биологические (регулярное повышение уровня кортизола, увеличение числа сердечных сокращений, нарушение симпатико-парасимпатических соотношений), психологические (высокая тревожность), социальные (посменная работа, рождение ребенка, низкий социоэкономический уровень, низкий уровень образования) и поведенческие (нарушение гигиены сна) [2]. В эту же группу можно отнести и наследственность, роль которой в генезе инсомнии пока только изучается. Так, в 2005 году было доказано наличие наследственной предрасположенности к недостаточности сомногенных систем у плодовых мушек дрозофил [6]. В популяционных исследованиях на людях также удалось подтвердить семейный характер инсомнии [1].

В дебюте инсомнии появляются провоцирующие факторы, в качестве которых может выступать любое стрессовое событие. При сохранности психологических и нейрофизиологических компенсаторных систем организма, по окончании действия стрессогена, происходит регресс симптоматики. Однако

наличие предрасполагающих факторов приводит к хронизации инсомнии после устранения триггера за счет развития поддерживающих факторов — использования неадекватных копинг-стратегий (поведенческие способы преодоления проблемы) [2].

Методы терапии. Фармакотерапия

С учетом наличия комплексного полифакторного генеза любой формы инсомнии, реализующегося на различных уровнях, становится очевидной необходимость комплексного подхода, включающего применение психо- и фармакотерапевтических методов коррекции. Психотерапевтические методы становятся особенно актуальными в случаях хронической инсомнии, сопровождающейся тревожно-депрессивными расстройствами, когда эмоционально-поведенческие аспекты требуют большего внимания, при этом фармакологическим средствам отводится вспомогательная роль. Однако практическое применение этих методик осложняется необходимостью регулярных консультаций со специалистом, постоянного соблюдения ряда правил, выполнения упражнений для релаксации, а сложность реализации таких методов, как ограничение времени сна, зачастую делают ее невыполнимой у пациентов, особенно при наличии сопутствующих заболеваний, низкой приверженности к лечению, дисфункциональных представлений об инсомнии. Зачастую врачам поликлиник и стационаров проще назначить снотворное вместо того, чтобы начинать продолжительную и трудоемкую поведенческую терапию. Вместе с тем в некоторых ситуациях применение фармакотерапии оправдано в качестве поддерживающего компонента в начале лечения хронической инсомнии когнитивно-поведенческими методами или в качестве монотерапии (при адаптационной инсомнии или при сопутствующих инсомнии заболеваниях).

Снотворные препараты — это разнородная группа психоактивных лекарственных средств, используемых для облегчения наступления сна и обеспечения его достаточной продолжительности. Большинство снотворных средств реализуют свой эффект через воздействие на постсинаптический ГАМК-эргический комплекс: барбитураты, бензодиазепины, циклопирролоны и другие. Кроме этого, снотворным и седативным действием обладают некоторые нейролептики, антидепрессанты, антиконвульсанты, антигистаминные средства. При выборе снотворного следует ориентироваться на скорость начала действия, короткий период полувыведения, отсутствие побочных эффектов, привыкания и синдрома отмены, возможность коррекции других заболеваний (например, при депрессии или невротическом расстройстве предпочтение отдается нейролептикам и антидепрессантам с седативным действием, при болевом синдроме — антиконвульсантам). Снотворным и седативным действием обладают многие препараты, в том числе не применяемые специально в качестве снотворных — это надо учитывать при ведении пациентов, уже получающих лечение по поводу других заболеваний.

Препаратами выбора при лечении инсомний являются небензодиазепиновые агонисты ГАМК-рецепторов, так называемые Z-препараты: зопиклон (Релаксон, Сомнол), золпидем (Гипноген, Зонадин, Санвал) и залеплон (Анданте). Бензодиазепины, которые широко применялись в качестве гипнотиков до открытия Z-препаратов, сейчас уходят на второй план в связи с большой частотой развития нежелательных побочных эффектов в виде дневной сонливости и снижения концентрации внимания, успевающих развиться из-за длительного периода полувыведения. Кроме того, при приеме как бензодиазепинов, так и барбитуратов возможно развитие привыкания, злоупотребления и синдрома отмены.

Когнитивно-поведенческая терапия инсомнии

Когнитивно-поведенческая терапия направлена на устранение провоцирующих и поддерживающих факторов инсомнии (поведенческих, когнитивных и психологических): несоблюдение режима и привычек сна, гиперактивацию и тревожность, дисфункциональные представления о сне. Она включает в себя несколько немедикаментозных методов лечения инсомнии: гигиена сна, релаксационные методики, контроля стимуляции, ограничение сна.

Гигиена сна. Обучение правилам гигиены сна охватывает информирование об образе жизни (диета, физическая активность, вредные привычки) и окружающей среде (освещение, уровень шума, температура), которые могут улучшать или нарушать сон. Правила также включают общие рекомендации по улучшению качества сна:

- соблюдение режима сна и бодрствования: ложиться спать и вставать в одно и то же время;
- ограничение объема умственной и физической активности за час до укладывания в постель;
- отказ от употребления стимулирующих и нарушающих сон препаратов (кофеин, кола, алкоголь, никотин) за несколько часов до сна;
- соблюдение режима питания (не переедать, но и не ложиться голодным);
- комфортные условия в спальне/месте для сна: минимальный уровень освещенности, шума/«белый шум», умеренная температура воздуха, удобные матрас, подушка, постель, одежда для сна;
- постель предназначена только для сна, и в ней запрещена любая физическая и умственная активность (кроме сексуальной).

Несмотря на то, что несоблюдение правил редко выступает основной причиной бессонницы, оно может усилить нарушения сна, вызванные другими причинами, или повлиять на процесс лечения. Даже если пациент осведомлен о последствиях нарушений правил гигиены сна, он не всегда готов их придерживаться, поэтому необходимо подчеркивать важность соблюдения этих мероприятий на каждой консультации. Оценка соблюдения правил возможна при использовании дневника сна, где наряду со временем укладывания и подъема пациент может отмечать физическую активность, прием алкоголя, лекарств. Для более точной оценки соблюдения правил разработаны специальные опросники: Sleep Hygiene Index, Sleep Hygiene Awareness and Practice Scale [16].

Согласно данным метаанализов, сравнивающих эффективность применения разных поведенческих методик в качестве монотерапии, соблюдение правил гигиены сна обладает наименьшей эффективностью по сравнению с контролем стимуляции, методикой ограничений сна и релаксационными методиками [17, 18]. Также соблюдение мер гигиены сна малоэффективно в качестве монотерапии при длительной и выраженной хронической инсомнии, поэтому рациональнее использовать ее в сочетании с другими методами. В то же время пациенты оценивают этот метод как наиболее предпочтительный, наряду с релаксационными методиками. Вероятно, это связано с тем, что его механизм действия понятен и приемлем для пациентов, в отличие от контроля стимуляции и ограничения сна.

Ограничение времени сна. Пациенты, испытывающие трудности при засыпании, склонны увеличивать время, проводимое в постели, считая, что количество переходит в качество. На деле же возникает обратная ситуация: даже если им удастся добиться увеличения продолжительности сна, он становится поверхностным, легко прерывается из-за незначительных стимулов — за счет этого ухудшается качество и удовлетво-

ренность сном. Воздействие именно на этот поведенческий фактор и обеспечивает методика ограничения сна: искусственно сокращается время, проводимое в постели, до времени, которое пациент, по его мнению, действительно спит; затем по мере достижения требуемой эффективности сна ему разрешают увеличивать время в постели. Время укладывания, подъема и эффективность сна ежедневно отмечаются в дневнике. Жесткость методики может варьировать в зависимости от приверженности лечению, состояния здоровья пациента, темпов улучшения сна. Например, если пациент считает, что из проводимых в постели 9 часов он спит только 5, ему разрешается проводить в постели 5 часов, исключив дневной сон. Если пациент отмечает, что в течение недели (при более мягком подходе 5 дней или 3 дня) такого режима эффективность сна достигает 85% за ночь, ему разрешают сдвинуть время укладывания на 15–20 минут раньше, или время подъема на то же время позже, или разбить это время между более ранним укладыванием и поздним подъемом.

Метод ограничения сна основан на двух механизмах: за счет мягкой депривации сна ко времени укладывания увеличивается «давление сна»; уменьшается тревога ожидания засыпания за счет смещения отведенных для сна часов на более позднее время (например, вместо укладывания в 00:00 и подъема в 5:00, пациенту предлагается лечь в 2:00 и встать в 7:00) [2]. Целью является постепенное доведение времени сна до максимального эффективного уровня, который рекомендуется соблюдать после окончания курса лечения.

Во избежание развития сильной дневной сонливости не рекомендуется сокращать время сна менее чем на 5 часов. Методика ограничения сна противопоказана для применения у пациентов с судорожными приступами в анамнезе, парасомниями, биполярным расстройством, поскольку депривация сна снижает порог судорожной готовности, может спровоцировать эпизод снохождения или маниакальную фазу. С осторожностью метод применяется у пациентов, занятых на опасном производстве, управляющих транспортом, из-за возможного усиления дневной сонливости.

Контроль стимуляции. Метод контроля стимуляции направлен на восстановление нормальной ассоциации между спальней/постелью и сном. Нарушение этой ассоциации происходит, когда пациент проводит в постели длительное время в тревожном ожидании сна и страхе бессонницы и ее завтрашних последствий. Таким образом, спальня или кровать, которые обычно ассоциируются у человека с расслаблением и сном, начинают сами по себе вызывать тревогу и беспокойство. В таких случаях пациенты могут рассказывать, что в незнакомом месте (в гостях, в поезде, в лаборатории сна) они засыпают лучше и быстрее, чем у себя дома. Сюда же относятся такие нарушения гигиены сна, распространенные у людей с бессонницей, как чтение, работа, просмотр фильмов, еда в постели. Метод включает ряд положений:

- лечь в постель только при появлении сонливости (а не просто усталости);
- не оставаться в постели при отсутствии наступления сна (более 20 минут). В этом случае рекомендуется уйти в другую комнату, заняться спокойными делами и вернуться в постель только при появлении сонливости;
- исключить любую активность в постели, не связанную со сном (или сексом): еда, просмотр фильмов и телепередач, работа, а также планирование дневной деятельности и решение проблем;
- подниматься в установленное время, вне зависимости от необходимости идти на работу или времени засыпания накануне;
- исключить дневной сон.

Методы контроля стимуляции и ограничения времени сна на первый взгляд могут показаться простыми в исполнении, однако ежедневное выполнение этих правил и регулярно отражение результатов в дневнике требует от пациента высокой дисциплины и приверженности к лечению. Задачей врача является постоянная поддержка и мотивация к четкому выполнению правил, объяснение механизмов действия этих методик, поскольку они могут показаться пациентам нелогичными. При сочетании методов контроля стимуляции и ограничения времени сна на первых этапах могут возникнуть противоречия: пациент должен лечь в постель только при появлении сонливости при том, что время, отведенное для сна, существенно ограничено. В связи с этим в начале лечения следует делать акцент на одной из методик, а по мере увеличения времени сна и восстановления регулярного цикла сон/бодрствование эти противоречия исчезают. Запрещение дневного сна также может вызвать резкое неприятие методов. Короткий дневной сон допустим на первых этапах лечения при работе с пожилыми (из-за риска травматизации при сильной сонливости) или с целью повышения приверженности пациента лечению.

Релаксационные методики. Релаксационные методики эффективны при инсомнии, потому что нарушениям сна чаще всего сопутствуют напряжение, стресс и тревога. Методики могут быть направлены на соматическую (прогрессирующая мышечная релаксация, аутогенная тренировка) или психоэмоциональную и когнитивную гиперактивацию (тренировки концентрации внимания: тренировка образного мышления, медитация, остановка мысленного потока, осознанное мышление), в зависимости от преобладающего вида. Высокоэффективной считается методика биологической обратной связи с использованием электромиографии или ЭЭГ, когда пациент учится расслаблять мышцы или достигать альфа-ритма на ЭЭГ, наблюдая результаты своих попыток на экране. Следует подчеркнуть, что целью этого подхода является снижение напряженности и гиперактивации, а не ускорение засыпания. Пациенты, склонные к перфекционизму, могут получить парадоксальный ответ на лечение, когда в стремлении достичь лучшего результата повышается их тревожность и напряжение. Занятия по той или иной методике должны проходить ежедневно под наблюдением специалиста, по крайней мере, на первых этапах, и в течение 2–4 недель.

Когнитивная терапия. Пациенты с бессонницей склонны катастрофизировать свою болезнь, они считают, чем позже они уснут, тем меньше энергии они получат и тем хуже сложится следующий день, и это усиливает тревожность и напряжение; что для того, чтобы выспаться, необходимо спать определенное количество времени, например, 8 часов, и в ходе своих попыток уснуть часто сверяются с часами, чтобы узнать, сколько времени у них осталось; связывают бессонницу с наличием опасных заболеваний или считают ее серьезным вредом для здоровья. Целью когнитивной терапии являются дисфункциональные убеждения относительно сна и неадаптивные стратегии поведения, ее методами являются поведенческие эксперименты и сократический диалог, когда перед пациентом ставятся последовательные вопросы, отвечая на которые он самостоятельно формулирует правильные суждения. Основными идеями этой методики являются:

- сформировать реалистичные представления о потребности организма в сне и источниках дневной энергии;
- перестать «винить» бессонницу в своих дневных неудачах — для этого могут быть другие объективные причины;
- не стараться заснуть, потому что такая тактика связана с гиперактивацией, препятствующей засыпанию;

- не придавать сну центральное значение в жизни и не катастрофизировать причины и последствия нарушений сна;
- быть готовым, что после достижения ремиссии инсомнии провоцирующие ситуации могут привести к возобновлению симптоматики. То есть сформированного при лечении режима и правил гигиены сна следует придерживаться в течение всей жизни.

Пациентам со стойкими дисфункциональными убеждениями предлагают проводить эксперименты, в ходе которых такие убеждения не получают подтверждения. Например, если пациент уверен, что чем больше времени он проведет в постели, тем лучше отдохнет, ему предлагают после ночи бессонницы следовать этой стратегии. После следующей бессонной ночи для сравнения предлагается ряд других методов восстановления энергии: физические упражнения, встречи с друзьями, занятия творчеством.

Полезными могут быть рекомендации по установлению специального времени для решения проблем и планирования деятельности на следующий день, неделю за несколько часов до сна; смена обстановки сна.

При неэффективности классических методик в ход идет парадоксальная психотерапия, когда пациенту даются советы, прямо противоречащие здравому смыслу: например, стараться не уснуть во что бы то ни было (метод парадоксальной интенции).

Выбор методик когнитивно-поведенческой терапии должен проводиться индивидуально с учетом основных причин и проявлений гиперактивации, однако это требует большого количества времени. Выходом может стать проведение групповых сеансов с 7–10 пациентами, в этом случае формирование среды людей со схожими проблемами оказывает дополнительный позитивный эффект для каждого участника в виде социальной поддержки, ощущения важности проблемы. При ограниченном времени приема, а также с целью закрепления информации, полученной пациентом на консультации, стоит обратить внимание на библиотерапию — использование печатных или видеоматериалов с описанием методов когнитивной поведенческой терапии — при ответственном подходе и правильных рекомендациях пациент может самостоятельно достичь улучшения ночного сна; эффективность такого подхода была доказана в ряде исследований [19, 20].

Отдельного упоминания заслуживают препараты мелатонина — гормона, вырабатываемого эпифизом человека и обладающего хронобиологическим, легким сомногенным, антиоксидантным и рядом других важных свойств. Так, один из доступных в России препаратов мелатонина Мелаксен характеризуется широким терапевтическим спектром, отсутствием побочных эффектов, потенциального привыкания и синдрома отмены. Несмотря на то, что препараты не считаются снотворными, они могут применяться в качестве основного или вспомогательного средства при любых формах инсомнии [21]. Мелаксен применяют в дозе 3 мг за час до предполагаемого отхода ко сну. Препарат отпускается в аптеках без рецепта врача.

Таким образом, можно заключить, что при лечении различных видов инсомнии существует два основных подхода: фармакотерапевтический и когнитивно-поведенческий, в арсенале каждого из которых есть несколько различных по эффективности и направленности вариантов действий. Каждый конкретный случай инсомнии требует индивидуального подбора фармако- или когнитивно-поведенческой терапии или их сочетания. Важную роль играют форма инсомнии, состояние здоровья пациента, его приверженность терапии и предпочтения. Следует подчеркнуть, что при некоторых формах инсомнии лекарственная терапия не показана (парадоксальная

инсомния). Вместе с тем когнитивно-поведенческая терапия, воздействующая на предрасполагающие и поддерживающие механизмы инсомнии, является патогенетически обоснованным методом выбора при любой форме инсомнии и не имеет прямых противопоказаний. Свое предпочтение когнитивно-поведенческим методикам отдают 67–82% пациентов, что было подтверждено в ряде опросов [22, 23]. ■

Литература

1. Полуэктов М. Г., Левин Я. И. (ред). Сомнология и медицина сна. М.: Медфорум; 2013, 432 с.
2. Kryger M. H., Roth T., Dement W. C. (eds) Principles and practice of sleep medicine 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2011.
3. International Classification of Diseases, 10-th Revision (ICD-10). Geneva: World Health Organization; 1992.
4. Ohayon M. M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn // Sleep Med Rev. 2002; 6 (2): 97–111.
5. Morin C. M., LeBlanc M., Daley M., Gregoire J. P., Mérette C. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors // Sleep Med. 2006; 7 (2): 123–130.
6. Calem M., Bisla J., Begum A., Dewey M., Bebbington P. E., Brugha T. et al. Increased prevalence of insomnia and changes in hypnotics use in England over 15 years: analysis of the 1993, 2000, and 2007 National Psychiatric Morbidity Surveys // Sleep. 2012; 35 (3): 377–384.
7. Kravitz H. M., Ganz P. A., Bromberger J., Powell L. H., Sutton-Tyrrell K., Meyer P. M. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition // Menopause. 2003; 10 (1): 19–28.
8. Monane M. Insomnia in the elderly // J Clin Psychiatry. 1992; 53 Suppl: 23–28.
9. Kessler R. C., Berglund P. A. et al. Insomnia and the performance of US workers: results from the America insomnia survey // Sleep. 2011; 34 (9): 1161–1171.
10. Kripke D. F., Garfinkel L., Wingard D. L. et al. Mortality associated with sleep duration and insomnia // Arch. Gen. Psychiatry. 2002; 59: 131–136.
11. Nofzinger E. A., Buysse D. J., Germain A. et al. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia // Am J Psychiatry. 2004; 161: 2126–2131.
12. Nofzinger E. A., Price J. C., Meltzer C. C. et al. Towards a neurobiology of dysfunctional arousal in depression: the relationship between beta EEG power and regional cerebral glucose metabolism during NREM sleep // Psychiatry Res. 2000; 98: 71–91.
13. Lou H. C., Kjaer T. W., Friberg L. et al. A 15O-H2O PET study of meditation and the resting state of normal consciousness // Hum Brain Map. 1999; 7: 98–105.
14. Basta M., Chrousos G. P., Vela-Bueno A. et al. Chronic insomnia and stress system // Sleep Med Clin. 2007; 2: 279–291.
15. Bonnet M. H., Arand D. L. Hyperarousal and insomnia: state of the science // Sleep Med Rev. 2010; 14: 9–15.
16. Mastin D. F., Bryson J., Corwyn R. Assessment of sleep hygiene using the Sleep Hygiene Index // J Behav Med. 2006; 29 (3): 223–227.
17. Morin C. M., Culbert J. P., Schwartz S. M. Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy // Am J Psychiatry. 1994; 151: 1172–1180.
18. Murtagh D. R., Greenwood K. M. Identifying effective psychological treatments for insomnia: a meta-analysis // J Consult Clin Psychol. 1995; 63: 79–89.
19. Riedel B. W., Lichstein K. L., Dwyer W. O. Sleep compression and sleep education for older insomniacs: self-help versus therapist guidance // Psychol Aging. 1995; 10: 54–63.
20. Mimeault Y., Morin C. M. Self-help treatment for insomnia: bibliotherapy with and without professional guidance // J Consult Clin Psychol. 1999; 67: 511–519.
21. Полуэктов М. Г., Левин Я. И. Результаты российского мультицентрового открытого observationalного несравнительного исследования эффективности и безопасности препарата Мелаксен (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012; 9: 26–31.
22. Morin C., Gaulier B., Barry T., Kowatch R. Patients' acceptance of psychological and pharmacological therapies for insomnia // Sleep. 1992; 15: 302–305.
23. Vincent N., Lionberg C. Treatment preference and patient satisfaction in chronic insomnia // Sleep. 2001; 24 (4): 411–417.

КОРРЕКЦИЯ ЦИКЛА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ



МЕЛАКСЕН 24

ЕСТЕСТВЕННЫЙ СОН

И ПРЕКРАСНОЕ САМОЧУВСТВИЕ



Эректильные расстройства:

особенности клиники и современные методы лечения

М. И. Ягубов¹, доктор медицинских наук

Н. Д. Кибрик, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ МНИИ психиатрии МЗ РФ, Москва

Резюме. Применение новых методов терапии сексуальных дисфункций позволяет повысить эффективность комплексных лечебно-реабилитационных мероприятий, минимизировать побочные явления фармакотерапии, существенно сократить затраты на лечение, улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: психогенные и васкулогенные расстройства эрекции, клинические особенности, современные методы лечения, комплексная терапия.

Abstract. Application of new methods of sexual dysfunctions therapy allows increasing effectiveness of complex therapeutical and rehabilitation measures, reducing to minimum pharmacotherapy side effects, reducing cost of treatment and improving quality of life of patients.

Keywords: psychogenic and vascular erection disorders, clinical features, modern treatment methods, complex therapy.

Благополучие в интимной сфере является одним из важнейших критериев качества жизни человека, что связано с особой личностной значимостью сексуальных отношений для большинства людей. Неспособность к полноценной половой жизни является одной из самых сильных эмоциональных травм. Широкая распространенность сексуальных дисфункций, влияние на демографические показатели и их негативные социально-психологические последствия определяют актуальность и практическую значимость поиска наиболее эффективных методов их лечения.

Сексуальное здоровье — очень важная составляющая эмоционального и физического здоровья любого человека. Любое неблагополучие в сфере сексуальных отношений, более чем какое-либо другое заболевание, воспринимается как серьезный социальный дефект. Это создает предпосылки для формирования социально обусловленной мотивации возникновения разнообразных психических расстройств при появлении сексуальных нарушений. Половая функция может рассматриваться как личностная ценность человека, а степень

и глубина сексуальной дезадаптации и невротической реакции при этом тесно связана с ее значимостью для данного человека. Формирование тех или иных эмоциональных реакций определяется типологическими особенностями больных, их возрастом и характером супружеских взаимоотношений. Практически любое сексуальное расстройство при длительном течении обрастает теми или иными невротическими проявлениями (тревно-фобическими, тревожно-депрессивными и т. п.). Причем невротическая симптоматика может быть столь выражена, что становится доминирующей в клинической картине полового расстройства.

В структуре сексуальных нарушений эректильная дисфункция занимает ведущее место как по частоте возникновения, так и по социальной значимости. Наибольшее число случаев обращения мужчин за сексологической помощью связано с эректильными дисфункциями. Частота расстройств эрекции увеличивается с возрастом, составляя от 5% до 8% у молодых мужчин и достигая 75–80% к 80 годам [1]. По данным ВОЗ каждый десятый мужчина старше 21 года страдает расстройством эрекции, а каждый третий мужчина старше 60 лет вообще не способен выполнить половой акт. Причины расстройств эрекции весьма многочисленны и связаны с наруше-

ниями различных систем, обеспечивающих генитальные реакции (психической сферы, нервной, эндокринной, мочеполовой, сосудистой), или их сочетанием. Органические (биологические) факторы в этиологии эректионных дисфункций по различным оценкам составляют от 20–25% до 50–60%, а их удельный вес заметно возрастает у мужчин старше 40–45 лет [2, 3].

Лечебно-реабилитационные мероприятия, проводимые пациентам с сексуальными дисфункциями, в большинстве случаев носят комплексный характер и предполагают использование фармакотерапии. Применение лишь одного из методов терапии чаще всего увеличивает продолжительность и снижает эффективность лечения. В связи с чем целесообразно сочетанное и последовательное их применение, с учетом основных патогенетических механизмов их формирования [4–7]. Выбор лекарственных средств определяется причиной расстройства, характером его течения, возрастом пациентов, сопутствующей соматической либо психической патологией.

Клинические особенности и лечебно-реабилитационные мероприятия при психогенных и васкулогенных эректильных расстройствах

В формировании психогенных эректильных расстройств прослеживается

¹ Контактная информация:
yagubov@mail.ru

системное взаимодействие ряда негативных факторов [4–9, 12]. В их числе повторные сексуальные неудачи, первоначально обусловленные ситуационными факторами. Среди них наиболее часто выступают неблагоприятные условия для проведения полового акта в связи с невозможностью полного уединения или опасениями быть застигнутыми врасплох приходом других лиц, постабстинентная ускоренная эякуляция, страх перед нежелательной беременностью партнерши, физическая усталость и психическое переутомление, алкогольное опьянение и др. Нередко сексуальные срывы возникают после межличностных конфликтов в паре, неадекватного поведения женщины, которая открыто проявляет недовольство партнером либо ведет себя подчеркнуто холодно. У этих мужчин в переживаниях, после сексуальной неудачи преобладают болезненные воспоминания о предшествующих сексуальных неудачах, навязчивые опасения по поводу своей способности удовлетворить женщину, тревога и страх перед возможной неудачей при половой близости из-за потери эрекции либо ускоренной эякуляции.

В ряду характерологических особенностей лиц с психогенными эректильными дисфункциями преобладают черты тревожной мнительности, нерешительность, заниженная самооценка, повышенная склонность к самоанализу, чрезмерная ответственность за успешное осуществление полового акта для поддержания собственного престижа или из-за желания «максимально» удовлетворить женщину, нереалистичные убеждения и установки в отношении половой жизни и собственных сексуальных возможностей, склонность к восприятию любого неуспеха в сексуальной жизни как катастрофического по своим последствиям. Чаще всего при этом выявляется слабая или ослабленный вариант средней половой конституции, свидетельствующие о исходной дефицитности нейрогуморального обеспечения половой сферы, которое предрасполагает к возникновению сексуальной дезадаптации.

Расстройства эрекции, впервые возникнув под влиянием ситуационных факторов, ведут к гиперконтролю интимного сближения, который способствует нарушению естественного течения полового акта и тем самым провоцирует новые сексуальные срывы. В свою очередь, повторные неу-

дачи при попытках коитуса вызывают у таких мужчин навязчивые опасения оказаться несостоятельными при очередной близости, которые достигают своего максимума в интимных ситуациях, формируя своего рода «порочный круг». Отсутствие регулярной половой жизни и доброжелательных партнерских отношений у личностей тревожного и эмоционального типа с характерной для них нерешительностью и неуверенностью делают их уязвимыми в любой непривычной ситуации с большой вероятностью возникновения функциональных расстройств и болезненного реагирования на это.

Васкулогенные эректильные расстройства, изначально связанные с недостаточностью артериального кровоснабжения кавернозных тел и нейропатией, наблюдаются у лиц с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, сахарным диабетом, облитерирующим эндартериитом. Нарушения генитального кровотока обусловлены преимущественно атеросклеротическим поражением сосудов, что может быть зарегистрировано доплерографией.

Клинически выраженные сексуальные расстройства развиваются еще на ранних этапах сосудистого заболевания, чему способствуют невротическая фиксация пациентов на половой сфере и ухудшение партнерских отношений [2, 5–7]. Даже с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения гениталий и сопутствующими невротическими расстройствами гораздо легче нарушается эрекция непосредственно в момент интимной близости, отчетливо сокращается продолжительность коитуса и нередко возникает «ложная анэякуляция» (из-за ослабления эрекции во время фрикций с отказом пациентов от любых попыток завершить коитус). В ряде случаев по психогенным механизмам, связанным с аффективной патологией, происходит вторичное снижение либидо. В отличие от чисто васкулогенных половых расстройств указанная симптоматика быстро прогрессирует, усугубляя сексуальную дисгармонию в паре, что, в свою очередь, способствует углублению, а в ряде случаев и генерализации невротических расстройств в форме синдрома тревожного ожидания сексуальной неудачи с нарастанием сексуальной дезадаптации пациентов на фоне умеренного снижения генитального кровотока.

В числе необходимых условий развития психопатологических нарушений у этих больных выступает ряд сочетанно взаимодействующих факторов: постепенное снижение качества эрекции, обусловленное прогрессирующим ухудшением генитального кровотока; повторяющиеся фиаско; частые упреки со стороны партнерши и супружеские конфликты; стремление мужчины любой ценой соответствовать установленным для себя стандартам в половой жизни без учета возраста и состояния здоровья; характерологические особенности (тревожно-мнительные черты) и слабая половая конституция.

Невротическая симптоматика в виде тревожно-фобических нарушений у лиц с эректильными расстройствами преимущественно возникает лишь в контексте интимных отношений, проявляясь ослаблением либо отсутствием эрекции при интроитусе и/или ускоренной эякуляцией, тревожным ожиданием или страхом новых неудач при половом акте и возможных упреков партнерши в сочетании с вегетативными нарушениями (учащенное сердцебиение, повышенная потливость, ощущение дурноты и др.) и навязчивыми мыслями о собственной сексуальной неполноценности и снижении самооценки. Если основным симптомом синдрома тревожного ожидания сексуальной неудачи — навязчивое опасение нового «срыва» достигает степени уверенности в собственной неполноценности, формируется коитофобия, резко ограничивающая либо исключая половые контакты. При длительном течении коитофобии происходит вторичное снижение либидо, изменяется поведение пациентов [7, 9, 10].

У части больных невротические расстройства уже не ограничиваются ситуациями, непосредственно связанными с сексуальным функционированием, способствуя нарастанию явлений психической дезадаптации в виде депрессивных проявлений. Это свидетельствует о весьма высоком уровне психотравматизации, обусловленном половой дисфункцией, что, в свою очередь, приводит к прорыву индивидуального барьера психической адаптации и генерализации невротических нарушений. Они квалифицируются как расстройства адаптации, поскольку имеющаяся у больных психопатологическая симптоматика самым непосредственным образом связана с нарастаю-

щими проблемами в половой жизни. Расстройство адаптации проявляются пролонгированной депрессивной реакцией или смешанной тревожной и депрессивной реакцией. К особенностям расстройств адаптации у данного контингента больных следует отнести сочетание собственно тревожной и/или депрессивной симптоматики и навязчивых опасений сексуальной неудачи, страхов перед интимной близостью, ипохондрических переживаний сексуального содержания, реже — конфликтного, агрессивного поведения в сочетании со злоупотреблением алкоголем.

Первый этап лечебно-реабилитационных мероприятий включает в основном психотерапевтическую работу и направлен на устранение причин, приведших к сексуальной дезадаптации [4, 5, 7, 9]. Задержка психосексуального и соматосексуального развития, наблюдающаяся у основной части больных, приводит к нарушению коммуникаций с лицами противоположного пола. У них складывается весьма узкий и ригидный поведенческий репертуар, используемый при контактах с лицами противоположного пола, возникают затруднения при попытках познакомиться с понравившейся женщиной, ухаживать за ней, выражать свои чувства и желания, наконец, вступить с ней в интимную связь. Сексуальные расстройства в начале половой жизни были характерны для мужчин с задержкой психосексуального развития. Неудачи, преследующие пациентов с первых половых актов, прежде всего, были связаны с трудностями коммуникации из-за отсутствия необходимых навыков общения с противоположным полом. В связи с этим основная часть этих больных не состояли в браке и не имели регулярной половой жизни. Поэтому в начале лечебных мероприятий у этих пациентов формировали адекватные представления об интимных отношениях и выборе потенциальной сексуальной партнерши. Совместно с пациентом обсуждали основные критерии наиболее подходящего партнера (с учетом индивидуальной привлекательности женщины, особенностей характера, а не ее сексуальной доступности), вырабатывали оптимальную для него модель поведения на всех этапах сближения (от первого знакомства и платонического ухаживания до эротических ласк и полового акта). Практическая реализация модели интимного сбли-

жения осуществляется пациентами постепенно, на протяжении ряда встреч с женщиной.

У больных с конфликтными отношениями в браке используются техники супружеской терапии, включающие пояснение и видоизменение характера коммуникаций между супругами, исследование и сопоставление взаимных ожиданий и разногласий в паре, сосредоточение супругов на наиболее значимых проблемах в отношениях и возможных путях их решения, изменение стиля поведения, то есть обучение партнеров более эффективному взаимодействию.

На втором этапе лечебно-реабилитационных мероприятий для усиления сексуальной активности в первой половине дня назначаются общетонизирующие и стимулирующие средства [7, 9]. С этой целью применяется один из поликомпонентных адаптогенных средств (Спеман, Тентекс форте, Цыганан, Геримакс) в сочетании с поликомпонентными витаминными препаратами и метаболическими средствами (Энерион, Тестис композитум). Лишь на данном этапе оправдано назначение тонизирующих средств, так как их применение на первом этапе лечения без разрешения внутриличностных и межличностных проблем и создания адекватного представления о природе возникшего расстройства приводит к дополнительной фиксации на сексуальных проявлениях — «ожиданию эффекта терапии», усилению тревожной симптоматики и усугублению как психического состояния, так и сексуальных нарушений.

Третий этап лечебно-реабилитационных мероприятий направлен на сексуальную реадaptацию пар. С этой целью применяются методы когнитивно-поведенческой терапии, включающие секстерапевтические рекомендации с учетом индивидуальных особенностей больных и партнерской ситуации. Для устранения тревожного гиперконтроля пациентов за состоянием половой сферы в интимных ситуациях и выведения из привычного для них состояния наблюдателя при попытках совершить коитус, применяются техники «мануального моделирования имиссии», «парадоксальной интенции», «мнимого запрета».

При недостаточности психотерапевтических мероприятий для коррекции тревожной и вегетативной симптоматики применяется за неделю до воз-

обновления сексуальных контактов (в течение 10–14 дней) или ситуационно за 1–2 часа до полового акта один из следующих транквилизаторов: гидроксизин, тофизопам, медазепам.

Для успешного возобновления сексуальных контактов (в основном пациентам, которым не удастся начать половую жизнь из-за отсутствия постоянной партнерши) за 1 час до предполагаемого полового акта назначается комбинация препаратов из 12,5 мг силденафила цитрата (вдвое меньше минимальной терапевтической дозы) и 1 таблетки Викалин (Викаир) (Патент на изобретение № 2345778 от 26.04.2007 «Способ лечения расстройств эрекции у мужчин». Автор Ягубов М.И.) [11]. Данный способ позволяет в 2–4 раза снизить дозу дорогостоящего препарата, обеспечить необходимый терапевтический эффект (за счет дополнительного сосудорасширяющего действия келлина, корневища айра и простагландинов, синтезирующихся под воздействием препаратов висмута), во многих случаях без побочных явлений. При недостаточной эффективности приема силденафила цитрата по указанной методике назначается один из ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа в терапевтических дозах (силденафил цитрат в дозе 25–100 мг, варденафил гидрохлорид в дозе 5–20 мг, тадалафил в дозе 20 мг). Для предупреждения и купирования побочных явлений, практически всегда возникающих на фоне приема этих средств в указанных дозировках, нами предложено одновременное введение 1 таблетки (120 мг) препарата Де-Нол (Патент на изобретение № 2345763 от 26.04.2007 «Способ купирования и предупреждения побочных сердечно-сосудистых явлений при применении ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа для лечения расстройств эрекции у мужчин». Автор Ягубов М.И.) [11]. Некоторым пациентам, в особенности лицам, имеющим заболевания желудочно-кишечного тракта, вместо приема указанной в предыдущих патентах комбинации препаратов, силденафил цитрат назначается в дозе 12,5 мг сублингвально (что позволяет снизить дозу и обеспечивает быстроту наступления терапевтического эффекта) за 15 минут до предполагаемого полового акта (Патент на изобретение № 2411036 от 10.03.2009 «Способ терапии расстройств эрекции у мужчин». Автор Ягубов М.И.) [11]. Преимущество сублингвального при-

ема заключается в быстром попадании препарата в венозное кровообращение и затем в артериальное, минуя желудочно-кишечный тракт и печень, где высокий процент вещества разрушается.

Описанные лечебно-реабилитационные мероприятия больных с психогенными эректильными расстройствами при их длительности от 1 до 2 месяцев (в среднем $1,5 \pm 0,4$ месяца) позволяли нам достичь положительных результатов в 90% случаев и включали как восстановление сексуальной активности, так и улучшение семейно-сексуальных отношений и редукцию психопатологической симптоматики.

Принцип лечебно-реабилитационных мероприятий у больных с соматогенными сексуальными дисфункциями несколько отличался от такового у больных с ситуационно обусловленными сексуальными дисфункциями. Первый этап лечебно-реабилитационных мероприятий был направлен на нормализацию внутрисемейных отношений и коррекцию реактивно возникшей невротической симптоматики с созданием положительной терапевтической установки.

На втором этапе больным была проведена интенсивная терапия вазоактивными препаратами. С этой целью больным курсовым приемом (4–6 недель) назначается комбинация одного из ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа в малых дозах — силденафила цитрата 10 мг, тадалафила 3 мг с одним из следующих сосудотропных средств — папаверин гидрохлорид 40 мг, пентоксифиллин 100 мг, позволяющих усилить их сосудорасширяющий эффект (Патент на изобретение № 2318516 от 11.04.2006 «Способ лечения эректильной дисфункции у мужчин». Авторы Ягубов М. И., Кибрик Н. Д.) [11]. Данный способ позволяет за счет снижения дозы применять эти дорогостоящие средства курсовым приемом и без побочных эффектов.

Впервые в сексологической практике нами предложено применение нейропептида Даларгин в терапии сексуальных дисфункций у мужчин (Патент на изобретение № 2180591 от 20.04.2002 «Средство для лечения сексуальных дисфункций у мужчин». Авторы Ягубов М. И., Кибрик Н. Д.) [11]. Препарат назначается в дозе 2 мг в сутки внутримышечно в течение 3–4 недель. За счет антиастенического,

сосудорасширяющего и стимулирующего действия Даларгина у пациентов улучшается эрекция и повышается половое влечение и сексуальная приемчивость.

Одним из новых методов фармакотерапии этих больных является применение Де-Нола (Патент на изобретение № 2180223 от 10.03.2002 «Средство для лечения расстройства эрекции у мужчин». Авторы Кибрик Н. Д., Решетняк Ю. А., Ягубов М. И.) [11]. Положительное его действие на эректильную функцию обусловлено усилением синтеза эндогенных простагландинов, способствующих расширению сосудов. Препарат назначают в дозе 0,36 г в сутки в течение 3–4 недель.

Больным со снижением чувствительности в области половых органов назначают одно из средств, действующих в области периферических нервов: Реминил или Нейромидин. Включение в комплекс лечебных мероприятий локальной декомпрессии (ЛОД) повышает эффективность терапии. Помимо этого, больным с устойчивой аффективной симптоматикой назначаются транквилизаторы — алпразолам или антидепрессанты — тразадон или миансерин.

Третий этап терапевтических мероприятий направлен на сексуальную реадaptацию пары, на оптимальное взаимодействие сексуальных партнеров. С учетом достигнутого в ходе терапии улучшения сексуальной функции уточняется оптимально-индивидуальный режим интимной близости и разнообразие позиций с учетом соматического состояния. Партнерскую пару ориентируют на видоизменение прежнего сексуального стереотипа, в частности, увеличение продолжительности и расширение диапазона приемлемости ласк.

Лечебно-реабилитационные мероприятия больных с васкулогенными эректильными расстройствами продолжаются от 2 до 3 месяцев. По нашим данным разной степени улучшения сексуальной функции можно достичь примерно в 60% случаев при наличии доброжелательных партнерских отношений.

Таким образом, применение новых методов терапии сексуальных дисфункций позволяет повысить эффективность комплексных лечебно-реабилитационных мероприятий, минимизировать побочные явления фармакотерапии, существенно сократить материальные и временные затра-

ты на лечение, добиться супружеской и сексуальной гармонии в паре, стабильности брачных отношений, предотвратить развитие невротических и аффективных расстройств, улучшить работоспособность и репродуктивные возможности, что способствует повышению качества жизни населения и демографических показателей в стране. ■

Литература

1. Masters W., Johnson V., Kolodny R. Основы сексологии. М.: Изд. «Мир», 1998. 692 с.
2. Кротовский Г. С., Герасимов В. Б., Доморацкий В. А. Синдромы сосудистой недостаточности эрекции составляющей. В кн.: Сексopatология: Справочник / Под ред. Васильченко Г. С. М.: Медицина, 1990. С. 499–510.
3. Eardley P. Imaging for erectile dysfunction // Current Opinion in Urology. 2002. Vol. 12. P. 143–147.
4. Васильченко Г. С. (ред.). Справочник. М.: Медицина, 1990. 576 с.
5. Доморацкий В. А. Медицинская сексология и психотерапия сексуальных расстройств. М., 2009. 470 с.
6. Кибрик Н. Д., Ягубов М. И. Сексологические аспекты эректильной дисфункции и методы ее коррекции // Сексология и сексopatология. 2004, № 1, с. 9–12.
7. Ягубов М. И. Клинико-динамические особенности и комплексная патогенетическая терапия сексуальных дисфункций у мужчин с психическими расстройствами не психотического уровня. Автореф. докт. диссертации. М., 2006. 53 с.
8. Кибрик Н. Д., Ягубов М. И. Сексуальная дисфункция, не обусловленная органическими болезнями или нарушениями. В кн.: Психиатрия: Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Ю. А. Александровского, Т. Б. Дмитриевой, В. Н. Краснова, Н. Г. Незнанова, В. Я. Семке, А. С. Тиганова. М., 2012. С. 573–583.
9. Фарафонов С. А., Ягубов М. И. Особенности клиники и терапии психогенных расстройств эрекции у мужчин // Российский психиатрический журнал. 2007, № 5, с. 54–60.
10. Ягубов М. И., Кан И. Ю. Клинико-психопатологические особенности и терапия расстройств полового влечения. Методические рекомендации. 2011. 21 с.
11. Ягубов М. И., Кибрик Н. Д. Новые методы терапии сексуальных дисфункций. Методические рекомендации. 2011. 26 с.
12. Кибрик Н. Д., Ягубов М. И., Кан И. Ю. Эректильные дисфункции в клинике соматоформных расстройств // Лечащий Врач. 2011. № 5. С. 28–33.

Возможности терапии посталкогольных изменений нервной системы

О. А. Шавловская, доктор медицинских наук

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Резюме. Исходя из данных о метаболизме и эффектах этанола, о его влиянии на нервную систему, нейропротективная терапия препаратом цитиколин может стать альтернативой в лечении посталкогольных последствий изменения нервной системы, таких как энцефалопатии с выраженными когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: алкогольная болезнь, алкогольная энцефалопатия, сосудистые заболевания головного мозга, когнитивные функции, нейропротектор, цитиколин.

Abstract. Considering information about ethanol metabolism and effects including its effects on nervous system neuroprotective therapy with citicoline may be alternative in treatment of post-alcohol nervous system alterations such as encephalopathies with expressed cognitive disorders.

Keywords: chronic alcoholism, alcoholic encephalopathy, vascular diseases of cerebrum, cognitive functions, neuroprotective drug, citicoline.

Алкоголизм — заболевание, характеризующееся совокупностью психических и соматических расстройств, возникших в результате систематического злоупотребления алкоголем в дозах, вызывающих алкогольное опьянение. Важнейшими проявлениями алкоголизма являются измененная выносливость к алкоголю, патологическое влечение к опьянению, возникновение после прекращения приема спиртных напитков синдрома отмены. По данным российской ассоциации общественного здоровья уровень потребления алкоголя в России является одним из самых высоких в мире. Соответственно, медико-социальные последствия острой и хронической алкоголизации в нашей стране выходят на одно из первых мест [1].

Алкоголизм, хроническая алкогольная интоксикация и алкогольные висцеропатии при их объединении в одну группу «алкогольная болезнь» заняли, как и во многие предыдущие годы, 6-е место среди классов заболеваний по МКБ-10 «причин смерти населения в Москве» [2]. При хронической алкогольной интоксикации нередко развивается алкогольная болезнь, которая может приобрести вид любой как соматической, так и психической патологии с преимущественным поражением органов-мишеней и развитием угрожающих жизни состояний. У пожилых людей влияние алкоголизма осложняется его взаимодействием с возрастными физиологическими изменениями. Наиболее важными являются нарушения иммунитета со снижением способности противостоять инфекции и опухоли, повышенная заболеваемость артериальной гипертензией, аритмией, инфарктом миокарда, кардиомиопатией, повышенная вероятность инсульта, развития алкогольной деменции, рака пищевода и опухолей иной локализации, а также цирроза и других заболеваний печени [3].

Статистика такова, что на начало 2012 г. в лечебно-профилактических учреждениях состояло на учете с диагнозом «алкоголизм и алкогольные психозы» 1866 тысяч человек (1304 на 100 тысяч человек постоянного населения) [4]. Это на 4,5% меньше, чем годом ранее (заболеваемость на 4,6% меньше), и на 25% меньше, чем было в конце 1990 года (на 22% по показателю в расчете на 100 тысяч чело-

век). Наиболее высокие значения показателя были зарегистрированы в середине 1980-х годов — 2,8 миллиона человек, или 1959 на 100 тысяч населения. Под наблюдение с впервые установленным диагнозом «алкоголизм и алкогольные психозы» в 2011 году было взято 138,1 тысячи человек, или 97 в расчете на 100 тысяч. Это меньше, чем регистрировалось, начиная с середины 1970-х годов. По сравнению с 2010 годом число взятых под наблюдение уменьшилось на 10,3% (по показателю в расчете на 100 тысяч человек на 10,4%), а по сравнению с 1990 годом — на 38,5% (на 36,4%). Кроме того, на профилактический учет в связи с употреблением с вредными последствиями алкоголя за 2011 год было взято 136,2 тысячи человек (в 2010 году — 142 тысячи человек). В отличие от тенденции снижения заболеваемости, связанной со злоупотреблением алкоголем, число лиц, состоящих на учете в лечебно-профилактических учреждениях с диагнозом «наркомания и токсикомания», стало снижаться лишь в последние годы.

Алкоголь и его токсические метаболиты действуют на центральную нервную систему (ЦНС) и весь организм в целом: алкогольная энцефалопатия — одна из групп алкогольных психозов, развивающихся при хроническом алкоголизме. Она характеризуется сочетанием психических расстройств с системными соматическими и неврологическими нарушениями, нередко доминирующими в клинической картине. Непременным фоном для развития всех форм алкогольной энцефалопатии является хронический алкоголизм, с продолжительностью злоупотребления алкоголем от 6–7 до 20 лет и более [5]. Для всех форм алкогольной энцефалопатии характерен продромальный период продолжительностью от нескольких недель или месяцев до года и более. Каждый перенесенный психоз сопровождается стойкими, а зачастую и необратимыми изменениями в ЦНС, проявляющимися в виде хронической энцефалопатии [6].

Алкогольные энцефалопатии — одна из групп металкогольных психозов, развивающихся при хроническом алкоголизме, для которой характерно сочетание психических расстройств с системными соматическими и неврологическими нарушениями, нередко доминирующими в клинической картине. Общепринятой классификации алкогольной энцефалопатии нет: выделяют острые, подострые и хронические алкогольные энцефалопатии. К первым двум относятся заболевания типа Гайе–Вернике; хронические алкогольные энцефалопатии соответствуют корсаковскому психозу [5].

Острые энцефалопатии наблюдаются при массивной алкогольной интоксикации в III, реже во II стадии алкоголизма или при интоксикации суррогатами алкоголя и техническими жидкостями. На фоне проводимой терапии проявления острой алкогольной энцефалопатии редуцируются, в исходе — переходящие неврологические и астенические расстройства различной степени тяжести или хроническая алкогольная энцефалопатия. Энцефалопатия Гайе—Вернике — это геморрагическая энцефалопатия с подострым течением. В патогенезе данного состояния особую роль играет нарушение обмена витамина В₁. Хроническая энцефалопатия, по сути, является следствием длительной, систематической алкогольной интоксикации. В клинической картине наряду с когнитивными нарушениями, достигшими уровня деменции, наблюдаются нарушения чувствительности, ослабление сухожильных рефлексов в нижних конечностях (алкогольная полинейропатия), корсаковский синдром (фиксационная, ретро- и антероградная амнезия, амнестическая дезориентировка и конфабуляции (ложные воспоминания), эйфория) и другие расстройства [1, 6].

В эксперименте на животных моделях (взрослые самцы мышей) оценивали повреждающее воздействие этанола на орбитофронтальную или медиальную префронтальную области коры головного мозга, следствием которой является угнетение когнитивных функций [7]. Изменения, происходящие под воздействием алкоголя, тестировали в течение 72 часов или через 10 дней после проведения повторных циклов формирования хронической неустойчивости к этанолу. В первые 72 часа алкогольной абстиненции у мышей наблюдалась утрата выполнения ранее заученных заданий. Тестирование через 10 дней показало, что выявляемый ранее дефицит уже не выявлялся, т.е. вызванные этанолом изменения в функции орбитофронтальной коры могут восстановиться. Полученные данные могут свидетельствовать, что угасание когнитивных функций нарушается кратковременно в момент абстиненции.

Результаты многочисленных исследований головного мозга у больных алкоголизмом методами рентгеновской компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) подтвердили наличие выраженных структурных изменений. Так, M. DeBellis и соавт. [8] при МРТ головного мозга у подростков, злоупотребляющих алкоголем, обнаружили, что у больных обоего пола объем гиппокампа с обеих сторон оказался меньше, чем у здоровых подростков. На этом основании они предположили, что гиппокамп наиболее чувствителен к токсическому влиянию алкоголя. G. Halliday и A. Harding [9] изучали систематическое влияние алкоголя на вазопрессинпродуцирующие нейроны гипоталамуса на аутопсийном материале в случаях смерти больных алкоголизмом мужчин. Макроскопически они констатировали уменьшение размеров мозга у больных алкоголизмом по сравнению с контрольной группой, а при гистологическом исследовании установили, что хроническое потребление алкоголя вызывает дозозависимую дегенерацию вырабатывающих вазопрессин нейронов: на каждые 100 г ежедневно потребляемого алкоголя теряется около 13,5% нейронов. При этом дегенерация коррелирует в большей степени с токсическим действием алкоголя, нежели с его кумулятивным эффектом. Более общие изменения в виде поражения нейронов и глиоза были выявлены с помощью метода изотопного магнитного резонанса D. Meyerhoff и соавт. (1997) в среднем мозге людей, злоупотребляющих алкоголем.

В ряде работ [10, 11] были выявлены атрофия коры — в 69%, атрофия мозолистого тела — в 61,9%, атрофия мозжечка — в 30,9%, расширение борозд коры, III и боковых желудочков — в 50%, вазогенные изменения — в 26,1% случаев. В большинстве

случаев атрофия мозолистого тела сочеталась с атрофией коры, но редко с вазогенными нарушениями. Чаще патологические изменения локализовались в мозолистом теле. По некоторым данным, атрофия коры была наиболее выражена в лобных долях, и ее степень коррелировала с интенсивностью злоупотребления алкоголем [12]. R. Emsley и соавт. [13] обнаружили выраженную атрофию мозга с преимущественным поражением субкортикальных структур у больных алкоголизмом с корсаковским синдромом. Авторы связывают данный факт с нутриционно-независимой диэнцефальной патологией, но не с нейротоксическим действием алкоголя на кору головного мозга [13].

В эксперименте на животных моделях (мыши) [14] проведена попытка (на основании данных гистохимических показателей) дать обоснование тому факту, что развитие корсаковского синдрома при энцефалопатии Вернике может быть следствием дефицита тиамина и дегенерации таламуса, которые формируются под воздействием этанола. Для исследования выделены следующие группы: контрольная, «дефицит тиамина», «этанол», «дефицит тиамина + этанол». На 5-й день выявлена активация микроглии, провоспалительного гена-индуктора и нейродегенерация таламуса (группа «дефицит тиамина + этанол»). К 10-му дню дегенерация таламуса и глиальная нейроиммунная выявлена в обеих группах («дефицит тиамина», «этанол»), при этом активация микроглии и астроцитов энторинальной коры выявлена в группе «дефицит тиамина + этанол», напротив, в группе «дефицит тиамина» дегенерация энторинальной коры не выявлена. Получены данные о гибели множественных астроцитарных маркеров в таламусе, входящих в состав глиальных клеток. Дефицит тиамина блокирует метаболизм глюкозы в большей степени, чем ацетат. Ацетат является производным метаболизма этанола в печени, который транспортируется уже как монокاربонная кислота, и в нейроны, и в астроциты, которые «используют» далее ацетил-КоА-синтетазу для энергообеспечения клетки. Гипотеза L. Qin и F. T. Crews заключалась в том, что если экспрессия монокарбоновой кислоты и ацетил-КоА-синтетазы в таламусе ниже, чем в энторинальной коре, то фокальная дегенерация таламуса может быть связана с данными процессами. Чтобы проверить эту гипотезу, авторы применили триацетат глицерина для увеличения ацетата в крови и обнаружили, что это препятствует дегенерации таламуса, вызванной дефицитом тиамина. Полученные данные свидетельствуют о том, что дефицит тиамина ингибирует общий метаболизм глюкозы, и таким образом уменьшается клеточный энергообмен, ведущий к фокальной дегенерации таламуса при алкоголизме.

Результаты другого исследования на биологических моделях (крысы) демонстрируют, что несостоятельность трансмиссии глутамата ослабляет нейрообменные процессы в мезокортикальной области (ассимбелс, префронтальная кора), вызванные употреблением алкоголя [15]. На основании результатов исследования Y. Sari предположил, что переносчик глутамата можно рассмотреть с точки зрения потенциальной терапевтической возможности лечения алкоголизма.

В некоторых исследованиях [16, 17] проведена оценка отрицательного влияния алкоголя на когнитивные функции — ослабление мышления, памяти (как кратковременной, так и оперативной), познавательной деятельности и способности к концентрации внимания, что приводит к ухудшению адаптивных возможностей, выраженному профессиональному и социальному снижению. Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что при употреблении алкоголя значительно возрастает риск нарушений мозгового кровообращения [18] и особенно геморрагического мозгового инсульта (данные экспериментального исследования на животных моделях) [19].

Кроме того, у больных алкоголизмом отмечена повышенная встречаемость энцефало- и церебропатий, полиневропатий и полиневритов, энцефаломиелопатий [20].

Алкогольная нейропатия занимает второе место по частоте (после диабетической) среди соматических нейропатий. Полинейропатия развивается у алкоголиков вторично (алиментарная), а также может быть непосредственным следствием токсических эффектов алкоголя. Считается, что алкоголь нарушает защитный барьер периферической нервной системы, с одной стороны, и может быть фактором риска развития хронической гипергликемии, нарушая утилизацию витаминов группы В [21]. Так, K. Schott и соавт. [22], используя метод Н-рефлекса, оценивали степень выраженности алкогольной полинейропатии: сенсорные нарушения выявлены в 12% случаев, симптомы поражения вегетативной нервной системы — в 50%; при электромиографии патологическая задержка рефлекса (поражение двигательного нерва) выявлены в 60% случаев. Своевременная коррекция нарушений обмена витаминов, наряду с другими лечебными мероприятиями, способна предупредить развитие полинейропатии или облегчить ее течение.

В настоящее время доказана универсальность механизмов повреждения клеток при различных видах патологических процессов, в том числе и воздействии этанола. Конечным звеном при воспалении, ишемии является нарушение окислительно-восстановительных процессов, нарушение метаболизма и энергетического обеспечения клеток. Сегодня нейротрофичность, нейропротекция, нейропластичность и нейрогенез рассматриваются как фундаментальные нейробиологические процессы, участвующие в реализации эндогенной защитной активности, а также в попытках противодействовать патофизиологическим повреждающим механизмам и стимулировании эндогенного восстановления. Нейропротекцию определяют как непрерывную адаптацию нейрона к новым функциональным условиям, как ключ к уменьшению повреждений мозговой ткани, вызванных ишемией, она действует на уровне молекулярного каскада, обуславливающего дисфункцию и смерть нейронов [23].

Одним из широко используемых сегодня нейропротекторов является препарат Цераксон (цитиколин — цитидин-5'-дифосфохолин или ЦДФ-холин) — естественный эндогенный нуклеозид, участвующий в трех основных метаболических путях в качестве промежуточного звена. Образование цитиколина в мембранах нейронов и фосфолипидов макросом являются этапом, лимитирующим скорость в синтезе фосфатидилхолина (лецитина). Цитиколин служит донором холина для синтеза ацетилхолина и может ограничивать объем последнего; при окислении образуется бетаин — донор метильных групп [24]. Основная роль фосфолипидов сводится к восстановлению структуры и функций поврежденных клеточных мембран. Предотвращая потерю клетками ферментов и других биологически активных веществ, фосфотидилхолин, составляющий основу в структуре фосфолипида, нормализует белковый и жировой обмен, восстанавливает детоксицирующую функцию печени, ингибирует процессы формирования соединительной ткани, тем самым снижая интенсивность развития фиброза и цирроза печени [1]. Цитиколин стимулирует биосинтез структурных фосфолипидов в нейрональных мембранах, повышает активность метаболизма в головном мозге и влияет на уровни различных нейротрансмиттеров, в частности, в экспериментах было показано, что цитиколин увеличивает уровни норадреналина и дофамина в ЦНС. Благодаря этим фармакологическим механизмам цитиколин оказывает нейропротективное действие при состояниях гипоксии и ишемии и улучшает обучаемость и память на животных моделях старения головного мозга [25].

Клинический опыт применения цитиколина при алкоголизме и наркомании не столь обширен, хотя есть некоторые свидетельства его эффективности при этих состояниях [25]. Так, в рандомизированном, двойном слепом исследовании A. Chinchilla и соавт. (1995) [26] изучали эффекты цитиколина у 20 пациентов с абстинентным алкогольным синдромом. В группе пациентов, получавших цитиколин, в конце исследования (через 2 месяца) отмечалось значимое улучшение внимания и концентрации, а также ориентации во времени и пространстве. Как отметили авторы, данное наблюдение свидетельствует о том, что препарат может быть полезен в лечении хронического алкоголизма.

В ряде работ показана эффективность применения цитиколина у наркозависимых лиц, в том числе употреблявших этанол. Так, P. F. Renshaw и соавт. (1999) [27] провели двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование по оценке влияния цитиколина на улучшение функционального состояния ЦНС. Опыт наблюдения составили 14 пациентов с кокаиновой зависимостью: группа «цитиколин» ($n = 6$; возраст $38,0 \pm 6,1$ года) и группа «плацебо» ($n = 8$; возраст $35,8 \pm 6,5$ лет). Цитиколин назначали в капсулах 500 мг 2 раза/сут коротким курсом (2 недели). Пациенты данной группы также имели длительный анамнез употребления этанола. Оценивался эффект влияния цитиколина на непосредственную тягу к наркотику и субъективное настроение. В ходе исследования по данным результатов опросника «Зависимость от кокаина» было отмечено достоверное ($p = 0,002$) уменьшение тяги к наркотику при сравнении показателей «до и после лечения», а также снижение уровня тревоги ($p = 0,013$), улучшение настроения (желание испытывать приятные чувства) по визуально-аналоговой шкале ($p = 0,07$). Субъективные показатели после лечения в тесте «Необходимость (убежденность) в кокаине» в группе «плацебо» были достоверно выше ($p = 0,057$), чем в группе «цитиколин». Также отмечены достоверные ($p = 0,046$) изменения до/после лечения в группе «цитиколин» в тестах «Желание использовать кокаин прямо сейчас» и «Отсутствие контроля над применением кокаина». За весь период наблюдения побочные эффекты не отмечены. Результаты пилотного исследования позволяют предполагать, что цитиколин может быть дополнением к основному методу лечения.

В другом исследовании E. S. Brown и соавт. (2007) [28] провели 12-недельное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое наблюдение по назначению цитиколина как дополнительного средства терапии у больных манией (гипоманией) и зависимости кокаина. Цель исследования заключалась в оценке изменения в декларативной памяти, настроении и тяги (зависимости) к кокаину. В исследование были включены 44 пациента, которым назначали цитиколин ($n = 23$; возраст $42,1 \pm 6,6$ года) или плацебо ($n = 21$; возраст $40,7 \pm 8,0$ лет) по схеме: начиная с 1 таблетки (500 мг/сут) с последующим увеличением до 2 таблетки (1000 мг/сут) в течение 2 недель, далее по 3 таблетки (1500 мг/сут) в течение 4 недель и по 4 таблетки (2000 мг/сут) в течение 6 недель. Настроение, тягу к кокаину, побочные эффекты оценивали каждые две недели, познавательные процессы — каждые 4 недели, в течение 12 недель. О побочных эффектах пациентами не сообщалось. По результатам оценки теста на запоминание «Rey Auditory Verbal Learning Test» авторы пришли к заключению, что цитиколин можно рассматривать как новый подход к лечению наркозависимости.

S. J. Yoon и соавт. (2010) [29] провели исследование методом лонгитудинальной протонной магнитно-резонансной спектроскопии с целью оценки изменения уровня нейрометаболитов после 4-недельной терапии цитиколином у пациентов

с метамфитаминовой (МА) зависимостью. В исследовании принял участие 31 больной с МА-зависимостью, получавший цитиколин ($n = 16$; $38,6 \pm 3,9$ года) или плацебо ($n = 15$; $38,3 \pm 3,5$ года) в течение 4 недель. На основании уровней N-ацетиласпартата и холина в префронтальной зоне получено, что изменения данных маркеров выше в группе цитиколина, нежели плацебо. Побочные действия отмечены не были. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что терапия цитиколином может иметь непосредственное нейроактивное влияние на снижение дозировки употребляемого наркотика при МА-зависимости.

В последнее время проведено двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование по оценке эффектов влияния цитиколина на волонтерах с кокаиновой зависимостью [30]. Всего в исследовании приняли участие 43 человека (контрольная группа) и 29 участников с наркозависимостью (марихуана, алкоголь), из них методом рандомизации выделили группу «цитиколин» ($n = 15$; $38,4 \pm 4,5$ года) и плацебо ($n = 14$; $39,0 \pm 5,3$ года). Цитиколин назначали по 500 мг/сут. Курс лечения составил 8 недель с последующим 4-недельным продолжением лечения в группе кокаинозависимых лиц. За период исследования отмечены побочные эффекты (головная боль, ощущение холода/потение, мышечные спазмы, тошнота/расстройство желудка/диарея, дрожь/встряска), которые наблюдали в обеих группах, в т. ч. контрольной. По результатам самоотчетов пациентов за весь период наблюдения отмечено улучшение концентрации внимания, аппетита, качества сна, преимущественно в группе «цитиколин», а также снижение уровня раздражительности и физического дискомфорта до/после терапии. Однако не было никаких существенных изменений в эмоциональной сфере (настроение, беспокойство, напряженность) как во время периода лечения, так при последующем лечении, и также не получено существенных различий между группами «цитиколин» и «плацебо». В каждой из групп (цитиколин, плацебо) наряду с употреблением марихуаны у пациентов был алкогольный анамнез и табакокурение. Данные исследования позволили авторам предположить, что цитиколин может быть использован как вспомогательное средство (уменьшение дозы употребления) в терапии алкогольной и марихуанозависимости. Результаты данного исследования должны интерпретироваться с осторожностью, потому что оно не было разработано, чтобы оценивать количество потребления алкоголя или марихуаны среди зависимых от кокаина лиц.

В обзорных статьях [31, 32] акцент сделан на улучшение когнитивных функций под влиянием цитиколина (оптимальная доза — 1 г/сут) в терапии сосудистой деменции и деменции при нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), при которых назначение цитиколина замедляет развитие когнитивного дефицита. Отдельно выделяется, что при назначении цитиколина 600 мг/сут в течение 20 дней в качестве монотерапии у больных с болезнью Паркинсона наблюдается также и улучшение в двигательной функции (уменьшение брадикинезии, ригидности, тремора). Применение цитиколина в комплексной терапии болезни Паркинсона позволяет вдвое снизить необходимую дозу L-DOPA и, соответственно, минимизировать побочные эффекты заместительной L-DOPA-терапии, а на ранних стадиях заболевания — существенно отсрочить назначение L-DOPA [31]. Подчеркивается также, что по результатам многочисленных исследований применения цитиколина 750–3000 мг/сут в первые сутки после черепно-мозговой травмы с последующим курсовым лечением в течение 14–20 дней существенно сокращает длительность коматозного периода.

Можно провести четкую параллель между исследованиями на пациентах, страдающими наркозависимостью, которые получали цитиколин, и проведенными исследованиями по оценке эффективности цитиколина в отношении больных с нарушением когнитивных функций. В данных работах подчеркивается, что на фоне терапии цитиколином улучшаются не только когнитивные функции, но и появляется возможность снизить дозировку препаратов заместительной терапии. Аналогично тем сообщениям, в которых упоминается о снижении дозировки алкоголя/марихуаны.

В некоторых исследованиях, посвященных диагностике и принципам терапии когнитивных расстройств при сосудистых заболеваниях головного мозга, дано обоснование назначения цитиколина при умеренных когнитивных расстройствах (УКР) и деменции [33]. Авторами делается вывод, что положительные эффекты цитиколина воздействуют на все этапы «ишемического каскада», а сочетание нейропротективного и нейрометаболического действия препарата обуславливает его способность снижать отложение бета-амилоида в головном мозге. Цитиколин рассматривается как перспективный препарат в лечении сосудистых форм умеренных когнитивных расстройств, которые также формируются у больных, длительно принимающих этанол.

В 2011 г. проведено исследование по оценке эффективности и безопасности Цераксона у 60 больных в возрасте 50–70 лет, имевших диагноз «острое нарушение мозгового кровообращения с УКР» [34]. В ходе исследования пациенты были разделены на 2 группы: основная ($n = 30$), получавшие Цераксон, наряду с базовой терапией, и контрольная ($n = 30$), получавшие только базовую терапию. Цераксон назначали ежедневно в дозе 3 мл 2 раза/сут на протяжении 6 месяцев. Проводили анализ динамики показателей: неврологического статуса и батарею тестов для оценки лобной дисфункции, тест рисования часов, вербальных ассоциаций, запоминание и воспроизведение 12 слов, исследование зрительной памяти), эмоционального статуса, оценки качества жизни, субъективной оценки эффективности лечения. К 3-му месяцу наблюдения у пациентов, принимавших Цераксон, отмечено нарастание силы в конечностях, через 6 месяцев получено достоверное улучшение показателей по шкалам, оценивающим неврологический дефицит (регресс когнитивных нарушений, эмоционально-аффективных и поведенческих расстройств) [34].

Проведено исследование по оценке эффективности Цераксона в восстановительном периоде ишемического инсульта у больных с когнитивными нарушениями (КН) [35]. Обследованы 33 больных в возрасте 46–82 лет, перенесших ишемический инсульт. По данным нейропсихологического обследования у всех больных обнаружены легкие или умеренные КН в виде расстройства памяти, внимания и мышления. По степени тяжести КН больные были разделены на две группы: 1-я ($n = 22$) с умеренными КН, Цераксон назначали по 1000 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней; 2-я ($n = 11$) с более легкими КН, Цераксон вводили по 500 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней. Под влиянием лечения Цераксоном в дозе 500 или 1000 мг/сут в течение 10 дней отмечены положительные изменения нейродинамических характеристик когнитивных функций (улучшение памяти, мышления). Улучшение когнитивных функций было более значительным в группе Цераксон в дозе 1000 мг/сут. Побочные явления при назначении Цераксона не зафиксированы. Таким образом, исследование показало эффективность и безопасность применения Цераксона в восстановительном периоде у больных с постинсультными КН [35].

В обзорных статьях приведены данные оптимального режима дозирования по результатам клинических испытаний препарата [36]: цитиколин, вводимый в дозе 1000 мг/сут на протяжении 8 недель, ускоряет регресс гемиплегии; внутривенное введение препарата в дозе 750 мг/сут в течение 10 дней, начиная с первых 48 часов после появления симптомов инсульта, способствовало восстановлению двигательных и когнитивных функций; при внутривенном введении 1000 мг в течение 14 дней отмечено более быстрое восстановление сознания, значительное улучшение общего состояния и функционального статуса. Отмечается, что относительно высокий функциональный статус достигается у 61,3%, принимавших цитиколин в дозе 500 мг/сут, 39,4%, принимавших цитиколин в дозе 1000 мг/сут, и 52,3%, принимавших цитиколин в дозе 2000 мг/сут. Степень улучшения в группах, принимавших цитиколин в дозе 500 и 2000 мг, была примерно одинакова.

Приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности цитиколина при назначении его в дозе 1000–2000 мг/сут, что важно учитывать при лечении больных с алкоголизмом/наркозависимостью.

Заключение

Исходя из данных о метаболизме и эффектах этанола, о его влиянии на нервную систему, нейропротективная терапия препаратом Цераксон может стать альтернативой в лечении посталкогольных последствий изменения нервной системы, таких как энцефалопатии с выраженными когнитивными нарушениями. ■

Литература

1. Верткин А.Л., Скотников А.С. Значение комплекса растительных фосфолипидов и глицерата в терапии неотложных состояний, ассоциированных с приемом этанола // Методические рекомендации для врачей. М., 2008. 37 с.
2. Заирташниц О.В., Ковальский Г.Б., Рыбакова М.Г., Поляноко Н.И., Юрин А.Г. Медико-демографические показатели: Россия, Москва, Санкт-Петербург — XX и начало XXI века. Справочное пособие. Таблицы и графики. М.: МГМСУ, 2006. 112 с.
3. Smith J.W. Medical manifestation of alcoholism in the elderly // *Int J Addict*. 1995; 30: 13–14: 1749–1798.
4. Щербакова Е. Заболеваемость населения России в 2011–2012 годах. Число состоящих на учете с диагнозом «алкоголизм и алкогольные психозы, наркомания и токсикомания», в 2011 году продолжало сокращаться // <http://demoscope.ru/weekly/2013/0547/barom04.php>.
5. Никифоров И.А. Соматоневрологические расстройства при злоупотреблении психоактивными веществами // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006, т. 106, № 8, с. 65–73.
6. Уткин С.И. Алкогольные психозы // *Лечащий Врач*. 2003, № 4, с. 23–28.
7. Badanich K.A., Becker H.C., Woodward J.J. Effects of chronic intermittent ethanol exposure on orbitofrontal and medial prefrontal cortex-dependent behaviors in mice // *Behav Neurosci*. 2011; 125 (6): 879–891. doi: 10.1037/a0025922.
8. DeBellis Michael D., Clarc D.B., Beers S.R. et al. Hippocampal volume in adolescent — onset alcohol use disorders // *Am J Psychiat*. 2000; 157: 5: 737–744.
9. Halliday G., Harding A. What drives an alcoholic's thirst? // *Search*. 1996; 27: 8: 254–256.
10. Pfefferbaum A., Rosenbloom M., Deshmukh A., Sullivan E.V. Sex differences on the effects of alcohol on brain structure // *Am J Psychiat*. 2001; 158: 2: 188–197.
11. Rosse R.B., Riggs R.L., Dietrich A.M. et al. Frontal cortical atrophy and negative symptoms in patients with chronic alcohol dependence // *J Neuropsychiat And Clin Neurosci*. 1997; 9: 2: 280–282.
12. Pfefferbaum A., Sullivan E.V., Mathalon D.H., Lim K.O. Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics // *Alcoholism*. 1997; 21: 3: 521–529.
13. Emsley R., Smith R., Robert M. et al. Magnetic resonance imaging in alcoholics Kosakoff's syndrome: Evidence for an association with alcoholic dementia // *Alcohol and Alcohol*. 1997; 32: 5: 479–486.
14. Qin L., Crews F.T. Focal thalamic degeneration from ethanol and thiamine deficiency is associated with neuroimmune gene induction, microglial activation, and lack of monocarboxylic acid transporters // *Alcohol Clin Exp Res*. 2013 Oct 11. doi: 10.1111/acer.12272.
15. Sari Y. Potential therapeutic role of glutamate transporter 1 for the treatment of alcohol dependence // *OA Alcohol*. 2013; 1 (1): 6.
16. Acheson S.K., Swartzwelder H.S. Acute effects of ethanol on human learning and memory: Age-related // *Alcoholism*. 1997; 21: 3: Suppl: 80 A.
17. Fogarty J.N., Vogel-Sprott M. Cognitive processes and motor skills differ in sensitivity to alcohol impairment // *J Stud Alcohol*. 2002; 63: 4: 404–411.
18. Amponsah A., Knapp G., Berestoford T.P. Case comparison of cerebrovascular accident prevalence in alcoholics and nonalcoholics with hypertension // *Alcoholism*. 1997; 21: 3: Suppl: 134A.
19. Zhao H., Mayhan W.G., Arrick D.M. et al. Alcohol-induced exacerbation of ischemic brain injury: role of NAD (P)H oxidase // *Alcohol Clin Exp Res*. 2010. Vol. 34. № 11. P. 1948–55. doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01284.x.
20. Баранов В.Н., Герасимова М.М., Черкесова И.В. и др. Особенности неврологических проявлений хронического алкоголизма // *Нижегор. мед. журн*. 2002; 3: 48–51.
21. Шавловская О.А. Полинейропатия: современные аспекты метаболической терапии // *Медицинский совет*. 2013, № 12, с. 38–42.
22. Schott K., Schaffer G., Gunther A. et al. T-wave response: A sensitive test for latent alcoholic polyneuropathy // *Addict Biol*. 2002. Vol. 7. № 3. P. 315–319.
23. Шавловская О.А. Особенности терапии перенесенного инсульта у больных сахарным диабетом // *Фарматека*. 2013, № 16 (269), с. 78–83.
24. Шавловская О.А. Нейропротективная терапия неврологического дефицита при цереброваскулярной патологии // *Практикующий врач сегодня*. 2012, № 3, с. 39–44.
25. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // *Rev Neurol*. 2011. Vol. 52 (Suppl. 2): S1–S62.
26. Chinchilla A., Lopez-Ibor J.J., Vega M., Camarero M. CDP-cholina en la evolucion de las funciones mentales en el síndrome de abstinencia alcohólica // *Psiquiatria Biologica*. 1995; 2: 171–175.
27. Renshaw P.F., Daniels S., Lundahl L.H. et al. Short-term treatment with citicoline (CDP-choline) attenuates some measures of craving in cocaine-dependent subjects: a preliminary report // *Psychopharmacology*. 1999. Vol. 142. P. 132–138.
28. Brown E.S., Gorman A.R., Hyman L.S. A randomized, placebo-controlled trial of citicoline add-on therapy in outpatients with bipolar disorder and cocaine dependence // *J Clin Psychopharmacol*. 2007. Vol. 27. P. 498–502.
29. Yoon S.J., Lyoo I.K., Kim H.J. Neurochemical alterations in methamphetamine-dependent patients treated with cytidine-50-diphosphate choline: a longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study // *Neuropsychopharmacology*. 2010. Vol. 35. P. 1165–1173.
30. Licata S.C., Penetar D.M., Ravichandran C. et al. Effects of daily treatment with citicoline: A double-blind, placebo-controlled study in cocaine-dependent volunteers // *J Addict Med*. 2011 March; 5 (1): 57–64.
31. Бойко А.Н., Кабанов А.А. Цитиколин: новые возможности нейропротекции и фармакотерапии при заболеваниях нервной системы // *Фарматека*. 2007; 15: 42–48.
32. Румянцев С.А., Силина Е.В., Свищева С.П., Шучалин О.Г., Корюкова И.В., Елисеев Е.В. Комплексная нейропротекция у больных с сосудистой патологией мозга // *РМЖ*. 2008; 16 (17): 1124–1129.
33. Сорокина И.Б., Гудкова А.А., Гехт А.Б. Умеренные когнитивные расстройства при сосудистых заболеваниях головного мозга: диагностика и принципы терапии // *Трудный пациент*. 2010; 8 (3): 9–13.
34. Путилина М.В., Нахлас М.С. Место нейропротективной терапии в раннем реабилитационном периоде ишемического инсульта // *Лечение заболеваний нервной системы*. 2011; 3 (8): 26–31.
35. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С., Кашина Е.М. Постинсультные когнитивные нарушения и их терапия цераксоном // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011; 3: 56–60.
36. Шетова И.М., Шамалов Н.А., Боцина А.Ю. Использование цитиколина в остром периоде церебрального инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009; 12, Вып. 2. С. 51–54.



Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Инновационный нейропротектор с высокой степенью эффективности

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- Улучшает когнитивную функцию³



Сокращенная информация по назначению: Цераксон (Ceraхon). Регистрационный номер ЛСР-000089. МНН: цитиколлин. Ампулы 4 мл по 500 мг или по 1000 мг, раствор для приема внутрь 30 мл (100 мг/мл). **Показания к применению:** острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии), восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, черепно-мозговая травма (ЧМТ), острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. **Противопоказания:** не следует назначать больным с выраженной ваготонией (преобладание тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы) и при гиперчувствительности к любому из компонентов препарата. В связи с отсутствием достаточных клинических данных не рекомендуется применять у детей до 18 лет. **Способ применения и дозы:** препарат назначают внутривенно и внутримышечно. Внутривенно препарат назначают в форме медленной внутривенной инъекции. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) — 1000 мг каждые 12 ч с первых суток постановки диагноза, длительность курса не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического, геморрагического инсультов и ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга — по 500–2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения — в зависимости от тяжести симптомов заболевания. **Побочное действие:** редко аллергические реакции, кратковременное изменение артериального давления. Полная информация по препарату и противопоказаниям содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Stroke 1999; 30: 1464–1471.

2. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Stroke 1988; 19: 211–216.

3. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al. Arch Neurol 1996; 53: 441–448.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.
Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора, ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм
000 «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1
Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25. www.ceraxon.ru; www.takeda.com.ru
Дата выпуска рекламы: апрель 2014



Клиническая диагностика, неотложное и плановое лечение миогенных и артрогенных болевых синдромов в практике врача-стоматолога

И. Н. Брега, кандидат медицинских наук

А. В. Адоньева¹, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

Резюме. С целью оптимизации клинической диагностики миогенных и артрогенных болевых синдромов лица было проведено обследование и лечение 300 пациентов. Предложены последовательность диагностических мероприятий, принципы оказания неотложной помощи, проведение планового лечения и реабилитации.

Ключевые слова: миофасциальный болевой синдром лица, гипертонус жевательной мускулатуры, триггерные точки, височно-нижнечелюстной сустав, дисфункция, окклюзия, аномалия прикуса, внутренние нарушения височно-нижнечелюстного сустава, остеоартроз, синовит.

Abstract. To optimize clinical diagnosis of myogenic and arthrogenic pain syndromes conducted the examination and treatment of 300 patients. Obtained results allowed to offer a sequence of diagnostic measures, principles of emergency, routine treatment and rehabilitation.

Keywords: myofascial face pain syndrome, hypertonicity chewing muscles, myofascial trigger points, temporomandibular joint, disfunction, occlusion, anomaly of the bite, internal disorders of the temporomandibular joint, osteoarthritis, synovitis.

Боль в зубах и челюстно-лицевой области остается наиболее частой причиной обращения пациентов к стоматологу. Намети́лась тенденция повышения качества оказания стоматологической помощи, связанная с применением современных методов профилактики, диагностики, технологий и материалов при лечении патологии твердых тканей зуба, пульпы, периодонта и пародонта, восстановления дефектов зубных рядов. Эти достижения позволяют быстро и эффективно устранить боль, связанную с патологией зубов и околозубных тканей. Но к стоматологу обращаются также пациенты и с болевыми феноменами в челюстно-лицевой области, которые не связаны с поражением тканей зуба и пародонта, а обусловлены поражением системы тройничного нерва различного генеза, заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), патологией жевательной мускулатуры, другими неврологическими синдромами в области лица. Сенсорные нарушения системы тройничного нерва, развивающиеся вследствие пораже-

ния центральных или периферических структур, имеют достаточно определенные дифференциально-диагностические критерии, в то время как болевые синдромы, связанные с патологией ВНЧС и жевательной мускулатуры, имеют много общих клинических признаков, нередко носят сочетанный и взаимно отягощающий характер.

Трудности диагностики и лечения прозопалгий в общем и миофасциального болевого синдрома лица (МФБСЛ) в частности, отсутствие общепринятой терминологии среди специалистов стоматологов и неврологов [1, 2], малое число исследований в нашей стране по данной проблеме требуют разработать последовательность клинического обследования при первичном обращении к врачу-стоматологу, оказания неотложной помощи, планирования комплексной диагностики и лечения [3].

Материал и методы исследования

За период с 2007 г. по 2014 г. на клинических базах кафедры факультетской хирургической стоматологии и стоматологической имплантации Новосибирского государственного медицинского университета было проведено обследование

и лечение 300 пациентов с болевыми синдромами в области лица, обусловленными патологией жевательной мускулатуры и височно-нижнечелюстного сустава. Миофасциальный болевой синдром лица был клинически выявлен у 131 пациента, которые составили I группу, у 169 пациентов, вошедших во II группу, были диагностированы поражения височно-нижнечелюстного сустава, сопровождающиеся болевым синдромом (вправляемое и невправляемое смещение суставного диска, остеоартроз, реактивный артрит и синовит). В первой группе женщины составили 119 (90,9%), мужчины 12 (9,1%), во второй группе женщины — 133 (78,7%) мужчины — 36 (21,3%), что коррелирует с литературными данными [4].

На рис. 1 представлено распределение I и II групп по возрасту.

В комплекс клинической диагностики были включены: оценка интенсивности и характера болевого синдрома, локализация и иррадиация боли, ее связь с движениями нижней челюсти. Также был проведен анализ суставных шумов, объема движений в височно-нижнечелюстном суставе, пальпаторная оценка состояния жевательной мускулатуры и мышц шеи, окклюзионных взаимоотношений.

¹ Контактная информация:
ado-angel@yandex.ru

Клинические признаки МФБСЛ включали критерии, предложенные Дж. Г. Тревелл, Д. Г. Симонс [5]:

I. «Большие» критерии миофасциального синдрома (необходимо наличие всех 5):

- 1) жалобы на локальную или региональную боль;
- 2) ограничение объема движений;
- 3) пальпируемый в пораженной мышце тугой тяж;
- 4) участок повышенной чувствительности в пределах «тугого» тяжа (триггерная точка);
- 5) характерная для данной пораженной мышцы зона отраженной боли.

II. «Малые» критерии (необходимо наличие 1 из 3):

- 1) воспроизводимость боли при стимуляции триггерных точек;
- 2) сокращение при пальпации триггерной точки пораженной мышцы;
- 3) уменьшение боли при растяжении пораженной мышцы.

Диагностика патологии ВНЧС проводилась с учетом клинических симптомов и данных лучевой диагностики в соответствии с рекомендациями, изложенными в издании «Планы ведения больных. Стоматология» [6].

С целью лучевой визуализации челюстно-лицевой области были применены конусно-лучевая компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Данные методы диагностики доступны в амбулаторной стоматологической практике. Все пациенты с клиническими проявлениями миофасциального болевого синдрома лица были обследованы у невролога. При наличии соответствующих показаний в план обследования были включены консультации челюстно-лицевого хирурга, оториноларинголога, гастроэнтеролога, эндокринолога.

Полученный материал был статистически обработан для определения относительных величин распределения пациентов с МФБСЛ и патологией ВНЧС по длительности течения заболевания, причинным факторам развития болевого синдрома, сопутствующей патологии, состоянию окклюзии, локализации триггерных точек в пораженных мышцах, характеру изменений в мягкотканых элементах височно-нижнечелюстных суставов.

Результаты и их обсуждение

Длительность заболевания до момента обращения варьировала в первой группе от одного месяца до 8 лет, в среднем 1,2 года, во второй группе от нескольких дней до года, в среднем 3 месяца.

У всех пациентов первой группы была выявлена соматическая патоло-

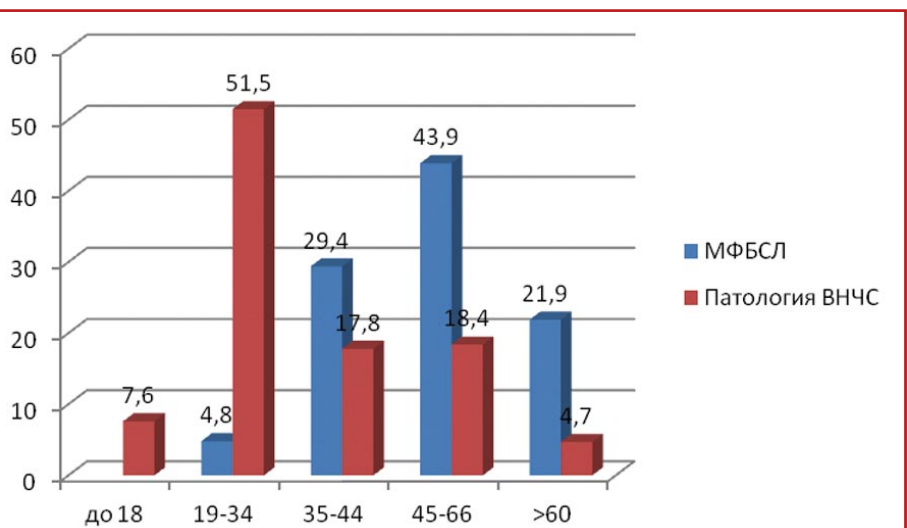


Рис. 1. Распределение пациентов I и II групп по возрасту (в годах)

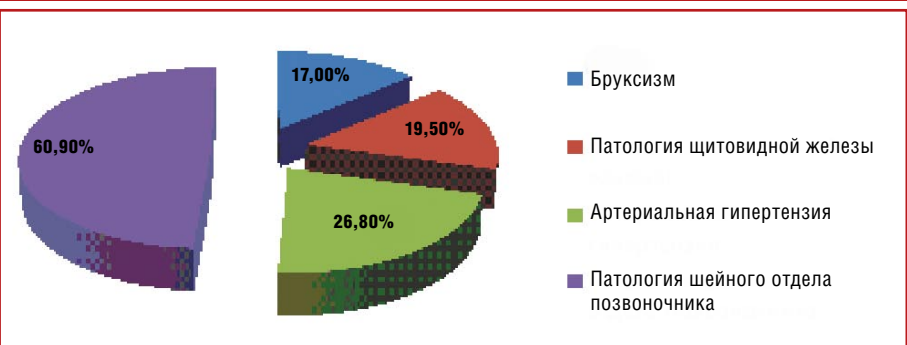


Рис. 2. Структура соматической патологии при МФБСЛ



Рис. 3. Факторы патогенеза миофасциального болевого синдрома лица

гия, во второй группе наличие сопутствующих заболеваний имели 64,6% пациентов. Структура соматической патологии при МФБСЛ представлена на рис. 2.

Окклюзионные нарушения отсутствовали только у 2,9% пациентов первой группы, во второй группе нарушение смыкания зубов выявлено у 72,6%. Как в первой, так и во второй группе прева-

Таблица 1

Локализация триггерных точек в жевательной мускулатуре			
Локализация триггерной точки	Иррадиация боли	Нарушение движений нижней челюсти	Количество пациентов
Musculus masseter: Поверхностная часть	Нижняя и верхняя челюсти, нижние моляры, слизистая оболочка в проекции моляров нижней челюсти	Ограничение открывания рта, отклонение нижней челюсти в сторону поражения	80%
Передний край	Верхние моляры, верхняя челюсть, слизистая оболочка в проекции моляров верхней челюсти		
Место прикрепления к нижней челюсти	Височная область, надбровье, нижняя челюсть		
Уровень угла нижней челюсти	Височно-нижнечелюстной сустав		
Глубокая часть	Щечная область, височно-нижнечелюстной сустав, ухо	Менее выраженное ограничение движений нижней челюсти	
Musculus temporalis	Соответствующая половина головы, область лба, верхние зубы, глазница	Ограничение открывания рта, движение нижней челюсти вперед и назад	7%
Musculus pterygoideus lateralis	Боли в верхней челюсти, в области ВНЧС, верхнечелюстной пазухе	Ограничение открывания рта, уменьшение объема движений в противоположную сторону	90%
Musculus pterygoideus medialis	Язык, твердое небо, ухо, ВНЧС, иногда отмечалось появление заложенности и шума в ухе	Ограничение открывания рта, уменьшение объема движений в пораженную сторону	12%
Musculus mylohyoideus	Язык, глотка, шея	Ограничение движений в пораженную сторону, назад	2%
Musculus geniohyoideus			
Musculus digastricus			
Musculus sternocleidomastoideus	Область глаза, внутреннего уха, глубокие области глотки, лобной, теменной области преимущественно на той самой стороне, где расположена мышца	Ограничение движений вперед, вниз и в противоположную сторону	17%

Таблица 2

Характеристика болевого синдрома миогенного и артрогенного генеза		
Параметр	МФБСЛ	ВНЧС
Характер боли	Постоянная, монотонная боль ноющего, сжимающего, тянущего, ломящего, распирающего характера в лице с одной стороны	Периодическая боль, связанная с движением в суставе
Иррадиация боли	Иррадирует в различные отделы головы, лица, орбиту, полость рта, зубы, в шею, ухо	Иррадирует в периартикулярные ткани
Продолжительность боли	В начале заболевания боль носит непостоянный характер, интенсивность ее меняется в течение дня. В последующем боли становятся ежедневными, постоянными, изнуряющими	Интермиттирующий характер, зависящий от течения патологии ВНЧС
Время возникновения боли	Усиление боли вечером и ночью	В утренние часы после пробуждения
Связь с движениями нижней челюсти	Интенсивность боли увеличивается при жевании и уменьшается при размыкании челюстей	При отведении и боковых движениях нижней челюсти

лировали дистальный прикус и снижение высоты прикуса за счет вторичной адентии, что подтверждается данными рандомизированных исследований [7].

Известно, что в патогенезе МФБСЛ участвуют следующие факторы: предрасполагающие — гиперфункция жевательных мышц, окклюзионная дисгармония, патология ВНЧС, ортопедические нарушения, психологические особенности личности; провоцирующие — стоматологические вмешательства, острый

и хронический стресс, травмы челюстно-лицевой области; поддерживающие — вторичные изменения в ВНЧС, жевательных и мимических мышцах, психовегетативный синдром [2]. Указанные факторы формируют порочный круг, в котором каждый усиливает действие другого (рис. 3).

При анализе клинических данных было выявлено, что среди пусковых факторов преобладали стоматологические манипуляции (53,6%), связанные с зубным протезированием, удалением

и лечением зубов, в 24,3% инициирующим моментом выступил эмоциональный стресс и начало болевого синдрома имело отсроченный на 2–3 месяца характер. Имеющаяся патология височно-нижнечелюстного сустава как провоцирующий, предрасполагающий и поддерживающий фактор имела место у 9,7% пациентов в виде остеоартроза и неуправляемого смещения суставного диска. Длительно протекающий дистрофически-дегенеративный процесс в хрящевых и костных структурах ВНЧС, отягощенный атрогенным болевым синдромом и периодическим синовитом, приводит к рефлекторному сокращению жевательной мускулатуры, вызывая тем самым образование порочного круга: боль—спазм—боль. Нарушение внутрисуставных взаимоотношений вследствие неуправляемого смещения суставного диска приводит к изменениям в самом диске и в биламинарной зоне, отягощается явлениями синовита и сопровождается артралгией, что может способствовать формированию миогенной боли.

У 7,3% пациентов формирование МФБСЛ произошло вследствие длительного течения невралгии тройничного нерва. Механизмы патогенеза вторичного МФБСЛ сформулированы в исследовании М. А. Бегляровой: спазм жевательных мышц в ответ на болевой



пароксизм, гипофункция жевательной мускулатуры вследствие длительного одностороннего жевания и патологии двигательного стереотипа, нарушение окклюзии, нейротрофические и эмоциональные нарушения, отягощающий характер носят окклюзионные нарушения, возрастной фактор [8]. Данные по структуре пусковых факторов представлены на рис. 4.

Структура патологии височно-нижнечелюстного сустава, сопровождающаяся болевым синдромом, была представлена в подавляющем большинстве неправильным смещением суставного диска (72,5%), остеоартроз выявлен в 18,4%, артриты, в том числе и вследствие поражения ВНЧС при ревматоидном полиартрите, болезни Бехтерева, псориатическом артрите, составили 5,7% (рис. 4).

При анализе поражения мышц при МФБСЛ были выявлены триггерные точки, характерная иррадиация боли и нарушение движений нижней челюсти (табл. 1).

По мнению большинства исследователей пальпация мышц в миофасциальных триггерных точках позволяет выявить иррадиацию боли, характеризующуюся как болевой паттерн. Клинические данные, представленные в табл. 1, согласуются с данными литературы [9–12].

Особенности иррадиации боли при МФБСЛ затрудняют диагностику, приводят к необоснованным стоматологическим манипуляциям, включая удаление зубов и эндодонтические вмешательства, лечению у оториноларинголога по поводу болей в ухе, приему карбомазепина, назначенного неврологом. Неэффективность проводимой терапии диктует необходимость более четкого анализа болевого синдрома, факторов, приведших к его возникновению, дифференциальной диагностике с другими патологическими состояниями, проявляющимися болью в челюстно-

лицевой области. Большинство терапевтов и ортопедов-стоматологов, столкнувшись с болевым синдромом в околоушно-жевательной области, в том числе и после проведенного зубного протезирования или лечения зубов, направляют пациента к хирургу-стоматологу с диагнозом «дисфункция височно-нижнечелюстного сустава», хотя предшествующие стоматологические манипуляции служат пусковым фактором инициации МФБСЛ. Учитывая эти обстоятельства, именно анализ жалоб, анамнестических данных

и клинического обследования позволяют при первичном обращении предположить МФБСЛ. В табл. 2 приведены критерии оценки болевого синдрома при МФБСЛ и патологии ВНЧС.

Стадийность течения МФБСЛ обусловлена прогрессирующим течением. Исследованиями Л. Р. Мингазовой установлено, что в I стадии характерен умеренный болевой синдром (5–6 баллов по визуальной аналоговой шкале), поражение жевательных мышц на стороне боли; на II стадии отмечается увеличение интенсивности болевого синдрома, двустороннее вовлечение жевательных и мимических мышц, значительное ограничение объема активных движений нижней челюсти, психовегетативный синдром, тревожно-депрессивные расстройства [13].

Основные звенья патогенеза формирования миогенного и артрогенного болевого синдрома представлены на рис. 5, что согласуется с данными литературы [14].

Учитывая, что одним из ведущих факторов в патогенезе МФБСЛ и вторичного нарушения функции ВНЧС являются

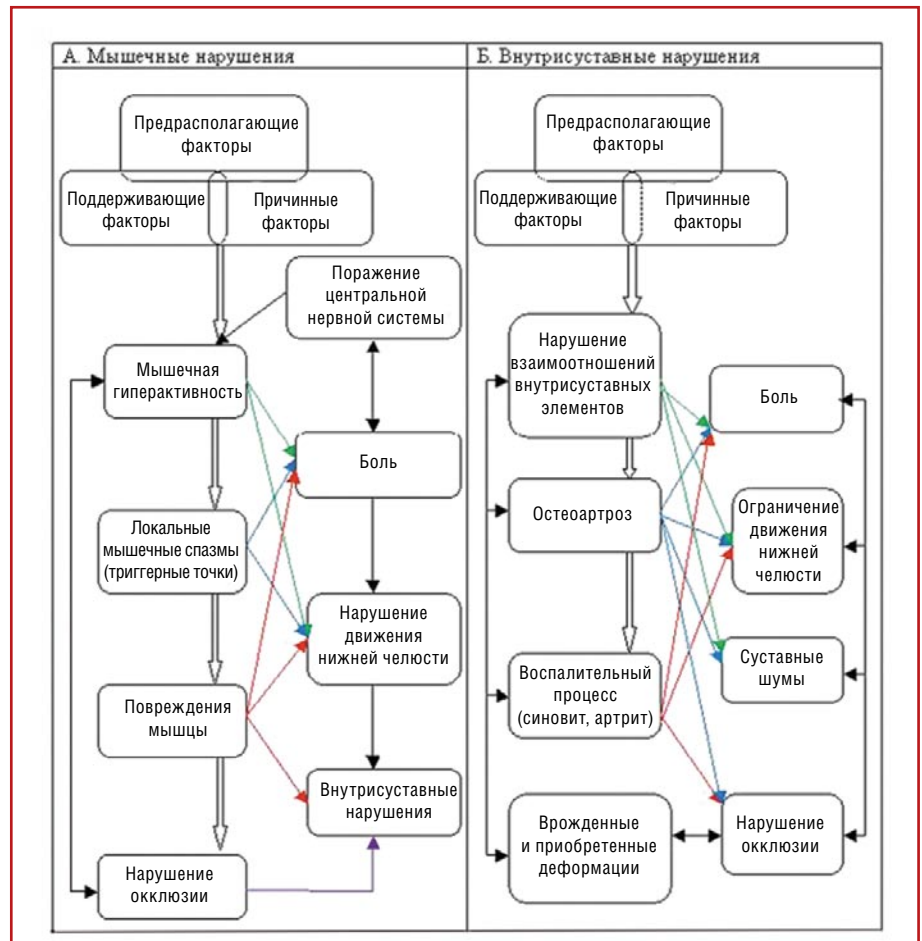


Рис. 5. Патогенез формирования миогенного и артрогенного болевого синдрома

окклюзионные нарушения, их нормализация необходима на всех этапах лечения, включая использование релаксирующих шин после предварительной функциональной диагностики [15]. Также перспективно в клинической практике применение современных диагностических и лечебных технологий, таких как аппаратный комплекс «Миотроникс» (электромиография, сонография, кинезиография, транскожная электрическая нервная стимуляция (ТЭНС-терапия)). Расслабление жевательной мускулатуры, определение физиологического положения нижней челюсти, регистрация нейромышечной окклюзии позволяют изготовить ортотик. Ношение пациентом ортотика показано для установки нижней челюсти в оптимальное нейромышечное положение и устранения болевого синдрома. Если прикус не нуждается в значительных изменениях, достаточно провести избирательную шлифовку зубов, при этом изготовление и ношение ортотика не нужно. Если пациент нуждается в протезировании, то его проводят только после установки нижней челюсти в оптимальное нейромышечное положение.

Сегодня существует мнение, что лечение патологии ВНЧС следует проводить по строго определенным показаниям, к которым относится боль в области ВНЧС, выраженное ограничение движений нижней челюсти, сопровождающееся также стойким болевым синдромом, и признаки дегенеративного поражения ВНЧС. Однако в большинстве случаев наши представления о причине боли являются все же эмпирическими, а предлагаемые схемы лечения болевого синдрома не могут претендовать на алгоритмизацию. В качестве мер неотложной помощи в практической деятельности врача-стоматолога при артрогенной и миогенной боли обосновано применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НВПС) системно и местно (индометацин, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, кеторолак, нимесулид), миорелаксантов (толперизон, тизанидин, флупиртин) с учетом соматического статуса пациента, а также блокад двигательных ветвей тройничного нерва.

Основная цель применения препаратов группы НВПС состоит в купировании болевого синдрома слабой и умеренной интенсивности. При состояниях, когда причина появления боли не выяснена, назначение этих препаратов носит симптоматический характер. Для дости-

жения противовоспалительного эффекта препараты данной группы рекомендуются применять в течение 2 недель, так как обезболивающий эффект проявляется до возникновения противовоспалительного. Диагностическим тестом может служить отсутствие эффекта от применения НВПС в течение 4–5 дней, что косвенно указывает на диагностические погрешности или иной генез боли. Наличие побочных эффектов при назначении препаратов этой группы заставляет очень внимательно относиться к общесоматической патологии пациентов, особенно у пожилых людей. Альтернативными методами лечения болевой симптоматики ВНЧС являются миогимнастика, физиотерапия, акупунктура, шинотерапия (ортотик, каппы), психотерапия, которые имеют положительный эффект в той или иной степени при лечении на начальных этапах терапии. Спектр лекарственных препаратов при лечении хронической боли увеличивается, пересматриваются сроки приема препаратов, дозировки и возможность развития побочных эффектов. В лечении стойкого болевого синдрома и хронической боли, связанной со значительным психологическим дискомфортом, приобретает первостепенное значение комплексный подход и совместное ведение таких пациентов с неврологом, психотерапевтом.

Междисциплинарный подход определяет применение окклюзионной терапии в лечении функциональных расстройств ВНЧС, включающее окклюзионное шлифование, ортопедическое лечение, ортодонтическое лечение, в том числе сочетающееся с хирургической коррекцией прикуса, применение капп. Обоснованным является применение капп для лечения парафункций жевательной мускулатуры и бруксизма. При данных состояниях каппы оказывают благоприятный лечебный эффект и являются средством профилактики снижения прикуса за счет преждевременного истирания зубов. Привлекательным моментом в применении капп является возможность сочетания капп с другими методами терапии функциональных расстройств ВНЧС и боли с получением стойкого терапевтического эффекта. Более выраженный терапевтический эффект от применения капп, вне зависимости от окклюзионной схемы, отмечается при локализованной, а не генерализованной миофасциальной боли. По возможности следует избегать методов лечения, приводящих к необратимым измене-

ниям окклюзии, так как они не имеют преимуществ перед каппами, а благоприятный эффект от применения капп сохраняется в течение достаточно длительного времени уже после применения на начальных этапах лечения, что объясняется моторной адаптацией в результате изменения характера мышечной активности (в физиологических пределах) и способствует снижению миофасциальной боли и боли в области ВНЧС.

Коррекция окклюзии является также неотъемлемой частью комплекса лечения при патологии ВНЧС, но данное мероприятие целесообразно проводить после снятия болевого синдрома, связанного с внутренними нарушениями, остеоартрозом или реактивным артритом. Плановое лечение при вправляемом и невправляемом смещении суставного диска включает артроцентез или артроскопию. Улучшение метаболизма хрящевой ткани при остеоартрозе проводится с применением системно хондропротекторов и введения интраартикулярно препаратов гиалуроновой кислоты.

При наличии выраженного болевого синдрома, гипертонуса жевательной мускулатуры целесообразно применение локально в спазмированные мышцы препаратов ботулотоксина А (БТА). Длительная стойкая релаксация инъекционных мышц приводит к декомпрессии афферентных окончаний мышечных ноцицепторов и кровеносных сосудов мышц, снижению сенситизации, что, в свою очередь, приводит к уменьшению сенсорного афферентного потока и непрямо модуляции ЦНС. Кроме того, изменение афферентации из пораженной области приводит к снижению сенситизации ядра тройничного нерва. В результате воздействия препаратов БТА ослабевает механизм нейрогенного воспаления — важного фактора патогенеза болевых синдромов [13]. Перспективным является использование препаратов БТА, учитывая их пролонгированный миорелаксирующий эффект, в комплексном лечении внутренних нарушений ВНЧС. Применение БТА у 39 пациентов с невправляемым смещением суставного диска ВНЧС позволило повысить эффективность артроцентеза до 87%.

Выводы

1. Задачей стоматолога при обращении пациента с болью в области лица является не только выявление причины и патогенетических механизмов

- болей, но и коррекция болевого синдрома.
- В качестве мер неотложной помощи в практической деятельности врача-стоматолога при артрогенной и миогенной боли обосновано применение нестероидных противовоспалительных препаратов системно и местно (ибупрофен, нимесулид, кеторолак), а также миорелаксантов (толперизон, тизанидин, флупиртин) с учетом соматического статуса пациента. Блокады двигательных ветвей тройничного нерва с использованием местноанестезирующих препаратов без вазоконстрикторов (лидокаин 2% раствор) позволяют не только уменьшить боль, но и улучшить функциональное состояние спазмированной жевательной мускулатуры.
 - С целью лучевой визуализации элементов ВНЧС в зависимости от клинических признаков, связанных со смещением суставного диска, остеоартрозом или синовитом, показано выполнение конусно-лучевой компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, что позволит спланировать комплексное лечение.

- При выявлении пускового фактора, связанного с нарушением окклюзии, необходимо решить вопрос о применении диагностики и коррекции, включая гнатологические методы.
- При выявлении клинических признаков необходимо участие невролога (специалиста по лицевой боли) в обследовании и лечении пациента с МФБСЛ. ■

Литература

- Шаров М. Н., Степанченко А. В., Фищенко О. Н., Болонкина Г. Д. Миофасциальный болевой синдром лица // Лечащий Врач. 2008; 5: 9–14.
- Орлова О. Р., Мингазова Л. Р., Вейн А. М. Миофасциальный болевой синдром лица: новые аспекты клиники, патогенеза и лечения // Новое в стоматологии. 2003; 1: 26–29.
- Лебедево И. Ю., Ибрагимов Т. И., Ряховский А. Н. Функциональные и аппаратные методы исследования в ортопедической стоматологии. Учебное пособие. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2003. 128 с.
- Romero-Reyes M., Uyanik J. Orofacial pain management: current perspectives // Journal of Pain Research. 2014; 7: 99–115.
- Тревелл Дж. Г., Симонс Д. Г. Миофасциальные боли. Т. 1. М.: Медицина; 1989: 225.
- Атьков О. Ю., Каменских В. М., Бесяков В. Р. (ред). Планы ведения больных. «Стоматология». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012: 201–209.
- Marklund S. Temporomandibular disorders Incidence, course, and risk factors. Umeå, Sweden. 2009. 68 p.
- Беглярова М. А. Вторичный миофасциальный болевой синдром при невралгии тройничного нерва. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007. 25 с.
- Blasberg B. M. Greenberg. Myofascial pain of the masticatory muscles. Temporomandibular disorders // Burket's Oral Medicine Diagnosis and Treatment Tenth Edition. 2002: 289–294.
- Okeson J. P., Leeuw R. Differential Diagnosis of Temporomandibular Disorders and Other Orofacial Pain Disorders // Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2008; 20 (2): 133–144.
- Benoliel R., Sharav Y. Masticatory myofascial pain, and tension-type and chronic daily headache // J. of Orofacial Pain. 2009; 23 (4): 330–338.
- Jerjes W., Tahwinder U., Syedda A., Panagiotis K., Vourvachis M. Muscle disorders and dentition-related aspects in temporomandibular disorders: controversies in the most commonly used treatment modalities // International Archives of Medicine. 2008; 1: 23.
- Мингазова Л. Р. Клинико-физиологический анализ и лечение миофасциального болевого синдрома лица: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 25 с.
- Scrivani S., Keith D., Kaban L. Temporomandibular Disorders // N. Engl. J. Med. 2008; 359: 2693–705.
- Хватова В. А. Клиническая гнатология. М.: Медицина; 2005: 211–220.

Диспепсия: комплексное решение проблемы

Ежегодно миллионы наших сограждан обращаются к врачам-гастроэнтерологам с жалобами на нарушения пищеварения. Тошнота, изжога, вздутие живота, вызывающая дискомфорт отрыжка, боли после приема пищи – вот лишь некоторые из симптомов, которые приводят людей на прием к специалисту.

Нередко при обращении к врачу наряду с диагнозом «гастрит» пациент слышит и термин «диспепсия», которым принято обозначать как функциональные расстройства пищеварения, так и некоторые проявления более серьезных заболеваний ЖКТ.

Чаще всего к диспепсическим симптомам приводят нарушение моторики и/или повышение кислотности желудка, поэтому в последнее время достаточно традиционной схемой медикаментозного лечения становится комбинированная терапия препаратами-ингибиторами протонной помпы и прокинетики, основные из которых – омепразол и домперидон (ИПП и прокинетик).

В настоящее время появился новый уникальный* комбинированный препарат компании «Др. Редди'с» – Оmez Д.

Оmez Д содержит 10 мг омепразола и 10 мг домперидона.

● Омепразол (ингибитор протоновой помпы) – антисекреторный препарат, снижает желудочную кислотность, тем самым снижая раздражающее влияние желудочного сока на желудок и пищевод.

* По данным ГРЛС РФ на 05.05.2014



● Домперидон (прокинетик) – нормализует моторно-эвакуаторную функцию желудка и двенадцатиперстной кишки, повышает тонус нижнего сфинктера пищевода, что позволяет пище своевременно проходить физиологические этапы пищеварения.

Уникальные свойства препарата:

● Обеспечивает эффективное купирование симптомов функциональной диспепсии.

● Обеспечивает контроль кислотности и нормализацию моторики желудочно-кишечного тракта.

● Увеличивает приверженность пациентов к лечению.**

● Доступен по цене для подавляющего большинства посетителей аптек.

● Низкая вероятность возникновения побочных эффектов.

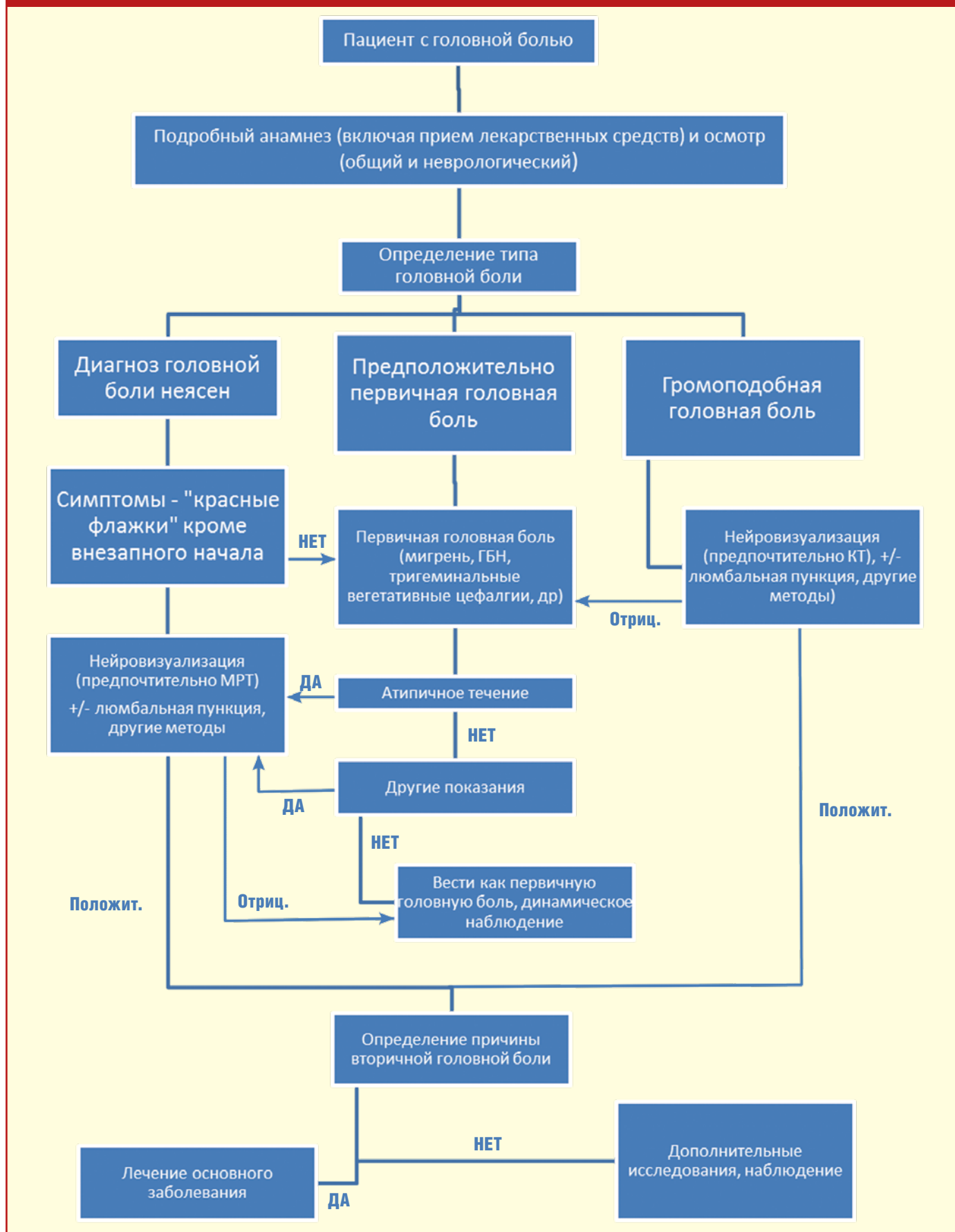
Благодаря комплексному составу Оmez Д не только купирует все симптомы диспепсии, но и предупреждает их повторное возникновение, что позволяет рекомендовать его пациентам в качестве препарата выбора для курсового лечения, а также терапии «по требованию».

** Обусловлено удобством применения

Реклама

Рис. Алгоритм дифференциальной диагностики головной боли

(Ю. Э. Азимова, В. В. Осипова. Головная боль в общей практике // Лечащий Врач. 2014. № 5.)



НОВЫЙ ЭКСЕДРИН®

помогает быстро и эффективно облегчить
изнуряющую головную боль и другие симптомы мигрени¹



НОВИНКА



БЫСТРО

- Помощь при мигрени в течение 30 мин²
- Помощь при головной боли в течение 15 мин²



ЭФФЕКТИВНО

ЭКСЕДРИН® содержит три активных компонента в ОПТИМАЛЬНОЙ дозировке³. При мигрени помогает бороться не только с головной болью, но и с другими симптомами¹. Важно! При первых признаках мигрени принимают 2 таблетки²!



ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Подтверждена клиническими исследованиями^{1, 4, 5}

NOVARTIS

000 «Новартис Консьюмер Хелс» 123317, Москва, Пресненская набережная, 10, 8 (495) 969 21 65. www.novartis.ru. **Торговое название:** Экседрин® Группировочное: Ацетилсалициловая кислота+Кофеин+Парацетамол. **Показания:** Болевой синдром средней и легкой интенсивности различного происхождения: головная боль, мигрень, зубная боль, невралгия, артралгия и миалгия, альгодисменорея. **Побочное действие:** Гастралгия, тошнота, рвота, гепато и нефротоксичность, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, аллергические реакции, тахикардия, повышение АД, бронхоспазм. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения; сочетание бронхиальной астмы и непереносимости НПВС; одновременный прием других НПВС, детский возраст до 15 лет; беременность, грудное вскармливание. **С осторожностью:** Подагра, заболевания печени, головные боли, связанные с травмой головы, прием антикоагулянтов и гипогликемических средств. Полную информацию о препарате см. в инструкции по применению!

1. Lipton R, Stewart W et al. Arch Neurol 1998;55:210–217; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата; 3. S.Evers et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine — revised report of an EFNS task force, European Journal of Neurology 2009, 16: 968–981; 4. Goldstein J, Silberstein S et al. Headache 2005;45:973–982; 5. Goldstein J, Silberstein S et al. Headache 2006;46:444–453;

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Оптимизация аугментирования возрастного лица филлерами на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты

З. Ш. Гараева¹, кандидат медицинских наук
Л. А. Юсупова, доктор медицинских наук, профессор
Г. И. Мавлютова, кандидат медицинских наук
Е. И. Юнусова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Резюме. Изложены современные подходы к коррекции возрастных изменений кожи лица, способы аугментирования возрастного лица филлерами, выполненными на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты. Представлены показания и противопоказания для проведения аугментирования. Даны практические рекомендации.

Ключевые слова: филлеры, аугментация, стабилизированная гиалуроновая кислота, терапевтическая коррекция, биоармирование, возрастные изменения.

Abstract. The article details the current approaches to the correction of age-related changes of skin, ways of augmentation of age face using fillers made of stabilized hyaluronic acid. Presented the indications and contraindications for augmentation. Practical recommendations for augmentation are given.

Keywords: fillers, augmentation, stabilized hyaluronic acid, therapeutic correction, bioreinforcement, age-related changes.

Возрастные изменения кожи лица являются частью общего биологического процесса старения. Снижение количества коллагеновых волокон в дерме и образование ковалентных связей между ними приводит к нарушению дермоэпидермальных соединений, дегенеративным изменениям эластических волокон дермы. Возрастные изменения кожи, включая формирование морщин, обусловлены также нарушением тонуса мимических мышц, проявляющимся в преобладании спастических сокращений одних мышечных групп и снижении тонуса других, сопровождающимся гравитационным птозом мягких тканей лица.

Современный и наиболее физиологичный подход к коррекции возрастных изменений кожи лица, связанных не только со снижением продукции собственной гиалуроновой кислоты, обеспечивающей волюметрические характеристики молодой кожи, но и с явлениями гравитационного птоза, изменяющими архитектуру лица, является аугментация стабилизированной гиалуроновой кислотой.

При применении препаратов, содержащих стабилизированную гиалуроновую кислоту, выделяют следующие преимущества:

- использование филлеров, содержащих стабилизированную гиалуроновую кислоту, повышает упругость и эластичность кожи, позволяет разгладить и заполнить морщины, выравнивает рельеф лица, корректирует форму скулы, подбородка и даже носа;

- филлеры можно использовать на любом участке тела, требующем объема и коррекции;
- большинство препаратов, содержащих стабилизированную гиалуроновую кислоту, не вызывают аллергической реакции либо реакции отторжения;
- при грамотном подборе филлеров, учитывающем возраст и исходное состояние кожных покровов пациента, исключается миграция препарата;
- через 4–6 месяцев после введения препараты, содержащие стабилизированную гиалуроновую кислоту, полностью выводятся из организма;
- филлеры не изменяют выражение лица, не оказывают влияния на работу мышц [1, 2].

Коррекция возрастных изменений кожи лица включает следующие способы аугментирования возрастного лица филлерами, выполненными на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты.

Линейный филлинг

В результате линейного введения филлера в дефект кожи, которым выполнена морщина, мы «приподнимаем» дно морщины, добиваясь, таким образом, визуального разглаживания кожи в участке введения препарата. Несмотря на то, что данная техника является наиболее простой в исполнении, не стоит забывать об основных правилах выбора препарата стабилизированной гиалуроновой кислоты [3, 4]:

1. Концентрация гиалуроновой кислоты в препарате должна соответствовать зоне введения. В зависимости от того, где находится дефект кожи, врач-косметолог должен

¹ Контактная информация: garaeva-zuhra@rambler.ru

решить, на какую глубину (подэпидермально, внутридермально, поддермально) нужно «заложить» филлер для достижения максимального эффекта. Это будет влиять на концентрацию гиалуроновой кислоты в препарате: чем глубже вводится препарат, тем выше концентрация стабилизированной гиалуроновой кислоты.

2. При введении филлера нужно учитывать физиологические индивидуальные свойства каждого пациента, это обеспечит оптимальный отдаленный результат от проведенной процедуры. Так, введение препаратов с высоким содержанием стабилизированной гиалуроновой кислоты пациентам с повышенной васкуляризацией кожи может спровоцировать усиление васкуляризации в зонах введения, а также формирование очагов инфильтрации за счет физиологически обусловленной чувствительности этих участков.

Коррекция носослезной борозды

Коррекция носослезной борозды проводится филлерами с концентрацией стабилизированной гиалуроновой кислоты от 20 до 22,5 мг/мл. Введение препарата линейное, подэпидермальное либо дермальное (в зависимости от концентрации гиалуроновой кислоты в препарате). Филлер вводится «под дефект» кожи, приподнимая его. Анестезия местная, выполняется путем нанесения на кожу лидокаин-содержащего крема Эмла либо Анестоба. Ожидаемый результат:

- первичный — сглаживание морщины за счет «приподнятия» тканей;
 - отдаленный — дальнейшее разглаживание участка кожи происходит за счет стимуляции неокollaгенеза.
- Местными противопоказаниями будут являться:
- воспалительные процессы в области предполагаемого воздействия;
 - обширные или глубокие рубцовые изменения зоны;
 - выраженная атрофия тканей;
 - выраженные грыжи нижних век [5, 6].

Сглаживание границ орбиты

Сглаживание границ орбиты — очень популярная процедура, так как после нее лицо приобретает свежий, ухоженный вид. Филлеры, используемые для этой процедуры, обычно содержат 20–24 мг/мл стабилизированной гиалуроновой кислоты. Введение препарата осуществляется линейно, по зоне депрессии тканей. Анестезия местная, выполняется путем нанесения на кожу крема с лидокаином и прилокаином либо содержащего в составе аметокаин, пропитокаин, лигнокаин и декспантенол.

Местные противопоказания: воспалительные процессы в области предполагаемого воздействия, обширные или глубокие рубцовые изменения зоны, выраженная атрофия тканей [7, 8].

Коррекция темных кругов под глазами

Темные круги под глазами корректируют путем линейного, в виде веера, либо параллельного введения препаратов, содержащих стабилизированную гиалуроновую кислоту с концентрацией до 20 мг/мл, подэпидермально, в периорбитальную зону. Анестезия местная, выполняется путем нанесения на кожу крема с лидокаином и прилокаином либо содержащего в составе аметокаин, пропитокаин, лигнокаин и декспантенол. Местные

противопоказания: воспалительные процессы в области предполагаемого воздействия, обширные или глубокие рубцовые изменения зоны, выраженная атрофия тканей [7, 8].

Помимо классического линейного филлинга при помощи стабилизированной гиалуроновой кислоты можно выполнить такую актуальную для снижения проявлений гравитационногоптоза процедуру, как биоармирование.

Биоармирование

Биоармирование обеспечивает коррекцию возрастных изменений на уровне дермы. При правильном введении препарата можно добиться не только укрепления дермального каркаса, но и сделать более «подтянутым» овал лица, разгладить носогубную складку, обеспечить оптимальный лифтинг.

В основе процедуры биоармирования лежит инъекция стабилизированной гиалуроновой кислоты определенной плотности (от 20 до 24 мг/мл) в дермальный или поддермальный слой кожи. Сама по себе гиалуроновая кислота представляет вязкоэластичное вещество, поэтому она не может удерживать ткани от провисания, но «инъекционные нити», выполненные гиалуроновой кислотой, формируют так называемую наноинфильтративно-фиброзную зону. Таким образом, врач-косметолог, учитывая индивидуальные линии натяжения кожи и зоны наибольшего обвисания, правильно выбрав участки для выполнения процедуры биоармирования, формирует «каркасную сетку», удерживающую ткани лица от провисания. Более того, при формировании данной сетки можно предусмотреть направление (вектор) сжатия ткани, т. е. обеспечить дополнительный направленный лифтинг.



Уральский клинический лечебно-реабилитационный центр

В создаваемый Уральский клинический лечебно-реабилитационный центр в городе Нижний Тагил, Свердловской области, уникальный по своему потенциалу восстановительного лечения, оборудованию, технологиям и степени комфорта для пациентов и персонала, ТРЕБУЮТСЯ опытные врачи — аналитики в области ортопедии и вертебрологии для работы в амбулаторно-поликлиническом отделении.

Создаваемый центр является многопрофильным и включает в себя диагностику, лечение и реабилитацию. Планируемый срок открытия центра — июнь-июль 2014 года.

Требования к соискателям:

Наличие навыков и умения, при первичных контактах с пациентом, с привлечением имеющихся в наличии диагностических средств и специалистов нужного профиля (более подробная информация о центре на сайте www.vt-clinic.ru), определить природу патологии соединительной, мышечной или нервной тканей и сопровождающих их рефлексий. А также обоснованно предложить оптимальный вариант восстановительного лечения — профилактики, консервативного лечения и оперативного вмешательства с последующей реабилитацией.

Размер заработной платы будет определен по результату собеседований.

Резюме можно отправить на эл. почту:
KolesnikovaME@vt-clinic.ru.

Дополнительную информацию об условиях работы можно уточнить по телефону: +7 3435 42–99–03 (внутрен. 6206) — Мария Евгеньевна.

Реклама

В отличие от хирургического армирования с помощью металлических нитей и синтетических материалов безусловным преимуществом метода является:

- отсутствие инородных материалов в тканях лица;
- быстрота проведения процедуры и очевидность результата;
- возможность совмещения данной процедуры с другими антивозрастными методиками;
- возможность активного направленного лифтинга тканей.

Процедуру биоармирования можно рекомендовать мужчинам и женщинам в возрасте от 35 лет и старше [9].

Волюметрическая коррекция

Волюметрическая коррекция препаратами стабилизированной гиалуроновой кислоты. Волюметрическая коррекция позволяет стабилизировать и нивелировать возрастные изменения на уровне гиподермы и подкожно-жировой клетчатки. Основными точками воздействия будут периорбитальная, периоральная и височные зоны, т. е. участки лица, в первую очередь подверженные возрастной депрессии тканей.

Основой данной техники является послойное введение филлеров разной плотности в одну зону (чем плотнее филлер, тем глубже введение). Данный способ аугментации получил название сэндвич-техники. Для введения препаратов рекомендовано использовать микропиксельную конюлю, что снижает уровень травматизации тканей и обеспечивает эффект 3-мерного лифтинга [9, 10].

Увеличение, коррекция возрастных изменений

Увеличение, коррекцию возрастных изменений красной каймы губ также возможно провести при помощи препаратов стабилизированной гиалуроновой кислоты. При введении гиалуроновой кислоты по контуру губ можно добиться не только красивой формы, но и разгладить «кисет» вокруг красной каймы губ. При аугментации препаратов стабилизированной гиалуроновой кислоты в среднюю зону верхней и нижней губы, можно восстановить объем, утраченный с возрастом, либо придать губам объем, о котором мечтает пациент. Количество филлера для данной процедуры подбирает врач-косметолог индивидуально для каждого пациента [9, 10].

Основные противопоказания для введения филлеров, выполненных стабилизированной гиалуроновой кислотой

К абсолютным противопоказаниям относятся:

- психические расстройства;
 - повышенная индивидуальная чувствительность к основному действующему веществу используемого препарата.
- К относительным противопоказаниям относятся:
- беременность и период лактации;
 - острые и хронические инфекционные заболевания кожи;
 - склонность к развитию всех видов рубцов;
 - обострение хронических и наличие острых соматических заболеваний;
 - наличие в зоне предполагаемого введения импланта перманентных филлеров либо филлеров других фармакологических групп [2, 10].

Ошибки при введении филлеров

При введении филлеров, особенно если врачом не была учтена физиологическая востимость кожи, возможно такое осложнение, как гиперкоррекция. В случае гиперкоррекции пациенток, прежде всего, беспокоит, как

правило, излишний отек в зонах введения филлера, «выбухание» кожи, особенно в периорбитальных областях.

Гиперкоррекция средней трети лица формируется в результате излишнего введения филлера в скуловую зону либо при коррекции морщин и борозд.

При гиперкоррекции нижней трети лица будет обращать на себя, прежде всего, «перекаченный» вид губ либо неровная, бугристая красная кайма губ. Вариантом гиперкоррекции также может быть «утиный» вид периоральной зоны.

Существует множество вариантов терапии гиперсостояний, можно назначить массаж, озонотерапию, различные виды терапии электрическими токами, обкалывание гиалуронидазой, коллагеназой.

Гиперкоррекция — это наиболее распространенная ошибка при введении филлеров, выполненных на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты, на втором месте по частоте — это введения филлера в непредназначенную для него зону. Примером этого могут служить введение филлеров более высокой плотности, чем требуется, в периорбитальную зону. В таком случае гель будет «просвечивать» через тонкую кожу.

Коррекция ошибок при применении филлеров возможна путем введения в «проблемную» зону гиалуронидазы и легкого массажа. Количество гиалуронидазы, необходимое для «растворения» филлера, подбирается косметологом индивидуально [2, 8, 10, 11].

Таким образом, терапевтическая стратегия коррекции возрастных изменений кожи путем аугментации стабилизированной гиалуроновой кислотой позволяет решать проблему возрастных изменений в том объеме, который обеспечивает удовлетворение пациентов, испытывающих дискомфорт в связи с появлением внешних признаков старения. ■

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб, 2004. 468 с.
2. Губанова Е. И., Шарова А. А., Лапатина Н. Г. Влияние инъекций стабилизированной гиалуроновой кислоты на состояние кожи губ // Вестник дерматологии и венерологии. 2008. № 6. С. 99–108.
3. Рыжак Г. А., Королькова Т. Н., Войтон Е. В. Геронтокосметология: профилактика и коррекция возрастных изменений кожи. СПб, 2006. 160 с.
4. Фержетек О. Косметология. Теория и практика. Издание на русском языке. Изд-во Lekarske a Kosmetické Centrum s.r.o., 2002. 378 с.
5. Эрнандес Е. И. Новая косметология. Т. 1. М.: ООО «Фирма Клавель», 2005. 424 с.
6. Эрнандес Е. И. Новая косметология. Т. 2. М.: ООО «Фирма Клавель», 2007. 418 с.
7. Ахтямов С. Н., Бутов Ю. С. Практическая дерматокосметология: Учебное пособие. М.: Медицина, 2003. 400 с.
8. Озерская О. С. Косметология. СПб.: ОАО «Издательско-полиграфическое предприятие «Искусство России», 2006. 528 с.
9. Мурад Алама. Нехирургические методы подтяжки кожи. М.: Рид Элсивер, 2010. 210 с.
10. Губанова Е. И., Шарова А. А., Лапатина Н. Г. Классика и инновации в контурной пластике губ и периоральной области // Вестник эстетической медицины. 2008. Т. 7. № 1. С. 44–51.
11. Аравийская Е. Р. Коррекция возрастных изменений кожи: современные направления в средствах для ухода за кожей // Сборник статей научно-практического общества врачей косметологов Санкт-Петербурга, СПб МАПО. 2006. № 7. С. 32–33.

Современное состояние проблемы сухой кожи

Л. А. Юсупова*,¹, доктор медицинских наук, профессор

Н. И. Мингазетдинова**

* ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

** Клиника «Ханбике», Казань

Резюме. Приведены сведения о сухости кожи, патогенетических механизмах, способствующих развитию различных заболеваний, связанных с сухостью кожи. Рассмотрены причины возникновения симптомокомплекса сухости кожи, клинические проявления сухости кожи, принципы ухода за сухой кожей.

Ключевые слова: сухость кожи, ксероз, классификация, причины, основные принципы ухода за сухой кожей, естественный увлажняющий фактор.

Abstract. The article gives information about dry skin, pathogenetic mechanisms contributing to the development of various diseases associated with dry skin, causes of the symptom of dry skin, clinical manifestations, constitutional, pathological skin dryness, main principles of care for dry skin.

Keywords: dry skin, xerosis, classification, causes, principles of care for dry skin, natural moisturizing factor.

В последние годы проблеме сухости кожи уделяется большое внимание. Сухая кожа характеризуется потерей эластичности, выраженным в той или иной степени кератозом и шелушением эпидермиса, понижением сало- и потоотделения, склонностью к появлению трещин. Признаками сухой кожи являются серовато-белый цвет, грубая текстура и подчеркнутый рисунок. Основную роль в развитии сухости кожи играет нарушение кожного барьера, важными факторами которого являются: дегидратация и делипидизация рогового слоя эпидермиса: при уменьшении содержания в нем воды ниже 10% эластичность кожи резко падает и сухость становится клинически очевидной; нарушение процесса кератинизации эпидермиса, приводящее к структурным изменениям в кератиноцитах или повреждающее их связи между собой [1, 2].

Различают приобретенную, конституциональную и патологическую сухость кожи. Приобретенная сухость кожи формируется при воздействии на нее различных экзогенных факторов. К таким факторам относят острое и хроническое ультрафиолетовое облучение, различные метеофакторы (ветер, высокая температура, низкая влажность воздуха), постоянный уход за кожей с использованием анионных детергентов, растворителей и других агрессивных субстанций. Так, повышенная сухость кожи наблюдается у лиц, постоянно пребывающих в кондиционируемых помещениях, характеризующихся определенным неблагоприятным для кожи микроклиматом. Сухость кожи может быть также следствием различных лечебных мероприятий. В частности, ожидаемым побочным эффектом терапии системными ретиноидами является сухость кожи. Аналогичные изменения возможны и при наружной терапии ретиноидами, бензоилпероксидом, азелаиновой кислотой, α -гидроксикислотами и др. Сухость, стойкая эритема и истончение кожи могут возникать в практике дерматолога, косметолога как следствие неоднократных процедур пилинга, лазерной шлифовки, дермабразии. В ряде экспериментальных исследований установлено, что даже кратковременное (в течение 3 дней) нанесение на кожу сильного наружного стероида сопровождается нарушением эпидермального барьера. Путем торможения пролиферации и дифференцировки кератиноцитов глюкокортикоиды угнетают образование липидов межклеточного матрикса рогового слоя и умень-

шают прочность связей между корнеоцитами за счет снижения плотности и размеров корнеодесмосом [1–3].

Конституциональный тип сухой кожи может быть физиологическим и патологическим. Физиологическая сухость кожи: конституциональная сухая кожа, вызванная внешними факторами. В частности, она бывает у детей с 2- до 6-летнего возраста, когда имеется физиологическое снижение продукции кожного сала сальными железами; хрупкая кожа представляет собой вариант нормальной кожи, которая отличается повышенной сухостью и тонкостью. Обычно наблюдается у женщин, характеризуется повышенной чувствительностью к внешним воздействиям, частым возникновением нестойкой эритемы и розацеа. Сухость кожи лица, спины, кистей, голеней нередко регистрируется у женщин с белой, тонкой кожей, при этом прослеживаются аналогичные особенности и у членов семьи. Кроме того, сухость кожи может нарастать и доминировать как симптомокомплекс при ее старении (сенильный ксероз). Возможно появление сухости кожи, ее дегидратация, истончение в менопаузе и предменопаузе. Процессы старения сопровождаются уменьшением выделения кожного сала и пота, а также значительным снижением выработки липидов поверхности кожи, вследствие чего не образовывается в достаточном количестве гидролипидная пленка [1, 3, 4].

Патологическая сухость кожи, встречающаяся при ксеродермии, характеризуется сухостью и слабо выраженным мелким отрубевидным шелушением, наблюдается чаще у женщин и имеет генетическое происхождение. Ксеродермия в большинстве случаев отмечается на лице, разгибательной поверхности конечностей. Ксеродермия сопровождается гиперчувствительностью и повышенной раздражительностью в отношении экзогенных влияний: метеофакторов, водных процедур, косметических средств, а также склонностью к воспалительным реакциям и снижением способности к репарации. Даже при незначительном нарушении эпидермального барьера и повышении его проницаемости клетки эпидермиса начинают продуцировать цитокины для регуляции процессов восстановления рогового слоя. Исследования последних лет убедительно показали, что уменьшение продукции липидов поверхности кожи приводит к увеличению трансэпидермальной потери воды, сухости, легкому отторжению клеток рогового слоя в виде чешуек — шелушению. Целый ряд эндогенных и экзогенных факторов может быть причиной нарушения гидролипидного баланса и целостности рогового слоя, приводящего к развитию повышенной сухости кожи.

¹ Ключевая информация: yuluizadoc@hotmail.com

Ксеродермия может быть одним из симптомов висцеральных заболеваний. Она наблюдается у больных с эндокринопатиями (гипотиреоз, сахарный диабет), при хронических интоксикациях, гиповитаминозах, онкологических и гематологических заболеваниях, при гепатитах, циррозах и хронической почечной недостаточности. Патологическая сухость кожи при различных дерматозах, обусловленная нарушением функции кожного барьера. К дерматозам, при которых патология барьера играет первичную или решающую роль в развитии болезни, относятся: ирритантный контактный дерматит; аллергический контактный дерматит; ожоги; язвы (ишемические, сосудистые, диабетические); ихтиоз. Дерматозами, при которых первичное нарушение барьера вызывает развитие иммунологических реакций, или, наоборот, иммунологические реакции становятся причиной нарушения кожного барьера, являются атопический дерматит и псориаз. Нарушения иммунной системы могут быть причиной патологии барьера при Т-клеточных лимфомах (грибовидный микоз); аутоиммунных буллезных дерматозах; красном плоском лишае [1, 4]. Корнеоциты содержат так называемый естественный увлажняющий фактор (NMF — Natural Moisturizing Factor). Основными компонентами NMF являются свободные карбоновые кислоты и аминокислоты, мочевины, лактаты, цитраты и минералы. Эти вещества отвечают за способность рогового слоя удерживать воду и сохранять, таким образом, эластичность и упругость кожи. Исследования последнего десятилетия убедительно показали, что липидный состав кожи у больных атопическим дерматитом характеризуется значительным снижением уровня и изменением соотношения отдельных субклассов керамидов, являющихся основными компонентами межклеточного матрикса. Эти данные во многом объясняют существенное снижение барьерной функции кожи при атопическом статусе и возможности постоянного чрезмерного проникновения различных аллергенов. Проникновение аллергенов во внутреннюю среду организма делает весьма неизбежным или высоковероятным формирование аллергического ответа с клиническими проявлениями в виде кожного заболевания или системной сенсibilизации. Поэтому в настоящее время является весьма актуальной разработка способов предупреждения и лечения аллергических заболеваний кожи методами, направленными на ограничение проницаемости эпидермиса к аллергенным воздействиям, и восстановление нарушенной барьерной функции кожного покрова [4].

Причины возникновения симптомокомплекса ксероза кожи взаимосвязаны с четырьмя основными факторами: дефицит воды в роговом слое, чрезмерно частой сменой эпителиально-рогового пласта, нарушением барьерных свойств кожи и снижением продукции кожного сала. Характерным признаком сухой кожи является недостаток увлажняющих веществ на поверхности рогового слоя. Вода является основным увлажнителем кожных покровов, и при снижении ее содержания образуются трещины и разрывы. Для адекватного функционирования и для нормального состояния кожных покровов концентрация воды в роговом слое должна превышать 10%. Увеличение трансэпидермальной потери жидкости, ведущее к сухости кожи, происходит при нарушении проницаемости кожных покровов, при этом происходит избыточное испарение воды в атмосферу. Увеличение проницаемости кожных покровов может быть обусловлено несколькими факторами, в частности воздействием на кожу агрессивных детергентов, ацетона и иных веществ, взаимодействующих с кожей, а также частый прием ванн. Если кожа становится очень сухой, ее внешние слои истончаются и могут появляться надрывы. Надрывы углубляются, превращаясь в трещины, которые воспаляются, вызывают раздражение и зуд. Проявления

сухости кожи являются наиболее выраженными в тех областях, где присутствует относительно небольшое количество сальных желез, например на верхних, нижних конечностях и туловище. Причиной возникновения ксероза также может являться нарушение секреции эпидермальных липидов. Сухость кожи является следствием пониженного содержания воды в роговом слое, в результате чего отмечается слишком интенсивное слущивание корнеоцитов. Влажность рогового слоя зависит от влажности корнеоцитов, находящихся на поверхности рогового слоя, так как корнеоциты более глубокого участка рогового слоя кожи практически не содержат влаги и не способны абсорбировать жидкость, имеющую пониженное осмотическое давление. При сухой коже не отмечается нарушений контактов между десмосомами в поверхностных участках рогового слоя, а уровень десмоглеина-1 в поверхностных участках рогового слоя остается повышенным по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе. Это объясняется тем, что функция ферментов, участвующих в разрушении десмосом, нарушается при недостаточных концентрациях жидкости. Все это приводит к выраженной десквамации и появлению заметных «комков» корнеоцитов, из-за которых кожа выглядит грубой и сухой. Эти скопления корнеоцитов обуславливают характерный внешний вид кожных покровов — сухость или чешуйчатость кожи. У людей с темной кожей десквамация рогового слоя приводит к изменению цвета кожи — пепельный цвет кожи почти всегда означает наличие сухого типа кожи. Кожный барьер имеет сходство с кирпичной стеной, «кирпичами» которой являются кератиноциты, а «цементом», связывающим клетки друг с другом, — липиды, окружающие кератиноциты и образующие их защитную оболочку. Липиды ориентированы биполярно. Кожный барьер выполняет ряд важных функций, в частности, предотвращает испарение воды или так называемую трансэпидермальную потерю жидкости. Кроме того, он предотвращает проникновение в организм вредных веществ, таких как аллергены и раздражители. Повреждение кожного барьера является одним из факторов, предрасполагающих к развитию контактного и ирритантного дерматита. Кожный барьер также играет защитную роль, предотвращая проникновение инфекционных агентов, при этом данная функция определяется состоянием корнеоцитов рогового слоя и окружающего их внеклеточного матрикса. Влажность рогового слоя кожи регулируется в основном за счет фактора естественного увлажнения кожи, который состоит из низкомолекулярных и водорастворимых побочных продуктов филагрина. Корнеоциты являются безъядерными клетками, мембрана которых не содержит липидов. Они состоят из кератиновых филаментов и филагрина и заключены в ороговеющую клеточную оболочку. Филагрин, также известный как филамент-агрегирующий белок, играет существенную роль в поддержании барьерной функции эпидермиса и его гидратации. В глубоких слоях кожи филагрин выполняет структурную функцию, однако в поверхностных слоях кожи происходит его расщепление на аминокислоты, которые обладают гигроскопическими свойствами и прочно связываются с молекулами воды. Метаболитами филагрина, располагающимися в роговом слое, являются гистидин, глутамин и аргинин. При дезаминировании данных аминокислот образуются трансураканиновая кислота, пироглутаминовая кислота и цитруллин соответственно. Образовавшиеся аминокислоты являются осмотически активными веществами, регулирующими гидратацию кожи, и именно они являются NMF. Трансураканиновая кислота, пироглутаминовая кислота и цитруллин, являющиеся производными филагрина, участвуют в связывании молекул воды в роговом слое. Прочими компонентами NMF являются молоч-

noreva

LABORATOIRES



ТРОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ
ВОССТАНАВЛИВАЕТ,
УСПОКАИВАЕТ,
СМЯГЧАЕТ



Реклама



Ксеродиан+

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ЭМОЛЬЯНТОВ
СРЕДСТВА С ТРОЙНЫМ ДЕЙСТВИЕМ
Восстанавливают, успокаивают
и смягчают кожу

24 часа
Интенсивного Действия

РАСКРОЙ ПОТЕНЦИАЛ СВОЕЙ КОЖИ

Официальный дистрибьютор в России ООО «А-ФАРМ» Тел. (495) 721-36-65, факс (495) 721-36-67 E-mail: info@afarm.ru, www.afarm.ru

ная кислота и мочевины, которые обладают гигроскопическими свойствами, а также неорганические вещества, такие как ионы натрия, калия, кальция и хлора. Данные ионы также участвуют в поддержании необходимой влажности кожи. Уменьшение содержания NMF приводит к снижению скорости аккумуляции жидкости эпидермисом, что подтверждает роль NMF в гидратации кожи. Следует отметить, что состав NMF меняется в зависимости от сезона: зимой концентрация аминокислот увеличивается, в то время как концентрация молочной кислоты, ионов калия, натрия и хлора, наоборот, снижается. Несмотря на то, что на сегодняшний день в продаже имеется множество средств, стимулирующих NMF, все еще не разработано вещество, сходное с NMF. Отсутствие данных веществ, возможно, связано с тем, что соотношение компонентов NMF у каждого человека различается и зависит от условий окружающей среды [1, 5–9].

Симптомокомплекс сухости кожи является гетерогенным понятием. Комплексный уход за такой кожей принципиально важен наряду с назначением патогенетической терапии.

Как известно, основными компонентами эпидермального липидного барьера являются керамиды, холестерин и свободные жирные кислоты. Это объясняет тот факт, что наружные средства, имеющие в своем составе указанные компоненты в физиологическом соотношении, значительно ускоряют репарацию эпидермального барьера. С учетом этих знаний было разработано средство Локобейз Рипеа, имеющее в своем составе керамид III, холестерин и свободные жирные кислоты в физиологическом соотношении (1:1:1). Данное средство содержит 63% липидов и имеет форму эмульсии «вода-в-масле», что наилучшим образом отвечает задаче ухода за кожей, склонной к особой сухости.

Помимо эссенциальных липидов, восстанавливающих структуру эпидермального барьера, Локобейз Рипеа содержит следующие компоненты:

- мягкий белый и жидкий парафины, которые обеспечивают окклюзивный эффект, образуя на поверхности кожи водонепроницаемую пленку, и уменьшают трансэпидермальную потерю воды, что обеспечивает быстрое устранение сухости кожи;
- глицерин, который является гигроскопическим гидратантом и удерживает воду в роговом слое эпидермиса, оказывая увлажняющий и смягчающий эффект;
- наночастицы твердого парафина, которые придают хорошие косметические свойства и способствуют переносу эссенциальных липидов в глубокие слои эпидермиса, что обуславливает длительность действия — до 24 часов (т.е. данное средство можно апплицировать 1 раз в сутки).

Одним из важных преимуществ Локобейз Рипеа является отсутствие консервантов, красителей и отдушек, что минимизирует риск развития контактных аллергических реакций.

Эффективность применения Локобейз Рипеа была подтверждена в ряде клинических исследований, в которых, помимо прочего, было отмечено уменьшение курсовой дозы топических ГКС, когда они применялись совместно с данным эмолентом [10–15].

При неправильном уходе за сухой кожей может появиться эритема и шелушение, особенно после умывания, а также сухость, шелушение и мелкие трещины на красной кайме губ и в углах рта. Возникают также субъективные ощущения стягивания кожи, зуда и парестезий. Сухая кожа очень чувствительна к внешним раздражающим факторам, особенно к ультрафиолетовому облучению. Липиды составляют приблизительно 10% массы всего рогового слоя, однако они играют жизненно важную роль за счет формирования водонепроницаемого барьера. Эпидермис является основной структурой, синтезирующей стероидные спирты и жирные кислоты, при этом большинство липидов, входящих в состав

эпидермиса, продуцируются им самим, а не поступают с пищей. Чрезвычайно важной является линолевая кислота, которая не синтезируется эпидермисом, а поэтому уровень кислоты следует поддерживать за счет потребления пищи или нанесения местных аппликаций. Линолевая кислота входит в состав фосфолипидов, гликозилкерамидов, керамидов-1, 4, 9. Возмещение недостатка линолевой кислоты происходит за счет синтеза олеатов, что приводит к выраженным нарушениям и изменению проницаемости. Научные наблюдения указывают на то, что незаменимые жирные кислоты необходимы для поддержания нормальной структуры рогового слоя и нормального его функционирования, α -линолевая кислота является омега-3-жирной кислотой, которая в больших количествах содержится в рыбьем жире, например в лососевом жире или жире печени трески. При недостатке омега-3-жирных кислот каких-либо изменений со стороны кожных покровов не отмечается, однако данные кислоты играют немаловажную роль в регуляции воспалительного процесса [1, 5].

При сухой коже у пациента для поддержания нормального водно-липидного слоя необходимо выяснить, какими факторами обусловлена сухость. Для этого важно оценить состояние других параметров кожи. Если у пациента имеется сухая и чувствительная кожа, то можно думать об ослаблении барьера кожи и применять продукты, содержащие вещества, которые восстанавливают этот барьер (холестерин, керамиды и глицерин). Всем пациентам с сухой кожей необходимо избегать использования резких пенящихся моющих средств, которые удаляют гидратирующие липиды и NMF кожи. Эти моющие средства содержатся в мылах, шампунях и т. п., используемых для мытья кожи и волос; они также имеются в стиральных порошках и средствах для мытья посуды. Пациенты с сухой кожей должны отказаться от длительных ванн, особенно с горячей или хлорированной водой. Кроме того, людям с очень сухой кожей при низкой влажности окружающей среды можно использовать увлажнители воздуха и применять увлажняющие кремы два-три раза в день и после купания. Для мытья сухой кожи обычное мыло использовать не следует. Рекомендуются только синдеты (синтетические детергенты) с масляными компонентами (жирные кислоты, глицерин и масла) и очень умеренные сурфактанты. После мытья кожа должна быть тщательно, но не грубо ополоснута от всех остающихся поверхностных детергентов [1, 5, 6].

Гидратация кожи может быть усилена увеличением сохранения в роговом слое воды, попадающей извне, при этом используют увлажнители и замедление испарения воды через роговой слой посредством нанесения окклюзионной липидной пленки. Липиды в этом случае могут уменьшать делипидацию эпидермиса, связанную с сухостью кожи, и защищать ее от внешних раздражителей. В средствах для гидратации кожи должны использоваться оба принципа, но с учетом типа кожи и условий применения этих средств. В зимнее время года средства для гидратации кожи будут включать увлажнители, но акцент всегда должен делаться на наличие защитной обтурирующей пленки. В летнее время подход должен быть иным, в частности, следует избегать использования комедогенных липидов. В дополнение к выявлению и ликвидации причин сухости кожи применяется большое количество увлажняющих кремов. Эти продукты по своему механизму действия подразделяются на увлажнители, окклюзивы, смягчающие средства (эмоленты) [1, 5].

В жирных кремах типа «вода в масле» капли жидкости (дисперсионная фаза) распределены в жире (дисперсионная среда). Типичные эмульсии такого типа — коровье молоко, ланолин, известковый линимент. Кремы типа «вода в масле» применяют: 1) при выраженной сухости кожи, уменьшении ее эластичности и незначительных поверхностных воспалительных

ДОСТАТОЧНО
НАНЕСЕНИЯ
1 РАЗ В ДЕНЬ!*

ТОЛЬКО В АПТЕКАХ

Локобейз® Рипеа®

Для увлажнения и восстановления
сухой кожи

ДЕЙСТВУЕТ ДАЖЕ В ТЕХ СЛУЧАЯХ,
КОГДА МНОГИЕ ОБЫЧНЫЕ
СРЕДСТВА ПО УХОДУ ЗА КОЖЕЙ НЕ
ДАЮТ ЖЕЛАЕМОГО ЭФФЕКТА*

РОДНОЙ ДЛЯ ВАШЕЙ КОЖИ

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп
Б.В.» (Нидерланды) г. Москва
109147 Россия, Москва, ул. Марксистская, 16
тел.: +7 (495) 737 0755

* Аннотация (листок-вкладыш) к косметическому средству Локобейз Рипеа®

КОСМЕТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ.

явлениях — они являются основной лекарственной формой, рекомендованной больным атопическим дерматитом; 2) при нарушении процесса кератинизации, например у больных всеми клиническими разновидностями ихтиоза.

Кератолитические вещества используют для лечения гиперкератоза, который часто наблюдается при сухости кожи и ксеродермии (ихтиозе). Салициловая и молочная кислоты и органические α -гидроксикислоты (гликолевая, яблочная, пировиноградная, лимонная и гликуроновая) в форме эмульсий или кремов, пропиленгликоль (может также использоваться с салициловой кислотой), мочевины [1, 5].

Следует помнить, что современный уход за любым типом кожи должен включать два основных воздействия: бережное очищение и адекватное увлажнение. Очищение сухой кожи может достигаться разными способами. Способ очищения кожи с помощью различных очищающих кремов или эмульсий широко распространен уже в течение многих десятилетий. В основном это кольдкремы (англ. cold-cream, букв. холодные сливки), в состав которых входят различные воски, минеральные масла, а также бура в качестве эмульгатора. Такие кремы обычно наносят пальцами и равномерно распределяют по всей пораженной поверхности кожи. Они могут удаляться с помощью мягкой ткани или ватного тампона, а также смываться водой. Минеральные масла, входящие в состав этих кремов, играют роль своеобразных растворителей, которые способны растворять декоративную косметику (в случае очищения кожи лица) и экзогенное загрязнение. Более современные средства для очистки сухой кожи включают неионные детергенты, такие как эфиры и мицеллы жирных кислот и другие вещества. Было показано, что такие ингредиенты дают возможность создать очищающую эмульсию более легкой текстуры. Кроме того, они способны обеспечивать качественную очистку кожи без снятия с ее поверхности естественных липидов, таких как керамиды и цереброзиды. Именно поэтому указанные эмульсии наиболее популярны для очистки сухой и очень сухой кожи, в генезе которой часто отмечают недостаток липидов между чешуйками в роговом слое. Производители наиболее качественных средств для очистки сухой кожи включают в них недостающие липиды для создания защитной пленки на поверхности рогового слоя. В частности, в состав многих современных эмульсий для очистки кожи включены эфиры жирных кислот, эфиры воска, керамиды или цереброзиды. Адекватная очистка сухой кожи чрезвычайно важна. Использование моющих средств и эмульсий, содержащих анионные детергенты, не только усиливает сухость кожи, но и увеличивает ее проницаемость для различных веществ, в том числе и аллергенов, попадающих на кожу в дальнейшем. Например, было показано, что переносимость некоторых увлажняющих средств, содержащих ретинола пальмитат, была непосредственно связана с качеством очистителя, используемого пациентами до нанесения увлажняющего средства. Кроме того, микротрещины, возникающие на поверхности сухой кожи, могут служить входными воротами для вторичной инфекции [3].

Соответственно, наиболее важной задачей в настоящее время является подбор современных детергентов, способных обеспечить оптимальную очистку кожи, с одной стороны, и не повреждающих липидов рогового слоя — с другой.

Вторым важным этапом ухода за сухой кожей является ее адекватное увлажнение. В настоящее время выделяют три группы веществ, оказывающих увлажняющее действие. Во-первых, это так называемые хумиктанты, во-вторых, вещества, образующие пленку, и, в-третьих, кератолитические средства. Хумиктанты позволяют ввести вглубь кожи воду, находящуюся в роговом

слое. К современным хумиктантам относят NMF, полиолы (глицерол, сорбитол, пропиленгликоль), макромолекулы (гликозаминогликаны, коллаген, эластин, ДНК) и липосомы. Система NMF включает различные водорастворимые и гидрофильные субстанции, вырабатываемые в роговом слое из липидов клеточных мембран. Основными ее представителями являются пирролидонкарболовая кислота, мочевины (в концентрации до 10%) и молочная кислота (в концентрации 5–10%). Увлажнение кожи также достигается путем уменьшения трансэпидермальной потери воды. Это возможно при наложении на поверхность рогового слоя пленки, состоящей из липидов. К веществам, образующим пленку, относят субстанции, составляющие масляную фазу любой эмульсии (крема). В качестве масляной фазы в настоящее время используют вазелин, парафин, пергидросквален, различные силиконы, натуральные масла, богатые полиненасыщенными жирными кислотами (рыбий жир, примула, виноградные косточки и др.), воск, ланолин, некоторые жирные спирты. Использование различных кератолитических средств является дополнительным способом увлажнения кожи. Как правило, указанные вещества применяют при гиперкератозе, сопровождающем ксероз кожи, в частности, при ихтиозе. В настоящее время кератолитики широко назначают в косметологии при осуществлении процедур пилинга кожи, одной из целей которого является омоложение. В состав современных средств для ухода включают салициловую кислоту, гидроксикислоты, мочевины (в концентрации выше 10%), пропиленгликоль [3].

Таким образом, симптомокомплекс сухости кожи является гетерогенным понятием, и комплексный уход за такой кожей, включающий бережное очищение и увлажнение, принципиально важен наряду с назначением патогенетической терапии, что особо актуально для таких уязвимых с точки зрения подверженности раздражениям мест, как кожа кистей, лица и губ, повышающих в итоге качество жизни пациентов с проблемной ксеротичной кожей. ■

Литература

1. Родионов А. Н. Сухая кожа. Дерматокосметология. Поражения кожи лица и слизистых. Диагностика, лечение и профилактика. СПб: Наука и техника. 2011. 911 с. С. 63–69.
2. Юсупова Л. А. Сухая кожа: современный взгляд клинициста // Медико-фармацевтический вестник Поволжья. 2013. № 4. С. 13–14.
3. Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В. Сухость кожи. Причины возникновения. Принципы коррекции // Журнал дерматовенерологии и косметологии. 2002. № 1. С. 23–25.
4. Кочергин Н. Г., Белоусова Т. А. Проблемы терапии сухой кожи // Лечащий Врач. 2009. № 8. С. 15–19.
5. Бауман Л. Косметическая дерматология. Принципы и практика. Пер. с англ. Потекаева Н. Н. М.: МЕДпресс-информ. 2012. 688 с.
6. Barcoo D., Gimenez-Arnaub Xerosis A. A dysfunction of the epidermal barrier // Actas Dermosifiliogr. 2008. № 99. P. 671–682.
7. Chamlin S., Kao J., Frieden L. et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity // J Am Acad Dermatol. 2002. № 47. P. 198–208.
8. Elias P. M. Stratum corneum defensive functions: an integrated view // J Invest Dermatol. 2005. № 125. P. 183–200.
9. Мачарадзе Д. Ш. Ксероз кожи: проблема дерматологии // Лечащий Врач. 2006. № 9. С. 15–19.
10. Kucharekova M., Schalkwijk J., Van De Kerkhof P. C. et al. // Contact Dermatitis. 2002. V. 46. № 6. P. 331–338.
11. Berardesca E., Barbareschi M., Veraldi S., Pimpinelli N. // Contact Dermatitis. 2001. № 45. P. 280–285.
12. Kawashima M. // Skin Research. 2002. № 1. P. 338–346.
13. Тихомиров А. А., Гамаюнов Б. Н., Короткий Н. Г. // Вопросы практической педиатрии. 2009. Т. 4. № 4. С. 21–25.
14. Елисюткина О. Г., Лапшин Н. Н., Филимонова Т. М. и соавт. // Российский Аллергологический Журнал. 2009. № 4. С. 75–81.

Особенности диагностики и лечения урогенитального трихомониаза

Е. И. Юнусова¹, кандидат медицинских наук

Л. А. Юсупова, доктор медицинских наук, профессор

З. Ш. Гараева, кандидат медицинских наук

Г. И. Мавлютова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Резюме. Статья посвящена диагностике и терапии урогенитального трихомониаза. Выделены основные преимущества и недостатки каждого метода. Отмечена необходимость проведения расширенного диагностического маршрута и лабораторного обследования на всех этапах инфекционного процесса.

Ключевые слова: инфекции, передаваемые половым путем, урогенитальный трихомониаз, диагностика, лабораторные методы исследования, терапия.

Abstract. Article is devoted to diagnosis and therapy of urogenital trichomoniasis. The article highlights the main advantages and disadvantages of each method. The necessity of the extended route and diagnostic laboratory testing at all stages of the infection process.

Keywords: infections, sexually transmitted diseases, urogenital trichomoniasis, diagnostics, laboratory techniques, therapy.

Проблема инфекционных урогенитальных заболеваний на протяжении уже нескольких десятилетий продолжает оставаться одной из самых важных в современной медицине. При этом особую не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость имеют инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), что в первую очередь определяется развитием различных осложнений с тяжелыми последствиями, такими как поражение внутренних органов, нарушение репродуктивной функции больного, инфицирование плода и врожденные заболевания у детей. Вместе с тем уровень заболеваемости ИППП продолжает оставаться высоким, что связано с множеством факторов, среди которых можно выделить: изменение «стандартов» полового поведения в обществе; сексуальную свободу; падение нравов; раннее начало половой жизни; внебрачные и добрачные связи; множество половых партнеров, низкую информированность об ИППП населения, неправильные представления о сути «безопасности» сексуальных отношений; низкую санитарно-гигиеническую культуру; рост безработицы; миграцию населения, самолечение, несвоевременную обра-

щаемость в медицинские учреждения, а нередко и недостаточную надежность лабораторных методов исследования.

Одно из первых мест в структуре инфекций, передающихся половым путем, во всех странах мира занимает урогенитальный трихомониаз (УГТ). По данным ВОЗ ежегодно в мире регистрируется более 333 млн новых случаев инфекций, передающихся половым путем, из них на мочеполовой трихомониаз приходится более 170 млн случаев [1, 2]. В Российской Федерации заболеваемость УГТ в последние годы составляет около 200 случаев на 100 тыс. населения [3, 4]. Среди женщин, обратившихся к врачу по поводу выделений из влагалища, УГТ диагностируют по данным различных авторов в 18–50%, а иногда и 80% случаев, у мужчин с негонококковыми уретритами трихомонадные поражения составляют до 20–34,8% [2, 5–7].

Возбудителем урогенитального трихомониаза является простейший одноклеточный микроорганизм — *Trichomonas vaginalis*, которая в процессе эволюции приспособилась паразитировать в органах мочеполовой системы человека [8].

Характерными клиническими характеристиками для УГТ являются: полиморфизм, многоочаговость поражения, нередко хроническое течение с рецидивами, возможность транзиторного и асимптомного носительства.

Малосимптомные, хронические, вялотекущие формы заболевания, а также трихомонадоносительство, которое составляет 10–35% среди женщин и 2–41% среди мужчин, имеют большое значение в эпидемиологическом плане, способствуя распространению возбудителя среди половых партнеров [7]. Вследствие возможного развития осложнений воспалительного характера УГТ представляет серьезную угрозу репродуктивному здоровью человека [9]. Трихомониаз рассматривается фактором риска заражения ИППП, в том числе ВИЧ-инфицирования. Ряд исследователей отмечают, что инфицирование *T. vaginalis*, особенно длительно существующая, персистирующая трихомонадная инфекция, может быть фактором риска развития рака шейки матки [10].

Диагностика УГТ основывается на выявлении клинических признаков заболевания и обнаружении *T. vaginalis* в исследуемом материале.

В «классическом варианте» течения болезни клинические признаки трихомонадной инфекции включают: гиперемия вульвы и влагалища, желто-зеленые пенистые выделения, зуд, дизурию, диспареунию, «клубничный» вид шейки матки и вагины (точечные геморрагии). Однако только на основании клинической картины диагноз не может быть выставлен в силу целого ряда причин:

¹ Контактная информация: elenaiu@mail.ru

- указанные клинические симптомы могут быть обусловлены другими инфекционными агентами урогенитального тракта;
- пенистые выделения наблюдаются только у 12% инфицированных женщин;
- «клубничная шейка матки» встречается только у 2% пациенток;
- атипичное (маскообразное) течение заболевания (патогномоничные клинические симптомы, характерные для другого заболевания);
- бессимптомное течение заболевания (регистрируется в 10–50% случаев).

Таким образом, поскольку симптомы трихомониаза, как и большинства других ИППП, непатогномоничны и не являются надежными критериями, в обязательном порядке с целью диагностики трихомонадной инфекции необходимо применение лабораторных методов исследования.

В России основными методами, используемыми для выявления трихомонад в биологическом материале, долгое время оставались только микроскопия нативного, окрашенного препаратов и культуральное исследование.

Для микроскопического исследования производят забор клинического материала из наиболее подозрительных на инфицирование очагов: влагалища, шейки матки, цервикального канала, уретры, предстательной железы и др. Целесообразно проведение микроскопии комплексной — нативного и окрашенного («синькой», по Граму, Романовскому–Гимзе, Лейшману–Романовскому, другим вариантом) препаратов.

Микроскопия нативного препарата — это определение трихомонад в нативном препарате (метод исследования неокрашенного свежего препарата впервые предложен Донне в 1836 г.), который готовят путем смешивания исследуемого материала с каплей теплого изотонического раствора хлорида натрия (лучше раствора Рингера–Локка), затем накрывают покровным стеклом и микроскопируют при увеличении объектива 40 и окуляра 7 или 10. Для исследования берется отделяемое уретры, цервикального канала, влагалища, центрифугат мочи, эякулят, секрет предстательной железы и др. При изучении нативного препарата особое внимание обращается на размеры и форму трихомонад, характер их движения, внутреннее содержимое клеток. Необходимо найти овальное или грушевидное тело, чуть

больше лейкоцита (размеры в среднем от 13 до 17 мкм), имеющее жгутики и совершающее характерные толчкообразные поступательные движения. Иногда можно заметить движение свободных жгутиков. Цитоплазма трихомонад обычно зернистая, чаще вакуолизирована. Ядра плохо различимы или чаще вообще не обнаруживаются. Более четко видеть движения и структуру трихомонад позволяет фазово-контрастная микроскопия (с окраской нативного препарата 0,01% раствором сафранина). Однако оценка жизнеспособных, но неподвижных, атипичных форм (без жгутиков, ундулирующей мембраны, атипично делящихся (почкующихся) клеток) методом микроскопии нативного препарата крайне проблематична. В целом чувствительность этого метода варьирует в широких пределах и зависит, прежде всего, от формы заболевания, локализации трихомонад, а также от квалификации персонала, проводящего исследование. Необходимо помнить, что при отсутствии типичных форм трихомонад диагноз трихомониаза может считаться лишь предположительным и должен подтверждаться другими методами.

Микроскопия окрашенных препаратов несколько повышает процент выявления трихомонад по сравнению с нативными препаратами, так как при этом учитываются все, а не только подвижные особи. Кроме того, окрашенные препараты можно использовать для оценки воспалительного процесса (на наличие воспалительного процесса косвенно указывают скопление лейкоцитов на клетках плоского эпителия или вокруг них, большое количество слизи в мазках и др.), выявления гонореи, мицелия грибов, микрофлоры: кокков, палочек и т.д. Методика включает в себя поиск известной формы трихомонады с правильно очерченным, эксцентрично расположенным ядром на фоне нежно-ячеистой структуры цитоплазмы. Для выявления жгутиков и ундулирующей мембраны препарат следует изучать методами окраски по Романовскому–Гимзе, Лейшману.

Однако в течение последних десятилетий у больных УГТ все чаще стали определяться атипичные, амастиготные (метаболически малоактивные особи паразита, лишенные органоидов движения — блефаропласта, жгутиков и ундулирующей мембраны) формы влагалищных трихомонад, что значительно усложнило диагностику инфекции, так как морфология и подвижность —

основные критерии выявления простейших.

Необходимо отметить, что эффективность микроскопического метода исследования в целом недостаточная. Относительно других методов лабораторной диагностики, являясь определенно экономически наиболее целесообразным, он имеет низкую чувствительность — от 50% до 64,9% (для культурального — 73–89,2%; для метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) — 93–98,7%) [8, 11, 12]. Интерпретация результата субъективна и во многом зависит от опыта специалиста, качества мазка и соблюдения условий забора материала. Ошибки при проведении микроскопических исследований, прежде всего, обусловлены:

- потерей влажными трихомонадами характерной подвижности после того, как они извлечены из среды человеческого организма;
- принятием эпителиальных клеток, макрофагов и других клеточных элементов за трихомонады;
- существованием различных форм трихомонад (округлые, безжгутиковые (амастиготные) формы, со сниженной метаболической активностью — разноточения при оценке результатов);
- низкотитражными препаратами (концентрация трихомонад ниже 10^5 КОЕ/мл с помощью микроскопии уже не определяется [8]) или препаратами, содержащими огромное количество клеток эпителия, лейкоцитов и различного деструктивного материала из очага поражения;
- нередкой потерей типичных морфологических признаков во время фиксации и окрашивания, что создает трудности для этиологической идентификации.

Отмечается снижение чувствительности микроскопического метода при бессимптомных формах заболевания, а также при исследовании недостаточного количества полей зрения [8].

Вместе с этим следует особо подчеркнуть нередкость и ложноположительных результатов микроскопического исследования, которые обусловлены чаще всего принятием за трихомонады эпителиальных клеток или других клеточных элементов. Однако необходимо помнить, что диагноз урогенитального трихомониаза, как и других заболеваний, обусловленных ИППП, ведет за собой целый ряд не только медицинских, но и этических проблем, и ценой диагностической ошибки могут

стать недоверие и ухудшение взаимоотношений в супружеской паре, развод, суицидальные последствия и т.п. Поэтому необходимо быть крайне требовательными к верификации диагноза и при малейших сомнениях подтверждать более чувствительными методами исследования.

Несмотря на все недостатки микроскопического метода, он, благодаря относительно низкой стоимости и скорости исполнения, остается в нашей стране преобладающим в диагностике урогенитального трихомониаза [8].

Культуральное исследование считается методом «золотого стандарта» в диагностике инфекций, вызванных *T. vaginalis*. Он предполагает выращивание культур трихомонад на питательных средах с последующей идентификацией возбудителя. Это простой в интерпретации метод, для начала роста в культуре он требует менее чем 300–500 трихомонад в 1 мл инокулята. Однако эффективность культуральной диагностики во многом зависит от состава питательных сред и от условий культивирования трихомонад. Разработано значительное количество сред (Павловой, Джонсона–Трасселя, ССДС, Тераса, 199–ДС, Трихомона–Скин и т.д.), содержащих различные ингредиенты: сыворотку крови человека или животных, солянокислый протеин, гидролизат казеина, печеночный настой, куриный белок, рисовый отвар, дрожжевой экстракт и аутолизат, пептон, витамины, минеральные соли, сахара и др. (в различных концентрациях и пропорциях). Все методики культивирования трихомонад хорошо известны и описаны в многочисленных изданиях. Значимость бактериологического (культурального) метода особенно высока при нетипичной или отсутствующей клинической картине (носителем) заболевания, повторных отрицательных результатах бактериоскопии, оценке эффективности терапии (диагностические сложности чаще бывают у мужчин), выделения от больного методом микроскопии нетипичных по структуре трихомонад, отдельных ядер (в большинстве клиничко-диагностических лабораторий интерпретируются как отрицательный результат, поскольку методические указания Министерства здравоохранения РФ регламентируют подтверждение клинического диагноза «трихомониаз» на основании обнаружения типичных форм влагалищных трихомонад [13]).

Культуральные исследования хоть и повышают эффективность диагно-

стики урогенитального трихомониаза в сравнении с микроскопическими методами, однако существенно уступают методам амплификации нуклеиновых кислот. Вместе с тем существенным недостатком культуральной диагностики трихомониаза является и ее длительность: регламентированная процедура предусматривает культивирование до 17 дней с изучением культуры для идентификации простейших на 3–5 день, при отрицательных результатах на 7–9, 11–17 дни после посева.

В последние годы, согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями от 2012 г. верификация диагноза урогенитального трихомониаза возможна на основании молекулярно-биологических методов исследования, направленных на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *T. vaginalis* с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации [14]. Возросший интерес к использованию для детекции возбудителей ИППП и, в частности, мочевого трихомониаза таких методов амплификации нуклеиновых кислот, как полимеразная цепная реакция (ПЦР), заключается в значительном преимуществе чувствительности данного метода, для анализа необходима только ДНК, а жизнеспособность организма значения не имеет. Кроме того, ПЦР способна улавливать очень низкие концентрации искомого агента, вплоть до одного микроорганизма в образце [8, 15]. Чувствительность ПЦР, по мнению зарубежных специалистов, составляет 97%, а специфичность — 98% [13, 16]. В России были зарегистрированы несколько тест-систем для ПЦР-анализа урогенитального трихомониаза: «Диаген-Трихомонас», «АмплиСенс-Trichomonas vaginalis-250» и др. Существенное значение в диагностике УГТ имеет и метод амплификации РНК (NASBA, Nucleic Acid Sequence-Based Amplification), который позволяет судить о жизнеспособности возбудителя, что особенно важно для проведения ранней оценки результатов лечения.

Целесообразно применение в клинической лабораторной практике тестов на основе ПЦР и NASBA при обнаружении «атипичных» трихомонад, при сомнительных результатах культурального исследования, а также с целью скрининга, для дополнительного кон-

троля при смешанных инфекциях урогенитального тракта.

Следует отметить, что существующие другие методы лабораторных исследований, в том числе прямую иммуофлюоресценцию (ПИФ) и иммуоферментный анализ (ИФА) для обнаружения антител *T. vaginalis*, на сегодняшний день не рекомендуются использовать для диагностики трихомонадной инфекции в связи с тем, что существующие наборы не обладают достаточной чувствительностью, позволяющей осуществлять качественную диагностику трихомониаза [8, 17].

К сожалению, ни один из имеющихся на сегодняшний день диагностических тестов не является в 100% случаев совершенным. Главной задачей современной диагностики любой ИППП и, в частности, урогенитального трихомониаза, с целью раннего и достоверного диагноза, является индивидуальный подход к конкретному пациенту с определением роли и места каждого метода и их комплексного применения при выявлении возбудителя.

При выборе диагностического метода необходимо учитывать также половые и возрастные особенности. У мужчин трихомонады обнаружить значительно труднее, чем у женщин, что связано, прежде всего, с тем, что *T. vaginalis* в отделяемом уретры часто находится в малоподвижной форме, имеются в небольшом количестве. Поэтому для более достоверных данных обследования у мужчин нельзя ограничиваться анализом только уретрального отделяемого, надо исследовать также осадок свежесобранной мочи, секрет предстательной железы, сперму; необходимо проведение множественных лабораторных исследований с использованием различных методов и их комбинаций. У девочек (до наступления менархе) диагноз урогенитального трихомониаза устанавливается на основании микроскопического и/или культурального исследования, подтвержденного молекулярно-биологическим методом.

Необходимо отметить, что лабораторные обследования, как наиболее объективные, с помощью которых устанавливается достоверный диагноз и назначается адекватная терапия, надо проводить на всех этапах инфекционного процесса (первичное обследование, оценка динамики течения воспалительного процесса, определения эффективности лечения).

Особое внимание необходимо уделить также важному этапу обследования —

топической диагностике, которая осуществляется с помощью не только тщательного осмотра, но и с применением инструментальных методов (кольпоскопии, трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ) у женщин, трансректального УЗИ у мужчин).

Показанием к проведению лечения является обнаружение *T. vaginalis* при микроскопическом и/или культуральном исследовании и/или исследовании молекулярно-биологическими методами у пациента либо у его полового партнера. Одновременное лечение половых партнеров является обязательным.

Целями лечения являются эрадикация *T. vaginalis*, клиническое выздоровление, предотвращение развития осложнений и предупреждение инфицирования других лиц.

Во избежание развития тяжелых побочных реакций (дисульфирамоподобная реакция) пациентов следует предупреждать о необходимости избегать приема алкоголя и содержащих его продуктов как в ходе терапии метронидазолом и тинидазолом, так и в течение 24 часов после его окончания. При непереносимости перорального метронидазола его интравагинальное назначение также противопоказано.

При лечении трихомониаза рекомендуется применять метронидазол, орнидазол или тинидазол 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней.

При лечении осложненного, рецидивирующего трихомониаза и трихомониаза других локализаций метронидазол применяют 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней или 2,0 г внутрь 1 раз в сутки в течение 5 дней; орнидазол 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней; тинидазол 2,0 г внутрь 1 раз в сутки в течение 3 дней.

При лечении осложненных форм урогенитального трихомониаза возможно одновременное применение местнодействующих протистостатических препаратов, таких как вагинальная таблетка метронидазола 500 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней, гель метронидазола 0,75% 5 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 5 дней.

Лечение беременных осуществляется на любом сроке для предотвращения преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременных родов и низкой массы плода: метронидазол 2,0 г однократно.

При лечении детей используют метронидазол 10 мг/кг массы тела внутрь 3 раза в сутки в течение 5 дней или орни-

дазол 25 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 5 дней.

Требования к результатам лечения включают эрадикацию *T. vaginalis*, клиническое выздоровление. Установление излеченности трихомонадной инфекции на основании микроскопического, культурального метода исследования и методов амплификации РНК (NASBA) проводится через 14 дней после окончания лечения, на основании методов амплификации ДНК (ПЦР, ПЦР в реальном времени) — не ранее чем через месяц после окончания лечения. При отрицательных результатах обследования пациенты дальнейшему наблюдению не подлежат. При отсутствии эффекта от лечения исключают реинфекцию, назначают иные препараты или курсовые методики лечения [18].

В заключение хотелось бы еще раз отметить, что в связи с отсутствием четко специфических симптоматических проявлений клиническая дифференцировка урогенитального трихомониаза достаточно затруднительна и неточна без лабораторной диагностики, результативность которой, особенно для бессимптомных, хронических форм заболевания, будет во многом зависеть от выбранного метода. Полноценное обследование больных с расширением спектра диагностических и параклинических технологий позволит повысить качество диагностической помощи, что в последующем, несомненно, поможет в выборе оптимального объема, содержания и этапности лечебных технологий. ■

Литература

1. Ермоленко Д. К., Исаков В. А., Рыбалкин С. Б. и др. Урогенитальный трихомониаз. Пособие для врачей. СПб-Великий Новгород. 2007. 96 с.
2. Захаркив Ю. Ф. Этиологическая структура воспалительных заболеваний урогенитального тракта среди социально адаптированных групп населения и роль *Trichomonas vaginalis* в их возникновении в связи с устойчивостью штаммов возбудителя к действию лекарственных препаратов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2005. 23 с.
2. Иванова М. А. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации: 2002–2004 // Клиническая дерматология и венерология. 2005. № 4. С. 9–12.
4. Фриго Н. В., Ротанов С. В., Лесная И. Н., Полежаева О. А., Полевщикова С. А. Лабораторная диагностика ИППП в Российской Федерации. Результаты национального исследования // Вестник дерматологии и венерологии. 2008. № 5. С. 33–41.
5. Горина Е. Ю. Оптимизация терапии трихомониа-

за с учетом микробиоэкосистемы урогенитального тракта и иммунного гомеостаза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 21 с.

6. Избранные лекции по дерматовенерологии. Учебное пособие в 5 томах / Под ред. Э. А. Баткаева. М., 2006. Т. 2. 263 с.
7. Романенко И. М., Кулага В. В., Афонин С. Л. Лечение кожных и венерических болезней. Рук-во для врачей: в 2 т. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. Т. 1. 904 с.
8. Рыжих П. Г., Гуцин А. Е. К вопросу о лабораторной диагностике, урогенитального трихомониаза с учетом концентрации *Trichomonas vaginalis* в биологическом материале // Клиническая дерматология и венерология. 2013. № 5. С. 44–48.
9. Протокол ведения больных «Урогенитальный трихомониаз» // Пробл. стандарт. в здравоохран. 2005. № 2. С. 130–145.
10. Гомберг М. А., Плахова К. И. Инфекции влагалища: взгляд венеролога. Терапия трихомониаза и бактериального вагиноза: проблемы и пути решения // Consilium Medicum 2005. Т. 7. № 3. С. 211–214.
11. Ryu J. S., Chung H. L., Min D., Cho Y., Ro Y., Kim S. Diagnosis of Trichomoniasis by Polymerase Chain Reaction // Yonsei Med J. 1999. № 40 (1). P. 56–60.
12. Nye M. B., Schwabke J. R., Body B. A. Comparison of ARTIMA *Trichomonas vaginalis* transcription-mediated amplification to wet mount microscopy, culture, and polymerase chain reaction for diagnosis of trichomoniasis in men and women // Am J Obstet Gynecol. 2009. № 200 (2). P. 188–197.
13. Дмитриев Г. А., Глазко И. И. Диагностика инфекций, передаваемых половым путем. М.: Издательство БИНОМ. 2007. 320 с.
14. Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Клинические рекомендации. М: Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2012. 112 с.
15. Swygard H., Sena A. C., Hobbs M. M., Cohen M. S. Trichomoniasis: clinical manifestations, diagnosis and management // Sex Transm Infect. 2004. № 80. P. 91–95.
16. Дмитриев Г. А. Лабораторная диагностика бактериальных урогенитальных инфекций. Н. Новгород, 2003. 336 с.
17. Савичева А. М., Соколовский Е. В., Домейка М. Порядок проведения микроскопического исследования мазков из урогенитального тракта. Методические рекомендации для лечащих врачей. Серия Ex libris «Журнал акушерства и женских болезней». СПб: Изд-во Н-Л, 2007. 60 с.
18. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями / Под ред. А. А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс, 2012. С. 85–90.

Локализованная склеродермия: диагностика, клиника, лечение

Л. А. Юсупова*,¹, доктор медицинских наук, профессор
М. А. Филатова**

* ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

** ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер»
МЗ Республики Татарстан, Казань

Резюме. В статье приводятся сведения о локализованной склеродермии, рассматриваются вопросы распространенности, этиопатогенеза, значения иммунных нарушений в реализации заболевания. Изложены клинические проявления локализованной склеродермии. Приведены данные диагностики, прогноза и методов лечения больных.

Ключевые слова: склеродермия локализованная, кожа, патогенез, классификация, лимитированная, генерализованная, линейная, глубокая формы.

Abstract. The article presents information on localized scleroderma, the issues of prevalence, etiology and pathogenesis, immune disorders values in the implementation of the disease, clinical manifestations of localized scleroderma, diagnosis, prognosis and treatment of patients.

Keywords: localized scleroderma, skin, pathogenesis, classification, limited, generalized, linear, deep form.

Локализованная (ограниченная) склеродермия — хроническое заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением кожи и подлежащих тканей, характеризующееся появлением очагов склероза на фоне воспалительных явлений (эритемы, отека) и последующим присоединением атрофии и гипо/гиперпигментации кожи [1]. Заболевание может возникать в любом возрасте, характеризуется преимущественно локализованными очагами хронического воспаления и фиброзно-атрофического поражения кожи и слизистых оболочек. В последние десятилетия наблюдается увеличение числа больных ограниченной склеродермией. Локализованная склеродермия является самой распространенной формой склеродермии у детей и подростков, частота заболевания составляет 1:37000. У девочек заболевание встречается в 3–4 раза чаще, чем у мальчиков [2, 3]. Одной из причин увеличения числа больных склеродермией в последние годы является изменение иммунореактивности организма, связанной с контактом

многочисленными профессиональными и бытовыми аллергенами, широкой антибиотикотерапией. В патогенезе основное значение придается дисфункции иммунной системы, нарушениям метаболизма компонентов соединительной ткани и микроциркуляции [1]. Значение иммунных нарушений в реализации склеродермии находит свои доказательства в высоком уровне провоспалительных цитокинов, эффективности селективных иммуноактивных средств. Дефекты гуморального и клеточного иммунитета способствуют образованию аутоантител, которые играют важную роль у больных генерализованной ограниченной склеродермией. При ограниченной склеродермии наблюдаются нарушения метаболизма коллагена и изменения в эндотелии сосудов. При всех формах ограниченной склеродермии развивается хроническая воспалительная фиброзирующая реакция соединительной ткани. Дефекты гуморального и клеточного иммунитета способствуют возникновению аутоантител. По крайней мере, у части пациентов важную роль играют аутоиммунные явления, а также недавно описанные аутоантитела к супероксиддисмутазе, идентифицированные у пациентов с генерализованной ограниченной

склеродермией. У больных локализованной склеродермией наблюдаются повышенные уровни провоспалительных цитокинов, антител к ДНК, стимуляция фибробластов. Важное значение в регуляции пролиферационных аспектов врожденной иммунной активации играют трансформирующий фактор роста-бета (Transforming Growth Factors beta, TGF-β) в присутствии эпидермального фактора роста (Epidermal Growth Factor, EGF). При свободно-радикальном окислении нейтрофилов пациенты локализованной склеродермией имеют дисфункции числа лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD11b⁺ в присутствии повышенного числа лимфоцитов CD8⁺, CD16⁺, а также маркеров активации CD19⁺, CD25⁺, CD95⁺ и HLA-DR⁺-клеток [4, 5].

Подавление активности супероксиддисмутазы не «смягчает» реактивные соединения кислорода, способствующие фиброзированию. При ограниченной склеродермии наблюдаются также нарушения метаболизма коллагена и изменения в эндотелии сосудов. У взрослых женщин определенную роль в некоторых случаях играет микрохимизм, то есть персистенция эмбриональных клеток после беременности. У 12% детей

¹ Контактная информация:
yulizadoc@hotmail.com



Рис. 1. Бляшечная склеродермия

с ограниченной склеродермией положителен семейный анамнез на ревматические и аутоиммунные заболевания. Тот факт, что линейные формы склеродермии развиваются по линиям Блашко, свидетельствует о соматической мозаичности, подчеркивая тем самым эмбриональный генез или генетическую предрасположенность к заболеванию. Прежняя гипотеза о связи ограниченной склеродермии с хронической боррелиозной инфекцией не подтвердилась [4].

Изменения кожи по типу склеродермии могут быть вызваны токсимией. К возможным провоцирующим химическим веществам относятся винилхлорид, перхлорэтилен, трихлорэтилен и другие органические растворители, пестициды и эпоксидные смолы. К способным вызвать подобные изменения кожи препаратам относятся блендамицин, карбидопа, пентазоцин, кокаин и подавляющие аппетит препараты, а также парафин (после инъекций) [2].

Больные могут предъявлять жалобы на зуд, болезненность, чувство покалывания и стянутости кожи, ограничение движений в суставах, изменение объема и деформацию тканей в пораженных участках тела [1]. Очаги склеродермии в своем развитии проходят три стадии: эритемы и отека, склероза (уплотнения) и атрофии кожи. В типичных случаях заболевание начинается с появления на коже розовых, розовато-сиреневых, ливидных

или гиперпигментированных пятен округлой и/или полосовидной формы, иногда с явлениями отека. В стадии склероза из пятен образуются очаги уплотнения и утолщения кожи цвета слоновой кости с гладкой поверхностью и характерным восковидным блеском. По периферии очагов часто наблюдается воспалительный венчик лилового или розовато-фиолетового цвета, являющийся показателем активности процесса. В местах поражения кожа плохо собирается в складку, потоотделение уменьшено или отсутствует, нарушаются функция сальных желез и рост волос. С течением времени уплотнение кожи может уменьшаться. В стадию атрофии в очагах склеродермии развивается атрофия кожи, появляются телеангиэктазии, стойкая гипер- или гипопигментация. Кроме кожи в патологический процесс могут вовлекаться подлежащие ткани: подкожная клетчатка, фасции, мышцы, кости, реже — другие ткани и органы. Возможно спонтанное разрешение заболевания [1].

Ограниченная склеродермия подразделяется на лимитированную, генерализованную, линейную и глубокую формы.

Лимитированные формы ограниченной склеродермии

Бляшечная склеродермия характеризуется появлением на туловище или конечностях очагов эритемы и индурации

кожи [1]. Типичны медленно растущие, одиночные или множественные округлые очаги диаметром от одного до нескольких сантиметров. Ранние очаги представляют собой нечетко ограниченные бледно-эритематозные или сиреневатые бляшки, распространяющиеся по периферии и не вызывающие субъективных жалоб. Центр очагов постепенно светлеет, приобретая оттенок цвета слоновой кости, и все больше затвердевает, так что в итоге очаг окружает только сиреневатый ободок («лиловое кольцо») (рис. 1). Процесс склерозирования продолжается, пока не сформируется блестящий атрофический пласт. Бляшки располагаются в основном на туловище, особенно в участках тесно прилегающей одежды, но встречаются и на конечностях, шее и лице. Они разрешаются в течение месяцев, оставляя коричневатую поствоспалительную гиперпигментацию [2].

Буллезная склеродермия характеризуется появлением в области очагов индурации и склероза кожи прозрачных пузырей, нередко сопровождающихся геморрагиями.

Узловатая (келоидоподобная) склеродермия характеризуется образованием на коже единичных или множественных узелков или узлов, внешне напоминающих келоидные рубцы. Очаги поражения развиваются, как правило, у больных, не имеющих склонности к развитию келоидов; их появление не связано с предшествующей травмой. Высыпания имеют телесный цвет или гиперпигментированы; излюбленная локализация — шея, туловище, верхние конечности. Буллезные или узловатые келоидные формы бляшечной склеродермии в детском возрасте встречаются очень редко.

Каплевидная склеродермия представляет собой мелкопятнистый тип заболевания, часто сочетается со склероатрофическим лишаем и встречается реже, чем бляшечный тип.

Идиопатическая атрофодермия Пазини—Пьерини многими авторами считается abortивным вариантом ограниченной склеродермии и клинически проявляется длительно существующими, незначительно западающими очагами коричневого или серо-коричневого цвета с фиолетово-сиреневым оттенком без признаков уплотнения кожи. Очаги располагаются чаще всего на туловище и верхних конечностях, часто симметрично или сегментарно (рис. 2) [1].

Генерализованные формы склеродермии

При генерализованной склеродермии наблюдается появление множественных очагов эритемы и индурации кожи, занимающих несколько областей тела и нередко сливающихся в обширные очаги поражения [1].

Генерализованная склеродермия. Появление нескольких (> 3) отдельных очагов в различных анатомических участках.

Пансклеротическая склеродермия («инвалидизирующая пансклеротическая морфея»): самая редкая и обширная форма склерозирования, является наиболее тяжелой формой заболевания, при которой поражаются все слои кожи и подлежащих тканей вплоть до костей, часто формируются контрактуры суставов с деформацией конечностей и длительно существующие язвы [1]. Это заболевание встречается преимущественно у детей препубертатного возраста. Вследствие быстро прогрессирующего обширного поражения дермы, подкожно-жировой ткани, мышц и фасций, а также костей в области туловища, конечностей (за исключением акральных участков) и лица развивается прогрессирующий склероз по типу панциря и, как следствие, контрактуры и рестрикция дыхательных движений. Рост тела ограничен. У детей часто развивается кахексия. Однако синдром Рейно или дисфагия, как при прогрессирующем системном склерозе, не наблюдаются [2].

Эозинофильный фасциит (синдром Шюльмана). Проявляется в виде болезненного эритематозного и уплотнения проксимальных конечностей. Заболеванию обычно предшествует механическая травма. В отличие от других форм склеродермии чаще встречается у мальчиков. Склерозирование затрагивает глубокие фасции и сухожилия и может осложняться синдромом карпального канала. Только в 20% случаев наблюдаются типичные склеродермические изменения кожи. Характерным признаком является периферическая эозинофилия [2].

Линейные формы склеродермии являются самыми распространенными в детском возрасте формами проявления ограниченной склеродермии и подразделяется на варианты линейной и склеродермии по типу «удар саблей».

При **линейной склеродермии** на коже формируются полосовидные очаги эритемы и склероза, локализующиеся,



Рис. 2. Идиопатическая атрофодермия Пазини–Пьерини

как правило, на одной половине тела или по ходу нервно-сосудистого пучка. Очаги напоминают изменения при бляшечной склеродермии, однако сиреневая окраска проявляется не как кольцо, а находится на участке «активного» края, от которого распространяется очаг. Уплотненные, вытянутые в длину бляшки плотно спаяны с подлежащими тканями. Сморщивание более глубоких тканей (подкожно-жировой, фасций мышц, костей) приводит к прогрессирующей годами утрате массы вещества, следствием чего являются ограничение подвижности и контрактуры. Линейная склеродермия обычно бывает односторонней и развивается по линиям Блашко [6]. Описаны также двусторонние очаги и поражение одной половины тела. Чаще всего поражаются конечности (ноги чаще рук); реже сообщалось о проявлениях в области передней части грудной клетки, брюшной полости и ягодиц. Обычно очаги линейной склеродермии располагаются параллельно оси конечностей; реже встречаются поперечные или круговые очаги.

Склеродермия по типу «удар саблей». Очаг представляет собой полосовидный склеротический очаг цвета слоновой кости, в области активного края которой в ходе заболевания развивается поствоспалительная гиперпигментация. Такие полосы выглядят воспаленными, как будто плотно сросшимися

с кожей головы. В области волосистой части кожи головы развивается рубцовая алопеция, иногда после осветления волос. Участок атрофии может распространяться на щеки, нос, верхнюю губу и иногда также в полость рта, поражая челюстные кости, в результате чего нарушается позиция зубов. Нередко уже в первый год заболевания развивается и ипсилатеральная асимметрия лица. В области очага могут быть затронуты и другие кости черепа. Нередко отмечаются неврологические симптомы, в частности, головные боли, нарушения способности к обучению или эпилептоидные припадки, анатомическим эквивалентом которых является ипсилатеральный глиоз и признаки периваскулярного воспаления. Глаз на пораженной стороне также может быть вовлечен в патологический процесс, что проявляется энофтальмом, глазодвигательными нарушениями, изменениями радужки и глазного дна.

Прогрессирующая гемиатрофия лица (синдром Парри–Ромберга) характеризуется прогрессирующей атрофией половины лица, проявляющейся преимущественно дистрофическими изменениями кожи, подкожной клетчатки, мышц и костей лицевого скелета. В отличие от распространенной склеродермии по типу «удар саблей», склерозирование кожи для синдрома Парри–Ромберга не характерно. Возможны переходы и одновременное наличие очагов линейной и других

проявлений ограниченной склеродермии, а также с различными неврологическими нарушениями, включая эпилепсию [1].

Глубокие формы склеродермии. В редких случаях процесс склерозирования затрагивает не столько дерму, сколько подкожно-жировую ткань или еще глубже расположенные участки. Такие очаги, в отличие от бляшечной и линейной формы, не имеют четких границ. Различают следующие формы проявления глубокой склеродермии:

- **Подкожная склеродермия.** Проявляется глубокими очагами уплотнения, при которых в патологический процесс вовлекается подкожно-жировая клетчатка. После внезапного начала образуются симметричные вдавления без четких границ. Кожа над очагами гиперпигментирована или не изменена [1, 2].

- **Глубокая склеродермия.** Простирается до мышечных фасций. Кожа туго натянута. Состояние часто сопровождается болями в мышцах и суставах. Возможно, речь идет о хронической форме эозинофильного фасциита.

В случае линейных и глубоких форм склеродермии, при поражении мышц или при локализации вблизи суставов могут образоваться контрактуры. Наблюдаются также ипсилатеральные неврологические изменения (головная боль, изменения на электроэнцефалограмме, приступы судорог). В случае гемиатрофии лица в дополнение к аномалиям расположения зубов могут развиваться параличи глазных мышц [2].

Локализованную склеродермию следует дифференцировать со следующими заболеваниями: системная склеродермия и другие диффузные болезни соединительной ткани, склередема Бушке, склеромикседема, диффузный эозинофильный фасциит Шульмана, склеродермоподобная форма базально-клеточного рака кожи, хронический атрофический акродерматит, индуцированные склеродермоподобные заболевания, вызванные применением лекарств и пищевых добавок (блеомицин, витамин К, L-триптофан), использованием силиконовых протезов, контактом с химикатами (хлорвинил, органические растворители) и пр., келоидные и гипертрофические рубцы, склеродермоподобная форма хронической болезни «трансплантат против хозяина», липодерматосклероз, липоидный некробиоз, поздняя кожная

порфирия, саркоидоз, амилоидоз, синдром Вернера, фенилкетонурия, радиационный фиброз, панникулит, псевдоопледа Брока, соединительно-тканый невус, кольцевидная гранулема и др. [1, 7].

Несмотря на то, что в отличие от системной склеродермии специфические лабораторные параметры для ограниченных форм склеродермии отсутствуют, многие параметры могут быть полезны при дифференциальной диагностике. Это, в частности, относится к ранней фазе заболевания и к вариантам линейной склеродермии детского возраста. Следует также помнить, что ни какие из серологических параметров не подходят для оценки активности заболевания, контроля в динамике или оценки эффективности терапии. В ходе заболевания ведется клинический мониторинг, по показаниям с помощью сонографии (20 МГц). Детям с синдромом Парри–Ромберга и всеми формами глубокой склеродермии показано обследование с использованием методов визуализации, в частности магнитно-резонансной томографии (МРТ), для оценки масштаба поражения подкожных структур. При глубоких формах склеродермии возможны и внутримозговые изменения. Для дермы и подкожно-жировой клетчатки подходит высокочастотное (20 МГц) ультразвуковое исследование. Результаты сонографии и МРТ, а также параметры толщины кожи, измеренные диюметром, служат маркерами активности заболевания [2, 8].

Поскольку клиническая картина заболевания типична, гистологическое исследование обычно не требуется. Для гистологической картины на ранних стадиях заболевания характерны дермальный отек, периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация и дегенерация коллагеновых волокон. В дальнейшем течении заболевания происходит утолщение дермы, уменьшение эластических волокон и уплотнение волокон коллагена. Придатки кожи и подкожно-жировая клетчатка вытесняются содержащей гиалин соединительной тканью. В случае глубоких форм морфеа биопсия также должна проводиться на соответствующую глубину, то есть вплоть до фасций [9, 10].

Лечение каждому больному необходимо подбирать индивидуально в зависимости от формы, стадии и тяжести течения заболевания, а также локализации очагов поражения, осо-

бенно ввиду высокой степени спонтанной ремиссии бляшечных форм заболевания. Целью терапии является предотвращение дальнейшего развития склерозирующего воспаления. Показания к терапии имеются, как правило, при наличии признаков активного воспаления, на образовавшийся рубец терапевтически повлиять уже практически невозможно. Целесообразность назначения больным склеродермией высоких доз пенициллина (750–1000 мг в сутки и выше) в настоящее время является спорной [11]. Основными для терапии ограниченной склеродермии являются следующие принципы.

Противовоспалительная терапия: хороший опыт имеется с местными глюкокортикоидами (классов II–III), местным кальципотриолом. Производные витамина D оказывают иммуномодулирующее действие (подавляют активацию и рекрутирование Т-клеток) и блокируют пролиферацию фибробластов.

Иммуносупрессивная терапия метотрексатом (0,3–0,6 мг/кг массы тела в неделю) и глюкокортикоидами (метилпреднизолон 1–2 мг/кг массы тела в день или пульс-терапия в дозе 30 мг/кг массы тела в течение трех дней в месяц).

При линейных формах склеродермии следует рано начинать системную терапию, чтобы избежать дальнейших последствий заболевания [1]. Кроме того, при распространенном поражении показаны физиотерапевтические мероприятия (лечебная гимнастика, мануальный лимфодренаж). Хирургические мероприятия целесообразны только в случае подтвержденной неактивной стадии заболевания. Это касается как ортопедических мероприятий (удлинение ахиллова сухожилия, эпифизеодез для выравнивания разницы в длине ног), так и мероприятий пластической хирургии (например, при гемиатрофии лица) [12, 13].

Перспективным подходом к лечению склеродермии с достижением дефиброзирующего эффекта является применение иммуномодуляторов (диуцифон, Ксимедон, Галавит, Ридостин и др.) [5, 14, 15].

Больным локализованной склеродермией специальной диеты не требуется. При поражении конечностей необходимо избегать чрезмерной физической нагрузки, резких движений, ударов и толчков.

Физиотерапевтическое лечение проводится под контролем врача-физиотерапевта.

Ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона (УФА-1 терапия, длина волны 340–400 нм) начинается с дозы 5–20 Дж/см², последующие разовые дозы повышать на 5–15 Дж/см² до максимальной разовой дозы 20–40 Дж/см². Процедуры проводить с режимом 3–5 раз в неделю, на курс 20–60 процедур.

При ультразвуковой терапии проводится озвучивание очагов поражения (частота колебаний 880 кГц) по лабильной методике, в непрерывном или импульсном режиме, с интенсивностью 0,05–0,8 Вт/см², экспозицией 5–10 мин; курс — 10–15 ежедневных процедур,

Также применяют фонофорез, электрофорез гиалуронидазы и терапию лазерным излучением красного диапазона (длина волны 0,63–0,65 и 0,89 мкм). Лечебная гимнастика и массаж особенно рекомендуется больным линейной формой склеродермии при ограничении движений в суставах и формировании контрактур.

Хирургическая коррекция необходима при наличии сгибательных контрактур и деформаций тела (области головы, суставов, конечностей). При наличии косметических дефектов, в основном, у больных саблевидной формой локализованной склеродермии («удар саблей») и прогрессирующей гемиатрофией Парри–Ромберга показана пластическая хирургическая коррекция. Хирургические вмешательства необходимо проводить в неактивную стадию локализованной склеродермии (при отсутствии активности заболевания в течение нескольких лет). Больным склероатрофическим лихеном, локализующимся в области крайней плоти полового члена и вызывающим стойкий фимоз, в случаях отсутствия эффекта от консервативной терапии показана циркумцизия [1].

Критериями эффективности лечения являются прекращение прогрессирования заболевания, разрешение или уменьшение эритемы, отека, утолщения и уплотнения кожи, а также других симптомов склеродермии; устранение или уменьшение субъективных ощущений. Госпитализация необходима при развитии тяжелых форм локализованной склеродермии или осложнений заболевания, а также при отсутствии эффекта от амбулаторного

лечения или условий для его проведения.

Больным локализованной склеродермией необходимо избегать чрезмерного солнечного облучения, травм, переохлаждения и перегревания, простудных заболеваний, стрессовых ситуаций, необоснованного применения лекарственных средств. Рекомендуется проводить санацию очагов фокальной инфекции. Необходимо динамическое наблюдение врача-дерматовенеролога с целью контроля за течением заболевания и раннего выявления симптомов диффузных болезней соединительной ткани. При сопутствующих заболеваниях необходимо наблюдение и лечение у соответствующих специалистов — терапевта, эндокринолога, гинеколога, гастроэнтеролога, невропатолога, оториноларинголога. При тяжелых формах необходима медицинская и социальная реабилитация больных (направление на ВТЭК и трудоустройство) [1].

Прогноз заболевания зависит от соответствующей формы склеродермии. Так, у 50% больных блестящими формами процесс клинически регрессирует в течение примерно трех лет или, как минимум, наблюдаются признаки размягчения очагов. В случае глубоких форм это происходит в среднем через пять лет. После линейных и глубоких форм нередко остаются уродливые рубцы. Переход в прогрессирующий системный склероз происходит только в случае пансклеротической склеродермии [2].

Таким образом, локализованная склеродермия остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины в связи с широким ее распространением, вариабельным клиническим течением, заболеванием лиц наиболее трудоспособного возраста и рефрактерностью ко многим методам терапевтического воздействия. Индивидуально подобранный комплексный подход к лечению каждого больного в зависимости от формы, стадии и тяжести течения заболевания, а также локализации очагов поражения позволит предотвратить дальнейшее развитие склерозирующего воспаления. ■

Литература

1. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. А.А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс, 2010. 428 с.

2. Хегер Петер Г. Склеродермия. Детская дерматология / Пер. с нем. под. ред. А.А. Кубановой, А.Н. Львова. М.: Издательство Панфилова; БИНОРМ. Лаборатория знаний. 2013. С. 508–515.
3. Kreuter A., Hyun J., Stucker M. et al. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma // J Am Acad Dermatol. 2006. № 54 (3). P. 440–447.
4. Lafyatis R., Farina V. New understanding of the mechanisms of innate immunity receptor signaling in fibrosis // J. Rheumatol. 2012. № 6. P. 72–79.
5. Романова Н.В. Иммунопатологические нарушения и цитокиновый профиль при системной и ограниченной склеродермии // Терапевтический архив. 2012. № 5. С. 28–31.
6. Weibel L., Harper J. I. Linear morphoea follows Blaschko's lines // Br. J. Dermatol. 2008. № 159 (1). P. 175–81.
7. Fabri M., Hunzelmann N. Differential diagnosis of scleroderma and pseudoscleroderma // J Dtsch Dermatol Ges. 2007. № 5 (11). P. 977–984.
8. Sommer A., Gambichler T., Bacharach-Buhles M. et al. Clinical and serological characteristics of progressive facial hemiatrophy: a case series of 12 patients // J Am Acad Dermatol. 2006. № 54. P. 227–233.
9. Скрипкина Ю.К., Бутков Ю.С., Хамаганова И.В. и др. Ограниченная склеродермия. Клиническая дерматовенерология. Руководство для врачей / Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Буткова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 2. С. 252–264.
10. Kreuter A., Krieg T., Worm M., Wenzel J. et al. Diagnosis and therapy of limited scleroderma // Deutsche Gesellschaft Dermatologische. 2009. № 7. Suppl 6. P. 1–14.
11. Clements P. J., Furst D. E., Wong W. K. et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial // Arthritis Rheum. 1999. № 42 (6). P. 1194–1203.
12. Christen-Zaech S., Hakim M. D., Afsar F. S., Paller A. S. Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients // J Am Acad Dermatol. 2008. № 59 (3). P. 385–396.
13. Sapadin A. N., Fleischmajer R. Treatment of scleroderma // Arch Dermatol. 2002. № 138. P. 99–105.
14. Бахметьев А.А. Оптимизация лечения ограниченной склеродермии на основе комбинированного применения ридостина и низкоинтенсивного лазерного излучения. Автореф. Курск, 2007. 24 с.
15. Пинегин Б.В., Тельнюк Я.И., Ильинская А.Н. и др. Комплексное лечение ограниченной склеродермии // Физиология и патология иммунной системы. 2004. № 11. С. 28–31.

Современный алгоритм лечения хронической крапивницы и особенности действия антигистаминных препаратов

П. В. Колхир¹, кандидат медицинских наук

Н. Г. Кочергин, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Косоухова

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Резюме. Препаратами выбора для лечения хронической крапивницы (ХК) являются антигистаминные средства. В обзоре рассматривается современный алгоритм лечения ХК и фармакологические аспекты действия антигистаминных препаратов, а также приводятся данные об эффектах гистамина и характеристика его рецепторов.

Ключевые слова: хроническая крапивница, алгоритм лечения, терапия, антигистаминные препараты, гистамин, рецепторы гистамина, обзор литературы.

Abstract. Preparations of choice for recurrent urticaria treatment are antihistamine. Modern recurrent urticaria treatment algorithm is reviewed and pharmacological specific of antihistamine effect, and data about histamine effects and characteristic of its receptors are provided.

Keywords: recurrent urticaria, algorithm of treatment, therapy, antihistamine, histamine, histamine receptor, literature review.

Хроническая крапивница (ХК) характеризуется появлением зудящих волдырей и/или ангиоотека (АО) в течение 6 и более недель. Цель лечения — достичь контроля над заболеванием и улучшить качество жизни пациентов, а также минимизировать опосредованные применением лекарственных средств (ЛС) побочные эффекты. Это особенно важно при терапии длительно текущих форм крапивницы. Для оценки контроля над заболеванием можно учитывать выраженность зуда и АО, размер волдырей, их количество и частоту появления, ночные пробуждения и длительность ремиссии заболевания.

Для оптимизации фармакотерапии и выбора дальнейшей тактики лечения важно определить вид/форму крапивницы (например, спонтанная или физическая), ее продолжительность (острая, эпизодическая или хроническая).

В обзоре рассматривается современный алгоритм лечения ХК и фармакологические аспекты действия антигистаминных препаратов, а также приводятся данные об эффектах гистамина и характеристика его рецепторов.

Введение

Впервые антигистаминные препараты (H_1 -блокаторы гистамина, H_1 -БГ) были открыты и охарактеризованы Bovet и Staub [1], за что в 1957 г. Bovet был удостоен Нобелевской премии. После окончания Второй мировой войны использование H_1 -БГ в терапии ХК возрастало с каждым годом [2, 3].

В настоящее время выделяют два поколения антигистаминных ЛС: I — препараты, характеризующиеся седативным и другими побочными эффектами; II — неседативные длительно действующие препараты. Антигистаминные препараты I поколения, несмотря на многие побочные эффекты, все еще широко применяются, особенно врачами первичного звена, для лечения пациентов с крапивницей. Термин «II поколение антигистаминных препаратов» должен использоваться для обозначения ЛС с новыми свойствами. К настоящему времени препаратов с такими свойствами нет.

Ранее предполагали, что H_1 -БГ — конкурентоспособные антагонисты гистамина, в настоящее время все антигистаминные препараты рассматриваются как обратные агонисты, т. е. они обладают подавляющей и стабилизирующей активностью на уровне H_1 -рецепторов [4].

В кровеносных сосудах кожи находится также некоторое количество H_2 -рецепторов гистамина, что позволило изучить применение комбинации H_2 -БГ (например, циметидин) с I поколением H_1 -БГ. Предполагалось, что циметидин оказывает некоторое ингибирующее действие на седативные H_1 -БГ, что может снизить нежелательные побочные эффекты последних. При назначении такой комбинации препаратов был показан некоторый положительный эффект [5], хотя он оказался слишком незначительным и в любом случае проигрывал успеху антигистаминных препаратов II поколения.

II поколение H_1 -БГ, по определению Simons [6], включает важные антигистаминные ЛС с низким седативным действием или его полным отсутствием в терапевтических дозах. Многие из H_1 -БГ II поколения — активные метаболиты или энантиомеры соединений H_1 -БГ I поколения. Их применение в течение более 15 лет при ХК, особенно в дневное время, существенно увеличивало качество жизни пациентов, особенно с тяжелой ХК [7–10]. Тем не менее некоторые специалисты считают, что они более эффективны в устранении волдырей, чем зуда. По этим соображениям седативные антигистаминные ЛС I поколения все

¹ Контактная информация:
arthate@yandex.ru

еще иногда добавляются к терапии ХК и высокоэффективны для купирования зуда, особенно ночного.

Современный алгоритм лечения хронической крапивницы

В конце ноября 2012 г. в г. Берлин (Германия) под эгидой Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI — European Academy of Allergology and Clinical Immunology) состоялась проводимая один раз в четыре года конференция по крапивнице, на которой присутствовали эксперты со всего мира и был разработан очередной согласительный документ по этому заболеванию [11]. Согласно положениям этого документа современный подход к лечению ХК основан на 3-ступенчатой терапии, базовой ступенью которой является назначение антигистаминных препаратов II поколения в стандартных дневных дозах (рис. 1). При сохранении симптомов в течение 1–2 недель рекомендуется перевести пациента на лечение H_1 -БГ II поколения в высоких дневных дозах (возможно увеличение дозы в 2–4 раза от указанной в инструкции от производителя). При этом следует увеличивать дозу одного антигистаминного препарата, а не добавлять другие. При неэффективности такого лечения можно рассмотреть вопрос о назначении лекарственных средств третьей линии, таких как циклоспорин, антагонист лейкотриеновых рецепторов или моноклональные антитела к IgE (омализумаб). Следует помнить, что увеличение дозы H_1 -БГ выше той, что указана в инструкции от производителя, и применение препаратов третьей линии в условиях отечественной медицины осуществляется «off-label». При необходимости такого лечения следует получить информированное согласие пациента, а также сделать запись в медицинской документации (истории болезни, амбулаторной карте больного) на основании заключения консилиума, подтверждающего наличие показаний к такой терапии.

Нужно учитывать, что эффективность ЛС может различаться у каждого пациента. Кроме того, препараты не сохраняют длительно действующий эффект после их отмены, поэтому при персистирующей крапивнице необходима поддерживающая терапия. При длительном лечении развития тахифилаксии обычно не отмечается, и у многих пациентов с хронической спон-

танной или аутоиммунной крапивницей терапия приводит к выраженному положительному ответу.

Таким образом, цель лечения — максимально уменьшить проявления заболевания на фоне оптимально подобранной терапии до наступления ремиссии.

Для лучшего понимания действия антигистаминных препаратов мы приводим информацию об основном медиаторе крапивницы — гистамине и его рецепторах.

Гистамин и его рецепторы

Гистамин (2-(4-имидазолил)этиламин) — это биологически активное вещество, межклеточный посредник (медиатор), активность которого связана со взаимодействием с четырьмя типами G-белковых рецепторов (H_1 , H_2 , H_3 и H_4). Гистамин играет важную роль в патогенезе крапивницы и АО, а также некоторых других заболеваний, особенно аллергических. Этот медиатор содержится преимущественно в тучных клетках и базофилах и выделяется при их активации и дегрануляции.

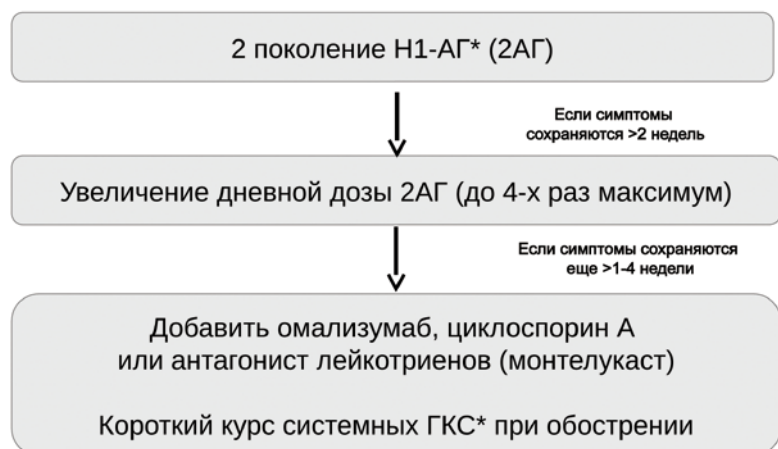
Все известные типы гистаминовых рецепторов представляют собой трансмембранные молекулы, которые при активации проводят внеклеточные сигналы через G-рецепторы во внутриклеточные структуры. Гистамин служит лигандом (агонистом) этих рецепторов и при связывании с ними переводит рецепторы в активное состояние. H_1 -БГ сейчас описываются как обратные аго-

нисты гистамина. Они обладают свойством к неактивным гистаминовым рецепторам, стабилизируют рецепторы в данном состоянии и подавляют основную активность H_1 -рецепторов даже в отсутствие гистамина [4, 12].

Гистамин участвует в регуляции основных функций организма через H_1 -рецепторы, включая цикл сон/бодрствование, энергетический и эндокринный гомеостаз, когнитивные функции и память (табл. 1). Через активацию H_1 -рецепторов гистамин приводит к развитию острого и хронического аллергического воспаления. Действие гистамина опосредует увеличение активности антигенпредставляющих клеток, выделение других медиаторов из тучных клеток и базофилов, усиление экспрессии молекул клеточной адгезии, хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов и другие эффекты. H_1 -рецепторы гистамина — важнейшие (но не единственные) клеточные структуры, лежащие в основе патогенеза многих форм крапивницы/АО и аллергических заболеваний.

Воздействуя на кожные H_1 -рецепторы, гистамин вызывает зуд — важный симптом крапивницы, возникающий в результате стимуляции тонких немиелинизированных афферентных C-волокон [14]. Активация H_1 -рецепторов в посткапиллярных венулах под действием гистамина приводит к выделению из эндотелия оксида азота. Последний стимулирует гуанилатциклазу, за счет чего увеличивается уровень циклического гуанозинмонофос-

Рекомендации EAACI/WAO/EDF/AAAAI/UNEV (2012)



*АГ — антигистаминные препараты, ГКС — глюкокортикостероиды

Рис. 1. Алгоритм терапии хронической крапивницы

Таблица 1

Характеристика гистамина и его рецепторов [13]

Показатель	Характеристика
Экспрессия рецепторов	Нервные клетки, клетки гладких мышц в дыхательных путях и кровеносных сосудах, эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки, нейтрофилы, эозинофилы, моноциты/макрофаги, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, гепатоциты, хондроциты
Активация внутриклеточных сигналов опосредована	Ca^{2+} , протеинкиназой C, фосфолипазой C, цГМФ, фосфолипазой D, фосфолипазой A2, NF- κ B
Функция гистамина у здоровых лиц	Участие в клеточной пролиферации и дифференциации, гемопоэзе, развитии эмбриона, регенерации и заживлении ран
Функция гистамина в ЦНС	Участие в работе цикла сон/бодрствование, приема пищи, термальной регуляции, регуляции памяти, эмоций и др.
Функция гистамина в аллергическом воспалении и иммунной модуляции	↑ антигенпрезентирующей возможности клеток, стимуляция активности В-лимфоцитов, ↑ клеточного иммунного ответа (Th1), ↑ интерферон гамма, ↑ аутоиммунитета, ↓ гуморального иммунного ответа и продукции IgE; ↑ выделения гистамина и других медиаторов; ↑ экспрессии молекул клеточной адгезии и хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов
Основные эффекты гистамина	↑ зуда, боли, вазодилатации, сосудистой проницаемости; ↑ гипотензии, покраснения кожи, головной боли, тахикардии, бронхоспазма, стимуляции афферентных вагусных нервов в дыхательных путях и кашлевых рецепторов; ↓ атриовентрикулярной проводимости
Обратные агонисты гистамина (Н-БГ)	Более 40 видов, включая фексофенадин, левоцетиризин, цетиризин, дезлоратадин и лоратадин (наиболее исследованы для лечения крапивницы/АО)

Примечание. ↑ — увеличение/усиление/появление; ↓ — уменьшение/ослабление/исчезновение; NF- κ B — ядерный фактор каппа В; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат; ЦНС — центральная нервная система.

фата (цГМФ) в гладких мышцах сосудов, что, в свою очередь, приводит к вазодилатации, появлению эритемы, увеличению сосудистой проницаемости и развитию отека и волдырей (рис. 2) [13].

Было отмечено увеличение концентрации гистамина не только в области уртикарных высыпаний, но и в непораженной коже рядом. Хотя общий уровень гистамина в крови у пациентов с ХК обычно не повышается, клиническая толерантность к нему снижается. При местной провокации с применением соответствующего стимула наблюдается временное увеличение концентрации гистамина в венозной крови в области

пораженной кожи, достигающее пика в течение 2–5 мин после провокации и возвращающееся к исходному значению через 30 мин.

Кроме гистамина в патогенезе крапивницы участвуют другие медиаторы. Протеазы, тахикинины, эйкозаноиды, включая лейкотриены и простагландины, нейропептиды, например вещество Р (SP), и другие вазоактивные вещества, также приводят к усилению сосудистой проницаемости, вазодилатации, образованию волдырей и эритемы. Протеазы, эйкозаноиды, нейропептиды и цитокины играют важную роль в появлении зуда [15].

Особенности антигистаминной терапии

Противоаллергические и противовоспалительные эффекты антигистаминных препаратов классифицируются как H_1 -рецептор-зависимые и H_1 -рецептор-независимые (табл. 2) [12, 13, 15]. Первые связаны со снижением острого (уменьшение зуда, вазодилатации, сосудистой проницаемости, волдырей и эритемы) и хронического аллергического воспаления (механизм связан с NF- κ B и приводит к уменьшению экспрессии молекул адгезии, миграции эозинофилов и нейтрофилов и др.). Данные эффекты наблюдаются у пациентов, принимающих антигистаминные препараты в рекомендованных в инструкции производителя дозах, и клинически значимы при крапивнице [13].

H_1 -рецептор-независимые эффекты включают ингибирование выделения медиаторов из тучных клеток и базофилов путем прямого действия на кальциевые каналы. Клиническая значимость рецептор-независимых эффектов при крапивнице не до конца ясна, т.к. для их появления требуется концентрация H_1 -БГ выше той, что указана в инструкции к препарату [13].

Антигистаминные препараты различаются по фармакологическому действию и профилю безопасности, хотя большинство из них обладает сходной эффективностью при лечении крапивницы. В отличие от I поколения H_1 -БГ II поколения высокоспецифичны только к H_1 -рецепторам и не связываются с мускариновыми, серото-

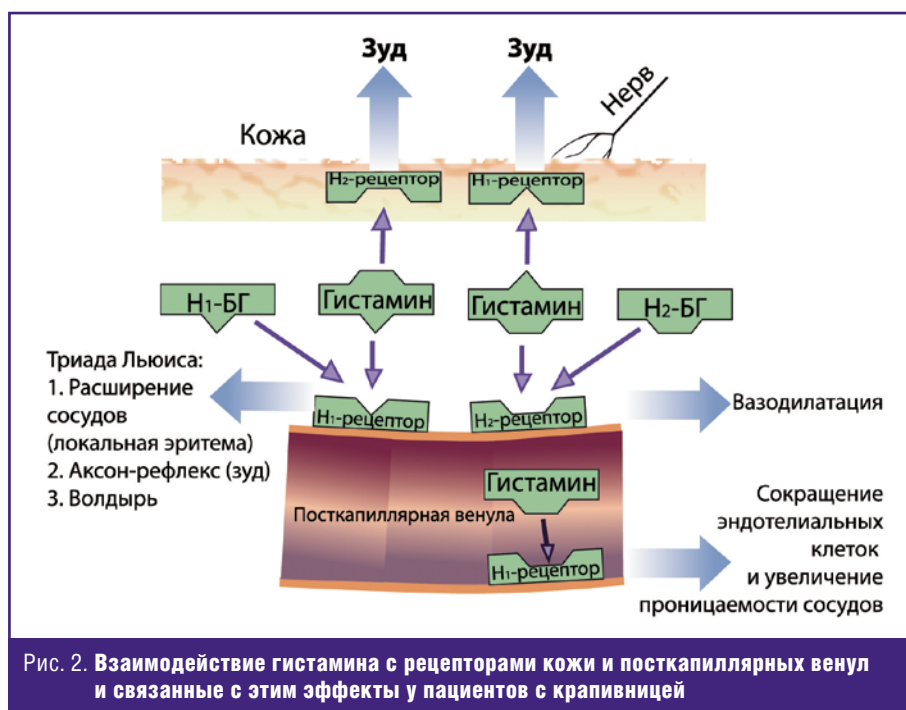


Рис. 2. Взаимодействие гистамина с рецепторами кожи и посткапиллярных венул и связанные с этим эффекты у пациентов с крапивницей

Таблица 2

Положительные и побочные эффекты H₁-блокаторов [13]

Эффекты	Механизм действия	Характеристика
Положительные	Через H ₁ -рецепторы и NF-κB	↓ аллергического воспаления, ↓ зуда, ↓ чихания, ↓ ринореи, ↓ волдырей, ↓ экспрессии молекул клеточной адгезии, ↓ хемотаксиса, ↓ провоспалительных цитокинов, ↓ антигенной презентации
	Через кальциевые ионные каналы	↓ выделения медиаторов
Возможные побочные	Через H ₁ -рецепторы	↓ нейротрансмиссии в ЦНС, ↑ седации, ↓ когнитивных и психомоторных функций
	Через мускариновые рецепторы	↑ сухости во рту, ↑ задержки мочи, ↑ синусовой тахикардии
	Через α-адренорецепторы	↑ гипотензии, ↑ головокружения, ↑ рефлекторной тахикардии
	Через серотониновые рецепторы	↑ аппетита
	Через ионные каналы сердца	↑ интервала QT, ↑ вентрикулярных аритмий

Примечание. H₁-БГ I поколения обычно вызывают побочные эффекты не только через H₁-рецепторы в ЦНС, но и через мускариновые, серотониновые и адренорецепторы и через ионные каналы сердца. Применение H₁-БГ II поколения, как правило, не приводит к побочным эффектам. ↑ — появление/усиление/увеличение; ↓ — уменьшение/исчезновение.

нинергическими, α-адренергическими и другими рецепторами. При назначении в рекомендованных в инструкции к препарату дозах они практически не проходят через гематоэнцефалический барьер и действуют на менее 30% H₁-рецепторов в ЦНС, поэтому реже вызывают седацию или нарушение когнитивных функций, памяти и психомоторики, чем их предшественники [13, 15–17].

Было доказано, что некоторые из H₁-БГ, такие как гидроксизин, дифенгидрамин и хлорфенирамин, оказывают менее выраженное супрессивное влияние на волдыри и эритему, чем антигистаминные препараты II поколения [13, 15, 18, 19].

Начало действия H₁-БГ II поколения при крапивнице составляет от 1 (цетиризин, левоцетиризин) до 2 ч (дезлоратадин, фексофенадин, лоратадин). Длительность действия одной дозы большинства неседативных антигистаминных ЛС в коже равна около 24 ч, поэтому обычно рекомендуется прием препарата в стандартной дозе 1 раз в сутки. В исследованиях не было отмечено уменьшения активности H₁-рецепторов и/или эффективности ЛС у пациентов с крапивницей при регулярном ежедневном приеме H₁-БГ II поколения в течение 6 и 12 недель [13, 15, 17, 20].

H₃- и H₄-рецепторы, их блокаторы и роль в патогенезе крапивницы изучены недостаточно.

Закключение

Таким образом, согласно современным международным рекомендациям и описанным ранее особенностям фармакологического действия антигистаминных ЛС II поколения являются высокоэффективными и безопасными средствами для лечения хронической

крапивницы. Их применение в стандартных или высоких дневных дозах позволяет контролировать большинство случаев заболевания и избавляет врача от необходимости назначать менее исследованные и менее безопасные препараты. ■

Литература

1. Staub A., Bovet D. Actions de la thymoethyl-diethylamine (929F) et des ethersphenoliques sur le choc anaphylactique du cobaye // CR. Soc. Biol. 1937; 128: 818–825.
2. O'Leary P. A., Farber E. M. Benadryl in the treatment of certain diseases of the skin // J. Am. Med. Assoc. 1947; 134: 1010–1013.
3. Bain W. A., Hellier F. F., Warin R. P. Some aspects of the action of histamine antagonists // Lancet. 1948; 2: 964–969.
4. Leurs R., Church M. K., Taglialatela M. H₁ antihistamines: inverse agonism. Anti-inflammatory effects and cardiac effects // Clin. Exp. Allergy. 2002; 32: 489–498.
5. Bleehen S. S., Thomas S. E., Greaves M. W. et al. Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria // Br. J. Dermatol. 1987; 117: 81–88.
6. Simons F. E. R., Simons K. J. The pharmacology and use of H1 receptor antagonist drugs // N. Eng. J. Med. 1994; 330: 1663–1670.
7. Breneman D. L. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria // Ann. Pharmacother. 1996; 30: 1075–1079.
8. Finn A. F., Kaplan A. P., Fretwell R. et al. A double-blind placebo-controlled trial of fexofenadine hydrochloride in the treatment of chronic idiopathic urticaria // J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104: 1071–1078.
9. Paul E., Berth-Jones J., Ortonne J.-P., Stern M. Fexofenadine hydrochloride in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a placebo-controlled parallel group, dose ranging study // J. Dermatol. Treat. 1998; 9: 143–149.
10. Zuberbier T., Munzberger C., Haustein U. et al. Double-blind crossover study of high dose

cetirizine in cholinergic urticaria // Dermatology. 1996; 193: 324–337.

11. Zuberbier T. A Summary of the New International EAACI/GA (2)LEN/EDF/WAO Guidelines in Urticaria // World Allergy Organ J. 2012, 5 (Suppl 1): S1–5. doi: 10.1097/WOX.0 b013 e3181 f13432. Epub 2012 Jan 13.
12. Leurs R., Church M. K., Taglialatela M. H₁-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects // Clin. Exp. Allergy. 2002; 32: 489–498.
13. Simons F. E. R. Advances in H1-antihistamines // N. Engl. J. Med. 2004; 351: 2203–2217.
14. Schmelz M., Schmidt R., Bickel A. et al. Specific C-receptors for itch in human skin // J. Neurosci. 1997; 17: 8003–8008.
15. Simons F. E. R., Akdis C. A. Histamine and antihistamines. In: Middleton's Allergy Principles and Practice, 7 th edn. Ed. by N. F. Adkinson Jr., W. W. Busse et al. St. Louis: Mosby Inc. (an affiliate of Elsevier Science), 2008: 1517–1547.
16. Колхир П. В., Игнатъев И. В., Сычев Д. А., Кузес В. Г. Влияние носительства генотипов по полиморфному маркеру C3435 T гена MDRI, кодирующего гликопротеид-Р, на фармакокинетику блокатора H1-гистаминовых рецепторов III поколения фексофенадина // Аллергол. и иммунол. 2006; 3 (3): 279.
17. Keam S. J., Plosker G. L. Rupatadine: a review of its use in the management of allergic disorders // Drugs. 2007; 67: 457–474.
18. Simons F. E. R., Silver N. A., Gu X. et al. Skin concentrations of H1-receptor antagonists // J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 107: 526–530.
19. Simons F. E. R., Silver N. A., Gu X. et al. Clinical pharmacology of H1-antihistamines in the skin // J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 110: 777–783.
20. Simons F. E. R., Simons K. J. Clinical pharmacology of H₁-antihistamines. In: Histamine and H1-Antihistamines in Allergic Disease, 2 nd edn. Ed. by F. E. R. Simons. New York: Marcel Dekker, Inc., 2002: 141–178.

Современные особенности диагностики, терапии и профилактики мастоцитозов

Л. А. Юсупова¹, доктор медицинских наук, профессор

З. Ш. Гараева, кандидат медицинских наук

Е. И. Юнусова, кандидат медицинских наук

Г. И. Мавлютова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Резюме. В статье приводятся сведения о мастоцитозах, патогенетических факторах, лежащих в основе различных форм мастоцитоза. Изложены клинические проявления кожных и внекожных форм мастоцитоза. Рассмотрены диагностика, прогноз, методы лечения и вторичной профилактики.

Ключевые слова: мастоцитозы, кожа, классификация, вторичная профилактика, кожные формы мастоцитоза, внекожные формы мастоцитоза.

Abstract. The article gives information about mastocytosis, pathogenetic factors underlying the various forms of mastocytosis, clinical manifestations of cutaneous and extracutaneous forms of mastocytosis, diagnosis, prognosis, treatment and secondary prevention patients.

Keywords: mastocytosis, skin, classification, secondary prevention, cutaneous mastocytosis, extracutaneous forms of mastocytosis.

Мастоцитозы образуют гетерогенную группу заболеваний, с характерной пролиферацией тучных клеток в коже, а при некоторых формах (которые встречаются преимущественно во взрослом возрасте) также в костном мозге, лимфатических органах и других системах организма. Впервые кожная форма заболевания описана в 1869 г. E. Nettleship под названием «хроническая крапивница, оставляющая после себя бурые пятна». Впоследствии разными исследователями были предложены термины, не нашедшие широкого употребления в практике. Термин «пигментная крапивница», введенный в 1878 г. A. Songster, прочно вошел в медицинскую терминологию. В 1887 г. P. Unna обнаружил инфильтрацию кожных высыпаний тучными клетками. Основываясь на преобладании в инфильтрате при пигментной крапивнице мастоцитов, A. Sezary (1936), а затем R. Degos (1951) предложили обобщающий для всех клинических разновидностей болезни термин «мастоцитоз». Заболевание развивается в любом возрасте, но преимущественно в грудном и раннем детском. Заболеваемость составляет примерно 1:150 000. По мнению большинства исследователей, болезнь встречается среди всех рас и поражает оба пола одинаково [1].

В основе различных форм мастоцитоза лежат точечные мутации протоонкогена c-KIT на хромосоме 4 q12, который кодирует рецептор фактора роста тучных клеток (фактор стволовых клеток, SCF). Мутацию у взрослых обнаруживают обычно в кодоне 816, а у детей в кодоне 839. У взрослых активизирующаяся мутация приводит к клеточной пролиферации и уменьшению апоптоза тучных клеток. Почему это явление отсутствует или крайне редко наблюдается у детей, до настоящего времени пока не выяснено. В результате связывания IgE с рецептором Fcε на поверхности тучных клеток, а также вследствие механических факторов (трения: тест Дарье), лекарств и других причин происходит высвобождение преформированных медиаторов из тучных клеток, которые могут вызывать симптомы со стороны кожи, сосудов, желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей [2].

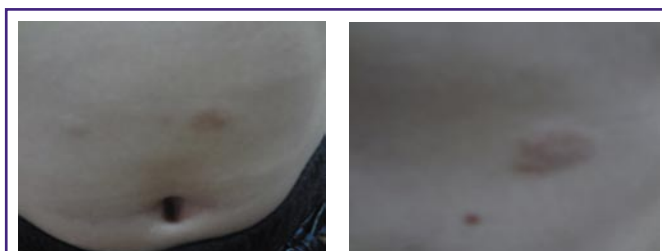


Рис. 1. Одиночная мастоцинома

Мастоцитоз проявляется в следующих формах:

1. Кожные формы мастоцитоза.

Одиночные мастоцитомы иногда присутствуют при рождении, иногда образуются в течение первых двух лет жизни. Речь идет о второй по частоте после пигментной крапивницы форме проявления мастоцитозов в детском возрасте. Одиночные мастоцитомы представляют собой розовые или коричневато-оранжевые папулы или узлы диаметром от нескольких миллиметров до 2 см (рис. 1). Поверхность очагов гладкая, иногда напоминает апельсиновую кожуру. Поражение внутренних органов наблюдается очень редко.

Следует помнить, что если у детей с одиночной мастоцитомой в течение двух месяцев не наблюдается новых очагов, появление других мастоцитом маловероятно [3]. При наличии более пяти мастоцитом говорят о пигментной крапивнице.

Пигментная крапивница (пятнисто-папулезный мастоцитоз) представляет собой самую распространенную форму проявления мастоцитозов, особенно в детском возрасте. В течение первого года жизни, в редких случаях позже (например, после инфекций) по всему кожному покрову появляются множественные пятна, папулы или бляшки красновато-коричневого цвета, более выраженные на туловище (рис. 2). При трении, особенно у детей младшего детского возраста, возникают буллезные реакции. У трети пациентов наблюдается выраженный уртикарный дермографизм (рис. 3). Самым частым сопутствующим симптомом является зуд. Системное поражение наблюдается примерно

¹ Ключевая информация: yuluizadoc@hotmail.com



Рис. 2. Пигментная крапивница



Рис. 3. Пигментная крапивница, уртикарный дермографизм

у 10% пациентов, прежде всего, при более позднем проявлении заболевания (после 5 лет). Оно проявляется диареей, остановкой роста, эпизодами гиперемии, головными болями и болью в костях. Редкий диффузный кожный мастоцитоз проявляется обычно при рождении или в первые три месяца жизни. Для него характерны не столько отдельные мастоцитомы, сколько диффузная инфильтрация и (особенно на сгибательных поверхностях) грубое утолщение кожи (пахидермия). Типично внезапное высыпание пузырей с серозно-геморрагическим содержимым. При этой форме часто наблюдаются диффузный зуд и общие симптомы (гиперемия, диарея, диспноэ, гипотензия).

Телеангиэктазия пятнистая эруптивная стойкая — развивается преимущественно у подростков старшей возрастной группы или у взрослых. Типичны сливающиеся, красноватые, телеангиэктатические пятна, преимущественно в области туловища.

2. Внекожные формы мастоцитоза.

Инфильтрация тучными клетками паренхиматозных органов чаще наблюдается при мастоцитозах во взрослом возрасте, однако в отдельных случаях она может развиваться при «кожных» формах мастоцитозов детского возраста. Чаще всего инфильтрация тучных клеток происходит в области желудочно-кишечного тракта и скелетной системы, но могут поражаться также легкие, почки, мио- и перикард, мочеполовой тракт и сальник. Вследствие массового высвобождения вазоактивных продуктов тучных клеток могут развиваться синкопы, тяжелая гипотензия или шок, тахикардия, бронхоспазм, генерализованная гиперемия, ринорея, зуд и головная боль («синдром мастоцитоза») [4].

Пятнистую и пятнисто-папулезную форму мастоцитоза необходимо дифференцировать с пигментными невусами, пятнистой идиопатической пигментацией, лекарственной токсидермией. Пигментные невусы представляют собой различной величины пятна, отличающиеся буровой, коричневой, иногда почти черной окраской; резко очерчены, имеют разнообразную форму. Поверхность их может быть гладкой и неровной за счет бородавчатых и папилломатозных разрастаний. Пятнистая идиопатическая пигментация («пепельный дерматоз») чаще встречается у лиц женского пола в детстве. Клинически проявляется округловатыми пятнами диаметром от 5 до 25 мм, не сливающимися между собой, серой и серо-коричневой окраски. Субъективные ощущения отсутствуют. В отличие от мастоцитоза при этом заболевании тест Дарье отрицательный и при гистологическом исследовании отсутствует тучноклеточный инфильтрат в дерме.

Для лекарственной токсикодермии характерны островоспалительные явления и четкая связь с приемом лекарственных средств.

Папулезный и узловатый мастоцитоз следует дифференцировать от ксантомы, невоксантоэндотелиомы, гистиоцитоза. Для ксантомы в отличие от мастоцитоза характерны расстройства липоидного обмена с отложением в тканях липидов. При гистологическом исследовании элементов ксантомы обнаруживаются характерные клетки с вакуолизированной пенистой цитоплазмой. Невоксантоэндотелиома, или ксантогранулема ювенильная, встречается исключительно в детском возрасте, существует с рождения или с первых месяцев жизни. Заболевание начинается внезапно с появления множественных пятнистых и узелковых элементов желтоватого, оранжеватого или желто-коричневого цвета, плотноватой консистенции. Элементы сыпи нередко группируются, образуя неправильной формы очаги. С возрастом заболевание самопроизвольно регрессирует. Гистологически характерным является наличие полиморфного инфильтрата гранулематозного строения, состоящего из гистиоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, фибробластов, пенистых и гигантских клеток. В основе гистиоцитоза Х лежит системная пролиферация гистиоцитов с отложением продуктов обмена. Существует несколько клинических форм заболевания. Для болезни Хенда—Шюллера—Крисчена характерными симптомами являются дефекты в плоских костях, экзофтальм и несахарный диабет. На коже могут наблюдаться диссеминированные мелко-папулезные элементы желто-красного цвета с незначительным шелушением, эритематосквамозные высыпания, петехии, мелкие ксантомы и ксантелазмы. Болезнь Абта—Леттерера—Сиве начинается острой лихорадкой, сопровождается значительными висцеральными изменениями, наблюдается прострация, прогрессирующая анемия. Прогноз заболевания неблагоприятный. Кожные проявления отличаются значительным полиморфизмом. На коже волосистой части головы и верхней части туловища появляются множественные геморрагические шелушащиеся папулы с некрозом в центре и точечными рубчиками, петехии.

Телеангиэктатическую разновидность мастоцитоза следует дифференцировать от врожденной пойкилодермии Ротмунда—Томсона, атрофической сосудистой пойкилодермии Якоби, пурпурозного и пигментного ангиодермита Гужеро—Блюма. Врожденная пойкилодермия Ротмунда—Томсона — это аутосомно-рецессивное заболевание, клинически проявляющееся в первые годы жизни. На коже лица, шеи, конечностей, ягодиц, исключительно редко на туловище появляются эритематозные пятна, сменяющиеся сетчатой гиперпигментацией, атрофией, телеангиэктазиями. Для таких больных характерными являются низкий рост, микроцефалия, дистрофия зубов, волос, ногтей, катаракта, что не наблюдается при мастоцитозе. Атрофическая сосудистая



Рис. 4. Пигментная крапивница. Положительный тест Дарье (тест на трение)

Таблица 1

Диагностические критерии системного мастоцитоза

Главные критерии	Дополнительные критерии
Множественные, плотные (> 15 тучных клеток) конгломераты в биопсии костного мозга или других внекожных органов	25% веретенообразных/атипичных тучных клеток в экстракutanнх органах с-KIT-мутация в одном экстракutanном органе Ко-экспрессия из CD ¹¹⁷ + CD ² /CD ²⁵ на экстракutanнх тучных клетках триптаза в сыворотке повторно > 20 мг/л
Системный мастоцитоз: наличие одного главного и одного дополнительного критерия или трех дополнительных	

пойкилодермия Якоби встречается в любом возрасте, кроме раннего детского. Основная симптоматика складывается из сетчато расположенных участков атрофии, гипер- и гипопигментации, слабо выраженной эритемы, на фоне которых обнаруживаются телеангиэктазии. Могут наблюдаться милиарные фолликулярные папулы красно-коричневого цвета, точечные геморрагии, выпадение пушковых волос. Иногда больных беспокоит невыраженный зуд. Ангиодермит пурпурозный и пигментный лихеноидный Гужеро—Блюма наблюдается чаще у мужчин в возрасте 40—60 лет. Процесс обычно локализуется на коже нижних конечностей. Важным клиническим отличием от мастоцитоза является наличие блестящих лихеноидных папул величиной с булавочную головку, геморрагических пигментных пятен желтовато-коричневого цвета. Все элементы сыпи могут сливаться.

Мастоцитома клинически напоминает пигментные невусы, невоксантоэндотелиому, гистиоцитому или невокарциному. При проведении дифференциального диагноза следует иметь в виду отсутствие при данных заболеваниях положительного теста Дарье и пузырьной реакции при незначительной травме. Большое значение имеют данные гистологического исследования очага поражения.

При буллезных высыпаниях у детей, страдающих мастоцитозом, необходимо проводить дифференциальный диагноз с буллезным импетиго, укусами насекомых, герпетическим дерматитом Дюринга, буллезной формой многоформной экссудативной эритемы. При буллезном импетиго не наблюдается хронического течения заболевания, пузыри появляются на внешне неизменной коже. Для многоформной экссудативной эритемы характерна сезонность, острое начало заболевания с лихорадкой, типичная клиническая картина (пятнистые, пятнисто-везикулезные элементы, симптом «бычьего глаза») с преимущественной локализацией высыпаний на разгибательных поверхностях конечностей.

При постановке диагноза наряду с анамнестическими и клиническими данными следует руководствоваться результатами гистологического исследования. Морфологические изменения в эпидермисе заключаются в увеличении количества меланоцитов и отложении значительного количества пигмента меланина в нижних его отделах, что клинически обуславливает пигмента-

цию. Наиболее характерной для мастоцитоза является инфильтрация дермы мастоцитами (тучными клетками), располагающимися сгруппированно или рассеянно в периваскулярных зонах и вокруг придатков кожи. При пятнисто-папулезной и телеангиэктатической формах тучные клетки располагаются периваскулярно в верхней трети дермы в небольшом количестве. При мастоцитоме и узловатом типе тучные клетки кубовидной или веретенообразной формы образуют большие скопления, инфильтрирующие всю дерму. При диффузном мастоцитозе наблюдаются плотные полосовидные пролифераты из тучных клеток в верхней части дермы. При буллезной форме образуются суб- и интраэпидермальные полости, содержащие тучные клетки и эозинофилы.

При мастоцитозе необходимо проведение соответствующей диагностики:

- Тест Дарье: при энергичном растирании кожи деревянным шпателем в течение 10 секунд через две-пять минут развивается реакция с уртикарными высыпаниями (рис. 4), которые сильно зудят и могут персистировать несколько часов; у детей грудного возраста могут также образоваться пузыри.
- При однозначной клинической картине биопсия кожи не обязательна. При проведении биопсии наблюдается плотная инфильтрация тучных клеток в дерме.
- Определение параметров активности в моче или сыворотке важно не столько для диагностики, сколько для определения стадии заболевания и контроля в динамике [5, 6]:
 - а) Определение α -триптазы в сыворотке позволяет примерно оценить тучноклеточную нагрузку в организме. Показатели выше 20 нг/мл вызывают подозрение на системное поражение [3].
 - б) У пациентов с диффузным кожным мастоцитозом и мастоцитозами с системным поражением повышена концентрация гистамина и его метаболитов (N-метилгистамина, 1,4-метилимидазоловой уксусной кислоты) в сыворотке и моче.
- Стандартные лабораторные анализы (общий анализ крови с формулой, определение активности трансаминаз) проводятся в начале и в динамике.
- При пигментной крапивнице и диффузном кожном мастоцитозе показано УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства.
- При диффузном кожном мастоцитозе, если не начинается спонтанное разрешение, целесообразен молекулярно-генетический анализ мутации гена с-KIT.
- По аналогии с индексом SCORAD при атопическом дерматите разработан индекс SCORMA для кожных мастоцитозов, применяемый для контроля динамики, но особенно подходит для клинических и эпидемиологических исследований [7].
- Инвазивные диагностические мероприятия (в том числе пункция костного мозга, рентгенологическое исследование скелетной системы, колоскопия и т. п.) показаны только при клиническом подозрении на инфильтрацию костного мозга или злокачественное заболевание (персистирующая аномальная картина крови, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия), локализованных болях в костях или длительной тяжелой диарее. Для подтверждения или исключения системного мастоцитоза применяются критерии, приведенные в табл. 1 [6].

Общим для всех форм мастоцитоза в детском возрасте является высокий показатель спонтанной ремиссии. До пубертатного периода спонтанная ремиссия наблюдается в 70—80% случаев, однако она не всегда бывает полной. В случае, например, сильно выраженной пигментной крапивницы пятна слабо выраженной гиперпигментации сохраняются иногда до взрослого возраста. При диффузном кожном мастоцитозе

Таблица 2

Потенциально высвобождающие гистамин вещества, которых следует избегать при мастоцитозе

Потенциально высвобождающие гистамин вещества	
Алкоголь	Мышечные релаксанты (тубокурарин)
Ацетилсалициловая кислота	Наркотики (метогекситал, тиопентал натрия, пропанидид)
Хлорохин	Полимиксин В, неомицин
Кодеин	Прокаин
Декстран	Контрастные средства для рентгенографии (йодсодержащие)
Морфин, петидин	Тиамин

гиперреактивность кожи в раннем детском возрасте уменьшается, однако диффузная гиперпигментация и уртикарный дермографизм могут персистировать до взрослого возраста [7, 8].

Вследствие частой спонтанной ремиссии и практического отсутствия жалоб большинству пациентов лечение не требуется. Для пациентов с распространенной симптоматической пигментной крапивницей и для детей с диффузным кожным мастоцитозом имеется ряд терапевтических возможностей.

В случае зуда показаны вначале местные мероприятия:

- водная цинковая болтушка, при необходимости;
- кремы с полидоканолом, поверх крема компресс из одного влажного и одного сухого слоя или повязок из трубчатого бинта.

Если местных мероприятий оказывается недостаточно, показан прием внутрь антигистаминных препаратов:

- неседативных H_1 -антигистаминных: цетиризина, лоратадина;
- седативных H_1 -антигистаминных: гидроксизина, кетотифена;
- при отсутствии эффекта дополнительно H_2 -антигистаминный препарат (циметидин, 30 мг/кг массы тела в день);
- при отсутствии эффекта дополнительно ципрогептадин (0,25 мг/кг массы тела в день).

Пероральный прием динатрия кромогликата, степень резорбции которого составляет только 10–20%, может смягчать симптомы в дозе минимум 20 мг/кг массы тела в день (в 4 приема) в случае признаков гастроинтестинального и системного поражения, иногда также при зуде.

Применение местных глюкокортикоидов (класса II) иногда дает временное облегчение, но только под окклюзией. Из-за связанного с этим повышенного риска побочных действий (атрофии кожи, резорбции) применение этих препаратов ограничено несколькими днями и небольшими поверхностями.

Хотя прием интерферона $\alpha 2\beta$ оправдал себя при лечении взрослых форм мастоцитоза, в случае педиатрических форм, по причине тяжелых и потенциально необратимых побочных действий (спастического пареза вследствие окклюзии сосудов), он должен применяться только в качестве последней возможности.

Во взрослом возрасте при системных формах мастоцитоза применяются также с-KIT-ингибиторы (иматиниб, дазатииниб, семаксиниб).

У подростков старше 15 лет и у взрослых применение ультрафиолетового света диапазона A1 (5 облучений в неделю в течение трех недель) может способствовать осветлению часто косметически неприятной гиперпигментации в случае пигментной крапивницы. Лечение проводится низкими дозами и под контролем врача, чтобы при необходимости предупредить потенциальный риск избыточного выделения гистамина.

У взрослых к уменьшению кожных проявлений приводит постепенный, начинающийся с самых низких доз прием Аспирин в внутрь (20–25 мг в день).

Лечение анафилактических реакций проводится, как обычно, с применением высоких доз глюкокортикоидов, адреналина и замещения объема (при этом избегают декстрана). Пациентам в данной ситуации назначают «комплект скорой помощи» (Целестон, капли Фенистил, ингаляционный раствор ЭпиПен).

При вторичной профилактике важно избегать высвобождающих гистамин факторов, таких как:

- неиммунологические раздражители: трение, воздействие солнечного света, внезапное воздействие холодной или теплой воды;
- иммунологические раздражители: например, укусы насекомых. Вероятность специфической сенсибилизации к яду насекомых и другим антигенам при мастоцитозе не повы-

шена, однако анафилактические реакции вследствие массивного высвобождения гистамина протекают особенно тяжело. Поэтому (при соответствующих показаниях) следует продолжать гипосенсибилизацию до спонтанного регресса мастоцитоза и всегда иметь при себе «комплект скорой помощи»;

- высвобождающие гистамин медикаменты: из всего широкого набора для детского возраста в первую очередь важен кодеин (в соках от кашля), другие медикаменты, приведенные в табл. 2, в детском возрасте не применяются или применяются редко. Нестероидные противовоспалительные препараты типа ибупрофена могут в отдельных случаях вызвать высвобождение гистамина. При срочных показаниях следует наблюдать за реакцией после пробной дозы.

Пищевые продукты для детей с мастоцитозом в качестве факторов высвобождения гистамина играют, очевидно, незначительную роль. Значимость диетических рекомендаций, то есть, например, отказа от потенциально высвобождающих гистамин продуктов питания (в частности, сыров и рыбных консервов), в данном случае под вопросом [7].

Таким образом, проблема мастоцитозов является весьма актуальной и требует мультидисциплинарного подхода. При персистирующих кожных симптомах мастоцитоза без тенденции к регрессу вплоть до взрослого возраста, следует исходить из повышенной в 15–30% случаев вероятности системного поражения. ■

Литература

1. Briley L. D., Phillips C. M. Cutaneous mastocytosis: a review focusing on the pediatric population // Clin Pediatr (Phila). 2008. № 47. P. 757–761.
2. Bodemer C., Hermine O., Palmerini F., Yang Y. et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816 V and other activating c-KIT mutations // J Invest Dermatol. 2010. № 130. P. 804–815.
3. Carter M. C., Metcalfe D. D. Paediatric mastocytosis // Arch Dis Child. 2002. № 86. P. 315–319.
4. Shaffer H. C., Parsons D. J., Peden D. B., Morrell D. Recurrent syncope and anaphylaxis as presentation of systemic mastocytosis in a pediatric patient: case report and literature review // J Am Acad Dermatol. 2006. № 54 (Suppl). P. 210–213.
5. Brockow K., Akin C., Huber M., Metcalfe D. D. Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis: relationship to symptomatology, tryp-tase levels, and bone marrow pathology // J Am Acad Dermatol. 2003. № 48. P. 508–516.
6. Heide R., Beishuizen A., De Groot H. Den Hollander J. C., van Doormaal J. J., De Monchy G., Pasmans S. G., Van Gysel D., Oranje A. P. Dutch National Mastocytosis Work Group. Mastocytosis in children: a protocol for management // Pediatr Dermatol. 2008. № 25. P. 493–500.
7. Хегер Петер Г. Мастоцитозы. Детская дерматология/пПер. с нем. под. ред. А. А. Кубановой, А. Н. Львова. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний. 2013. С. 487–493.
8. Потекаев Н. С., Потекаев Н. Н. Мастоцитоз. Клиническая дерматовенерология. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. Т. 2. С. 535–544.

Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром у детей: клиничко-патогенетические взаимосвязи

Т. А. Бокова, кандидат медицинских наук

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Резюме. Рассмотрены патогенез неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и других компонентов метаболического синдрома (МС), подходы к диагностике и методы лечения у детей, включающие мероприятия, направленные на снижение массы тела и нормализацию углеводного и липидного обменов.

Ключевые слова: метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, дети, инсулинорезистентность.

Abstract. Pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease and other components of metabolic syndrome, approaches to diagnostics and treatment methods are reviewed including measures aimed on weight reduction and normalization of hydrocarbon and lipidic metabolism.

Keywords. metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver disease, obesity, children, insulin resistance.

В последние годы пристальное внимание специалистов различных областей медицины привлекает метаболический синдром (синдром инсулинорезистентности) (МС) — симптомокомплекс, объединяющий различные метаболические нарушения и состояния, связанные с ожирением, едиными патогенетическими механизмами их развития, обусловленными инсулинорезистентностью (ИР). На сегодняшний день в него включены следующие компоненты: ИР с компенсаторной гиперинсулинемией (ГИ), сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) и другие нарушения толерантности к глюкозе, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), гиперурикемия, нарушения фибринолитической активности крови, гиперандрогения у девочек, микроальбуминурия, ночное апноэ и пр. [1, 2]. В связи с тем, что формирование МС начинается в детском возрасте задолго до клинической манифестации СД 2-го типа, заболеваний сердечно-сосудистой системы и долгое время протекает бессимптомно, МС признается актуальной педиатрической проблемой, а его частота в детском возрасте колеблется от 17,5% до 50% [3–7].

В настоящее время убедительное подтверждение получила точка зрения, согласно которой органы пищеварения играют непосредственную роль в патогенезе гормонально-метаболических нарушений, приводящих к развитию ожирения, ИР, атерогенной дислипидемии, при этом сами они становятся органами-мишенями [8–14]. Согласно последним научным исследованиям у взрослых практически каждый компонент МС сопровождается вторичным поражением печени по типу НАЖБП. Установлено, что если средняя распространенность НАЖБП составляет 23% и колеблется в интервале от 3% до 58%, то среди людей с избыточной массой тела она достигает 74–100% [11]. Распространенность заболевания в целом по России у взрослого населения составляет 27% с колебаниями от 20% на юге до 32% в Сибири, у 4,5% отмечаются признаки неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [15]. В детской популяции у детей с ожирением НАЖБП выявляется у 68%, а при наличии МС — у 84% детей [16]. Собственные данные свидетельствуют о том, что НАЖБП выявляется у 2/3 детей с МС (до 70%) [17, 21, 22].

Впервые в качестве самостоятельной нозологической единицы НАЖБП описал J. Ludwig в 1980 г. НАЖБП характеризуется накоплением жира в гепатоцитах при отсутствии злоупотребления алкоголем и включает в себя группу последовательных патогенети-

чески связанных стадий поражения печени:

- стеатоз печени (жировая дистрофия печени) — состояние, характеризующееся накоплением жировых везикул в более чем 5% гепатоцитов;
- НАСГ — прогрессирующее заболевание печени, характеризующееся формированием стеатоза и воспаления, приводящее к повреждению гепатоцитов, развитию фиброза с возможностью прогрессирования с исходом в цирроз.

Современная модель патогенеза НАЖБП — это теория «двух ударов». Первым ударом служит развитие жировой дистрофии, вторым — воспаление с формированием стеатогепатита (рис. 1 и 2).

Основные компоненты гепатоцеллюлярных липидов представлены триглицеридами (ТГ), субстратами для синтеза которых являются неэстерифицированные жирные кислоты (НЭЖК) и глицерофосфат. НЭЖК образуются из пищевого жира и в результате липолиза жировой ткани, доставляются в гепатоцит в связанной с альбуминами форме или в составе хиломикронов. Главными источниками глицерофосфата являются глицерин, выделяющийся при гидролизе липидов, и глюкоза, которая в процессе гликолиза трансформируется в фосфатидную кислоту, запускающую синтез ТГ. В случае, когда продукция ТГ превышает синтез липопротеинов



Рис. 1. Первый этап развития НАЖБП



Рис. 2. Второй этап развития НАЖБП/НАСГ

и секрецию их из гепатоцита в виде холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), происходит накопление липидов в гепатоците с развитием жировой дистрофии. На этом фоне нарушается β -окисление жирных кислот, усиливаются процессы свободнорадикального окисления липидов (ПОЛ). Накопление продуктов окисления вызывает некроз гепатоцитов, способствует развитию воспалительного процесса, повышению синтеза провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-8 и пр.), которые активируют звездчатые клетки (клетки Ито), продуцирующие компоненты соединительной

ткани и способствующие апоптозу гепатоцитов.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что основным звеном развития НАЖБП, как и других компонентов МС, является ИР — снижение чувствительности тканей-мишеней к инсулину, приводящее к уменьшению инсулинозависимой утилизации глюкозы органами (в первую очередь печенью и мышцами), при этом формирование НАЖБП способствует поддержанию и прогрессированию ИР [18].

Доказано, что висцеральная жировая ткань обладает эндокринной и паракринной активностью. Адипоциты наряду с НЭЖК, которые не только затрудняют связывание инсулина

с рецепторами, но и нарушают передачу сигнала от рецептора в клетки, продуцируют адипоцитокينات — ФНО- α , ИЛ-6, адипонектин, резистин, лептин, которые также влияют на чувствительность тканей к инсулину [1, 2] (табл.).

ФНО- α активирует ингибитор киназы-бета (IKK β) в адипоцитах и гепатоцитах, что приводит к нарушению связывания инсулина с рецептором. Его воздействие на инсулиновый рецептор I типа (IRS-1) проявляется в его фосфорилировании, из-за чего уменьшается его тропность к инсулину, снижается количество транспортного белка GLUT-4, осуществляющего вход глюкозы в клетку. В конечном итоге снижается захват и утилизация

глюкозы клетками, нарастает гликемия и прогрессирует ИР. Формирующаяся ГИ напрямую влияет на метаболизм липидов в печени, увеличивая синтез холестерина путем влияния на активность гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМК-КоА-редуктазы), и повышает захват печенью холестерина на липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП).

Есть данные о том, что в развитии НАЖБП участвует микрофлора желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [19]. Одним из пусковых механизмов ФНО- α опосредованной воспалительной реакции в печени может являться воздействие бактериальных экзотоксинов, которые поступают в систему воротной вены в значительных количествах при синдроме избыточного бактериального роста в кишечнике [18].

Согласно строгим требованиям академической медицины диагноз НАЖБП устанавливается при наличии трех признаков: гистологической характеристики, отсутствия злоупотребления алкоголем и при исключении других хронических заболеваний печени. Однако пункционная биопсия печени является инвазивной процедурой и ее выполнение в педиатрической практике ограничено. В связи с этим в последние годы наибольшую распространенность в диагностике заболеваний печени приобретают неинвазивные методы исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ), эластография печени, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Преимуществом УЗИ можно считать неинвазивность, доступность и низкую себестоимость, отсутствие специальной подготовки и лучевой нагрузки. К ультразвуковым признакам стеатоза печени относятся повышение эхогенности, диффузная неоднородность паренхимы печени, нечеткость сосудистого рисунка, затухание ультразвукового луча. Однако эти ультразвуковые характеристики не являются специфичными и требуют интерпретации с учетом клинических и анамнестических данных [10]. Диагностическим критерием патологических изменений паренхимы печени при проведении КТ является денситометрический показатель по шкале Хаунсфилда. У здоровых детей он составляет 56–70 ед. Н (единиц Хаунсфилда). Воспалительная инфильтрация (гепатит) сопровождается снижением

Адипоцитокины и их влияние на чувствительность к инсулину и развитие воспаления

Таблица

Адипоцитокин	Влияние на чувствительность к инсулину	Влияние на воспаление, некроз, процессы фиброза
Адипонектин	Усиливает эффект инсулина	Провоспалительный эффект
Лептин	Усиливает эффект инсулина	Стимулирует процессы фиброза
ФНО- α	Способствует развитию ИР	Стимулирует развитие апоптоза и некроза
ИЛ-6	Способствует развитию ИР, блокирует инсулиновую сигнальную цепь	Провоспалительный эффект
Резистин	Способствует развитию ИР, но не в ткани печени	Провоспалительный эффект

денситометрического показателя до 30–40 ед. Н. Жировая дистрофия характеризуется более выраженным снижением показателя плотности до 0–20 ед. Н. Для участков фиброза характерно очаговое повышение денситометрического показателя более 70 ед. Н. [20]. В лабораторных анализах возможно умеренное повышение (не более 1,5–2 норм) уровня аминотрансфераз, при этом соотношение АЛТ/АСТ (АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза) обычно более 1. Уровень гамма-глутамилтрансептидазы, щелочной фосфатазы, билирубина повышается редко, белково-синтетическая функция печени сохранена. Следует помнить, что в связи с общностью патогенетических механизмов у детей с НАЖБП с высокой частотой диагностируются и другие компоненты МС — абдоминальное (висцеральное) ожирение, артериальная гипертензия, нарушения углеводного и липидного обменов, гиперурикемия и др.

В основе лечения НАЖБП, как и МС в целом, лежат мероприятия, направленные на снижение массы тела и ИР, нормализацию углеводного и липидного обменов. Для этого рекомендуется изменение стереотипов питания, отказ от вредных привычек (курение, алкоголь), повышение физической активности. Есть указания на то, что снижение массы тела на 8–10% от исходной сопровождается уменьшением массы висцерального жира, что, как правило, способствует коррекции метаболических нарушений, повышению чувствительности тканей к инсулину [1]. Однако следует помнить, что снижение веса должно происходить плавно (не более 0,5 кг в неделю), так как быстрая потеря веса может усугубить течение НАЖБП и способствовать развитию некротического воспаления и развитию холестаза.

Необходимо соблюдать принципы сбалансированного питания — диета должна содержать достаточное количество белков, микроэлементов и витаминов. Следует ограничить потребление жиров, преимущественно животного происхождения, легкоусваиваемых углеводов и поваренной соли. Рекомендуются 5-разовый прием пищи: на завтрак должно приходиться 25–30% суточного калоража, на обед — 35–40%, на ужин — 10–15%. Второй завтрак и полдник должны укладываться в 10%. Пищу дают в отварном, тушеном или запеченном виде. Рацион составляется с учетом «пищевой пирамиды»: чувство насыщения обеспечивают продукты, употребляемые без ограничения (нежирное мясо, рыба, свежие овощи и др.), потребность в сладком — ягоды, фрукты. Важно устранить привычку есть на ночь (прекращать прием пищи за 2 часа до сна) и «на ходу» — бутерброды, чипсы, сухарики и пр. Большое значение придается пищевым волокнам. Согласно рекомендациям Американской ассоциации диетологов необходимое потребление ребенком пищевых волокон должно составлять (в граммах): возраст ребенка + 5.

В последние годы большое внимание уделяется продуктам функционального питания и биологически активным добавкам, препаратам на основе пищевых волокон, так как известно, что обогащение ими рациона способствует восстановлению баланса между образованием, всасыванием и выведением холестерина, изменению выделения интестинального глюкагона и панкреатического инсулина, адаптивному изменению функции и структуры кишечника [15, 23]. Имеются данные о том, что использование препарата Мукофальк на основе растительных волокон из оболочки семян подорожника овального (*Plantago ovata*) позво-



октябрь – ноябрь
2014 года

III СЪЕЗД ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ, ИММУНОЛОГОВ, педиатров России, работающих с детьми, страдающими аллергическими болезнями или имеющими другие иммунопатологические состояния



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

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

***принять участие в работе III Съезда детских
аллергологов, иммунологов России***

г. Москва

По вопросам участия в программе и выставке съезда обращаться

в Оргкомитет: тел.: (495) 518 31 09

Информация о съезде в интернете: на сайте www.adair.ru

Электронная почта: adair@adair.ru

ляет снизить массу тела, уровень общего холестерина на 10–15% [4].

Для снижения веса можно рекомендовать еженедельные разгрузочные дни, особенно коллективные (семейные), которые могут быть кефирными, творожными, мясо-овощными, рыбно-овощными. Полное голодание строго противопоказано, т.к. оно провоцирует стресс и усугубляет метаболические нарушения.

Большое значение в лечении имеет лечебная физкультура. Рекомендуются танцы, плавание, водная аэробика, катание на велосипеде, лыжах, а также обычная утренняя зарядка, прогулки и туризм. Не показаны занятия тяжелой атлетикой, боксом, участия в кроссах и соревнованиях. Наиболее эффективными являются регулярные, низкоинтенсивные, несильные тренировки. Не утрачивают своего значения физиопроцедуры — контрастный душ, гидромассаж и пр.

Следует помнить, что фармакологические препараты — это лишь дополнение, а не альтернатива изменению режима питания и физической активности, а спектр лекарственных средств, используемый для коррекции нарушений липидного и углеводного обмена в детском возрасте, очень ограниченный. В частности, в качестве гиполипидемических средств у взрослых широко используются препараты различных фармакологических групп: статины, дериваты фибровой кислоты, никотиновая кислота и ее производные и пр. Однако применение большинства препаратов этой группы ограничено возрастными рамками. С целью коррекции гипертриглицеридемии у детей возможно применение средств на основе омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Для коррекции пищевого поведения используются ингибитор активности липазы (орлистат), аноректик центрального действия (сибутрамин), однако бесконтрольное применение этих средств в педиатрической практике может быть сопряжено с нежелательными для здоровья последствиями. Для повышения чувствительности к инсулину показано применение бигуанидов (метформин (Глюкофаж, Сиофор)), которые снижают глюконеогенез, тормозят всасывание глюкозы в кишечнике, повышают чувствительность тканей к инсулину и снижают ИР.

В коррекции нарушений функции гепатобилиарной системы особое место отводится лекарственным средствам на основе урсодезоксихолевой кислоты

(УДХК) (Урсофальк, Урсосан). УДХК обладает гепатопротективным, литолитическим, умеренным иммуномодулирующим, гиполипидемическим действием, блокирует пролиферативную фазу фиброгенеза и обладает антиоксидантными свойствами. К препаратам растительного происхождения, используемым в педиатрической практике и обладающим комплексным действием на функциональное состояние гепатобилиарной системы, относятся лекарственные средства на основе расторопши (Легалон) и артишока (Хофитол). Участие окислительного стресса в патогенезе НАЖБП обосновывает использование в комплексной терапии антиоксидантов (α -липоевая кислота, витамин Е, коэнзим Q₁₀ и др.).

Ряд научных публикаций последних лет посвящен влиянию пре-, пробиотиков на жировой и углеводный обмен. Есть указания на снижение уровня холестерина на фоне приема препаратов этих групп [19].

Таким образом, тенденция к омоложению мультифакторных заболеваний обменного характера, рост в детской популяции НАЖБП и МС, относительно низкая информированность педиатров о критериях диагностики, патогенезе и лечении этих состояний диктует необходимость широкого освещения и внедрения в практику современных научных и экспериментальных данных, разработку образовательных программ для врачей и пациентов. ■

Литература

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рос. мед. журнал. 2001. № 9. Т. 2. С. 56–61.
2. Метаболический синдром / Под ред. Г.Е. Ройтберга. М.: Медпресс-информ, 2007. 223 с.
3. Бокова Т.А. Метаболический синдром у детей: учебное пособие. М.: Форте принт, 2013. 36 с.
4. Леонтьева И.В. Диагностика и лечение метаболического синдрома в практике педиатра // Доктор Ру. 2011. № 2. С. 13–23.
5. Щербакова М.Ю., Лебедева С.Е., Туркина Т.И. и др. Метаболический синдром у детей и подростков. Оренбург, 2011. 162 с.
6. Weiss R., Dziura J., Burgert T. Obesity and the Metabolic Syndrome in children and adolescents // New Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. № 23. P. 2362–2374.
7. Zimmet P., Alberti G., Kaufman F. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report // Pediatric Diabetes. 2007. Vol. 8. № 5. P. 299–306.
8. Захарова И.Н., Звенигородская Л.А., Яблочкова С.В. Неалкогольная жировая болезнь печени у детей: современные возможности патогенетической тера-

пии // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 2. С. 32–36.

9. Корочина И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома: Материалы 5-го Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург — Гастро-2003» // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2003. № 2–3. С. 82.
10. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М., 2009, 181 с.
11. Маев И.В., Дичева Д.Т. Патогенетические механизмы формирования патологии гепатобилиарной системы у больных с метаболическим синдромом и пути их коррекции // Consilium Medicum. 2008. № 2, с. 33–36.
12. Бокова Т.А., Урсова Н.И., Тишенина Р.С. и др. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению патологии гепатобилиарной системы у больных с метаболическим синдромом: учебное пособие / Под ред. проф. Г.В. Рымарчук. М.: 4 ТЕ Арт, 2011. 27 с.
13. Fan J. G., Saibara T., Chitturi S. et al. Effects of nonalcoholic fatty liver disease on the development of metabolic disorders // J. Gastroenterol. Hepatol. 2007. № 22. P.1086–1091.
14. Schwimmer J.B., Deutsch R., Kahen T. et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents // Pediatrics. 2006. Vol. 118. № 4. P. 1388–1393.
15. Цуканов В.Н., Тонких Ю.А., Каспаров Э.Р. Неалкогольная болезнь печени у взрослого населения России (распространенность и факторы риска) // Врач. 2010. № 9. С. 1–4.
16. Fu J. F., Shi H. B., Liu L. R. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: An early mediator predicting metabolic syndrome in obese children? // World J. Gastroenterol. 2011. Vol. 14. № 17 (6). P. 735–742.
17. Бокова Т.А., Урсова Н.И. Патология гепатобилиарной системы у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом // Врач. 2011. № 1. С. 56–58.
18. Ogawa W., Takashima M. Hepatic insulin resistance and energy homeostasis // Nippon Rinsho. 2010. Vol. 68. № 2. P.330–334.
19. Петухов В.А. Нарушение функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева и их коррекция пробиотиком Хилак-форте // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10. № 4. С. 77–89.
20. Кармазановский Г.Г., Вилевин М.Ю., Никитаев Н.С. Компьютерная томография печени и желчных путей. М., 1997. 358 с.
21. Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчевыведительной системы. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 199 с.
22. Gupta R. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in obese children // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 24. № 11–12. P. 907–911.
23. Шендеров Б.А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. М.: ДеЛи-принт, 2008. 319 с.

Кальций и его синергисты в поддержке структуры соединительной и костной ткани

О. А. Громова*,¹, доктор медицинских наук, профессор

И. Ю. Торшин*, кандидат физико-математических наук

О. А. Лиманова**, кандидат медицинских наук

* РСЦ Международного института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

** ГБОУ ВПО ИвГМА МЗ РФ, Иваново

Резюме. Рассмотрены результаты экспериментальных и клинических исследований, указывающие на важность компенсации дефицитов микроэлементов в профилактике и терапии остеопороза, остеопении и рахита.

Ключевые слова: кальций, магний, бор, цинк, марганец, медь, микронутриентные препараты, поддержка структуры соединительной и костной ткани.

Abstract. Results of experimental and clinical tests are reviewed that point out importance of compensation of microelements' deficit in prophylaxis and therapy of osteoporosis, osteopenia and rachitis.

Keywords: calcium, magnesium, boron, zinc, manganese, copper, micronutrient preparations, support of connective and bone tissue structure.

Питание является важным модифицируемым фактором, определяющим развитие и поддержание костной массы. Диета, сбалансированная по калорийности, белку (1 г/кг/сут), жирам и углеводам (не более 60% от общей калорийности пищи) способствует нормальному метаболизму кальция (Ca) в костной ткани. В настоящее время кальций в сочетании с витамином D является основой нутрициальной коррекции для профилактики и лечения остеопороза, остеопении и рахита [1]. Тем не менее, сочетанный прием кальция и витамина D не всегда успешно профилактирует остеопороз, так как не компенсирует всех нутрициальных потребностей костной ткани.

Важность таких факторов питания, как кальций, фосфор (P) и витамин D, для целостности костей неоспорима. Рецептор витамина D, подобно эстрогеновым рецепторам, является фактором транскрипции, который, в частности, регулирует экспрессию белков, вовлеченных в гомеостаз кальция и фосфора. Экспериментальные данные показывают, что физиологические эффекты витамина D включают торможение секреции провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток — процессов, которые имеют важное значение для кальцификации артерий [2].

В то же время проводимые в течение последнего десятилетия исследования показали, что для поддержания структуры костной ткани также необходимы витамины А, С, Е, К и микроэлементы медь (Cu), марганец (Mn), цинк, стронций, магний (Mg), железо и бор. Дефицит этих микронутриентов замедляет набор костной массы в детстве и в подростковом возрасте и способствует ускоренной потере костной массы в пожилом возрасте [3, 4]. В настоящей работе рассмотрены результаты экспериментальных и клинических исследований, указывающие на важность компенсации дефицитов этих микроэлементов в профилактике и терапии остеопороза, остеопении и рахита. Особое внимание уделяется бору — микроэлементу, оказывающему значительное влияние на структуру костной ткани и, тем не менее, пренебрегаемому в подавляющем большинстве витаминно-минеральных комплексов.

Магний и поддержка соединительной и костной ткани

Одной из принципиально важных нутрициальных потребностей кости является обеспеченность костей магнием — элементом, регулирующим минерализацию, равномерный рост, гибкость и прочность костной ткани и увеличивающим репаративный потенциал костей. И наоборот, дефицит магния в организме препятствует успешной терапии и профилактике нарушений структуры кости (остеопороз и др.). Среди различных тканей организма основным депо магния являются именно костная ткань.

Помимо того, что кость является депо магния, магний также оказывает существенное влияние на минерализацию и структуру костной ткани — низкие уровни магния связаны с низкой костной массой и остеопорозом [5].

Магний является одним из принципиально важных нутриентных факторов, воздействующих на соединительную ткань. Недостаточная обеспеченность магнием является одной из важнейших причин нарушений структуры (дисплазии) соединительной ткани. Систематический анализ взаимосвязей между обеспеченностью клеток магнием и молекулярной структурой соединительной ткани указал на такие молекулярные механизмы воздействия дефицита магния, как ослабление синтеза белков вследствие дестабилизации тРНК, снижение активности гиалуронансинтеаз, повышение активности металлопротеиназ, повышенные активности гиалуронидаз и лизиноксидазы [6]. Следует напомнить, что костная ткань состоит только на 70% из кальциевых соединений, а на 22% — из коллагена, 8% составляет водная фракция.

Важность роли магния в поддержании структуры кости связана и с тем, что при хроническом дефиците магния нарушается важнейший аспект минерального обмена костной ткани — отношение Mg:Ca. При снижении соотношения Mg:Ca в сторону дефицита магния обменные процессы в кости замедлены, быстрее депонируются токсичные металлы (прежде всего, кадмий и свинец). Вследствие накопления токсичных

¹ Контактная информация:
unesco.gromova@gmail.com

элементов в суставе из-за нарушения пропорции Mg:Ca функция суставов постепенно ухудшается: уменьшается объем движений, происходит деформация суставов конечностей и позвоночника. Эпидемиологические исследования частоты остеопороза в различных странах показали, что более высокое значение отношения Mg:Ca в питании соответствует более низкой встречаемости остеопороза [7].

В эксперименте диета с очень низким содержанием магния (7% от нормального уровня потребления) приводила к значительной гипомagneмии, гипокальциемии, характерным для остеопороза изменениям костной ткани у цыплят. Дефицит магния приводит к разрежению костной ткани, вплоть до образования полостей; компенсация дефицита магния — к восстановлению структуры костной ткани [8].

Более высокое диетарное потребление магния соответствует повышенной минеральной плотности кости (МПК) у мужчин и женщин. В исследовании когорты из 2038 человек оценка диетарного потребления магния по опроснику коррелировала с МПК после поправок на возраст, калорийность диеты, потребление кальция и витамина D, индекс массы тела, курение, алкоголь, физическую активность, использование тиазидных диуретиков и эстроген-содержащих препаратов ($p = 0,05$, мужчины; $p = 0,005$, женщины) [9].

Материнское питание во время беременности значительно влияет на минеральную плотность костной ткани у детей. Наблюдения за 173 парами мать—ребенок в течение 8 лет после родов показали, что МПК шейки бедра у детей повышалась с повышением диетарной обеспеченности беременной магнием. МПК поясничного отдела позвоночника зависела от обеспеченности беременной магнием, калием, фосфором и калием. Дети, матери которых были адекватно обеспечены указанными минеральными веществами во время беременности, характеризовались значительно большими значениями МПК (шейка бедра +5,5%, поясничного отдела позвоночника +12%, всего тела +7%) [10].

Железо

Помимо того, что железо необходимо для поддержания достаточной обеспеченности тканей кислородом, этот микроэлемент также участвует в метаболизме коллагена — основного структурного белка всех видов соединительной ткани, в т.ч. костной. Хронический дефицит железа в эксперименте приводит к задерж-

ке созревания коллагена в бедренной кости и также к нарушениям фосфорно-кальциевого метаболизма [11]. В эксперименте железодефицитная анемия (ЖДА) приводит к нарушению минерализации и увеличению резорбции кости [12].

По данным крупных клинико-эпидемиологических исследований, ЖДА способствует значительному повышению риска остеопороза и переломов. Например, в лонгитудинальном исследовании 5286 человек (2511 мужчин и 2775 женщин, 55–74 лет) наблюдались в течение 8 лет. Низкие уровни гемоглобина были связаны с когнитивными нарушениями и более низкой костной массой. За время наблюдения у 235 мужчин и 641 женщины был установлен хотя бы один перелом (исключая переломы позвоночника). Уменьшение содержания гемоглобина в крови на одно стандартное отклонение соответствовало повышению риска переломов на 30% у мужчин ($p < 0,001$) и на 8% у женщин ($p = 0,07$). У мужчин с легкой ЖДА (гемоглобин менее 130 г/л), риск переломов был повышен в 2 раза по сравнению с пациентами с нормальным уровнем гемоглобина [13].

Медь

Медь, как и железо, участвует в модификации определенных лизиновых остатков коллагена и эластина, что имеет важное значение для формирования коллагеновых и эластиновых фибрилл. Одним из факторов, способствующих потере костной массы, являются субклинические дефициты цинка и меди, возникающие вследствие уменьшенного потребления или нарушений всасывания этих микроэлементов в организме. Цинк и медь — принципиально важные кофакторы ферментов, участвующих в синтезе различных молекулярных компонентов матрикса костной ткани. В частности, медь, являясь кофактором фермента лизилоксидазы (ген LOX), имеет важное значение для формирования внутри- и межмолекулярных поперечных связей в коллагене [14].

Недостаток меди у человека и у животных связан с нарушениями роста, остеопорозом и хрупкостью костей, что во многом обусловлено недостаточным количеством этих поперечных сшивок [15]. В эксперименте дефицит меди приводил к нарушению структуры коллагена и снижению таких механических свойств кости, как устойчивость к скручиванию и угловой деформации ($p < 0,05$) [16, 17]. Дефицит меди ухудшает формирование сшивок коллагена и приводит к тяжелой патологии костей, легких и сердечно-сосудистой системы [18]. Совместный прием препаратов меди/цинка с препа-

ратами кальция может способствовать значительному снижению всасывания цинка и меди вследствие фармакокинетического антагонизма [19].

Марганец

Марганец — эссенциальный микроэлемент и кофактор более 200 белков, участвующих в столь разнообразных процессах, как кроветворение, иммунитет, энергетический метаболизм и метаболизм соединительной ткани. К клиническим симптомам марганцевого дефицита у беременных относятся дерматиты, инсулинорезистентность, жировой гепатоз, остеопения; последствия дефицита марганца для плода включают нарушения образования хрящевой ткани, аномалии развития скелета. Исследования влияния марганца на развитие и структуру соединительной ткани проводятся с первой половины XX века [20].

В эксперименте эффекты долгосрочного дефицита марганца и меди в диете включают снижение минерализации в сочетании с увеличением резорбции кости [21]. Этот эффект осуществляется за счет падения активности Mn-зависимых ферментов, принимающих участие в синтезе глюкозаминогликанов и других углеводных компонентов протеогликанов. К этим ферментам относятся галактозилксилотрил-глюкуронозилтрансферазы (в биосинтезе таких гликозаминогликанов соединительной ткани, как хондроитинсульфат, дерматансульфат, гепарансульфат и гепарин), бета-галактозилтрансферазы (участвуют в биохимических модификациях и присоединении глюкозаминогликанов) и N-ацетилгалактозаминил-трансферазы (необходимы для синтеза глюкозаминогликана хондроитинсульфата) [22].

Хронический сочетанный дефицит марганца и меди приводит к снижению активности строящих кость остеобластов, увеличению резорбции костного матрикса и, следовательно, снижению плотности и массы костей. Недостаточность потребления меди и марганца приводит к значительному снижению содержания кальция в костях (180 мг/г, дефицит Mn/Cu и 272 мг/г, контроль). Рентгенограммы плечевых костей указали на присутствие многочисленных очагов повреждения кости как при сочетанном дефиците Mn/Cu, так и при глубоком дефиците марганца [21].

В эксперименте диетарный дефицит марганца в течение 25 дней приводил к снижению содержания марганца в кости до 2% от контрольной группы. При этом 88% животных проявляли выраженные признаки остеопороза, причем значительно сни-

жалось поглощение сульфата для синтеза уроновых гликозаминогликанов соединительной ткани вследствие снижения активности ряда марганец-зависимых гликозилтрансфераз. Восстановление марганца в диете приводило к быстрому возрастанию его содержания в кости и восстановлению нормальной структуры кости [21].

Кремний

Кремний имеет важное значение для формирования скелета и соединительной ткани, т. к. необходим для синтеза сиалопротеинов кости. Диетическое потребление кремния ассоциировано с МПК [23]. Наблюдения за Фремингемовской когортой ($n = 2847$, 30–87 лет) показало, что более высокое диетарное потребление кремния соответствовало более высокой МПК у мужчин и женщин до 50 лет [24].

Стронций

Стронций близок по химическим свойствам к кальцию и включается в состав гидроксиапатита, способствуя существенному увеличению минеральной плотности костной ткани. Препараты на основе солей стронция снижают риск переломов позвоночника на 41% [25], а риск непозвоноковых переломов — на 15% [26].

Бор и костная ткань

Ультрамикроэлемент бор играет важную роль в метаболизме костной ткани. Ежедневное потребление бора в разных странах колеблется от 0,3 мг/сут до 41 мг/сут [27]; источником бора является диета, обогащенная фруктами, овощами, орехами и бобовыми.

Обнаружена жизненная необходимость микродоз бора на примере влияния на обмен кальция, фосфора и особенно магния. Бор взаимодействует с гидроксильными группами многих органических соединений, включая сахара, полисахариды, аденозин-5-фосфат, пиридоксин, образуя биологически активные соединения. Бор регулирует активность паратгормона. В организме человека около 20 мг бора. Максимально концентрируется в костях > зубной эмали > почках = легких = лимфатических узлах > печени > мышцах = семенниках > мозге [28].

С фармакологической точки зрения препараты бора характеризуются гиполипидемическим, противовоспалительным, антионкологическим эффектами. Дефицит бора стимулирует развитие таких состояний, как анемия, остеопороз, мочекаменная

болезнь и нарушение обмена половых гормонов.

Результаты экспериментальных и клинических исследований, проводимых с начала 1960-х гг., показали, что препараты бора являются безопасным и эффективным средством для лечения некоторых форм артрита. Дальнейшие исследования подтвердили важность обеспеченности бором для поддержания структуры кости. Так, костная ткань пациентов с более высоким потреблением бора характеризовалась более высокой механической прочностью. В тех географических регионах, где потребление бора составляет менее 1 мг/сут, заболеваемость артритом колеблется от 20% до 70%, в то время как в регионах с потреблением 3–10 мг/сут — не более 10%. Эксперименты с моделями артрита показали эффективность перорального или внутривенного введения препаратов бора [29].

О молекулярно-физиологических механизмах воздействия бора

Бор влияет на активность ряда ферментных каскадов, включая метаболизм стероидных гормонов и гомеостаз кальция, магния и витамина D, также способствуя снижению воспаления, улучшению профиля липидов плазмы и функционирования нейронов [30] (дефицит бора снижает электрическую активность мозга, результаты тестов на двигательную ловкость, внимание и кратковременную память [31]). Бораты могут образовывать сложные эфиры с гидроксильными группами различных соединений, что может являться одним из возможных механизмов осуществления их биологической активности [32]. Повышенное содержание бора в пище повышает экспрессию борат-транспортера (NaBC1) в тощей кишке и понижает — в ткани почек [33].

Хотя детали молекулярных механизмов воздействия бора на физиологические процессы остаются неизвестными, бор оказывает существенное воздействие на процессы роста клеток костной ткани и хряща. Так, бор повышает одонтогенную и остеогенную дифференцировку клеток роста стволовых клеток зубов. Прием пентабората натрия оказывал дозозависимый эффект на активность щелочной фосфатазы и экспрессию генов, связанных с одонтогенезом [34]. Поэтому дефицит бора во время беременности, наряду с дефицитами кальция и других микронутриентов, также будет способствовать нарушениям развития зубов и у беременной, и у ребенка.

Бор дозозависимо влияет на процессы дифференцировки стромальных клеток

костного мозга. Концентрации бора в 1, 10 и 100 нг/мл повышали, а уровни более 1000 нг/мл ингибировали дифференцировку клеток ($p < 0,05$). При повышении уровня бора в 10–100 раз в питательной среде культуры клеток костного мозга также повышались уровни белков остеогенеза — остеокальцина, коллагена I, белков морфогенеза костей 4, 6 и 7 ($p < 0,05$) [35], а также остеопонтина, сиалопротеина кости (ген BSP), белка Runx2 и другие [36].

Последствия дефицита бора

Экспериментальное исследование эффектов дефицита бора показало, что даже при достаточном содержании кальция в пище, дефицит бора приводил к снижению прочности кости. И наоборот, добавление бора в пищу способствовало повышению прочности костной ткани [37].

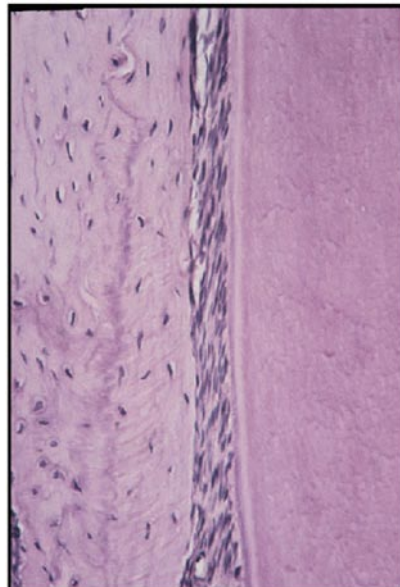
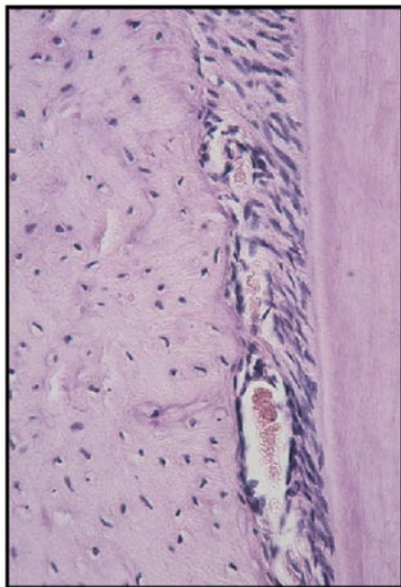
Экспериментальная оценка последствий низкого (40 мкг/кг) или достаточного (2 мг/кг) содержания бора в диете в течение 6 недель показала, что дефицит бора снижает фертильность за счет уменьшения числа сайтов, приводящих к успешной имплантации эмбриона, замедления роста бластоцисты и увеличения числа тяжелых пороков развития [38].

Дефицит бора в эксперименте приводит к сокращению популяции остеобластов, тормозя формирование пародонта [39]. При приеме бор-дефицитной диеты, гистоморфометрические исследования указали на снижение относительного трабекулярного объема кости на 36% к концу 1-й недели и на 63% через 14 дней эксперимента. К концу 2-й недели эксперимента общая поверхность остеобластов снизилась на 87%, что указывает на заметное сокращение остеогенеза на фоне дефицита бора [40] (рис. 1).

Биохимические и физиологические последствия дефицита бора и компенсации дефицита были изучены в группе здоровых добровольцев (12 женщин в постменопаузе). Участницы сначала принимали бор 0,25 мг/сут/2000 ккал в течение 119 дней, а затем в 3 мг/сут в течение 48 дней. Добавки бора сокращали потери кальция и магния с мочой и повышали уровни 17-бета-эстрадиола в сыворотке [41].

Экспериментальные и клинические исследования эффектов компенсации дефицита бора

При приеме бораты и борная кислота легко и полностью всасываются и быстро распределяются по жидко-



Слева нормальное потребление бора (3 мг/кг, в течение 9 нед), справа — бор-дефицитная диета (0,07 мг/кг бора, в течение 9 нед). При нормальной обеспеченности бором толщина надкостницы выше и она выстлана зрелыми остеобластами. При дефиците бора надкостницы меньше и ее поверхность образована незрелыми клетками. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 400$.

Рис. 1. Гистологические образцы альвеолярной (луночной) кости пародонта при различных уровнях потребления бора

стям тела посредством пассивной диффузии. Соотношение содержания бора кровь/мягкая ткань составляет 1,0, кровь/кость — 4,0. Период полувыведения боратов составляет приблизительно 21 ч при перорально или внутривенном введении [32].

В эксперименте дополнение бора к пищевым добавкам кальция и витамина D способствовало нормализации массы тела, увеличению уровней эстрадиола в плазме крови и повышению прочности ткани бедренной кости [42]. Добавление бора в дозах 4, 10, 30, 50 мг/сут/кг массы тела к обычной диете кроликов (люцерна) дозозависимо увеличивало содержание кальция, магния и фосфора в костях и повышало механическую прочность берцовой кости [43].

Добавление к питьевой воде кальция (210 мг/сут), фторида (0,7 мг/сут) и боратов (1,2 мг/сут) в течение 8 недель приводит к значительному положительному воздействию на механические свойства кости [44]. Добавки бора в пищу (50 мг/кг в виде тетрабората натрия) улучшали параметры состояния позвоночной и бедренной костной массы на фоне регулярной нагрузки на беговой дорожке. При приеме тетрабората натрия длина и вес, содержание минералов и плотность, трабекулярный и губчатый объемы бедренных и позвоночных костей были значительно выше ($p < 0,005$) [45].

Дотации бора в эксперименте (борная кислота, 5 мг/кг, в течение 5 нед) усиливают позитивные эффекты эстрогенов на костную ткань у крыс с удаленными яичниками при подкожном введении эстрогенов (30 мкг/кг/сут). Дотации бора способствовали увеличению содержания Ca, P, Mg в кости, повышению трабекулярного объема и плотности кости [46, 47].

Добавление 50 мг/кг бора в пищу для кур приводило к значительному увеличению прочности берцовой и бедренной кости на сдвиг [48], улучшало овогенез [49]. Совместное введение бора и витамина D в эмбрионы кур на фоне дефицита витамина D (0,5 мг бора, 0,3 мкг витамина D, 8 сут эмбриогенеза) улучшало выводимость эмбрионов из яиц, минеральное содержание и плотность кости, активизировало зону роста эпифизарной пластины, обеспечивая тем самым более быстрое формирование кости [50].

Препараты бора могут оказывать противовоспалительное действие. В частности, фруктоборат кальция значительно снижает сывороточные уровни С-реактивного белка, тем самым контролируя воспаление, приводящее к потере минеральной плотности костной ткани [51].

Экскреция бора с мочой в группе здоровых добровольцев ($n = 18$) составила 0,4–3,5 мг/сут. Прием препаратов бора в дозе 10 мг/сут в течение 4 недель приводил к 84-процентному увеличе-

нию уровней бора в моче. В результате приема добавок бора концентрация эстрадиола в плазме достоверно увеличилась от 52 ± 21 пмоль/л до 74 ± 22 пмоль/л ($p < 0,004$) [52].

Витамины группы В

Витамины B₆ (пиридоксин), B₉ (фолаты) и B₁₂ (цианокобаламин) способствуют нормализации фолатного метаболизма и снижению уровней гомоцистеина плазмы крови. Более высокие уровни гомоцистеина ассоциированы с повышенными хрупкостью костей и частотой переломов, в т.ч. переломов бедра у пожилых [53]. Наблюдения за группой 702 пожилых участников (65–94 лет) в течение 4 лет показали, что более низкие уровни гомоцистеина на фоне дефицита фолатов являются фактором риска остеопороза [54]. Наблюдения за пожилыми участниками Фремингемовской когорты ($n = 1002$) подтверждают взаимосвязь между дефицитом фолатов и остеопорозом [55]. Риск остеопороза также повышается на фоне дефицита витамина B₁₂ [56]. В Роттердамском исследовании более 5000 человек, которые наблюдались в течение 7 лет, снижение риска переломов была связано с более высоким потреблением пиридоксина [57].

Фолат- и витамин-B₁₂-зависимая пернициозная анемия также является значимым фактором риска развития остеопороза. Наблюдения 131 пациента с анемией в течение 10 показали, что у пациентов с пернициозной анемией риск переломов проксимального отдела бедренной кости был повышен в 1,9 раза, переломов позвоночника — в 1,8 раза, а также переломов дистального отдела предплечья — в 3 раза по сравнению с популяционным контролем [58].

Витамин С

Эпидемиологические исследования показали, что более низкое потребление витамина С связано с более быстрыми темпами потери костной массы, а более высокое потребление витамина С — с меньшим количеством переломов [59]. Высокое потребление витамина С в пожилом возрасте (более 300 мг/сут) было ассоциировано со значительно меньшей потерей костной массы по сравнению с более низким потреблением витамина [60, 61]. Наблюдения, проводимые в течение 15 лет за участниками Фремингемовской когорты, показали, что более высокое потребление витамина С в составе витаминно-минеральных комплексов проводило к достоверному снижению частоты переломов бедра ($p < 0,04$) и непозвоночных

переломов ($p < 0,05$) [62]. Употребление витаминов С и Е в составе витаминно-минеральных комплексов достоверно снижало резорбцию кости в соответствии с уровнями С-терминального телопептида, известного биомаркера костного обмена [63].

Витамин К

Витамин К (менахинон, филлохинон) необходим для карбоксилирования многих белков и, в частности, остеокальцина — основного структурного белка кости. Дефицит витамина приводит к снижению карбоксилирования остеокальцина и, следовательно, нарушает структуру костной ткани [64]. В рандомизированном исследовании женщины получали 200 мкг/сут филлохинона (витамин К₁), витамина D и кальция, что привело к более выраженному повышению МПК по сравнению только с приемом кальция и витамина D [65]. Метаанализ 7 проведенных в Японии исследований показал, что прием менахинона (витамин К₂) снижает риск переломов позвонков на 60% (ОШ 0,40, 95% ДИ 0,25–0,65), риск переломов бедра — на 67% (ОШ 0,23, 95% ДИ 0,12–0,47) и риск непозвоноковых переломов — на 71% (ОШ 0,19, 95% ДИ 0,11–0,35) [66].

Каротиноиды

Каротиноиды α -, β -, γ -каротин и β -криптоксантин могут трансформироваться в витамин А, известный фактор роста тканей; каротиноиды ликопин, лютеин, зеаксантин являются антиоксидантами, но в ретинол (витамин А) не трансформируются. По сравнению с женщинами с нормальной МПК, более низкие концентрации ликопина и криптоксантина были установлены в сыворотке женщин с остеопорозом [67]. В исследовании «Инициатива по охране здоровья женщин» более высокие уровни β -каротина были ассоциированы с более высокой МПК [68]. Более высокое потребление каротинов и ликопина снижает частоту переломов на 46% у женщин и на 34% у мужчин при наблюдениях в течение 15 лет в рамках исследования Фремингемской когорты [62].

Флавоноиды

Флавоноид кверцетин является сильным антиоксидантом и тормозит дифференциацию и активность остеокластов [69] — клеток, осуществляющих резорбцию кости [70, 71]. Исследование когорты близнецов показало, что более высокое потребление кверцетина связано с более высокой МПК позвоночника.



Рис. 2. Синергидные кальцию микронутриенты, принимающие участие в поддержке структуры кости

Поколения лекарственных препаратов кальция

Таблица

Поколение	Композиция	Примеры
1	Препараты кальция	• Кальция глюконат • Кальция карбонат • Кальция цитрат • Кальция карбонат + кальция лактоглюконат
2	Кальций + витамин D ₃	• Кальция карбонат + колекальциферол • Кальция гидрофосфат + кальция цитрат + колекальциферол
3	Кальций + витамин D ₃ + синергисты (соли остеотропных минералов)	• Кальция карбонат + кальция цитрат + колекальциферол + магний, марганец, медь, цинк, бор

Более высокое потребление антоцианина также было положительно ассоциировано с повышением МПК позвоночника, костей таза и бедра [72].

Омега-3 жирные кислоты

Хроническое воспаление нарушает физиологическое протекание процесса ремоделирования кости. В крупномасштабных клинических исследованиях было показано, что более высокие уровни С-реактивного белка, известного маркера воспаления, связаны со сниженной минеральной плотностью костной ткани. Факторы, способствующие снижению уровней С-реактивного белка (т. е. снижающие системное воспаление), также улучшают баланс между резорбцией и формированием кости [51]. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), участвуя в каскаде арахидоновой кислоты и снижая уровни провоспалительных простагландинов, способствуют снижению уровней провоспалительных цитокинов, стимулирующих активацию остеокластов и резорбцию кости [73].

Более высокое диетарное потребление омега-3 ПНЖК соответствует повышению МПК бедра [74] и поясничного отде-

ла позвоночника [75]. Положительная ассоциация была найдена между диетарным потреблением омега-3 ПНЖК и МПК в исследовании группы 78 здоровых добровольцев 16–22 лет [76]. В то же время более высокое соотношение омега-6 к омега-3 при потреблении омега-ПНЖК с пищей стимулирует воспаление и соответствует снижению МПК [77, 78].

Заключение

Возможности полного восполнения дефицитов микроэлементов, необходимых для функционирования костной ткани, существенно расширяются при использовании специальных микронутриентных препаратов. Например, непреносимость лактозы у индивидуального пациента может способствовать возникновению дефицита кальция вследствие ограничений на прием молочных продуктов, так что для этого пациента становится необходимым прием специальных препаратов кальция. В настоящей работе показано, что поддержанию здоровья костной системы способствуют такие микроэлементы, как магний, железо, медь, марганец, кремний, стронций, бор, и ряд других микронутриентов: витамины

В₆, В₉ (фолаты), В₁₂, С, К, каротиноиды, флавоноиды, омега-3 ПНЖК (рис. 2). Магний, марганец, медь, цинк и бор принято называть остеотропными минералами. Они способствуют синтезу коллагена и эластина (рис. 2). Известно, что костный матрикс на 90% состоит из коллагена [79]. Коллаген, в свою очередь, входит не только в состав костной ткани, но и в состав всех соединительных тканей, включая суставные связки и кожный покров.

Следует отметить, что для нутриентной коррекции метаболизма костной ткани используют различные поколения препаратов (табл.). К первому поколению принято относить препараты солей кальция, а также их комбинации: глюконат кальция, карбонат кальция, цитрат кальция, лактоглюконат кальция и т. д.; ко второму — комбинации препаратов кальция и витамина D₃, т. к. стала известна роль колекальциферола (витамина D₃) в усвоении кальция. К третьему поколению относятся препараты на основе солей кальция в сочетании с такими синергистами, как витамин D, микроэлементы и макроэлементы: магний, марганец, медь, цинк, бор. Компоненты препаратов 3-го поколения не только имеют высокую биодоступность, но и способствует улучшению усвоения кальция в организме. ■

Литература

- Zofkova I., Nemcikova P., Matucha P. Trace elements and bone health // Clin Chem Lab Med. 2013; 51 (8): 1555–61 doi.
- Zittermann A., Schleithoff S. S., Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification // Curr Opin Lipidol. 2007; 18 (1): 41–46.
- Schaafsma A., de Vries P. J., Saris W. H. Delay of natural bone loss by higher intakes of specific minerals and vitamins // Crit Rev Food Sci Nutr. 2001; 41 (4): 225–249.
- Lakshkar N. J., Lee I. H., Kim H. W., Salih V., Wall I. B., Knowles J. C. Bone formation controlled by biologically relevant inorganic ions: role and controlled delivery from phosphate-based glasses // Adv Drug Deliv Rev. 2013; 65 (4): 405–420 doi.
- De Francisco A. L., Rodriguez M. Magnesium — its role in CKD // Nefrologia. 2013; 33 (3): 389–99 doi.
- Торшин И. Ю., Громова О. А. Молекулярные механизмы дефицита магния в недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Росс. мед. журнал. 2008, № 2, с. 62–67.
- Swaminathan R. Nutritional factors in osteoporosis // Int J Clin Pract. 1999; 53 (7): 540.
- Parlier R., Hioco D., Leblanc R. Metabolism of magnesium and its relation to that of calcium. I. Apropos of a study of magnesium balance in the normal man, in osteopathies and nephropathies // Rev Fr Endocrinol Clin. 1963; 4: 93–135.
- Ryder K. M., Shorr R. I., Bush A. J., Kritchevsky S. B., Harris T., Stone K., Cauley J., Tylavsky F. A. Magnesium intake from food and supplements is associated with bone mineral density in healthy older white subjects // J Am Geriatr Soc. 2005; 53: 1875–1880.
- Jones G., Riley M. D., Dwyer T. Maternal diet during pregnancy is associated with bone mineral density in children: a longitudinal study // Eur J Clin Nutr. 2000; 54 (10): 749–756.
- Smoliar V. I. Effect of iron-deficient diets on the formation of bone tissue // Vopr Pitan. 1984; 5: 55–59.
- Diaz-Castro J., Lopez-Frias M. R., Campos M. S., Lopez-Frias M., Alferez M. J., Nestares T., Ojeda M. L., Lopez-Aliaja I. Severe nutritional iron-deficiency anaemia has a negative effect on some bone turnover biomarkers in rats // Eur J Nutr. 2012; 51 (2): 241–247.
- Jorgensen L., Skjelbakken T., Lochen M. L., Ahmed L., Bjornerem A., Joakimsen R., Jacobsen B. K. Anemia and the risk of non-vertebral fractures: the Tromso Study // Osteoporos Int. 2010; 21 (10): 1761–1768 doi.
- Kaitila I. I., Peltonen L., Kuivaniemi H., Palotie A., Elo J., Kivirikko K. I. A skeletal and connective tissue disorder associated with lysyl oxidase deficiency and abnormal copper metabolism // Prog Clin Biol Res. 1982; 104: 307–315.
- Smoliar V. I., Biniashvskii E. V. Effect of copper deficiency on growth and bone tissue formation // Vopr Pitan. 1988; (6): 28–32.
- Jonas J., Burns J., Abel E. W., Cresswell M. J., Strain J. J., Paterson C. R. Impaired mechanical strength of bone in experimental copper deficiency // Ann Nutr Metab. 1993; 37 (5): 245–252.
- Opsahl W., Zeronian H., Ellison M., Lewis D., Rucker R. B., Riggins R. S. Role of copper in collagen cross-linking and its influence on selected mechanical properties of chick bone and tendon // J Nutr. 1982; 112 (4): 708–716.
- O'Dell B. L. Roles for iron and copper in connective tissue biosynthesis // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1981; 294 (1071): 91–104.
- Lowe N. M., Lowe N. M., Fraser W. D., Jackson M. J. Is there a potential therapeutic value of copper and zinc for osteoporosis? // Proc Nutr Soc. 2002; 61 (2): 181–185.
- Gallup W. D., Norris L. C. The essentialness of manganese for the normal development of bone // Science. 1938; 87 (2245): 18–19.
- Strause L. G., Hegenauer J., Saltman P., Cone R., Resnick D. Effects of long-term dietary manganese and copper deficiency on rat skeleton // J Nutr. 1986; 116 (1): 135–141.
- Керимкулова Н. В., Торшин И. Ю., Громова О. А., Серов В. Н., Никуфорова Н. В. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов синергидного воздействия железа, марганца и меди на соединительную ткань // Гинекология. 2012. № 6. С. 51–60.
- Jugdaohsingh R. Silicon and bone health // J Nutr Health Aging. 2007; 11: 99–110.
- Jugdaohsingh R., Tucker K. L., Qiao N., Cupples L. A., Kiel D. P., Powell J. J. Dietary silicon intake is positively associated with bone mineral density in men and premenopausal women of the Framingham Offspring cohort // J Bone Miner Res. 2004; 19: 297–307.
- Meunier P. J., Roux C., Seeman E. et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis // N Engl J Med. 2004; 350: 459–468.
- Reginster J. Y., Felsenberg D., Boonen S. et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial // Arthritis Rheum. 2008; 58: 1687–1695.
- Naghii M. R., Samman S. The role of boron in nutrition and metabolism // Prog Food Nutr Sci. 1993; 17 (4): 331–349.
- Ребров В. Г., Громова О. А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: Геотармед, 2008, 958 с.
- Newnham R. E. Essentiality of boron for healthy bones and joints // Environ Health Perspect. 1994; 102 Suppl: 83–85.
- Devirina T. A., Volpe S. L. The physiological effects of dietary boron // Crit Rev Food Sci Nutr. 2003; 43 (2): 219–231.
- Penland J. G. The importance of boron nutrition for brain and psychological function // Biol Trace Elem Res. 1998; 66 (1–3): 299–317.
- Murray F. J. A comparative review of the pharmacokinetics of boric acid in rodents and humans // Biol Trace Elem Res. 1998; 66 (1–3): 331–341.
- Liao S. F., Monegue J. S., Lindemann M. D., Cromwell G. L., Matthews J. C. Dietary supplementation of boron differentially alters expression of borate transporter (NaBC1) mRNA by jejunum and kidney of growing pigs // Biol Trace Elem Res. 2011; 143 (2): 901–912.
- Tasli P. N., Dogan A., Demirci S., Sahin F. Boron enhances odontogenic and osteogenic differentiation of human tooth germ stem cells (hTGSCs) in vitro // Biol Trace Elem Res. 2013; 153 (1–3): 419–27 doi.
- Ying X., Cheng S., Wang W., Lin Z., Chen Q., Zhang W., Kou D., Shen Y., Cheng X., Rompis F. A., Peng L., Zhu Lu C. Effect of boron on osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells // Biol Trace Elem Res. 2011; 144 (1–3): 306–15 doi.
- Hakki S. S., Bozkurt B. S., Hakki E. E. Boron regulates mineralized tissue-associated proteins in osteoblasts (MC3 T3-E1) // J Trace Elem Med Biol. 2010; 24 (4): 243–250 doi.
- Naghii M. R., Torkaman G., Mofid M. Effects of boron and calcium supplementation on mechanical properties of bone in rats // Biofactors. 2006; 28 (3–4): 195–201.
- Laoué L., Taubeneck M. W., Muniz J., Hanna L. A., Strong P. L., Murray F. J., Nielsen F. H., Hunt C. D., Keen C. L. Assessing the effects of low boron diets on embryonic and fetal development in rodents using in vitro and in vivo model systems // Biol Trace Elem Res. 1998; 66 (1–3): 271–298.
- Gorustovich A. A., Steimetz T., Nielsen F. H., Guglielmotti M. B. A histomorphometric study of

КАЛЬЦЕМИН Больше, чем кальций!



Содержит кальций, витамин D₃ и остеотропные минералы: цинк, марганец, медь, бор и магний^{1,2}.

Краткая инструкция по применению препарата Кальцемин.

Показания к применению: Профилактика и комплексное лечение остеопороза различного генеза. Для восполнения дефицита кальция и микроэлементов у подростков, у женщин в период беременности и грудного вскармливания.

Противопоказания к применению препарата КАЛЬЦЕМИН: мочекаменная болезнь; гиперкальциемия; гиперкальциурия;

повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Применение препарата КАЛЬЦЕМИН при беременности и кормлении грудью.** Возможно назначение препарата *Кальцемин* при беременности и в период лактации по показаниям. При

применении в период грудного вскармливания следует учитывать, что колекальциферол и его метаболиты выделяются с грудным молоком. **Применение при нарушениях функции почек.** Противопоказано применение препарата при мочекаменной болезни,

гиперкальциурии. **Применение у детей.** Препарат назначают детям старше 5 лет. Особые указания. При применении препарата не следует превышать рекомендованные дозы, т.к. повышенное потребление кальция может угнетать всасывание в кишечнике

железа, цинка и других необходимых минералов. **Передозировка. Симптомы:** запоры, тошнота, рвота; возможно также развитие гиперкальциемии и гиперкальциурии, приводящие к накоплению кальция в мягких тканях и необратимым изменениям в почках и

сердечно-сосудистой системе. **Лекарственное взаимодействие.** Данные о лекарственном взаимодействии препарата *Кальцемин* не предоставлены. **Условия отпуска из аптек.** Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска. **Условия и сроки хранения.** Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при

температуре от 15° до 30°С. Срок годности – 3 года. РУП N015890/01 от 30.06.09

Кальцемин: РУ МЗ России П N°015890/01 16.10.2009

Кальцемин Адванс: РУ МЗ России П N°015747/01 26.05.2009

Рекламный материал для медицинских и фармацевтических работников

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Кальцемин

² Инструкция по медицинскому применению препарата Кальцемин Адванс



150 Years
Science For A Better Life*
150 Лет Науки Для Лучшей Жизни

- alveolar bone modelling and remodelling in mice fed a boron-deficient diet // *Arch Oral Biol*. 2008; 53 (7): 677–682 doi.
40. Gorustovich A.A., Steimetz T., Nielsen F.H., Guglielmotti M.B. Histomorphometric study of alveolar bone healing in rats fed a boron-deficient diet // *Anat Rec (Hoboken)*. 2008; 291 (4): 441–447 doi.
41. Nielsen F.H. Biochemical and physiologic consequences of boron deprivation in humans // *Environ Health Perspect*. 1994; 102 Suppl: 59–63.
42. Naghii M. R., Ebrahimpour Y., Darvishi P., Ghanizadeh G., Mofid. M., Torkaman G., Asgari A. R., Hedayati M. Effect of consumption of fatty acids, calcium, vitamin D and boron with regular physical activity on bone mechanical properties and corresponding metabolic hormones in rats // *Indian J Exp Biol*. 2012; 50 (3): 223–231.
43. Hakki S.S., Dundar N., Kayis S.A., Hakki E.E., Hamurcu M., Kerimoglu U., Baspinar N., Basoglu A., Nielsen F.H. Boron enhances strength and alters mineral composition of bone in rabbits fed a high energy diet // *J Trace Elem Med Biol*. 2013; 27 (2): 148–53 doi.
44. Ghanizadeh G., Babaei M., Naghii M. R., Mofid M., Torkaman G., Hedayati M. The effect of supplementation of calcium, vitamin D, boron, and increased fluoride intake on bone mechanical properties and metabolic hormones in rat // *Toxicol Ind Health*. 2014; 30 (3): 211–217 doi.
45. Rico H., Crespo E., Hernandez E.R., Seco C., Crespo R. Influence of boron supplementation on vertebral and femoral bone mass in rats on strenuous treadmill exercise. A morphometric, densitometric, and histomorphometric study // *J Clin Densitom*. 2002; 5 (2): 187–192.
46. Sheng M. H., Taper L. J., Veit H., Qian H., Ritchey S. J., Lau K. H. Dietary boron supplementation enhanced the action of estrogen, but not that of parathyroid hormone, to improve trabecular bone quality in ovariectomized rats // *Biol Trace Elem Res*. 2001; 82 (1–3): 109–123.
47. Sheng M. H., Taper L. J., Veit H., Thomas E. A., Ritchey S. J., Lau K. H. Dietary boron supplementation enhances the effects of estrogen on bone mineral balance in ovariectomized rats // *Biol Trace Elem Res*. 2001; 81 (1): 29–45.
48. Wilson J. H., Ruszler P. L. Effects of boron on growing pullets // *Biol Trace Elem Res*. 1997; 56 (3): 287–294.
49. Qin X., Klandorf H. Effect of dietary boron supplementation on egg production, shell quality, and calcium metabolism in aged broiler breeder hens // *Poult Sci*. 1991; 70 (10): 2131–2138.
50. King N., Odom T. W., Sampson H. W., Yersin A. G. The effect of in ovo boron supplementation on bone mineralization of the vitamin D-deficient chicken embryo // *Biol Trace Elem Res*. 1991; 31 (3): 223–233.
51. Scorei I. D., Scorei R. I. Calcium fructoborate helps control inflammation associated with diminished bone health // *Biol Trace Elem Res*. 2013; 155 (3): 315–21 doi.
52. Naghii M. R., Samman S. The effect of boron supplementation on its urinary excretion and selected cardiovascular risk factors in healthy male subjects // *Biol Trace Elem Res*. 1997; 56 (3): 273–286.
53. Gjesdal C. G., Vollset S. E., Ueland P. M., Refsum H., Drevon C. A., Gjessing H. K., Tell G. S. Plasma total homocysteine level and bone mineral density: the Hordaland Homocysteine Study // *Arch Intern Med*. 2006; 166: 88–94.
54. Ravaglia G., Forti P., Maioli F., Servadei L., Martelli M., Brunetti N., Bastagli L., Cucinotta D., Mariani E. Folate, but not homocysteine, predicts the risk of fracture in elderly persons // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005; 60: 1458–1462.
55. McLean R. R., Jacques P. F., Selhub J., Fredman L., Tucker K. L., Samelson E. J., Kiel D. P., Cupples L. A., Hannan M. T. Plasma B vitamins, homocysteine, and their relation with bone loss and hip fracture in elderly men and women // *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2206–2212.
56. Tucker K. L., Hannan M. T., Qiao N., Jacques P. F., Selhub J., Cupples L. A., Kiel D. P. Low plasma vitamin B12 is associated with lower BMD: the Framingham Osteoporosis Study // *J Bone Miner Res*. 2005; 20: 152–158.
57. Baines M., Kredan M. B., Davison A., Higgins G., West C., Fraser W. D., Ranganath L. R. The association between cysteine, bone turnover, and low bone mass // *Calcif Tissue Int*. 2007; 81: 450–454.
58. Goerss J. B., Kim C. H., Atkinson E. J., Eastell R., O'Fallon W. M., Melton L. J. 3 rd. Risk of fractures in patients with pernicious anemia // *J Bone Miner Res*. 1992; 7 (5): 573–579.
59. New S. A., Bolton-Smith C., Grubb D. A., Reid D. M. Nutritional influences on bone mineral density: a cross-sectional study in premenopausal women // *Am J Clin Nutr*. 1997; 65: 1831–1839.
60. Tucker K. L., Chen H., Hannan M. T., Cupples L. A., Wilson P. W., Felson D., Kiel D. P. Bone mineral density and dietary patterns in older adults: the Framingham Osteoporosis Study // *Am J Clin Nutr*. 2002; 76: 245–252.
61. Sahni S., Hannan M. T., Gagnon D., Blumberg J., Cupples L. A., Kiel D. P., Tucker K. L. High vitamin C intake is associated with lower 4-year bone loss in elderly men // *J Nutr*. 2008; 138: 1931–1938.
62. Sahni S., Hannan M. T., Blumberg J., Cupples L. A., Kiel D. P., Tucker K. L. Protective effect of total carotenoid and lycopene intake on the risk of hip fracture: a 17-year follow-up from the Framingham Osteoporosis Study // *J Bone Miner Res*. 2009; 24: 1086–1094.
63. Pasco J. A., Henry M. J., Wilkinson L. K., Nicholson G. C., Schneider H. G., Kotowicz M. A. Antioxidant vitamin supplements and markers of bone turnover in a community sample of nonsmoking women // *J Womens Health (Larchmt)*. 2006; 15: 295–300.
64. Binkley N., Harke J., Krueger D., Engelke J., Vallarta-Ast N., Gemar D., Checovich M., Chappell R., Suttie J. Vitamin K treatment reduces undercarboxylated osteocalcin but does not alter bone turnover, density, or geometry in healthy postmenopausal North American women // *J Bone Miner Res*. 2009; 24: 983–991.
65. Bolton-Smith C., McMurdo M. E., Paterson C. R., Mole P. A., Harvey J. M., Fenton S. T., Prynne C. J., Mishra G. D., Shearer M. J. Two-year randomized controlled trial of vitamin K1 (phyllquinone) and vitamin D3 plus calcium on the bone health of older women // *J Bone Miner Res*. 2007; 22: 509–519.
66. Cockayne S., Adamson J., Lanham-New S., Shearer M. J., Gilbody S., Torgerson D. J. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch Intern Med*. 2006; 166: 1256–1261.
67. Yang Z., Zhang Z., Penniston K. L., Binkley N., Tanumihardjo S. A. Serum carotenoid concentrations in postmenopausal women from the United States with and without osteoporosis // *Int J Vitam Nutr Res*. 2008; 78: 105–111.
68. Wolf R. L., Cauley J. A., Pettinger M. et al. Lack of a relation between vitamin and mineral antioxidants and bone mineral density: results from the Women's Health Initiative // *Am J Clin Nutr*. 2005; 82: 581–588.
69. Woo J. T., Nakagawa H., Notoya M., Yonezawa T., Udagawa N., Lee I. S., Ohnishi M., Hagiwara H., Nagai K. Quercetin suppresses bone resorption by inhibiting the differentiation and activation of osteoclasts // *Biol Pharm Bull*. 2004; 27: 504–509.
70. Boots A. W., Haenen G. R., Bast A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical // *Eur J Pharmacol*. 2008; 585: 325–337.
71. Wattel A., Kamel S., Prouillet C., Petit J. P., Lorget F., Offord E., Brazier M. Flavonoid quercetin decreases osteoclastic differentiation induced by RANKL via a mechanism involving NF kappa B and AP-1 // *J Cell Biochem*. 2004; 92: 285–295.
72. Hardcastle A. C., Aucott L., Reid D. M., Macdonald H. M. Associations between dietary flavonoid intakes and bone health in a Scottish population // *J Bone Miner Res*. 2011; 26: 941–947.
73. Miggiano G. A., Gagliardi L. Diet, nutrition and bone health // *Clin Ter*. 2005; 156 (1–2): 47–56.
74. Salari P., Rezaie A., Larijani B., Abdollahi M. A systematic review of the impact of n-3 fatty acids in bone health and osteoporosis // *Med Sci Monit*. 2008; 14: 37–44.
75. Jarvinen R., Tuppurainen M., Erkkila A. T., Penttinen P., Karkkainen M., Salovaara K., Jurvelin J. S., Kroger H. Associations of dietary polyunsaturated fatty acids with bone mineral density in elderly women // *Eur J Clin Nutr*. 2012; 66: 496–503.
76. Hogstrom M., Nordstrom P., Nordstrom A. n-3 Fatty acids are positively associated with peak bone mineral density and bone accrual in healthy men: the NO2 Study // *Am J Clin Nutr*. 2007; 85: 803–807.
77. Eriksson S., Mellstrom D., Strandvik B. (2009) Fatty acid pattern in serum is associated with bone mineralisation in healthy 8-year-old children. *Br J Nutr* 102: 407–412
78. Weiss L. A., Barrett-Connor E., von Muhlen D. (2005) Ratio of n-6 to n-3 fatty acids and bone mineral density in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Am J Clin Nutr* 81: 934–938.
79. Дыдыкина И. С., Дыдыкина П. С., Алексеева О. Г. Вклад микроэлементов (меди, марганца, цинка, бора) в здоровье кости: вопросы профилактики и лечения остеопении и остеопороза // *Эффективная фармакотерапия*. 38/2013.

Инновационные многовидовые мультиштаммовые пробиотики в клинической практике

Э. П. Яковенко¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Аникина

А. В. Яковенко, кандидат медицинских наук

Н. А. Агафонова, кандидат медицинских наук

А. В. Ковтун, кандидат медицинских наук

А. В. Каграманова

А. Н. Иванов, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Резюме. Приведены современные классификации пробиотиков. Раскрыты механизмы их действия, определены показания к применению при различных заболеваниях органов пищеварения. Дана характеристика новых пробиотиков, представлены показания к их назначению.

Ключевые слова: микрофлора кишечника, пробиотики, механизм действия пробиотиков, антибиотикоассоциированная диарея.

Abstract. This review provides update of probiotics classification. Mechanisms of their action have been discovered and indications for their application in different diseases of digestive tract were established. Characteristics of new probiotics were made, indications for their application were showed.

Keywords: intestinal microflora, probiotics, mechanism of probiotics action, antibiotic-associated diarrhea.

Согласно определению Всемирной Организации Здравоохранения пробиотики — живые микроорганизмы, преимущественно штаммы нормальной кишечной микрофлоры, которые при использовании в адекватном количестве оказывают положительный эффект на здоровье хозяина [1]. Бактерии, входящие в состав пробиотиков, должны обладать рядом важных свойств, позволяющих оказывать только положительный эффект на макроорганизм. Данные микроорганизмы должны иметь натуральное происхождение и быть безопасными при применении у человека; сохранять жизнеспособность при прохождении через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ); обладать антагонизмом к патогенным и потенциально патогенным микроорганизмам; обладать способностью к адгезии к кишечному эпителию; быстро размножаться и колонизировать кишечник; оказывать клини-

чески подтвержденный положительный эффект на здоровье человека; оставаться стабильными при хранении [2, 3].

На первом уровне (взаимодействие микроб—микроб) пробиотические бактерии, также как и нормальные кишечные бактерии, ингибируют жизнедеятельность и адгезию патогенных и потенциально патогенных штаммов к слизистой оболочке (СО) пищеварительного тракта в результате конкуренции за питательные вещества и рецепторы для адгезии, изменений интракишечного pH, а также способности продуцировать «бактериоцины» и другие субстраты с противомикробной активностью. В общей сложности эти механизмы стабилизируют барьер СО кишки, предотвращая прикрепление патогенов, их инвазию и транслокацию во внутреннюю среду макроорганизма [4].

На втором уровне (взаимодействие микроб—эпителий пищеварительного тракта) бактерии, входящие в состав пробиотиков, препятствуют адгезии или вытесняют из рецепторов для адгезии патогенную или потенциально патогенную микрофлору, что обеспе-

чивает колонизационную резистентность и повышает функцию кишечного слизистого барьера, препятствуя транслокации кишечных бактерий во внутреннюю среду макроорганизма. Известно, что кишечный слизистый барьер состоит из преэпителиального, эпителиального и постэпителиального компонентов и кишечной лимфатической системы. Защитные факторы преэпителиального барьера включают продукцию слизи, иммуноглобулинов A₁ и A₂, связанных с гликопротеинами слизи; ряда продуцируемых нормальной микрофлорой низкомолекулярных кишечных метаболитов, обеспечивающих колонизационную резистентность СО в отношении условно-патогенных и патогенных микроорганизмов; лизоцим, лактоферрин и др., участвующие в лизисе бактерий; гликокаликс, обеспечивающий резистентность эпителия к бактериальным и химическим агентам; окислительно-восстановительный потенциал (Eh), определяющий видовой состав микробиоценоза кишки. Эпителиальный (внутренний) защитный барьер составляют апикальные

¹ Контактная информация:
kafgastro@mail.ru

клеточные мембраны и тесные межклеточные соединения, блокирующие внутриклеточный и межклеточный пассаж макромолекул, включая бактерии. В постэпителиальный барьер входит сеть кровеносных капилляров, которая обеспечивает фагоцитоз, гуморальные иммунные реакции и другие механизмы защиты, а также функционирование преэпителиального и эпителиального барьеров [5, 6].

Третий уровень, включающий взаимодействие микроб–иммунная система, обеспечивает участие пробиотиков в активации защитных местных и общих иммунных реакций, а также формирование иммунологической толерантности макроорганизма. Известно, что СО ЖКТ относится к одному из независимых и самых значимых компонентов иммунной системы и обладает собственной лимфоидной тканью, известной как ассоциированная с желудочно-кишечным трактом лимфоидная ткань (gut-associated lymphoid tissue — GALT). При нормальном ее функционировании растворимые бактериальные субстанции и частички, размером до 150 мкм, а также бактерии проникают в GALT двумя путями: в результате персорбции и за счет их транспортировки специальными М-клетками, расположенными над лимфатическими фолликулами СО кишки. Бактериальные антигены вначале презентуются Т-хелперам (CD4⁺) и макрофагам, которые иницируют синтез цитокинов. В дальнейшем они вступают в контакт с образующими рецепторами эпителиальных и иммунокомпетентных клеток, главным образом, с Toll-подобными рецепторами (Toll-like receptors, TLR), распознающими экзогенные и эндогенные чужеродные субстанции. В результате посредством цепи последовательных биологических сигналов включается продукция широкого спектра медиаторов: провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, интерферонов, регуляторных пептидов, участвующих в процессах регенерации и апоптоза и др. [7, 8]. Данные биологические субстанции одновременно с бактериальными антигенами активируют незрелые В-лимфоциты СО с миграцией их из стенки кишки в лимфу, лимфатические узлы, селезенку, в которых происходит их созревание, активная пролиферация и трансформация в плазматические клетки, синтезирующие секреторный IgA (sIgA). В последующем зрелые лимфоциты и плазматические клетки с током крови расселяются во все

СО организма и до 80% их количества возвращаются обратно в ЖКТ (homing-эффект), где они обеспечивают адекватный синтез sIgA. Основное количество IgA секретируется в просвет ЖКТ, верхних дыхательных путей и других органов, слизистые оболочки которых покрыты секретирующим эпителием, и лишь небольшое количество поступает в кровь. Слизистые оболочки плотно покрываются состоящими из 2 молекул димерными sIgA, которые устойчивы к действию ферментов и продуктам кишечного метаболизма и защищают ее от внедрения микроорганизмов. Оказавшись в просвете кишки, sIgA связывает бактерии, предотвращая адгезию и способствуя удалению их из кишечника. Кроме того, sIgA может конъюгироваться с лектинподобными бактериальными адгезинами через свой Fc-домен, что приводит к увеличению агглютинации различных видов бактерий. Ряд важных иммунологических функций выполняют также кишечные эпителиальные клетки, включая презентацию антигена с помощью молекул главного комплекса гистосовместимости, а также участие в синтезе ряда воспалительных и регуляторных цитокинов, которые стимулируют развитие клеток кишечной иммунной системы и поддерживают иммунный гомеостаз в кишечнике. Определенная роль в иммунной защите принадлежит специализированным лимфоцитам, располагающимся между эпителиальными клетками, — кишечным интраэпителиальными лимфоцитами (КИЭЛ). В противоположность большинству Т-клеток, КИЭЛ развиваются вне тимуса и составляют около половины всех Т-клеток в организме. Интраэпителиальное расположение делает их доступными для контакта с эпителиальными клетками и с находящимися в просвете кишки антигенами и иммунными клетками lamina propria. Помимо координирующей роли в иммунологических реакциях они участвуют в цитолитических реакциях, а также в супрессии ответной реакции организма на компоненты индигенной микрофлоры [5, 6].

Пробиотические средства подразделяются на монокомпонентные, поликомпонентные, комбинированные, иммобилизованные на сорбенте, а по составу бактерий — на бифидумсодержащие и/или лактосодержащие, а также самоэлиминирующиеся антагонисты [9]. Н.М. Timmerman с соавт. [10] предложили оригинальную классификацию пробиотических продуктов, выделив: одноштаммовые, содержащие один штамм,

мультиштаммовые, в состав которых входят несколько штаммов одного вида микроорганизмов, и мультивидовые, состоящие из штаммов различных видов, принадлежащих к одному или к разным семействам кишечных бактерий.

В клинической практике пробиотики нашли широкое применение для профилактики и лечения ряда заболеваний ЖКТ, преимущественно ассоциированных с инфекцией, а также патологических процессов, в патогенезе которых важная роль принадлежит иммунологическим расстройствам (табл. 1).

Уровень доказательности: А — при наличии только положительных результатов в хорошо спланированных, контролируемых исследованиях; В — при наличии положительных результатов в хорошо спланированных, контролируемых исследованиях, но в некоторых исследованиях показаны отрицательные результаты; С — при наличии единичных исследований с положительными результатами, но их количество неадекватно, чтобы соответствовать уровню А или В, и требуются дальнейшие исследования для уточнения эффективности.

При выборе пробиотика обращается внимание как на показания для его назначения, так и на состав входящих в него бактерий, а также уровень, на котором он должен действовать. При этом следует учитывать, что если в пробиотический препарат входит один бактериальный штамм, то маловероятно, что он способен выполнить основные функции, присущие множеству нормальных кишечных бактерий, а также воздействовать на вышеупомянутые уровни [12]. Таким образом, мультивидовые пробиотики обладают явным преимуществом над одноштаммовыми и даже над мультиштаммовыми, так как способны воспроизводить сложную экосистему в просвете кишечника и оказывать свое действие на трех уровнях в различных биотопах ЖКТ.

Значительная часть пробиотических бактерий продуцирует биологические субстанции, оказывающие антибактериальный эффект в отношении патогенной и потенциально патогенной кишечной микрофлоры, при этом они устойчивы к действию большинства антибиотиков. Следовательно, препараты или пищевые добавки, в состав которых входят данные микроорганизмы, могут назначаться для профилактики антибиотикоассоциированной диареи одновременно с антибактериальными средствами [13]. Некоторые виды пробиотических бактерий способны индуцировать

Таблица

Рекомендации по использованию пробиотиков [11]

Клинические состояния	Эффективность (уровень доказательности)	Пробиотические микроорганизмы
Диарея		
Инфекционная диарея взрослых — лечение	A	<i>Saccharomyces boulardii</i> , LGG
Инфекционная диарея детей — лечение	A	LGG, <i>Lactobacillus reuteri</i>
Предупреждение кишечных инфекций	B	<i>S. boulardii</i> , LGG
Профилактика ААД	A	<i>S. boulardii</i> , LGG, <i>L. casei</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>S. thermophilus</i>
Лечение CD-АД	B	<i>S. boulardii</i> , LGG
Профилактика CD-АД	B	LGG, <i>S. boulardii</i>
Воспалительные заболевания кишечника		
Резервуйт (Pouchitis)		
Предупреждение и поддержание ремиссии	A	VSL#3
Индукция ремиссии	C	VSL#3
Язвенный колит		
Индукция ремиссии	C	<i>Escherichia coli</i> Nissle, VSL#3
Поддержание ремиссии	C	<i>E. coli</i> Nissle, VSL#3
Болезнь Крона	C	<i>E. coli</i> Nissle, <i>S. boulardii</i> , LGG
СРК	B	<i>Bifidobacterium infantis</i>
	C	<i>Bifidobacterium animalis</i> , VSL#3, <i>Lactobacillus plantarum</i>
Иммунный ответ	A	LGG, <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus johnsonii</i>
Аллергия		
Атопическая экзема, связанная с коровьим молоком		
Лечение	A	LGG, <i>B. lactis</i>
Профилактика	A	LGG, <i>B. lactis</i>
Радиационный энтерит	C	VSL#3, <i>L. acidophilus</i>
Вагинозы и вагиниты	C	<i>L. acidophilus</i> , LGG, <i>L. reuteri</i>
Примечание. ААД — антибиотикоассоциированная диарея; СРК — синдром раздраженного кишечника; CD-АД — <i>Clostridium difficile</i> ассоциированная диарея; LGG — <i>Lactobacillus GG</i> ; VSL#3 — смесь, состоящая из одного штамма <i>Streptococcus thermophilus</i> , четырех — <i>Lactobacillus spp.</i> и трех — <i>Bifidobacterium spp.</i>		

сильный иммунный ответ организма, и назначение их приводит к модуляции как локальных, так и системных иммунных реакций, несмотря на то, что механизмы действия разных штаммов могут быть различными [5, 11, 14]. Часть кишечных бактерий продуцирует субстанции, которые стимулируют перистальтику кишечника и подавляют рост условно-патогенных микроорганизмов, присутствующих в большом количестве в толстокишечном биоценозе у пациентов с запорами [15]. Пробиотики широко используются в клинической практике для профилактики и лечения ряда заболеваний ЖКТ, а также патологических процессов, в патогенезе которых важная роль принадлежит иммунологическим расстройствам. Доказана эффективность и разработаны рекомендации по использованию пробиотиков для профилактики и лечения инфекционной и антибиотикоассоциированной диареи, для нормализации тонко- и тол-

стокишечной микрофлоры при патологии органов пищеварения, аллергии, подтверждено положительное влияние на переносимость и эффективность антихеликобактерной терапии, на поддержание ремиссии язвенного колита, а также определена их роль в профилактике рака толстой кишки и в терапии печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени [11, 16–18].

При изучении пробиотических бактерий было доказано, что наряду с общими биологическими свойствами ряд штаммов обладает узкоспектральными функциями, что позволило подойти к разработке, созданию и внедрению в практику новых пробиотических средств для таргетной терапии различных заболеваний с учетом ведущего звена их патогенеза [12]. Научные подходы к созданию новых пробиотических средств и технологии их производства постоянно совершенствуются. В последнее время создаются новые пробиотические средства,

в состав которых входит комплекс мультивидовых и мультиштаммовых бактерий, обладающих однонаправленным эффектом в отношении определенных заболеваний. Так, Winclove Bio Industries BV с участием ведущих специалистов университетских клиник Нидерландов разработала инновационный ряд пробиотиков, именуемых Ecologic®, предназначенных для научно обоснованного управления микрофлорой кишечника. В результате было создано шесть специальных пробиотиков Ecologic®, которые дифференцированно используются при антибиотикоассоциированных диареях, диарее путешественников, аллергии, воспалительных заболеваниях кишечника, запорах и вагинальных инфекциях. В каждый пробиотик входят специальные штаммы различных видов бактерий, обладающие однонаправленными свойствами, способные выполнять конкретные функции и которые назначаются по определенным пока-

заниям. Благодаря наличию в составе специального матрикса для бактерий, входящих в их состав, для пробиотиков Ecologic® характерна высокая активность, хорошая выживаемость в ЖКТ и способность сохраняться при комнатной температуре без предшествующего замораживания не менее 2 лет.

В России группа пробиотиков Ecologic представлена пробиотиками РиоФлора. С 2011 г. на отечественном рынке представлены два новых многовидовых пробиотика, именуемых РиоФлора Баланс Нео и РиоФлора Иммуно Нео. РиоФлора Баланс Нео — пробиотик, включающий сбалансированную комбинацию 8 пробиотических микроорганизмов: *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus acidophilus* W55, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus salivarius*, которые оказывают влияние на трех уровнях организма. Каждая капсула содержит не менее $5,0 \times 10^8$ КОЕ/г пробиотических микроорганизмов. Прием РиоФлора Баланс Нео оказывает широкий спектр положительных эффектов: снижает риск развития кишечных расстройств, вызванных приемом антибиотиков, повышает эффективность и безопасность эрадикационной терапии при *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) инфекции, восстанавливает функции слизистого барьера ЖКТ, подавляет рост патогенной и условно-патогенной микрофлоры, нормализует состав микрофлоры кишечника, активизирует иммунную систему, повышая естественную защиту организма от инфекций и воздействия неблагоприятных факторов внешней среды. В связи с тем, что бактерии, входящие в состав РиоФлора Баланс Нео, не чувствительны к большинству антибиотиков, данное средство можно использовать одновременно с приемом антибиотиков. Назначается взрослым и детям старше 3 лет по 2 капсулы 2 раза в день, желательно натощак (утром и перед сном). Продолжительность приема — 14 дней. При необходимости прием продукта можно повторить.

РиоФлора Иммуно Нео содержит сбалансированную комбинацию 9 штаммов пробиотических микроорганизмов: *Bifidobacterium lactis* W51, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus salivarius*, *Streptococcus thermophilus*. Каждая капсула содержит не менее $5,0 \times 10^8$ КОЕ/г пробиотических микроорганизмов, способных

индуцировать сильный иммунный ответ организма. Прием данного пробиотика активирует иммунную систему, стимулируя синтез иммуноглобулинов и, в первую очередь, sIgA слизистыми оболочками ЖКТ, верхних дыхательных путей, что способствует укреплению иммунитета, снижению риска развития простуды и гриппа в период эпидемий, увеличению адаптационных возможностей при стрессе, нерациональном питании. Кроме того, входящие в пробиотический комплекс бактерии за счет секреции антибактериальных веществ — дефензинов нормализуют состав микрофлоры кишечника, восстанавливают защитный слизистый барьер, что приводит к снижению адгезии патогенной и условно-патогенной микрофлоры, включая и *H. pylori* к слизистой оболочке пищеварительного тракта. РиоФлора Иммуно Нео взрослым и детям старше 3 лет назначается по 1 капсуле в день, желательно натощак (утром или перед сном) в течение месяца.

Таким образом, углубленные исследования биологических свойств нормальной кишечной микробиоты, а также ее взаимоотношений с макроорганизмом позволили с новых позиций подойти к разработке современных пробиотических средств и стратегий их назначения. Большим достижением последних лет является создание инновационных пробиотических средств, в частности РиоФлора Баланс Нео и РиоФлора Иммуно Нео, обладающих как общими, свойственными всем пробиотикам, так и узконаправленными механизмами действия, предназначенными для научно обоснованного управления микрофлорой кишечника. Использование их в клинической практике позволит повысить эффективность этиологической и патогенетической терапии заболеваний органов пищеварения. ■

Литература

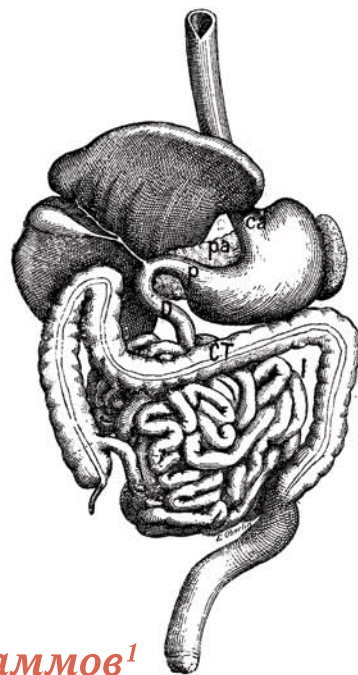
1. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization Expert Consultation Report. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization. Working group Report (online). 2001.
2. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization / World Health Organisation) Working Group. London, Ontario, Canada: 2002.
3. Rambaud J. C., Buis J. P., Corthier G., Flourie B. Gut microflora. Digestive physiology and pathology. Paris: John Libbey Eurotext; 2006.
4. Бондаренко В. М., Грачева Н. М. Пробиотики, пребиотики и синбиотики // Фарматека. 2003. № 7. С. 56–63.

5. Gibson G. R., Macfarlane G. T. Human colonic bacteria: role in nutrition, physiology and pathology. Boca Raton: CRC Press. 1995. 250 p.
6. Rose S. Gastrointestinal and Hepatobiliary pathophysiology. Fence Greek Publishing, LLC, Madison. 1998. 475 p.
7. Хаитов Р. М., Пащенко М. В., Пинегин Б. В. Роль паттернраспознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете // Иммунология. 2009. № 1. С. 66–76.
8. Round J. L., Lee S. M., Li J. et al. The toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota // Science. 2011. Vol. 332. P. 974–977.
9. Успенский Ю. П., Захаренко С. М., Фоминых Ю. А. Перспективы использования мультивидовых пробиотиков для профилактики развития антибиотик-ассоциированной дисбактериоза // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 2. С. 54–56.
10. Timmerman H. M., Koning G., Mulder L. et al. Monostrain, multistain and multispecies probiotics-A comparison of functionality and efficacy // Int J Food Microbiol. 2004. Vol. 96, № 3. P. 219–233.
11. Floch M. H., Walker W. A., Guandalini S., Hibberd P., Gorbach S., Surawicz C., Sanders M. T., Garcia-Tsao G., Quigley E., Isolauri E., Fedorak R., Dieleman L. Recommendations for Probiotic Use // Clin Gastroenterol. 2008. Vol. 42 (Suppl. 2). P. 104–108.
12. Borivant M., Strober W. The mechanism of action of probiotics // Curr Opin Gastroenterol. 2007. Vol. 23, № 6. P. 679–692.
13. McFarland L. V. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infection // Anaerobe. 2009. № 15. P. 274–280.
14. Бондаренко В. М. Молекулярно-клеточные механизмы терапевтического действия пробиотических препаратов // Фарматека. 2010. Т. 196, № 2. С. 26–32.
15. Koning C. J. M. et al. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking antibiotic amoxicillin // Am J Gastroenterol. 2007. Vol. 102. P. 1–12.
16. Яковенко Э. П., Григорьев П. Я., Яковенко А. В. и др. Влияние пробиотика бифидоформ на эффективность терапии *Helicobacter pylori* инфекции // Терапевтический архив. 2006. Том 78, № 2. С. 21–26.
17. Казарина А. В., Назарбекова Р. С., Яковенко Э. П. Роль пробиотической терапии в лечении рецидива и поддержании ремиссии язвенного колита // Крелевская медицина: клинический вестник. 2009. № 2. С. 54–57.
18. Yakovenko A., Gioeva I., Yakovenko E., Agafonova N., Ivanov A., Pryanishnikova A., Pohalskaya O. Probiotics and prebiotic lactulose in the prevention of relapses of small intestinal bacterial overgrowth in liver cirrhosis // Gut. 2007. Vol. 56 (Suppl. III). A55.

РиоФлора

*Инновационные пробиотики
со специальной областью применения*

Разрешено к применению у детей с 3-х лет



8

пробиотических штаммов¹

Естественный способ восстановить нормальный состав микрофлоры кишечника, в том числе и при приеме антибиотиков

¹ Листок-вкладыш РиоФлора Баланс Нео

9

пробиотических штаммов²

Способствует укреплению иммунитета, в том числе и в период простуд

² Листок-вкладыш РиоФлора Иммуно Нео



Мультиштаммовые пробиотики РиоФлора специально разработаны для направленного действия на трех уровнях:

- просвет кишечника
- слизистая кишечника
- общий иммунитет

Дополнительную информацию вы можете получить на сайте: www.rioflora.ru

ООО «Такеда Фармасьютикалс» 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1

Тел.: +7 495 933-55-11; факс: +7 495 502-16-25; www.takeda.com.ru

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, острый панкреатит.

Свидетельство о гос. регистрации: РиоФлора Баланс Нео № RU.77.99.11.003.E.010820.06.12 от 29.06.2012 г.;

РиоФлора Иммуно Нео № RU.77.99.11.003.E.010819.06.12 от 29.06.2012 г.



НЕ ЯВЛЯЕТСЯ
ЛЕКАРСТВОМ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА

Эффективность молекулы азоксимера бромида в практике клинического применения для профилактики и терапии респираторных инфекций

В. А. Булгакова, доктор медицинских наук

ФГБУ НЦЗД РАМН, Москва

Резюме. Изучены свойства отечественной терапевтической молекулы азоксимера бромида. Анализируется опыт применения иммуномодулятора у больных респираторными заболеваниями. Азоксимера бромид обладает выраженной иммуномодулирующей активностью, антитоксическими и антиоксидантными свойствами.

Ключевые слова: иммунная система, иммунитет, резистентность, инфекции, воспаление, органы дыхания, острые респираторные заболевания, иммуномодуляторы.

Abstract. The basic properties of the domestic therapeutic molecules azoximeri bromidum were studied. Analyzed the experience of application of immunomodulator in patients with respiratory diseases. Azoximeri bromidum has expressed immunomodulatory activity, antitoxic and antioxidant properties.

Keywords: the immune system, immunity, resistance, infection, inflammation, respiratory diseases, acute respiratory diseases, immunomodulators.

Современная патология характеризуется наличием двух взаимосвязанных и взаимообусловленных процессов: ростом числа хронических инфекционных заболеваний, вызываемых условно-патогенными или оппортунистическими микроорганизмами, и снижением иммунологической резистентности населения, наблюдаемых практически во всех развитых странах [1, 2]. Сегодня известно, что развитие и течение многих патологических процессов, в том числе инфекционно-воспалительного, сопровождается нарушениями функционирования иммунной системы организма. В то же время все чаще традиционное этиотропное лечение инфекционных болезней усложняется развитием устойчивости патогенов к противомикробным терапевтическим средствам [3]. В связи с этим все более широкое применение в клинической практике получают методы терапии, основанные на модуляции иммунного ответа [4].

Современная стратегия иммуномодулирующей терапии базируется

на огромном фактическом материале и подробном исследовании различных способов, с помощью которых иммунная система уничтожает постоянно проникающие в организм чужеродные антигены (патогены и аллергены) или возникающие в нем опухолевые клетки — для этого она обладает сложнейшим набором постоянно взаимодействующих неспецифических (врожденных) и специфических (приобретенных) механизмов [5, 6]. Главные компоненты неспецифического иммунитета — фагоциты: нейтрофилы, моноциты (в крови) и макрофаги (в тканях), альвеолярные макрофаги (в легких), купферовы клетки (в синусах печени), синовиальные клетки (в суставных полостях), мезангиальные фагоциты (в почках) и т. д., основная функция которых — захватывать и переваривать проникающие извне микроорганизмы. К факторам врожденного иммунитета относятся также белки комплемента, белки острой фазы и цитокины. Специфический иммунитет приобретается в результате контакта организма с антигеном — «диким» (возбудителем заболевания) или «ослабленным» (входящим в состав вакцин) — и характеризуется формированием

иммунологической памяти. Его клеточными носителями являются лимфоциты, а гуморальными — иммуноглобулины [7]. Существует мнение, что терапевтическая стратегия, основанная на модуляции иммунного ответа, обладает рядом преимуществ перед традиционным антимикробным лечением [8]. Иммуномодулирующая терапия, не оказывая непосредственного воздействия на патоген, не вызывает развития множественной лекарственной устойчивости среди микробов. Благодаря этому применение иммуномодуляторов в клинической практике может стать возможным решением стремительного распространения антимикробной резистентности. Кроме того, иммуномодулирующая терапия позволяет значительно расширить подходы к терапии пациентов с иммунными расстройствами, у которых проведение антибактериальной терапии и вакцинации часто оказываются недостаточно эффективными [9]. Наконец, иммуномодуляторы, обладая потенциально широким спектром активности в отношении вирусов, бактерий, грибов и простейших, могут использоваться в качестве неспецифической неотложной терапии и профилактики при появле-

нии нового возбудителя или биологической атаке [10].

В настоящее время все опубликованные методы иммуномодуляции можно разделить на специфические и неспецифические, активные и пассивные. Конечной целью активной специфической иммунотерапии является формирование адаптивного иммунного ответа. Главной проблемой при разработке эффективных методов в этом направлении является требование к сохранности иммунной системы пациента (т. е. отсутствие иммунодефицита). Неспецифическая иммунотерапия менее селективна по сравнению со специфической. Ее цель — активировать работу всей иммунной системы с расчетом на усиление, в том числе и иммунитета против конкретного антигена (патогена). Основными недостатками данного подхода является, кроме требования, как и в предыдущем случае, к иммунной системе ее способности к адекватному ответу на стимулятор, также и проблема возможной «распыленности» этого ответа, что может привести к неэффективному расходованию ресурсов иммунной системы и преждевременному ее истощению [11].

Иммуномодуляторы — лекарственные препараты, в терапевтических дозах восстанавливающие нарушенные функции иммунной системы [12], которые применяются с целью:

- повышения эффективности этиотропной противoinфекционной терапии;
- увеличения длительности ремиссии и снижения частоты обострений (и госпитализаций) при хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях;
- предупреждения развития инфекционных осложнений у лиц групп риска по развитию вторичной иммунной недостаточности;
- нормализации нарушенных параметров иммунного статуса при возможности его мониторинга.

В настоящее время в клинической практике используются три основные группы иммуномодуляторов: экзогенные, эндогенные и химически чистые (синтетические). К экзогенной группе относятся препараты микробного или растительного происхождения, нуклеиновые кислоты и др. К эндогенным препаратам относятся цитокины и иммунорегуляторные пептиды. В группу иммуномодуля-

торов цитокиновой природы входят, например, интерфероны, интерлейкины, колониестимулирующий фактор. К иммунорегуляторным пептидам принадлежат препараты тимического и костномозгового происхождения. Одним из наиболее эффективных и безопасных направлений клинического применения считается использование химически чистых (синтетических) иммуномодуляторов, среди которых выделяют низкомолекулярные и высокомолекулярные соединения [13].

Все имеющиеся в медицинской литературе положения о принципах назначения иммуномодулирующей терапии в клинической практике до настоящего времени носят лишь рекомендательный характер и требуют обязательной коррекции у каждого конкретного пациента с учетом многих факторов (возраста, сопутствующих патологических состояний и их тяжести, особенностей проводимой базисной терапии основного заболевания и многих других). При назначении иммуномодуляторов учитывают общие принципы концепции рационального использования лекарств, согласно которой каждый пациент имеет право на проведение фармакотерапии, адекватной его клиническому состоянию; в дозах, соответствующих индивидуальным особенностям больного; в течение должного периода времени и по самой низкой цене [14]. Необходимыми качествами приемлемости препарата являются доказанная эффективность и безопасность препарата, отсутствие привыкания к нему, отсутствие побочных и канцерогенных эффектов, предсказуемость схемы метаболизма и пути выведения из организма, известная совместимость с другими препаратами, используемыми в комплексной терапии [15]. Иммуномодуляторы не должны вызывать чрезмерную сенсibilизацию и индукцию иммунопатологических реакций, а также потенцировать ее у других медикаментов [16]. Предпочтительным качеством считается легкость доставки препарата в область назначения и возможность энтерального пути введения.

Общеизвестны выдающиеся достижения отечественной медицинской науки не только в разработке основополагающих принципов иммунотерапии, но и в создании и внедрении оригинальных иммуномодуляторов

и вакцин нового поколения [8–13, 17]. Одной из таких отечественных разработок является оригинальная молекула азоксимера бромид (Полиоксидоний), полученная с помощью направленного химического синтеза, но по своей структуре близкая к веществам природного происхождения. Полиоксидоний — основной представитель группы высокомолекулярных синтетических иммуномодуляторов [18].

Азоксимера бромид относится к классу водорастворимых производных гетероцепных алифатических полиаминов. Данный класс соединений не имеет аналогов в мире как по структуре, так и по свойствам. Наличие в основной цепи макромолекулы третичного атома азота открывает практически неограниченные возможности получения модификаторов с широким спектром физико-химических, физиологических и фармакологических свойств. Варьирование химического строения гетероцепного полиамина, а также химического строения модифицирующих агентов и степени модификации полиамина позволяет регулировать в широких пределах указанные выше свойства [19]. Полиоксидоний обладает многоцелевым терапевтическим действием: иммуномодулирующим, дезинтоксикационным, антиоксидантным и мембранопротекторным эффектами. При этом молекула препарата не имеет чужеродной антигенной нагрузки, что особенно важно в лечении пациентов с аллергией [16].

В настоящее время доступны три лекарственных формы препарата: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения, суппозитории и таблетки.

Результаты углубленных исследований эффективности и безопасности препарата показали, что включение Полиоксидония в комплексную терапию рецидивирующих респираторных инфекций, хронической рецидивирующей урогенитальной и герпесвирусной инфекций способствует сокращению сроков лечения, снижению частоты рецидивов и осложнений в 2–4 раза, уменьшению сроков реэпитализации высыпаний, полной элиминации возбудителя из патологического материала, значительному уменьшению воспаления и интоксикации, нормализации показателей иммунного статуса [19]. Положительный клинический эффект был достигнут при включении Полиоксидония в комплексную тера-

пию хронических неспецифических заболеваний легких, туберкулеза, часто и длительно болеющих детей и взрослых [20–22].

Актуальной медицинской и социальной проблемой являются болезни органов дыхания, что обусловлено их значительной распространенностью, а также высоким риском развития серьезных осложнений. Острые респираторные инфекции, включая грипп, по своей частоте устойчиво занимают первое место среди инфекционных болезней [23]. Глобализация способствует возникновению новых инфекций, которые быстро распространяются и плохо поддаются традиционной терапии. Остаются актуальными проблемы частых повторных инфекций дыхательных путей. Кроме того, респираторные инфекции могут стать причиной обострения хронических соматических заболеваний, особенно аллергических. Известно, что респираторные инфекции вызывают до 70–80% обострений бронхиальной астмы [24]. Эффективным методом профилактики любой инфекции является вакцинация, приводящая к развитию специфической резистентности. В отношении большого числа респираторных возбудителей специфическая иммунопрофилактика ограничена и проводится против гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекций, сегодня также возможно проведение специфической пассивной иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Но даже вакцинация только против этих инфекций позволяет существенно сократить бремя острых респираторных заболеваний [25].

Для профилактики острых инфекционных болезней органов дыхания в нашей стране многие годы также используются методы неспецифической активации иммунной системы с применением иммуномодулирующих препаратов, в основном бактериальных вакцин и синтетических иммуномодуляторов [13, 15]. В большинстве случаев лицам с рекуррентными респираторными инфекциями иммуномодуляторы назначаются по клиническим показаниям, а выбор препарата осуществляется эмпирически.

Исследования показали, что Полиоксидоний повышает иммунную резистентность организма в отношении заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, вызванных самы-

ми разными патогенными микроорганизмами. При этом препарат оказывает неспецифическое защитное действие от широкого спектра патогенов, основанное не на прямом угнетении микроорганизмов, а на стимуляции иммунитета макроорганизма. Кроме того, Полиоксидоний обладает выраженной антиоксидантной активностью, которая не определяется активацией иммунных механизмов. Препарат способен блокировать как растворимые токсические вещества, так и микрочастицы, оказывающие токсическое действие в отношении живых клеток, что особенно важно при развитии респираторной инфекции [9].

Измененные параметры иммунного статуса, выявляемые у длительно и часто болеющих респираторными инфекциями пациентов, запускают механизм формирования хронической воспалительной патологии. Профилактические мероприятия, направленные на усиление защитных свойств слизистых оболочек верхних дыхательных путей, должны осуществляться с помощью местного (сублингвального) применения иммуномодуляторов вследствие ведущей роли местной системы защиты, препятствующей проникновению патогенных микроорганизмов в организм [8]. В открытом сравнительном исследовании на большой выборке пациентов ($n = 280$) в возрасте 12–18 лет показана эффективность использования Полиоксидония в сочетании с витаминным комплексом (Ревит) для профилактики острых инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей. Включение Полиоксидония в схему профилактики совместно с приемом витаминного комплекса способствовало снижению заболеваемости острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) в 3 раза по сравнению с подростками, не получавшими иммуномодулятор ($p < 0,05$), а также уменьшению частоты других воспалительных заболеваний (ангины, бронхиты, пневмонии) [26].

Схожие данные были представлены в результате открытого контролируемого рандомизированного исследования с участием 360 часто болеющих респираторными инфекциями пациентов обоего пола в возрасте 18–60 лет, пациенты наблюдались в течение 5 месяцев. В результате этих исследований сделан вывод о том, что сублингвальный прием Полиоксидония (24, 36 и 48 мг/сут

в течение 10 дней) по сравнению с приемом витаминного комплекса позволяет повысить эффективность профилактики ОРЗ у пациентов с рецидивирующими респираторными инфекциями [27].

Профилактический прием Полиоксидония также оправдан с позиций фармакоэкономической эффективности [19]. Эффект Полиоксидония был отмечен при профилактическом применении препарата у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих частыми сезонными вирусными инфекциями. Предсезонный прием препарата, независимо от способа введения, способствовал снижению частоты и длительности обострений и госпитализации по поводу обострений хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, а также нормализации измененных показателей иммунного статуса [28].

Для часто болеющих респираторными инфекциями лиц характерна хроническая воспалительная патология лимфоузлов (хронический тонзиллит, гипертрофия небных миндалин), которая сопровождается изменением ключевых иммунологических показателей. Аденоидно-тонзиллярная гипертрофия рассматривается как следствие хронического антигенного раздражения. При объективном обследовании этой группы пациентов отмечаются изменения назального дыхания, увеличение микробного обсеменения. После курса терапии Полиоксидонием у таких пациентов (интраназально по схеме 0,15 мг/кг в сутки ежедневно 10 дней) отмечены нормализация носового дыхания, исчезновение катаральных явлений; улучшение самочувствия (уменьшение головной боли, симптомов интоксикации); уменьшение степени гипертрофии глоточной миндалины; уменьшение бактериальной колонизации слизистой оболочки верхних дыхательных путей; нормализация показателей местного гуморального иммунитета, активация неспецифических факторов защиты слизистых (лизоцим); снижение частоты ОРВИ, уменьшение тяжести их течения. Ни в одном случае применения препарата не было зарегистрировано общих и местных побочных реакций [29].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что в основе хронического воспалительного процесса респираторного тракта лежит не толь-

ко генетическая предрасположенность организма, но и неадекватная терапия в результате того, что агрессивность патогенного фактора недооценивается, а возможность защитных сил организма переоцениваются. Вялое, затяжное, постоянно рецидивирующее течение заболевания, отсутствие адекватного ответа на антибактериальную терапию служат показанием к назначению Полиоксидония больным хроническим бронхитом. В открытых сравнительных и слепых плацебо-контролируемых исследованиях все пациенты получали Полиоксидоний совместно с комплексной терапией: антибактериальной (с учетом чувствительности флоры), муко- и бронхолитической, витаминотерапией, физиотерапией [22, 30, 31]. Препарат назначался в дозе 6 мг/сут внутримышечно через день до 10 инъекций. В зависимости от тяжести заболевания первая доза Полиоксидония могла быть увеличена до 12 мг/сут. Пациенты хорошо переносили прием препарата — не было отмечено аллергических и токсических реакций. Исследования показали, что включение Полиоксидония в комплексную терапию хронического бронхита способствует: сокращению длительности обострения заболевания, улучшению общего состояния, обусловленного уменьшением интоксикации, кашля, гиперпродукции мокроты; уменьшению дозы и длительности введения системных антибактериальных, антимикотических препаратов, системных глюкокортикостероидов; повышению резистентности по отношению к инфекционным агентам; улучшению лабораторных показателей: снижению лейкоцитоза и восстановлению лейкоцитарной формулы; нормализации параметров иммунного статуса; уменьшению длительности койко-дней и снижению стоимости лечения; увеличению сроков ремиссии заболевания [31]. Доказана эффективность, безопасность и селективность иммуномодулятора при применении в комплексной терапии у детей, страдающих рецидивирующим обструктивным бронхитом (назначался в дозе 0,1 мг на 1 кг 1 раз/сут с интервалом 2–3 дня, курсом 5 инъекций) [22]. При купировании обострений, возникающих после проведенного курса Полиоксидония, в 2 раза уменьшилось использование бронхоспазмолитиков, в 3 раза — глюкокортикостероидов.

Было установлено, что включение Полиоксидония в комплексную тера-

пию внебольничной пневмонии способствует уменьшению длительности интоксикационного периода; сокращению времени регрессирования очага пневмонии по данным рентгенологических исследований (время достоверной положительной динамики начала рассасывания пневмонической инфильтрации сокращается на 19%, а время практически полного рассасывания пневмонической инфильтрации — на 26%, у больных с абсцедирующей пневмонией образуется участок пневмосклероза); снижению числа возможных осложнений (острой инфекционной деструкции легочной паренхимы, синдрома острого повреждения легкого, острого инфекционного миокардита, синдрома токсической почки и т.д.); нормализации параметров иммунного статуса; уменьшению длительности койко-дней на 25% [32]. Результаты комплексного лечения с применением Полиоксидония больных с тяжелым течением внебольничной пневмонии показали преимущественное влияние препарата на клеточные эффекторные механизмы системы иммунитета, а также на нормализацию содержания провоспалительных цитокинов. Дезинтоксикационное действие препарата проявилось устранением развития бактериальной эндотоксикемии и влиянием на факторы анти-эндотоксинового иммунитета [33]. Таким образом, несомненен тот факт, что повреждающее действие инфекционного фактора на легочную ткань зависит не только от вирулентности микроорганизма, но и от значительно измененной системы иммунитета человека. В этой связи при острой пневмонии обосновано назначение Полиоксидония по 6–12 мг внутримышечно или внутривенно через день в зависимости от тяжести состояния, курсом в 10 инъекций [32].

Одной из важнейших составляющих доказанной эффективности и безопасности любого препарата, в том числе иммуномодулятора, является изученность молекулярных механизмов его действия. Установлено, что клинический эффект иммуномодуляторов зависит от особенностей химического состава и механизмов их воздействия на различные звенья иммунного ответа. В этом отношении Полиоксидоний имеет преимущества в отличие от многих других иммуностропных средств [18, 19].

Различают два направления иммунного ответа на воздействие инфекционного антигена [13]:

- центростремительный механизм развития иммунного ответа (от центра к периферии), когда происходит одновременная активация иммунокомпетентных клеток от макрофага до В-лимфоцитов, сопровождающаяся каскадом выработки цитокинов и интерлейкинов, инициирующих развитие как неспецифического, так и специфического иммунитета. Примером такого иммуномодулятора является Полиоксидоний [18];
- центробежный (от периферии к центру), в основе которого лежит последовательная активация и дифференцировка Т-клеточного звена, моноцитарно-макрофагальной системы, выработкой интерлейкина-2 (ИЛ-2) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), обладающих плеiotропным действием на различные компоненты иммунной системы, вызывая в конечном итоге повышение активности В-звена иммунной системы. Такой способностью, например, обладают иммуномодуляторы тимического происхождения [13].

Некоторые иммуномодуляторы (например, Миелопид) обладают способностью активировать иммунную систему в обоих направлениях [15]. Однако избирательность действия иммуностропных препаратов относительна. Вне зависимости от исходной направленности иммуномодулятора в конечном итоге в той или иной степени изменяется функциональная активность всех звеньев иммунной системы. Это обусловлено тем, что главными регуляторами иммунитета, опосредующими действие на различные звенья (неспецифические и специфические) иммунной системы, являются цитокины, а они обладают множественными и разнообразными эффектами на иммунную систему [18]. Такие особенности функционирования иммунной системы делают практически невозможным существование иммуномодулятора с абсолютно селективным конечным эффектом на иммунитет. Таким образом, любой препарат, избирательно действующий на соответствующий компонент иммунитета, помимо эффекта на этот компонент, будет оказывать и общее неспецифическое воздействие на иммунную систему в целом. В связи с этим выбор имму-

номодулирующего препарата в реальной клинической практике вызывает особые трудности. Для активации противоинфекционного иммунитета наиболее целесообразным является применение иммуномодуляторов, воздействующих на клетки моноцитарно-макрофагальной системы, то есть вызывающих центростремительную активацию иммунитета, соответствующую естественному ходу развития иммунных реакций. Кроме того, элиминация большинства патогенных микробов из макроорганизма осуществляется в конечном итоге с помощью клеток фагоцитарной системы. Следовательно, Полиоксидоний можно рекомендовать как препарат первого выбора при лечении инфекций, особенно у часто болеющих пациентов [19]. Препарат активирует все факторы естественной резистентности: клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и NK-клетки, вызывая повышение их функциональной активности при исходно сниженных показателях. Активация макрофагов ведет к усилению синтеза практически всех цитокинов, вырабатываемых этими клетками. Следствием этого является усиление функциональной активности факторов как клеточного, так и гуморального иммунитета. В конечном итоге под влиянием Полиоксидония в движение приходит вся иммунная система организма [18], и это движение соответствует естественному ходу активации иммунитета, наблюдаемого при развитии любого иммунного ответа. В то же время уникальной особенностью Полиоксидония является то, что при взаимодействии с моноцитами периферической крови человека он активирует синтез ФНО- α только у людей с исходно низкими или средними уровнями его продукции. У лиц с исходно высокими уровнями препарат не оказывает влияния или несколько понижает продукцию этого цитокина. Такие свойства Полиоксидония исключают минимальную возможность гиперактивации иммунной системы под его влиянием, что является важным условием применения любого иммуностропного препарата. Серьезным преимуществом Полиоксидония по сравнению с другими препаратами являются его детоксицирующие, антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства, что делает его идеальным препаратом для лечения и профилактики хро-

нических инфекционных процессов. Указанные свойства Полиоксидония, обладающего преимущественным эффектом на клетки фагоцитарной системы, определяют и тактику его применения для лечения хронических инфекционно-воспалительных процессов у часто болеющих пациентов (хронический тонзиллит, хронический риносинусит, латентная персистирующая вирусная инфекция и др.). В этих случаях препарат должен назначаться одновременно с антибактериальной и противовирусной терапией, поскольку антибактериальный препарат или другое лекарственное средство снижают функциональную активность микроба, а иммуномодулятор повышает функциональную активность фагоцитарных клеток, за счет чего достигается более эффективная элиминация возбудителя из организма.

В недавно проведенных исследованиях установлена способность Полиоксидония стимулировать образование интерферона (ИНФ), что связывают с его воздействием на антигенпрезентирующие клетки: макрофаги и дендритные клетки. Было обнаружено, что при совместном культивировании Полиоксидоний усиливает экспрессию на мембране дендритных клеток ко-стимулирующих молекул CD⁸⁰⁺ и CD⁸⁶⁺, играющих исключительно важную роль в образовании иммунологического синапса с Т- и В-лимфоцитами. Полиоксидоний стимулирует процесс презентации дендритными клетками специфических антигенов Т-клеткам, что проявляется в повышенной их пролиферации и синтезе ИНФ- γ . Дендритные клетки, нагруженные смесью гемагглютининов и молекулы азоксимера бромида, обладали способностью стимулировать пролиферацию аутологических CD⁴⁺ Т-клеток и индуцировать синтез CD⁴⁺ Т-клетками ИНФ- γ . Причем в последнем случае продукция этого цитокина была более интенсивной, чем при активации дендритных клеток смесью гемагглютининов и липополисахаридов (ЛПС). А, как известно, ЛПС — одни из наиболее сильных стимуляторов системы интерферонов [34].

Не менее важным в вопросах иммунокоррекции является возможность применения иммуномодуляторов при острых бактериальных и вирусных инфекциях. Их назначение не рекомендуется при острых

процессах, так как это может утяжелить течение основного заболевания за счет срыва компенсаторных иммунологических реакций [18, 19]. Так, при вирусной инфекции происходит естественная активация Т-киллеров. Дополнительная активация последних иммуномодулятором может вызвать массивное разрушение тканей, инфицированных вирусом, что усугубит явления интоксикации и может привести к летальному исходу. Высокой степени активации Т-киллеров обладают иммуномодуляторы тимического и бактериального происхождения (Рибомунил, Бронхо-мунал, Ликопид и др.), являющиеся также мощными индукторами провоспалительных цитокинов [13, 18]. В отличие от других системных иммуномодуляторов Полиоксидоний, благодаря структурному строению его молекулы, может назначаться не только с иммунопрофилактической целью, но и в острый период инфекционно-воспалительного заболевания. Это, как уже указывалось, связано с его выраженным иммуномодулирующим, детоксицирующим и антиоксидантным эффектами.

Учитывая высокий профиль безопасности и клинико-иммунологическую эффективность, Полиоксидоний можно применять и у детей [35, 36]. Собственный опыт свидетельствует, что при рецидивирующих респираторных инфекциях эффективно назначение препарата в таблетках по 12 мг 2 раза в день ежедневно в течение 10 дней (с 12 лет) [35]. Полиоксидоний также можно применять интраназально или сублингвально в виде раствора лиофилизата в суточной дозе 0,15 мг/кг ежедневно в течение 5–10 дней (с 6 мес) и в свечах по 1 супп. через день 10–15 супп. (с 6 лет).

Таким образом, Полиоксидоний, обладающий многофакторным действием, не только иммуномодулирующим (в том числе и интерферониндуцирующим), но и детоксицирующим и антиоксидантным эффектами, можно отнести к препаратам выбора в острый период респираторной инфекции при его назначении одновременно с этиотропной терапией. Препарат хорошо изучен, доказана его высокая эффективность и безопасность, оптимальна продолжительность курса введения. Для реабилитации и профилактики инфекционных заболеваний пре-

ПОЛИОКСИДОНИЙ®

АЗОКСИМЕРА БРОМИД

Инновационный препарат комплексного действия:
• ИММУНОМОДУЛЯТОР • ДЕТОКСИКАНТ • АНТИОКСИДАНТ

ЛОР

**ГИНЕКОЛОГИЯ
УРОЛОГИЯ**

ПЕДИАТРИЯ

ИММУНОЛОГИЯ

**ИММУНОМОДУЛЯТОР
ДЕТОКСИКАНТ
АНТИОКСИДАНТ**

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

ХИРУРГИЯ

ДЕРМАТОЛОГИЯ

ТЕРАПИЯ

Применение Полиоксидония способствует:

- более быстрой нормализации общих и местных клинических симптомов;
- купированию болевого синдрома;
- сокращению сроков лечения;
- ранним положительным изменениям при инструментальных методах исследований;
- нормализации СОЭ, лейкоцитоза, лейкоцитарной формулы, иммунологических показателей;
- увеличению длительности ремиссии.



Полиоксидоний®

Включен в перечень ЖНВЛП*

(Распоряжение правительства РФ от 30.07.2012 №1378-р)

* Жизненно Необходимые и Важнейшие Лекарственные Препараты



**НПО
ПЕТРОВАКС**ФАРМ

Препараты будущего – сегодня

парат можно использовать в виде монотерапии. Интересные результаты достигнуты при сублингвальном и интраназальном использовании Полиоксидония, что расширяет наши представления о возможностях регуляции местного иммунитета и позволяет использовать препарат для предсезонной профилактики ОРЗ у детей и взрослых. ■

Литература

- Брико Н. И., Покровский В. И. Глобализация и эпидемический процесс // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010; 4: 4–10.
- Атауллаханов Р. И., Гинцбург А. Л. Иммунитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем // Детские инфекции. 2005; 4 (1): 11–21.
- Beceiro A., Tomás M., Bou G. Antimicrobial Resistance and Virulence: a Successful or Deleterious Association in the Bacterial World? // Clin. Microbiol. Rev. 2013; 26 (2): 185–230. doi: 10.1128/CMR.00059–12.
- Караулов А. В., Калужин О. В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы // Терапевтический архив. 2013; 85 (11): 100–108.
- Козлов И. Г. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета: новая молекулярная мишень для диагностики и терапии воспалительных заболеваний // Вестник Российской академии медицинских наук. 2011; 1: 42–50.
- Пащенко М. В., Пинегин Б. В. Физиология клеток врожденной иммунной системы: дендритные клетки // Иммунология. 2006; 27 (6): 368–378.
- Алексеев Л. П., Хаитов Р. М. Регуляторная роль иммунной системы в организме // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2010; 96 (8): 787–805.
- Караулов А. В. Иммуномодуляторы: от прошлого к будущему // Эффективная фармакотерапия. 2013; 27 (2): 4–5.
- Лусс Л. В., Некрасов А. В., Пучкова Н. Г. и др. Роль иммуномодулирующей терапии в общеклинической практике // Иммунология. 2000; 5: 34–38.
- Семенов Б. Ф., Зверев В. В., Клименко С. М. Гипотеза о связи так называемых неинфекционных заболеваний с инфекционными возбудителями. Новости вакцинопрофилактики // Вакцинация. 2004; 4 (34): с. 3–4.
- Waldmann T. A. Immunotherapy; past, present and future // Nat. Med. 2003; 9 (3): 269–277.
- Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Современные иммуномодуляторы. классификация, механизм действия // Российский аллергологический журнал. 2005; 4: 30.
- Иммунотерапия: руководство / Под ред. Р. М. Хаитова, Р. И. Атауллаханова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011: 672 с.
- Юшков В. В. Качественная информация рациональному использованию иммунокорректоров // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2011; 2–2 (35): 76–77.
- Иммуномодуляторы и вакцинация / Под ред. М. П. Костинова, И. Л. Соловьевой. М.: 4 Мпресс, 2013: 272 с.
- Булгакова В. А., Балаболкин И. И. Иммунофармакотерапия детей с аллергическими болезнями // Педиатрическая фармакология. 2006; 3 (5): 22–29.
- Костинов М. П., Чучалин А. Г., Чебыкина А. В. Поствакцинальный иммунитет к гриппу у впервые и повторно вакцинированных больных с бронхолегочной патологией // Иммунология. 2011; 32 (6): 306–310.
- Пинегин Б. В., Некрасов А. В., Хаитов Р. М. Иммуномодулятор Полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения // Цитокины и воспаление. 2004; 3 (3): 41–47.
- Полиоксидоний в клинической практике / Под ред. А. В. Караулова. Сер. «Актуальные вопросы медицины». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 135 с.
- Применение Полиоксидония и Лонгидазы в комплексной терапии больных туберкулезом органов дыхания // Consilium Medicum. 2009; 11 (3): 21–23.
- Латышева Т. В., Сетдинова Н. Х. Эффективность иммуномодулирующей терапии у больных ХНЗЛ // Лечащий Врач. 2000; 3: 19–22.
- Шувалова Ю. В., Ахвердиева Т. Б., Герасимова Н. Г., Коваленко Е. Н., Чашина Т. Е., Зотова Л. В., Горбатов В. А. Клинико-лабораторная эффективность полиоксидония в комплексной терапии синдрома рецидивирующей бронхиальной обструкции у детей // Современные проблемы науки и образования. 2013; 2: 90.
- Малеев В. В., Михайлова Е. В., Чудакова Т. К., Романовская А. В., Данилов А. Н., Хрипунова Г. И., Дубовицкая Н. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в постпандемический период // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013; 9 (2): 186–192.
- Булгакова В. А., Балаболкин И. И., Сенцова Т. Б. Респираторная вирусная инфекция у детей и подростков с аллергической патологией // Детские инфекции. 2005; 4 (4): 17–24.
- Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Ильин А. Г., Булгакова В. А., Антонова Е. В., Смирнов И. Е. Научные исследования в педиатрии: направления, достижения, перспективы // Российский педиатрический журнал. 2013; 5: 4–14.
- Михайленко А. А., Макаренко О. С., Самошин О. А., Сизякова Р. И. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения Полиоксидония // Иммунология. 2005; 4: 214–217.
- Скачков М. В. Безопасность и эффективность Полиоксидония для профилактики ОРЗ у длительно и часто болеющих пациентов // Медицинский вестник. 2006; 3: 13.
- Джалилов Х. Н., Царуева Т. В., Саидов М. С., Газиев Г. М. Полиоксидоний в комплексной терапии больных пожилого и старческого возраста с хроническим бактериальным простатитом // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2012; 2: 56–60.
- Вавилова В. П., Перевощикова Н. К., Ризо А. А., Павленко С. А., Филиппова Т. В., Милькова Т. Ю., Августин Л. А. Применение отечественного иммуномодулятора Полиоксидония в практике лечения детей с патологией лимфоглоточного кольца // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2005; 1 (4): 47–53.
- Лопаткина В. А., Ширшев С. В., Иванова А. С. Использование Полиоксидония в комплексной терапии детей, страдающих рецидивирующим обструктивным бронхитом / В сб. Механизм действия и клиническое применение отечественного иммуномодулятора Полиоксидония (в помощь практическому врачу). М., 2003: 53–56.
- Караулов А. В., Самойлова Н. М., Кокушков Д. В. Исследование изменений апоптоза лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом на фоне комплексной терапии с включением Полиоксидония // Иммунология. 2007; 2: 93–95.
- Караулов А. В., Мавзютова Г. А., Фазлыева Р. М. и др. Клинико-иммунологические особенности внебольничной пневмонии, иммунокоррекция. Уфа, 2010: 182 с.
- Моисеева Е. Л., Соловьев К. И., Грищенко Г. В. Опыт клинического применения Полиоксидония в комплексной терапии заболеваний органов дыхания // Signatura. 2006; 1: 3–13.
- Пинегин Б. В., Варфоломеева М. И. Влияние иммуномодулятора на синтез интерферона // Лечащий Врач. 2010; 10: 2–5.
- Булгакова В. А., Балаболкин И. И., Ларькова И. А., Седова М. С. Комбинированная иммунотерапия у детей с атопической бронхиальной астмой и частыми острыми респираторными инфекциями // Вопросы современной педиатрии. 2008; 7 (3): 123–124.
- Харламова Ф. С., Учайкин В. Ф., Кузьменко Л. В., Чирун Н. В., Лесков Т. П., Фельдфикс Л. В. Опыт применения иммуномодулятора полиоксидоний для лечения ОРИ у детей // Эффективная фармакотерапия. 2013; 13: 12–21.

Структура клинических факторов риска остеопороза и уровень потребления кальция с пищей в популяции женского населения Московской области

Л. А. Марченкова*,¹, кандидат медицинских наук

А. В. Древаль*, доктор медицинских наук, профессор

М. А. Добрицына**

* ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

** НУЗ НКЦ ОАО РЖД, Москва

Резюме. Изучены частота клинических факторов риска остеопороза (КФРОП) и уровень потребления кальция с продуктами питания у женского населения Московской области (МО). Результаты исследования показали, что КФРОП присутствуют у 44% жительниц МО, 25,6% имеют один КФРОП, 11% — 2 КФРОП, 7,4% — 3 и более КФРОП.

Ключевые слова: остеопороз, факторы риска, потребление кальция.

Abstract. We studied the frequency of main risk factors for osteoporosis (RFs for OP) and calcium intake from dietary sources among the female population of the Moscow Region (MR). The results showed that RFs for OP are present in 44% of female inhabitants of MR and 25,6% of them have 1 RF, 11% — 2 RFs, 7,4% — 3 or more RFs.

Keywords: osteoporosis, risk factors, calcium intake.

Остеопороз (ОП) — это системное заболевание скелета, для которого характерно снижение прочности костной ткани и повышение риска развития переломов [8, 21]. В странах Европейского Союза примерно 21% женщин в возрасте 50–84 лет имеют ОП по критериям ВОЗ [21]. Согласно данным Федерального центра профилактики ОП, в РФ 33,8% городских женщин в возрасте 50 лет и старше имеют ОП, 43,3% — остеопению [5], а 24% — уже перенесли переломы [6].

При диагностике, организации профилактики и тактики ведения больных ОП важное значение приобретают знание и учет клинических факторов риска остеопороза (КФРОП) [8], и преимущественное внимание уделяется тем из них, для которых доказана сильная ассоциация с риском переломов, сравнимая или превышающая таковую для минеральной плотности кости. В настоящее время выделено большое количество КФРОП, повышающих риск переломов, независимо от уровня

костной массы [22], что дало возможность создать инструменты оценки риска переломов на основе анализа КФРОП, такие как FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) и QFracture [20–22]. Анализ инцидентности наиболее значимых КФРОП позволяет также оценить размер потенциальной популяции женщин, которым показан денситометрический скрининг и/или назначение профилактической терапии, а в ряде случаев, например, при наличии в анамнезе переломов при минимальной травме (ППМТ), — решить вопрос о назначении терапии ОП даже без проведения костной денситометрии [4, 28]. Структура и распространенность различных КФРОП может существенно различаться в зависимости от пола, расовой и этнической принадлежности или территории проживания [15], поэтому их изучение в различных регионах имеет важное клиническое значение.

Дефицит потребления кальция (Ca), 70–80% которого человек потребляет за счет молочных продуктов, рассматривается как важный фактор риска (ФР) развития ОП и ППМТ [8, 13, 17]. Адекватное потребление кальция с пищей — важный фактор под-

держания здоровья костной ткани как в пременопаузе, так и в периоде постменопаузы (ПМ) [19, 32]. Наоборот, низкое потребление кальция с продуктами питания ассоциируется со значимыми социальными последствиями перелома шейки бедра, поэтому повышение потребления молочных продуктов, очевидно, будет эффективным для снижения негативного влияния этого перелома на общий уровень здоровья популяции [24]. Кроме того, в дополнение к позитивному влиянию на костную массу и умеренному антирезорбтивному эффекту, адекватное потребление кальция у женщин в ПМ ассоциируется со снижением риска развития колоректального рака, артериальной гипертензии, камней в почках и ожирения [30] и является важным звеном для определения стратегии профилактики ОП. В настоящее время разработаны и используются различные типы опросников по оценке потребления кальция с продуктами питания [12, 18, 29], однако на территории РФ проводились лишь единичные исследования, посвященные оценке уровня потребления кальция в различных группах населения [7, 9, 10], и эти данные отсутствуют в Московской области (МО).

¹ Контактная информация:
Lr-march@rambler.ru

Таблица 1

Укажите как часто (сколько раз в месяц, неделю или день) и в каком количестве (г, мл) Вы употребляете указанные продукты (в каждой строке может стоять только одна отметка)

Количество приемов и объем порции (в граммах или мл)	В месяц		В неделю			В день			
	0	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	> 5
1. Сыр твердый									
2. Сыр мягкий/плавленый									
3. Творог/творожная масса/сырки									
4. Блюда из творога									
5. Молоко									
6. Кефир/ряженка									
7. Йогурт									
8. Молочный шоколад									
9. Мороженое									
10. Какао на молоке									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Таблица 2

Коэффициенты для расчета средней частоты потребления оцениваемых молочных продуктов в течение месяца

Частота потребления, указанная в опроснике	Коэффициент пересчета на количество приемов продукта в месяц
Не потребляю	0
1-3 раза в месяц	2
1 раз в неделю	4
2-4 раза в неделю	12
5-6 раз в неделю	22
1 раз в день	30
2-3 раза в день	75
4-5 раз в день	140
> 5 раз в день	180

В связи с вышесказанным целью данного исследования была оценка частоты КФРОП и уровня потребления кальция с продуктами питания в различных возрастных группах женского населения МО.

Материал и методы исследования

Для исследования структуры КФРОП и уровня потребления кальция с продуктами питания проведен анкетный опрос в выборке взрослых жителей 16 районов и 11 городов МО. Участие в анкетном опросе предлагалось женщинам в возрасте ≥ 20 лет, не имеющих верифицированного диагноза ОП и не проходивших обследования по поводу ОП на момент исследования, обращавшихся в амбулаторные медицинские учреждения МО по поводу плановой консультации, обследования или для получения медицинского документа. Критериями исключения были отсутствие личного желания

женщины на участие в анкетировании, ее согласия на использование данных для научной работы, а также наличие тяжелой патологии, которая могла бы повлиять на качество заполнения анкет.

Для оценки КФРОП использовали адаптированный и переведенный на русский язык «Минутный тест на определение риска развития остеопороза», разработанный Всемирным фондом ОП (International Osteoporosis Foundation, <http://www.iofbonehealth.org>), состоявший из 10 вопросов, в том числе 9 — для женщин. Предпочтение данному опроснику отдано в связи с информативностью, простотой и незначительным количеством времени, требуемым для его заполнения. При заполнении данного теста женщины отвечали «Да» или «Нет» на 9 из 10 вопросов, предназначенных для женщин, которые в опроснике и далее в тексте указаны согласной следующей нумерации:

- 1) Были ли у Ваших родителей переломы шейки бедра после падения или слабого удара?
- 2) Были ли у Вас переломы костей после падения или слабого удара?
- 3) Принимаете ли Вы таблетки глюкокортикостероидов (кортизон, преднизолон и т.д.) более 3 месяцев?
- 4) Снижился ли Ваш рост более чем на 3 см?
- 5) Злоупотребляете ли Вы алкоголем?
- 6) Курите ли Вы более 20 сигарет в день?
- 7) Часто ли Вы страдаете диареей (поносом), вызванной заболеваниями кишечника, болезнью Крона?
- 8) Развилась ли у Вас менопауза раньше 45 лет?
- 9) Отсутствовали ли у Вас месячные 12 месяцев и более (за исключением беременности)?

Уровень потребления пищевого кальция рассчитывался исходя из его количества, полученного за счет молочных продуктов — основных донаторов этого минерала для человека. Для этого использовали анкету, модифицированную из международного валидизированного инструмента по оценке качества питания — FFQ (Food Frequency questionnaire) [12] (таблица 1):

Расчет среднего суточного потребления кальция проводился путем суммирования его потребления за счет каждого из 10 рассматриваемых продуктов питания, который в свою очередь проводился по формуле:

$$I \text{ продукта} = \frac{\text{Потребление Са в день за счет продукта (мг)} \times \text{Среднее содержание Са в 1 порции (мг)} \times \text{кол-во приемов в мес}}{30 \text{ дней}}$$

В этой формуле количество приемов продукта в течение месяца рассчитывалась исходя из указанной частоты его потребления с помощью коэффициентов пересчета (табл. 1). Среднее содержание кальция в 1 порции определенного молочного продукта рассчитывалось по формуле:

$$\text{Содержание Са в 1 порции продукта (мг)} = \frac{\text{Среднее содержание Са в 100 г продукта (мг)} \times \text{средний объем 1 порции (г)}}{100 \text{ г}}$$

Среднее содержание кальция в 100 г молочных продуктов брали из специальных таблиц, указывающих содержание кальция в различных продуктах питания [8]. Исходя из этого усредненное содержание кальция в твердом сыре принимали за 600 мг/100 г, в мягком или плавленом сыре — за 300 мг/100 г,

в твороге, творожной массе, творожных сырках и т. д., молоке, кефире, ряженке и других жидких кисломолочных продуктах, йогурте, мороженом, какао на молоке — за 100 мг/100 г, в различных блюдах, приготовленных из творога, — за 50 мг/100 г, в молочном шоколаде — за 250 мг/100 г.

Коэффициенты для расчета средней частоты потребления оцениваемых молочных продуктов в течение месяца представлены в табл. 2.

Общее количество потребления кальция в сутки за счет всех продуктов питания рассчитывалось согласно общепринятому алгоритму: потребление кальция в сутки (мг) = количество кальция, полученное в сутки за счет молочных продуктов (мг) + 350 мг (среднее количество кальция, которое человек получает в день за счет любых других продуктов питания) [8]. Полученные значения общего потребления кальция соотносили с установленными возрастными нормами потребления: для женщин в пременопаузе — 800–1200 мг/сут (в среднем 1000 мг/сут), для женщин в ПМ — от 1000 до 1500 мг/сут (в среднем 1200 мг/сут) [4, 21, 30].

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программы Microsoft Statistica 6.1. Учитывая отсутствие нормального распределения переменных, значения показателей в группах приведены в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей — Me [25%; 75%]. Для оценки статистической значимости различий для множественных сравнений показателей применяли критерий Краскела–Уоллиса, для попарных сравнений — критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Частоты показателей рассчитывались в % с указанием 95% доверительного интервала [95% ДИ]. Различия частот переменных в группах устанавливались по критерию Фишера. Для выявления взаимосвязи двух показателей использовали непараметрический метод ранговой корреляции с вычислением коэффициента корреляции Спирмена[®], для конечных величин — метод гамма-корреляции (γ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования

В исследуемую группу вошли 1712 женщин из 16 районов и 11 городов МО в возрасте от 20 до 87 лет, медиана 55,0 лет [45,0; 44,0]. Данные о своем

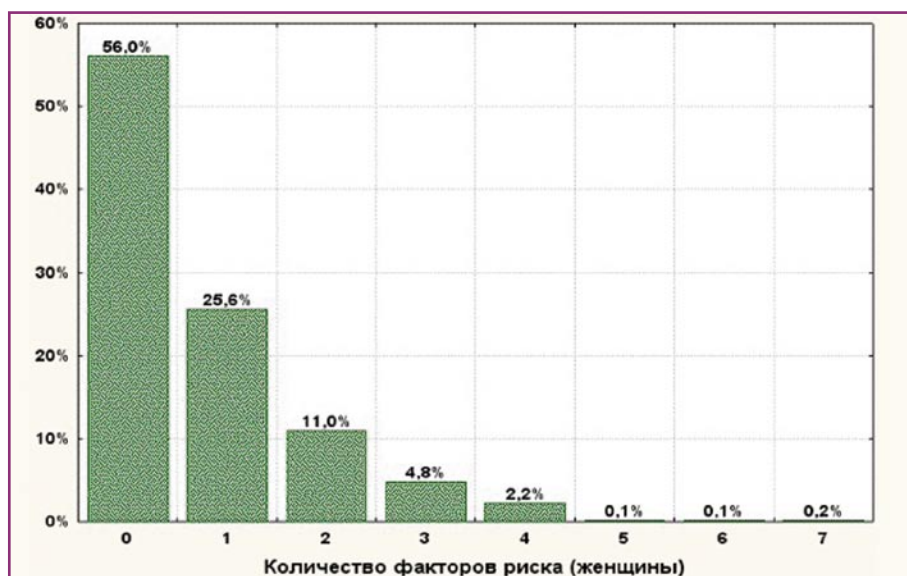


Рис. 1. Распределение женщин в зависимости от количества КФРОП

социальном статусе указали 1513 женщин, из которых 56,6% (887/1513) работали, 34,0% (515/1513) были пенсионерами, 4,8% (73/1513) — работающими пенсионерами, 2,5% (37/1513) — неработающими лицами трудоспособного возраста и 0,1% (1/1513) — студенткой. Данные об образовании содержались в анкетах 1446 респондентов, среди них 44,7% (647/1446) имели среднее специальное образование, 40,0% (579/1446) — высшее, 13,1% (190/1446) — образование средней школы и 2,1% (30/1446) — неполное среднее. 54,2% женщин (928/1712) находились в пременопаузе, а соответственно 45,8% (784/1712) — в периоде ПМ, у которых медиана длительности ПМ составила 11,0 лет [5,0; 19,0].

В исследуемой группе женщин «Минутный тест на определение риска развития ОП» корректно заполнили 993 женщины в возрасте от 20 до 87 лет. Результаты заполнения теста показали, что КФРОП присутствуют у 44% жительниц МО (437/993), в частности, 25,6% имели один КФРОП, 11% — 2 КФРОП, 7,4% — 3 и более КФРОП (рис. 1).

Наиболее распространенными КФРОП у жительниц МО в возрасте от 20 до 87 лет являются перенесенные переломы после падения или слабого удара (2), которые встречаются в общей сложности у 21% опрошенных в разных возрастных группах [95% ДИ: 19%; 24%], и снижение роста более чем на 3 см (4), имеющееся у 13% женщин [95% ДИ: 10%; 15%]. При этом практически с равной частотой выявляются ФР 1 «переломы шейки бедра после падения

или слабого удара у родителей» и ФР 8 «развитие менопаузы раньше 45 лет» — у 9% женщин, [95% ДИ: 7%; 11%] в каждом случае, а также ФР 7 «диарея, вызванная заболеваниями кишечника/болезнь Крона» и ФР 9 «отсутствие месячных 12 месяцев и более» — в 8% случаев каждый, [95% ДИ: 6%; 10%] и [95% ДИ: 6%; 9%] соответственно. Реже других женщины отмечали у себя присутствие ФР 5 «злоупотребление алкоголем» — в 1% анкет [95% ДИ: 0%; 2%], а также ФР 3 «прием таблеток кортикостероидов более 3 месяцев» и ФР 6 «курение более 20 сигарет в день» — в 3% анкет [95% ДИ: 2%; 4%] в каждом случае (рис. 2).

Выявлена достоверная корреляционная зависимость между возрастом женщин и количеством КФРОП — коэффициент гамма-корреляции составил $\gamma = 0,352$, $Z = 12,82$ при $p = 0,00000$. Учитывая достоверную взаимосвязь числа КФРОП с возрастом, проведена оценка различий частоты присутствия ФР в возрастных группах моложе < 50 лет и ≥ 50 лет.

Как видно из табл. 2, у женщин в возрасте ≥ 50 лет значительно возрастает частота большинства КФРОП, в частности ФР 1 «переломы шейки бедра после падения или слабого удара у родителей» — в 2,6 раза, с 4,5% до 11,5% ($p < 0,001$), ФР 2 «перенесенные переломы костей после падения или слабого удара» — в 2,4 раза, с 11,4% до 27,5% ($p < 0,00001$), ФР 4 «снижение роста более чем на 3 см» — в 17,8 раза, с 1,1% до 19,6% ($p < 0,00001$), ФР 7 «диарея, вызванная заболеваниями кишеч-



Рис. 2. Распространенность факторов риска остеопороза у женщин

Частота присутствия КФРОП у женщин в зависимости от возраста					Таблица 3
КФРОП	Возраст < 50 лет, n = 376		Возраст ≥ 50 лет, n = 601		P
	n	%	n	%	
1	17	4,5	69	11,5	0,00018
2	43	11,4	165	27,5	0,00000
3	9	2,4	22	3,7	0,27000
4	4	1,1	118	19,6	0,00000
5	5	1,3	5	0,8	0,45000
6	17	4,5	13	2,2	0,03763
7	11	2,9	65	10,8	0,00001
8	13	3,5	76	12,7	0,00000
9	12	3,2	63	10,5	0,00003

Примечание. Различия частот в возрастных группах рассчитывались по критерию Фишера.

ника» — в 3,7 раза, с 2,9% до 10,8% ($p < 0,0001$), ФР 8 «менопауза, развившаяся раньше 45 лет» — в 3,6 раза, с 3,5% до 12,7% ($p < 0,00001$) и ФР 9 «отсутствие месячных 12 месяцев и более» — в 3,3 раза, с 3,2% до 10,5% ($p < 0,0001$). Практически не меняется присутствие ФР 3 «прием таблеток глюкокортикостероидов более 3 месяцев» — 2,4% и 3,7% случаев соответственно; $p > 0,05$ и ФР 5 «злоупотребление алкоголем» — 1,3% и 0,8% случаев; $p > 0,05$. При этом с возрастом снижается число курящих женщин (ФР 6) — в среднем в 2 раза, с 4,5% до 2,2%; $p < 0,05$ (табл. 3).

В обеих возрастных группах женщин наиболее распространенным КФРОП является анамнез перенесенных низкоэнергетических переломов. Также с относительно высокой частотой (в 4,5% в каждом случае) у молодых женщин встречаются ФР 1 «переломы шейки бедра после падения или слабого удара у родителей» и 6 «курение

более 20 сигарет в день». В то же время у женщин ≥ 50 лет значение этих ФР снижается, а к числу наиболее часто встречающихся ФР относятся такие, как снижение роста (4) и ранняя менопауза (8) — отмечены 19,6% и 12,7% анкет соответственно (табл. 3).

С учетом качества заполнения опросника по потреблению кальция с продуктами питания, в анализ включены данные 1158 женщин 20–87 лет. Самая большая доля жительниц МО — 42,3% употребляют молочные продукты 1 раз в день, 26,0% — несколько раз в неделю, 3,8% — 1 раз в неделю, 3,5% — 1–3 раза в месяц и 0,4% — не употребляют совсем, и только у 24% женщин молочные продукты входят в рацион несколько раз в день (табл. 4). В общей группе женщин медиана потребления кальция с молочными продуктами составила 600 мг/сут [337; 820], общего потребления кальция — 927 мг/сут [677; 1130], в том числе у женщин в пременопаузе — 1050 мг/сут [749; 1291], в ПМ — 904 мг/сут.

В возрасте 20–29 лет и 30–39 лет потребление кальция у женщин самое высокое (1271 мг/сут [998; 1416] и 1203 мг/сут [978; 1398] соответственно) и соответствует средней возрастной норме. В возрасте ≥ 40 лет оно заметно снижается, достигая минимума в возрасте ≥ 80 лет — 614 мг/сут [479; 750] (табл. 5). В целом во всех возрастных группах ≥ 40 лет наблюдается дефицит потребления пищевого кальция по сравнению со средней возрастной нормой, неуклонно возрастающий с возрастом и достигающий максимальных значений у женщин в возрасте 80 лет и старше — 586 мг/сут (табл. 5).

Обнаружены слабые, но статистически значимые обратные связи потребления кальция с возрастом (ранговый коэффициент корреляции Спирмена $r = -0,198$, $t(N - 2) = -3,42$, $p = 0,0007$) и количеством КФРОП (коэффициент гамма-корреляции $\gamma = -0,267$, $z = -4,48$, $p = 0,000008$). При этом не выявлено зависимости количества потребляемого кальция от уровня образования и социального статуса ($p = 0,5838$ и $p = 1,0$ соответственно, критерий Краскела–Уоллиса).

Обсуждение

Анализ структуры КФРОП у 993 жительниц МО в возрасте 20–87 лет показал, что у 44% женщин присутствуют значимые КФРОП и, следовательно, необходим денситометрический скрининг и/или назначения профилактического лечения. Чаще других у женщин встречаются анамнез перенесенных ППМТ и снижение роста, а самые редкие КФРОП — прием системных глюкокортикоидов, курение и злоупотребление алкоголем.

В возрасте ≥ 50 лет значительно увеличивается частота большинства КФРОП по сравнению с женщинами моложе 50 лет. В самой значительной степени — в 17,8 раза увеличивается частота указаний на снижение роста, в 3,7 раза — на заболевания кишечника, ассоциирующихся с дефицитом всасывания, в 3,6 раза — на наличие ранней менопаузы, в 3,3 раза — аменореи или менопаузы. Частота назначения глюкокортикоидов практически не меняется и в возрасте ≥ 50 лет составляет 3,7%. Эти цифры согласуются с данными A. Díez-Pérez с соавт. (2007), согласно которым в возрасте > 55 лет пероральные глюкокортикоиды принимают 2,7–4,6% женщин [16]. Число курящих женщин с возрастом уменьшается в среднем в 2 раза. Сходная структура КФРОП у женщин в возрасте 65 лет выявлена в Республике Беларусь [11].

В целом в возрасте ≥ 50 лет у 27,5% женщин имеется анамнез перенесенных ППМТ, что эквивалентно клиническому диагнозу ОП и, соответственно, требует назначения патогенетического лечения [4, 8]. Около 20% женщин в ПМ отмечают значительное снижение роста, что косвенно указывает на наличие остеопоротических компрессионных переломов позвонков. Похожие данные получены в исследовании «Остеоскрининг Россия», включившем к 2012 г. около 10 000 обследованных в возрасте 40 лет и старше, из которых 41% женщин имели 3 и более КФРОП, то есть высокий риск развития переломов и вероятного присутствия ОП [7].

Установленные с помощью анкетного опроса данные о частоте ППМТ в популяции полностью согласуются с показателями распространенности ОП и компрессионных деформаций позвонков в исследуемом регионе по результатам эпидемиологических исследований [3, 6]. Следовательно, скрининг КФРОП является простым, доступным и быстрым инструментом выявления женщин в ПМ не только с высоким риском ОП, но и уже с вероятным диагнозом ОП. В условиях низкой оснащенности регионов РФ костными денситометрами диагностическая ценность скрининга КФРОП многократно возрастает, поэтому оценка КФРОП должна быть составляющей рутинного врачебного наблюдения женщин в ПМ. Подобная стратегия назначения терапии ОП после скрининга КФРОП экономически эффективна у женщин в ПМ в возрасте от 50 до 90 лет [27]. В то же время без предварительной оценки КФРОП назначение терапии экономически целесообразно только у женщин в возрасте ≥ 80 лет [23]. Поскольку с возрастом частота КФРОП увеличивается, рекомендуется их повторная оценка с кратностью 1 раз в 5 лет.

Исследование выявило недостаточное потребление молочных продуктов у жительниц МО: 42,3% их них употребляют молочные продукты 1 раз в день, 33,7% — реже чем 1 раз в день, и только у 24% женщин молочные продукты входят в рацион несколько раз в день, то есть менее одной четверти жительниц региона едят молочные продукты в адекватном количестве. Средний показатель потребления пищевого кальция составил у женщин 927 мг/сут, что согласуется с данными В.Н.Ходырева с соавт. (2012), показавшими, что потребление кальция у лиц без ОП и остеопении находится на уровне 901 мг/сут [9].

Таблица 4
Частота потребления молочных продуктов у жительниц Московской области

Частота потребления молочных продуктов	n	%
Не потребляю	5	0,4
1–3 раза в месяц	41	3,5
1 раз в неделю	44	3,8
2–4 раза в неделю	154	13,3
5–6 раз в неделю	147	12,7
1 раз в день	490	42,3
2–3 раза в день	193	16,7
4–5 раз в день	32	2,8
> 5 раз в день	52	4,5
Всего	1158	100

Таблица 5
Потребление кальция с пищей в различных группах женщин

Возраст, лет	Минимум-максимум	Общее потребление Са, мг/сут.	Средняя возрастная норма потребления Са, мг/сут.
20–29	651–1532	1271 [998; 1416]	1000 (800–1200)
30–39	250–1518	1203 [978; 1398]	
40–49	388–1483	840 [693; 1204]	
50–59	250–1550	962 [687; 1277]	1200 (1000–1500)
60–69	250–1495	883 [600; 1027]	
70–79	382–1442	852 [664; 1203]	
≥ 80	478–749	614 [479; 750]	

Полученные результаты свидетельствуют, что потребление кальция в популяции линейно снижается с возрастом ($r = -0,198$, $p = 0,0007$), и женщины в ПМ потребляют кальция значительно меньше, чем в пременопаузальном периоде — в среднем 904 мг/сут против 1050 мг/сут ($p = 0,0186$). Этот показатель несколько выше, чем в программе «Остеоскрининг Россия», где получение кальция с продуктами питания у женщин ≥ 50 лет находилось на уровне 683 ± 231 мг/сут [7]. В целом у молодых женщин в возрасте до 40 лет потребление кальция соответствует возрастной норме. Однако следует понимать, что полученные цифры характеризуют средний уровень потребления, и многие молодые женщины потребляют кальций в недостаточном количестве или имеют дефицит всасывания в кишечнике (2,9%) и поэтому нуждаются в назначении кальций-содержащих препаратов.

Во всех возрастных группах женщин ≥ 40 лет выявлен выраженный дефицит потребления кальция с пищей по сравнению с возрастной нормой, варьирующий в среднем от 160 до 586 мг/сут. Минимальные цифры потребления кальция наблюдаются в возрасте 70–79 лет и ≥ 80 лет, который ассоциируется с самым высоким риском развития ОП

и ППМТ, с ежедневным дефицитом этого минерала в рационе соответственно 348 и 586 мг. Недостаточное получение кальция с продуктами питания в этом возрасте увеличивает медико-социальные последствия перелома шейки бедра для общества [24], и только в США потребление молочных продуктов в пределах рекомендуемых норм способствует экономии бюджетных средств в размере 209 млрд долларов [26]. Таким образом, повышение потребления кальция пожилыми женщинами является одним из важнейших факторов для снижения негативного влияния ОП на общий уровень здоровья популяции.

Следует учитывать, что на полученные данные об уровне потребления кальция значительное влияние оказывает характер используемого опросника и исследуемой популяции. В нашей работе использован достаточно простой опросник, на заполнение которого у больных уходило в среднем 5–10 минут и который позволяет получить среднюю величину потребления кальция исходя из характера питания в течение месяца. Именно простые стандартные тесты дают наиболее точную оценку потребления кальция, не требуя при этом больших усилий на заполнение [29]. В то же время сложные анкеты либо переоценивают уровень

поступления кальция с пищей [29], либо дают адекватный результат, но занимают до 2 часов на введение данных, что крайне неудобно в общеклинической практике [18].

Уровень образования, социальной активности, вероятно, не оказывают существенного влияния на уровень потребления кальция с продуктами питания. В то же время обнаружена статистически значимая обратная зависимость между потреблением кальция и количеством КФРОП. Следовательно, женщины, имеющие большее количество КФРОП и, соответственно, более высокий риск развития ОП и ППМТ, склонны меньше потреблять кальцийсодержащих продуктов, чем субъекты с меньшим числом КФРОП. Похожие результаты получены в другом российском исследовании, где уровень потребления кальция у больных ОП и у лиц с остеопенией был значительно ниже, чем в здоровой популяции [9].

С учетом вышесказанного, у женщин в ПМ, а также у имеющих 2 и более КФРОП должна проводиться оценка потребления пищевого кальция в рамках рутинных врачебных осмотров. Необходимы образовательные и информационные мероприятия для пожилых, направленные на улучшение качества питания и повышение потребления пищевого кальция, а при дефиците потребления кальция с пищей — назначение кальцийсодержащих препаратов [2]. Несмотря на то, что дефицит потребления кальция у женщин может существенно варьировать, для восполнения дефицита кальция обычно рекомендуется прием комбинации 1000 мг кальция и 400–800 МЕ витамина D. Опыт применения подобных комбинированных препаратов — Кальций-Д₃ Никомед и Кальций-Д₃ Никомед Форте у жительниц МО с остеопенией в периоде ПМ показал, что лечение каждым из этих препаратов позволяет остановить потерю костной массы в позвоночнике и бедре, нормализовать кальциевый гомеостаз и снизить скорость костного ремоделирования. Однако применение препарата Кальций-Д₃ Никомед Форте более предпочтительно, поскольку за счет высокой дозы витамина D — 800 МЕ/сут он оказывает более мощный эффект на костную массу и быстрее устраняет проявления вторичного гиперпаратиреоза, вызванного дефицитом витамина D [1]. Комбинированная терапия кальцием и витамином D не ассоциируется с кардиоваскулярным риском, как монотерапия кальцием, поскольку прием витамина D значимо снижает частоту сердечно-сосудистых событий

и летальность у пожилых людей [21]. Следует отметить, что для профилактики ОП должны назначаться препараты нативного витамина D, а не его активных метаболитов (альфакальцидола и кальцитриола), в связи с тем, что последние ассоциируются с риском развития гиперкальциемии, гиперкальциурии и нефрокальциноза и поэтому, в отличие от препаратов нативного витамина D, могут назначаться только при условии мониторинга биохимических показателей кальциевого гомеостаза [21].

Выводы

КФРОП присутствуют в среднем у 44% жительниц МО в возрасте от 20 до 87 лет. В возрасте ≥ 50 лет у 27,5% женщин имеется анамнез перенесенных ППМТ и около 20% отмечают значительное снижение роста, что является вероятным указанием на наличие ОП. Скрининг КФРОП, как простой и быстрый инструмент выявления лиц с высоким риском и вероятным диагнозом ОП, должен быть составляющей рутинного врачебного наблюдения женщин в ПМ.

Частота и структура КФРОП у женщин значительно меняется с возрастом, и в возрасте ≥ 50 лет в 17,8 раза возрастает частота снижения роста, в 3,7 раза — заболеваний кишечника, ассоциирующихся с дефицитом всасывания, в 3,6 раза — ранней менопаузы, в 3,3 раза — аменореи или менопаузы, в 2,6 раза — переломов шейки бедра у родителей, в 2,4 раза — перенесенных ППМТ. Частота назначения препаратов глюкокортикоидов и злоупотребления алкоголем практически не меняется, а число курящих женщин с возрастом уменьшается в среднем в 2 раза.

Жительницы МО потребляют молочные продукты в недостаточном объеме: у 42,3% молочные продукты входят в рацион 1 раз в день и у 33,7% — реже чем 1 раз в день, причем женщины в ПМ потребляют меньше кальция, чем в пременопаузе: 904 мг/сут [649; 1203] против 1050 мг/сут [749; 1291], $p = 0,0186$. Потребление кальция у женщин снижается с возрастом ($r = -0,198$, $p = 0,0007$), и во всех возрастных группах ≥ 40 лет выявлен дефицит его потребления, наиболее выраженный в возрасте ≥ 70 лет. Также склонны потреблять меньше кальция женщины, имеющие большее число КФРОП, а уровень образования и социальный статус существенного влияния на потребление кальция с пищей не оказывают.

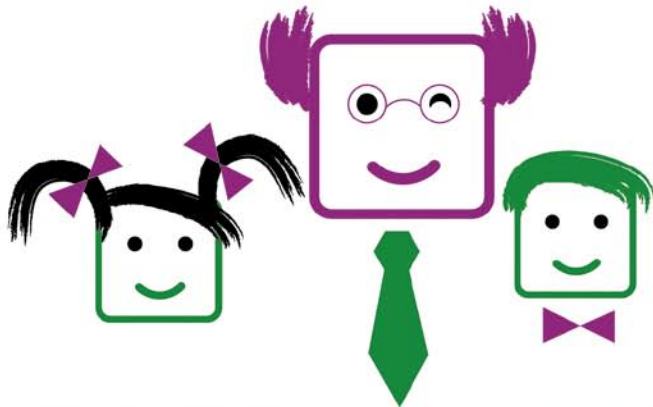
У женщин в ПМ, а также у имеющих КФРОП должна проводиться оценка уровня потребления пищевого кальция

в рамках рутинных врачебных осмотров, для чего следует применять простые для заполнения и информативные опросники. Необходимы образовательные мероприятия для пожилых, направленные на улучшение качества питания и повышение потребления пищевого кальция. При дефиците потребления кальция целесообразно назначение кальцийсодержащих препаратов с нативным витамином D. ■

Литература

1. Древал А. В., Марченкова Л. А., Крюкова И. В., Тишенина Р. С., Балашова Н. В., Портной Л. М., Мылов Н. М., Рубин М. П. Эффективность применения комбинированной терапии кальцием с высокими и средними дозами витамина D₃ для профилактики постменопаузального остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 2007. № 1. С. 20–24.
2. Древал А. В., Марченкова Л. А., Лесняк О. М. Кальций и витамин D в профилактике и лечении остеопороза // Врач. 2008. № 11. С. 45–49.
3. Древал А. В., Марченкова Л. А., Мылов Н. М. с соавт. Сравнительная информативность денситометрии осевого и периферического скелета и рентгенографии в диагностике постменопаузального остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 1999. № 1. С. 25–28.
4. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом / Под ред. Лесняк О. М. 2-е изд. Российская ассоциация по остеопорозу. Ярославль: ИПК «Литера». 2013. 24 с.
5. Михайлов Е. Е., Беневоленская Л. И. Эпидемиология остеопороза и переломов. В кн.: Руководство по остеопорозу / Под ред. Л. И. Беневоленской. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2003. 524 с.
6. Михайлов Е. Е., Беневоленская Л. И., Баркова Т. В. Эпидемиологическая характеристика переломов конечностей в популяционной выборке лиц 50 лет и старше // Остеопороз и остеопатии. 1998. № 2. С. 2–6.
7. Никитинская О. А., Елоева Н. В., Аникин С. Г., Торопцова Н. В. Первые результаты программы «Остеоскрининг России» / Материалы научно-практической конференции «Остеопороз важнейшая мультидисциплинарная проблема XXI века», Санкт-Петербург, 23–25 сентября 2012. С. 31–33.
8. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение (клинические рекомендации) / Под ред. Лесняк О. М., Беневоленской Л. И. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 272 с.
9. Ходырев В. Н., Мартинчик А. Н., Коденцова В. М. с соавт. Фактическое потребление и обеспеченность витаминами и кальцием при остеопорозе и остеопении / Материалы научно-практической конференции «Остеопороз важнейшая мультидисциплинарная проблема XXI века», Санкт-Петербург, 23–25 сентября 2012. С. 57–59.
10. Шилин Д. Е., Шилин А. Д., Адамян Л. В. Существует ли у населения России связь между риском переломов по шкале FRAX (ВОЗ 2008)

- и потреблением кальция? Сборник тезисов IV Российского конгресса по остеопорозу // Остеопороз и остеопатии. 2010. № 1. С. 53–54.
11. Янковская Л. В. Распространенность факторов риска остеопороза в возрасте 65 лет. Сборник тезисов IV Российского конгресса по остеопорозу // Остеопороз и остеопатии. 2010. № 1. С. 48.
 12. Bayer H. J., Blum R. E., Rockett H. R. H. et al. Use of a food frequency questionnaire in American Indian and Caucasian pregnant women: a validation study // BMC Public Health. 2005; 5: 135.
 13. Boonen S., Vanderschueren D., Haentjens P., Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis: a clinical update // J Intern Med. 2006; 259 (6): 539–552.
 14. Cashman K. D. Milk minerals (including trace elements) and bone health // Int Dairy J. 2006; 16: 1389–1398.
 15. Dawson-Hughes B., Looker A. C., Tosteson A. N. A. et al. The potential impact of the National Osteoporosis Foundation guidance on treatment eligibility in the USA: an update in NHANES 2005–2008 // Osteoporos Int. 2012; 23 (8): 811–820.
 16. Díez-Pérez A., Hooven F. H., Adachi J. D. et al. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW) // Bone. 2011; 49 (3): 493–498.
 17. Fardellone P., Cotte F. E., Roux C. et al. Calcium intake and the risk of osteoporosis and fractures in French women // Joint Bone Spine. 2010; 77: 154–158.
 18. Green J. H., Booth C. L., Bunning R. L. Assessment of a rapid method for assessing adequacy of calcium intake // Asia Pac J Clin Nutr. 2002; 11 (2): 147–150.
 19. Gui J. C., Brašić J. R., Liu X. D. et al. Bone mineral density in postmenopausal Chinese women treated with calcium fortification in soymilk and cow's milk // Osteoporos Int. 2012; 23 (5): 1563–1570.
 20. Hippisley-Cox J., Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores // BMJ. 2009; 339: b4229.
 21. Kanis J. A., McCloskey E. V., Johansson H. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporos Int. 2013; 24 (1): 23–57.
 22. Kanis J. A., Oden A., Johnell O. et al. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds // Osteoporos Int. 2001; 12 (5): 417–427.
 23. Kennedy C. C., Papaioannou A., Adachi J. D. Treating osteoporosis: economic aspects of bisphosphonate therapy // Expert Opin Pharmacother. 2006; 7 (11): 1457–1467.
 24. Lötters F. J. B., Lenoir-Wijnkoop I., Fardellone P. et al. Dairy foods and osteoporosis: an example of assessing the health-economic impact of food products // Osteoporos Int. 2013; 24 (1): 139–150.
 25. Malekinejad H., Scherpenisse P., Bergwerff A. A. Naturally occurring estrogens in processed milk and in raw milk (from gestated cows) // J Agric Food Chem. 2006; 54 (26): 9785–9791.
 26. McCarron D. A., Heaney R. P. Estimated healthcare savings associated with adequate dairy food intake // Am J Hypertens. 2004; 17 (1): 88–97.
 27. Mueller D., Gandjour A. Cost-effectiveness of using clinical risk factors with and without DXA for osteoporosis screening in postmenopausal women // Value Health. 2009; 12 (8): 1106–1117.
 28. Papaioannou A., Morin S., Cheung A. M. et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary // CMAJ. 2010; 182 (17): 1864–1873.
 29. Sebring N. G., Denlinger B. I., Menzies C. M. et al. Validation of three food frequency questionnaires to assess dietary calcium intake in adults // J Am Diet Assoc. 2007; 107 (5): 752–759.
 30. The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society // Menopause: The Journal of The North American Menopause Society. 2006; 13 (6): 862–877.
 31. Uenishi K., Ishida H., Toba Y. et al. Milk basic protein increases bone mineral density and improves bone metabolism in healthy young women // Osteoporos Int. 2007; 18 (3): 385–390.
 32. Uusi-Rasi K., Sievanen H., Pasanen M. et al. Influence of Calcium Intake and Physical Activity on Proximal Femur Bone Mass and Structure Among Pre- and Postmenopausal Women. A 10-Year Prospective Study // Calcif Tissue Int. 2008; 82 (3): 171–181.



ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

- Годовая подписка на журнал «Лечащий Врач»
- Книга Издательства «Практическая медицина» на выбор*

Стоимость пакета

1464 руб.

* Полный перечень ЗДЕСЬ

www.lvrach.ru/special/book

Чтобы подписаться по данной программе, пришлите заявку с названием выбранной книги на e-mail: esergeeva@osp.ru с пометкой «Подписной пакет для студентов и преподавателей».

Цена действительна до 31 мая 2014 г.

Реклама

Д. П. Кроулик, А. Дж. Манч...
перевод с английского под редакцией Н. Г. Короткого

ДЕТСКАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ

СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ

КРАТКИЙ СЛОВАРЬ-СПРОВОДНИК

Под редакцией профессора А. Н. Савельева

16+

Что мы знаем о диагностике и лечении хронического гепатита С

И. Г. Бакулин¹, доктор медицинских наук, профессор

А. А. Варламичева

А. В. Киселева

МКНПЦ ДЗМ, Москва

Резюме. Проведено анкетирование врачей разных специальностей стационаров и поликлиник г. Москвы с целью изучения уровня информированности в вопросах диагностики и лечения больных хроническим гепатитом С. Выявлена недостаточная информированность врачей в вопросах диагностики и современного лечения.

Ключевые слова: хронический гепатит С, тройная терапия, стоимость противовирусной терапии, нон-респондер, образование, гастроэнтеролог, гепатолог, инфекционист.

Abstract. An anonymous survey of Moscow healthcare providers involved in the screening, diagnosis, and treatment of patients with Hepatitis C virus (HCV) was conducted. Most pronounced were gaps in understanding current triple-therapy regimens, in treating non-responders and the cost of antiviral therapy.

Keywords: Hepatitis C virus (HCV), triple therapy, cost of antiviral treatment, non-responders, education, hepatologist, infectionist, gastroenterologist.

Разработка дизайна и структуры документа «Анкета HCV версия 2.0 от 25.01.14» и проведение анкетирования осуществлено специалистами отдела гепатологии МКНЦ Департамента здравоохранения г. Москвы и организационно-методическим отделом по гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы под руководством главного гастроэнтеролога ДЗ г. Москвы профессора Бакулина И. Г.

Как метод социологического исследования данное анкетирование носило анонимный характер, сбор данных производился централизованно по округам г. Москвы.

Респондентами были терапевты, гастроэнтерологи, инфекционисты, хирурги, эндоскописты и врачи других специальностей поликлинического и стационарного звена; также в отдельную группу респондентов были выделены обучающиеся (ординаторы, аспиранты, слушатели циклов постдипломного образования МКНЦ ЦНИИГ, МИУВ ФГБОУ ВПО МГУПП) и представители административного звена (заведующие отделениями).

За период анкетирования с 02 по 10 февраля 2014 г опрошено 757 врачей.

Непрерывная эволюция противовирусных препаратов

Еще 10 лет назад хронический гепатит С (ХГС) считался заболеванием, трудно поддающимся лечению. Благодаря внедрению новых схем терапии частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) значительно возросла. В 2011 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (United States Food and Drug Administration, FDA) и Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) одобрили для клинического применения препараты прямого противовирусного действия — ингибиторы протеазы вируса гепатита С (HCV) (телапревир и боцепревир) для лечения хронического гепатита С у больных, инфицированных 1-м генотипом ВГС. В 2013 и 2014 гг. телапревир и боцепревир соответственно зарегистрированы в РФ. В 2014 г. в США одобрены симепревир (Олизио, Olysio) и софосбувир (Совалди, Sovaldi), а в России — симепревир (Совриад),

что значительно увеличило шансы инфицированных ХГС на излечение.

В настоящее время в РФ доступны к применению препараты для лечения хронического гепатита С — ингибиторы сериновой протеазы (боцепревир, телапревир), что послужило основой для создания схем тройной терапии. Максимальная эффективность лечения достигается при использовании дифференцированного подхода к выполнению всех режимов противовирусной терапии (ПВТ) в зависимости от исходных данных пациента, при наличии знаний и навыков по диагностике и коррекции нежелательных явлений (НЯ) и соблюдении правил отмены тройной терапии. И данное анкетирование показало, что, несмотря на наличие конгрессов, симпозиумов, школ, вебинаров многим врачам остается неизвестна информация об излечимости ХГС. По-прежнему информация о методах диагностики и показаниях к проведению ПВТ считается уделом инфекционистов, несмотря на наличие приказа Министерства здравоохранения РФ, где вопросы диагностики и лечения ХГС делегируются гастроэнтерологам и инфекционистам.

¹ Контактная информация:
igbakulin@yandex.ru

Структура «Анкет HCV»**версия 2.0 от 25.01.14**

Анкета HCV (версия 2.0 от 25.01.14) включала следующие вопросы:

Смогли бы Вы...

1. ... оценить неблагоприятные предикторы устойчивого вирусологического ответа (УВО) при HCV?
2. ... обсудить важность противовирусной терапии до наступления инвалидизации?
3. ... оценить влияние генотипа HCV/IL28B на УВО?
4. ... провести двойную терапию?
5. ... провести тройную терапию?
6. ... выбрать ингибитор протеазы для конкретного больного?
7. ... провести коррекцию нежелательных явлений при ПВТ?
8. ... применить режимы тройной терапии с теллапревиром?
9. ... назвать препараты схемы безинтерфероновой терапии?
10. ... назначить схему тройной терапии для нон-респондера (не ответившего на терапию)?
11. ... рекомендовать пациенту воздержаться от ПВТ с целью ожидания новых схем?
12. ... посчитать стоимость курса стандартной терапии?
13. ... посчитать стоимость курса тройной терапии?

Варианты ответов:

- ДА
- НЕТ
- НЕ МОЯ СФЕРА

Респонденты могли идентифицировать себя по специальности, месту работы и количеству пациентов с HCV-инфекцией на приеме в течение года:

Должность/специальность:

- 1) ординатор, аспирант;
- 2) зав. отделением;
- 3) гепатолог;
- 4) гастроэнтеролог;
- 5) терапевт;
- 6) инфекционист;
- 7) хирург, эндоскопист;
- 8) другое.

Место работы:

- поликлиника;
- стационар;
- другое.

Количество пациентов с HCV-инфекцией на приеме за год:

- больше 10 пациентов с HCV-инфекцией;
- меньше 10 пациентов с HCV-инфекцией.

Характеристика структуры респондентов

В структуре респондентов преобладали терапевты (n = 325), что составило

42,9%; другой многочисленной категорией оказались врачи разных специальностей (отоларингологи, стоматологи, гинекологи, специалисты по функциональной диагностике, врачи ультразвуковой диагностики, ревматологи и др.) 23,0% (n = 174).

За период анкетирования опрошены специалисты двух стационаров и более 20 поликлиник из различных административных округов г. Москвы. Все респонденты были распределены в зависимости от количества инфицированных ХГС пациентов на приеме за 2013 г. Обращает внимание, что более чем к половине опрошенных врачей в течение 2013 г. обратилось за консультацией более 10 HCV-инфицированных, причем поводом для обращения служит в большинстве случаев не ХГС, а сопутствующая патология.

Очевидно, что формируется новый пул врачей, где концентрируются пациенты с HCV-инфекцией. Такой вывод можно сделать на основании того, что почти в 100% случаев гепатологи и инфекционисты принимают в год более 10 пациентов с ХГС.

В структуре распределения специалистов образовалось некоторое четкое преобладание в зависимости от этапа оказания медицинской помощи, большинство респондентов представляли амбулаторное звено.

Вопрос распределения специалистов по количеству инфицированных пациентов носит важный характер ввиду того, что именно на приеме у данного врача пациент может впервые быть информированным о наличии HCV-инфекции. И не всегда данная информация может носить корректный и/или верный характер, что в дальнейшем может определить низкую ориентированность пациента на лечение. Многие пациенты только по прошествии нескольких лет узнают, что их заболевание подлежит лечению и зарегистрированы новые схемы ПВТ, эффективность которых заключается в обеспечении полной элиминации вируса ХГС.

Характеристика ответов

В структуре вопросов наибольшее число положительных ответов получил вопрос «возможности обсудить с пациентом необходимость проведения ПВТ»: на него ответило «да» 444 врача (58,7%), и это был единственный вопрос, превысивший порог 50%.

При анализе анкет можно отметить, что в большей степени специалисты

компетентны в области общей информированности о необходимости лечения ХГС, определения предикторов, коррекции неспецифических нежелательных явлений на фоне ПВТ, что суммарно составило $32,7 \pm 13,3\%$ положительных ответов. В области стандартной терапии ориентируется $17,3 \pm 1,1\%$ респондентов. Информацией о тройной терапии, включая вопрос стоимости, владеют $9,3 \pm 2,4\%$ врачей. Оценку ответов на вопрос о безинтерфероновых схемах терапии можно считать некорректной, так как в результате анкетирования оказалось, что под термином «безинтерфероновой» терапии многие специалисты подразумевали применение курсов гепатопротекторов, а в некоторых случаях нуклеозидных аналогов схем ПВТ хронического гепатита В.

Таким образом, высокий общий уровень информированности врачей различных специальностей о такой нозологической единице, как ХГС, — результат государственных программ обучения врачей в РФ. Углубление в вопрос диагностики и лечения ХГС вызывают резкое снижение положительных ответов, ввиду особенности организации диагностики и лечения HCV-инфекции. В настоящее время определен круг специалистов, уполномоченных заниматься данной проблемой (гастроэнтерологи, гепатологи, инфекционисты), к которым следует направлять пациентов с подозрением или установленным диагнозом ХГС.

Компетентность специалистов

При анализе анкет под термином «компетентность» подразумевается способность врача той или иной специальности оценить свои возможности в заданных вопросах ответа «да», «нет», «это не моя сфера». Оценка компетентности проведена по последовательно заданным вопросам. Так, на вопрос «Смогли бы Вы оценить неблагоприятные предикторы устойчивого вирусологического ответа (УВО) при HCV?» наибольшее количество положительных ответов (100%) получено от гепатологов, 85,7% — от инфекционистов, 52,8% — от гастроэнтерологов, 42,5% — от терапевтов, 25,3% — от врачей других специальностей, 20,7% — от хирургов.

Кто должен лечить ХГС?

Данным вопросом задаются не только пациенты с впервые выявленными

антителами к HCV, но и, как показала практика, многие специалисты, не считающие сферой своей компетенции проведение ПВТ. В настоящее время процесс совершенствования стандартов оказания помощи данным пациентам и появление новых схем ПВТ ставят в сложную ситуацию врачей, не имеющих ежедневной практики лечения ХГС. Для этого осуществляется постоянный процесс обучения гепатологов, гастроэнтерологов и инфекционистов; создаются специализированные центры, отделы, отделения, кабинеты, куда должен быть направлен пациент с возможным/верифицированным диагнозом ХГС. Всего доля анкет с абсолютным единообразием ответов «не моя сфера» — 28,3% (214 анкет), которые большей частью предоставлены из поликлиник (172 анкеты), стационар — 34, другое — 8 анкет.

Таким образом, представляется необходимым информировать врачей различных специальностей о наличии эффективных методов лечения ХГС, являющихся прерогативой гастроэнтерологов, гепатологов, инфекционистов. Пациент с выявленной сопутствующей патологией в виде HCV-инфекции должен быть мотивирован на лечение и направлен к компетентным специалистам вне зависимости от первичной причины обращения к врачу смежной специальности. Организация четкого пути маршрутизации, а также преемственность в оказании медицинской помощи пациентам данной категории может сэкономить время и финансовые затраты на данного пациента.

Кто может лечить ХГС?

Вопрос «Кто может лечить ХГС?» представляется острым ввиду того, что ПВТ, с одной стороны, является экономически дорогостоящей терапией и несет большие экономические затраты как государственного бюджета, так и бюджета пациентов, решивших лечиться, с другой стороны, агрессивной с точки зрения медикаментозной нагрузки терапией.

Анкеты, которые содержали только ответ «да» на все перечисленные вопросы, нами были условно приняты за абсолютную компетенцию врача в области диагностики и лечения ХГС.

В структуре вопросов данных специалистов наименьшее затруднение вызвали темы «возможности обсудить с пациентом важность проведения

ПВТ» (ответ «да» в 72,7%); не вызвало затруднений «оценка предикторов УВО» в 69,7%; более половины (54,5 ± 2,1%) респондентов смогли бы оценить генотип HCV, IL28B, провести коррекцию НЯ, смогли бы провести двойную терапию, информированы о препаратах безинтерфероновых схем ПВТ, а также оценить статус больного и порекомендовать ему временно воздержаться от проведения ПВТ.

Базой для определения тем следующих лекций, школ, гепатологических симпозиумов станут вопросы, вызвавшие затруднения даже у специалистов, имеющих ежедневный опыт работы с пациентами, инфицированными HCV. К таким вопросам можно отнести «показания к выбору ингибиторов протеазы (ИП) для конкретного больного, проведение и определение режимов и строгих алгоритмов отмены ИП, лечение «трудных пациентов», имеющих опыт неэффективной предшествующей терапии».

Один из важных вопросов — «выбор ИП для конкретного клинического случая». На данный момент в РФ доступны к применению два препарата 1-го поколения ИП (боцепревир и телапревир) и один препарат 2-го поколения (симепревир), имеющие строгие показания, противопоказания, режимы применения и отмены, коррекции НЯ. Многим врачам хорошо известен факт влияния неблагоприятных предикторов на возможность достижения УВО, среди факторов одним из важных является продвинутая стадия (F3-F4) фиброза печени, и, к сожалению, многие пациенты в процессе ожидания могут перейти в категорию с наличием противопоказаний к проведению ПВТ. Как показало анкетирование, путь преемственности между специалистами пока не идеально организован и пациент с ХГС может остаться не ориентированным на лечение только ввиду отсутствия верной информации о диагностике и методах лечения ВГС-инфекции.

Среди опрошенных специалистов с относительной частотой (18,2%, n = 138) встречались положительные ответы на вопрос «возможности воздержаться от ПВТ с целью ожидания новых схем», при этом следует напомнить, что всего среди анкетированных оказалось 16 врачей, абсолютно компетентных в заданной теме, что составило 2,1%. И вопрос выжидательной тактики может лишить пациента возможности быть излеченным...

Таким образом, среди респондентов, в круг обязанностей которых входит диагностика и лечение ХГС, общая доля специалистов, не имевших трудностей при данном анкетировании, составила 24,2%, что, возможно, обусловлено недостаточностью информирования в области практической части реализации ПВТ и своеобразной централизованностью предоставления противовирусных препаратов. В свою очередь, предложение выжидательной тактики не всегда обусловлено показателями состояния здоровья пациента.

Заключение

Проведенное анкетирование специалистов поликлинического и стационарного звена позволило выявить средний уровень информированности врачей различных специальностей г. Москва в области диагностики и лечения ХГС. Выявлено, что в настоящее время наибольший уровень информированности отмечается в области диагностики ХГС, в частности, в определении необходимости терапии, благоприятных критериев УВО и возможностях проведения стандартной ПВТ и коррекции НЯ на протяжении терапии.

Помимо основной задачи результаты анкетирования осветили некоторые проблемы информированности о клиническом применении новых схем ПВТ. Существует сложность в проведении тройной ПВТ как для ранее нелеченных пациентов, так и для пациентов с неэффективной предшествующей терапией. Полученные данные реализуются в качестве обоснования повышения информированности в области данной темы специалистов разного профиля на различных научно-практических конференциях, а также в системе последилового образования. Основной целью указанных мероприятий станет повышение доступности информации о диагностике и лечении ХГС среди врачей поликлинического и стационарного звена, организация четкой преемственности врачей различных специальностей и компетентных специалистов в области лечения HCV-инфекции. ■

Литература

1. Бакулин И. Г., Сандлер Ю. Г., Шарбанов А. С. Гематологические нежелательные явления при проведении противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С // Клинич. фармакология и терапия. Прилож. «Гепатол. форум». 2011. № 4. С. 2—14.

Для пациентов с хроническим гепатитом С,
вызванным вирусом генотипа 1

ИНСИВО: СИЛА СВОБОДЫ

- Тройная терапия с ИНСИВО приводит к быстрому и выраженному снижению вирусной нагрузки¹
- Тройная терапия с ИНСИВО обеспечивает более высокую частоту излечения, чем двойная терапия с ПЕГ-ИФН/РБВ у всех категорий пациентов, вне зависимости от предшествующего ответа на терапию: до 79% ранее не леченных пациентов и до 84% пациентов, прежде не ответивших на терапию³⁻⁴
- ИНСИВО в составе тройной терапии назначается фиксированно 12 недель у всех категорий пациентов²
- Тройная схема терапии с ИНСИВО позволяет сократить общую продолжительность лечения до 24 недель у большинства пациентов²⁻³
- Тройная схема терапии с включением ИНСИВО высокоэффективна даже у пациентов со значимыми стадиями фиброза, включая компенсированный цирроз: до 71% пациентов с циррозом достигают УВО
- ИНСИВО имеет хорошо изученный профиль безопасности⁵⁻⁶



Перед назначением внимательно прочитайте инструкцию по применению препарата ИНСИВО

ООО «Джонсон & Джонсон»

121614 Москва, ул. Крылатская, д. 17, к. 2

тел.: 8(495)755-83-57, факс: 8(495)755-83-58

Бесплатный номер для России 8-800-700-88-10

www.janssencilag.ru

1. INCIVO® EU SPC

2. Инструкция по медицинскому применению препарата ИНСИВО.

3. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. ADVANCE Study Team. N Engl J Med 2011; 364(25): 2405-2416.

4. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. REALIZE Study Team. N Engl J Med 2011; 364(25): 2417-2428.

5. Sulkowski MS, et al. J Hepatol 2011; 54 (Suppl. 1): S195.

6. Roberts S, et al. Poster 1368 presented at the 62nd Annual Meeting for the American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco, CA, USA, November 4-8 2011

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF **Johnson & Johnson**

Номер рег. удост.: ЛП-001931
PHRU/INC/0214/0001

Ожирение и бронхиальная астма

Н. Г. Астафьева¹, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Гамова, кандидат медицинских наук

Е. Н. Удовиченко, кандидат медицинских наук

И. А. Перфилова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов

Резюме. Связь между ожирением и бронхиальной астмой обсуждается представителями разных специальностей. Оба процесса являются хроническими, сложными и многофакторными по своей природе. В статье дан обзор и анализ основных публикаций с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: астма, ожирение.

Abstract. Relationship between obesity and asthma discussed by various specialties. Both diseases are chronic, complex and multifactorial. In the article provides an overview and analysis of the major publications from the standpoint of evidence-based medicine.

Key words: asthma, obesity.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 4, 2014 год

Поиск генетических маркеров при бронхиальной астме и ожирении

Анализ генетических основ различных заболеваний является наиболее стремительно развивающимся направлением современной науки.

Существенные успехи в расшифровке генетических маркеров стали возможными благодаря осуществлению проекта «Геном человека», в ходе выполнения которого была расшифрована нуклеотидная последовательность всех хромосом человека, его геном, то есть совокупность наследственного материала, заключенного в гаплоидном наборе хромосом клеток данного вида организмов. Генетическая характеристика вида в целом, эта энциклопедия жизни, записанная четырьмя буквами, оказалась гораздо сложнее, чем ожидали ученые. При реализации проекта «Геном человека», наиболее известного из многих международных геномных проектов, нацеленных на секвенирование ДНК конкретного организма, предполагалось получить важную информацию для понимания механизмов развития болезней. Однако работа над интерпретацией данных генома находится все еще в своей начальной стадии [34]. Поскольку астма рассматривается как иммуноопосредованное заболевание, приведем в качестве примера некоторые данные о генетическом контроле работы иммунной системы.

Общее число генов, ответственных за иммунитет, составляет почти 6% от всего генома. Большая часть этих генов располагается на 6-й хромосоме. Иммунитет человека управляется 2190 генами. 2190 генов состоят из 166 миллионов нуклеотидных пар. Из 2190 генов 633 являются неактивными, то есть кодируемые ими белки никогда не синтезируются в клетках иммунной системы. Из оставшихся 1557 генов на данный момент изучены функции примерно половины, причем известно, что дефекты 130 генов могут провоцировать развитие нарушений иммунитета.

Что касается БА, то на сегодняшний день детально изучено несколько десятков генов, определяющих течение болезни и фенотипы БА, среди которых можно назвать «главные» гены, гены-«модификаторы» и гены-«кандидаты». Учитывая сложность патогенеза астмы, предполагают, что число генов-кандидатов заболевания достаточно велико [35–37] и среди них можно выделить несколько групп таких генов:

1. Гены факторов антигенного распознавания и гуморального иммунного ответа. К ним относят прежде всего гены цитокинов (интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухоли и т. д.), а также гены рецепторов Т- и В-клеток и гены главного комплекса гистосовместимости.
2. Гены факторов воспаления, среди которых, видимо, большую важность для астмы имеют гены собственно медиаторов воспаления белковой

природы (например, некоторые протеазы) и ферментов их метаболизма, а также гены хемокинов и молекул межклеточной адгезии.

3. Гены рецепторов цитокинов и агентов воспаления, чьи белковые продукты осуществляют фиксацию внешних молекул-лигандов на клетках-мишенях.
4. Гены внутриклеточных сигнальных молекул. Это гены большой и гетерогенной группы белков, объединяемых в несколько семейств, которые осуществляют и контролируют трансдукцию сигнала лиганда на «чувствительные» генные локусы. К этой группе, видимо, можно отнести и факторы транскрипции, которые активируются при участии данных посредников.
5. Другие гены, функционально имеющие отношение к БА, которые невозможно однозначно отнести ни к одной из указанных групп. В их числе можно рассматривать, например, исследуемые отечественными учеными гены биотрансформации ксенобиотиков, в частности, NAT2, CYP1A, GSTT1, GSTM1.

Идентификация кандидатных и других генов, полногеномный поиск генов с анализом сцепления БА с большим набором высокоинформативных генетических маркеров позволили выявить сцепление БА с локусами 5q31.1-33, 6p12-21.2, 11q12-13, 12q14-24.1, 13q12-22, 14q11-12, 16p12.1-11.2 и Xq28/Yq12. Именно здесь расположены наиболее важные гены заболевания, контролируемые ключевые звенья его патогене-

¹ Контактная информация:
astang@mail.ru

за. Хромосома 5q23-34 содержит гены для β_2 -адренергических рецепторов и гены рецепторов ГКС, ответственных за тонус дыхательных путей, активность симпатической нервной системы и в последующем за модуляцию воспаления как при астме, так и при ожирении. С локусом 5q31.1-33 связаны гены-кандидаты, контролирующие интерлейкин ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5; 5q35 — лейкотриен С4-синтазу; 6p21.3-23 — главный комплекс гистосовместимости 2-го класса и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α); 10q11.2 — липоксигеназу; 12q24.3 — NO синтазу-1; 11q12-13 — СС16 (СС10, утероглобин), противовоспалительный белок легких.

Центральным компонентом изучения БА, важным для развития персонализированной медицины, являются фармакогенетические исследования, которые продемонстрировали, что высокая степень гетерогенности ответа пациентов с астмой на фармакотерапию бронходилататорами, ингаляционными ГКС, антилейкотриеновыми (АЛТ) препаратами обусловлена генетической изменчивостью.

Кроме того, геномный скрининг установил еще около 10–15 хромосомных участков, сцепленных с БА. Это данные свидетельствуют о том, что в развитие астматического синдрома включено множество различных генов, каждый из которых способен вносить небольшой вклад в общую генетическую базу заболевания. Показано также, что количество, а также соотносительная важность генов и эффектов окружающей среды или генов-модификаторов в развитии БА варьирует в зависимости от этнического фона. Эти различия могут лежать в основе межпопуляционной вариабельности заболеваемости астмой. Наконец, получила подтверждение идея о различных молекулярных основах БА и атопии: как правило, локусы, сцепленные с БА *per se* или бронхиальной гиперреактивностью, не проявляли сцепления с уровнем IgE и наличием специфической сенсибилизации по данным кожного тестирования.

Полногеномный поиск генов подверженности к БА проведен также у мышей, имеющих фенотипически сходные с астмой признаки: воспаление дыхательных путей, инфильтрацию эозинофилов и неспецифическую бронхиальную гиперреактивность [38].

В результате было установлено сцепление «астмы» с пятью генными локусами, причем четыре из них соответствуют гомологичным хромо-

сомным областям, где локализованы гены-кандидаты заболевания у человека: 5q31, 6p21, 12q22-24, 17q12-22.

Перечень генов, связанных с ожирением, насчитывает около 300 вариантов [39–41]. Результаты, опубликованные в биологическом научном журнале *Nature Genetics*, представляют итоги исследования GIANT (Генетическое исследование антропометрических показателей). Специалистами проанализировано 2,8 миллиона вариантов генов, в результате пересмотрены роли ранее известных «генов ожирения» и обнаружены четыре гена, вариации которых связаны с ростом, а также семь ранее неизвестных генов, отвечающих за повышенную массу тела [42, 43].

Безусловный интерес вызывают гены, кодирующие инсулиноподобный фактор роста 1 (insulin-like growth factor 1 — IGF 1), выявленные гены ADAM 33 на хромосоме 20p13, DENND1B на хромосоме 1q31 [44, 45].

Ассоциации ИМТ и астмы на генетическом уровне изучались многими исследователями, но ни одна из этих ковариаций не была значительной (после коррекции для многократного тестирования), никакой преобладающей ассоциации не обнаружено. Это объясняет гетерогенность патологических процессов и требует изучения других звеньев патогенеза, которые влияют на характер течения астмы, определяют или модифицируют подходы к диагностике и лечению и связаны с функционированием жировой ткани.

Характеристика воспаления и ответ на фармакотерапию

Жировая ткань обладает эндо-, ауто- и паракринной функциями, здесь вырабатываются различные адипокины с про- и противовоспалительным эффектом: лептин, интерлейкин-6, свободные жирные кислоты; протеин, стимулирующий ацетилирование; ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1); трансформирующий ростовой фактор В; ангиотензиноген и др. Жировая ткань содержит важные регуляторы липопротеинового метаболизма: ЛПЛ (липопротеиновую липазу), ГЧЛ (гормоночувствительную липазу), протеин, переносящий эфиры холестерина.

Баланс между противовоспалительными (адипонектин) и провоспалительными (лептин, резистин) адипокинами играет важную роль в ассоциативной связи ожирения и астмы [46].

Лептин, пептидный гормон, регулирующий энергетический обмен

(его нередко называют «гормоном голода») в физиологических условиях регулирует потребление энергии и ее расходование. Первоначально описанный как «гормон антитучности», лептин в настоящее время рассматривается как регулятор основного обмена, кроветворения, термогенеза, репродукции, ангиогенеза. Несмотря на то, что лептин действует в качестве гормона, способствующего снижению массы тела, у людей и животных, страдающих ожирением, его концентрация в крови резко повышена, а инъекции экзогенного лептина не дают никакого клинического эффекта. Вероятно, в этом случае наблюдается нарушение каких-либо других компонентов сигнального пути данного гормона, а организм безуспешно пытается компенсировать это, повышая уровень секреции собственного лептина. Как цитокин, лептин обеспечивает тимический гомеостаз и может влиять на секрецию цитокинов острой фазы, таких как ИЛ-1 и ФНО- α . Лептин связан со статусом питания и провоспалительным Th1-иммунным ответом. Снижение концентрации лептина в плазме во время лишения пищи приводит к нарушению иммунной функции. Подобно другим провоспалительным цитокинам лептин, способствуя дифференциации Th1-клеток, может модулировать начало и прогрессирование аутоиммунных реакций [47].

Современные концепции предполагают, что в ходе развития ожирения гипертрофия жировой ткани приводит к местной тканевой гипоксии, фокальному некрозу адипоцитов и, как следствие этого процесса, к усилению рекрутирования макрофагов через активацию толл-подобных рецепторов (TLR). В результате активации макрофагов повышается секреция ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, активируются молекулы адгезии, фагоцитоз, оксидативный стресс. Лептин влияет на воспаление путем усиления синтеза и высвобождения лейкотриенов из альвеолярных макрофагов и лимфоцитов [48, 49]. Такую гипотезу подтверждают результаты исследований, где было продемонстрировано, что лептин *in vitro* и *in vivo* регулирует систему интерлейкинов [50]. Примечательно, что в детстве уровень лептина выше у мальчиков, чем у девочек, что может объяснять превалирование астмы у мальчиков, а уровень лептина среди взрослых выше у женщин, чем у мужчин, как и уровень заболеваемости БА.

Специфическая роль лептина в развитии астмы между тем еще далека от разрешения. Роль и место активации других клеток, изменения процессов сигнальных путей, поляризации Т-клеток и активации Th2-ответа, роль трансформирующего фактора роста TGF- β , эотаксина продолжают изучаться [18, 46].

Другие цитокины жировой ткани также участвуют в патогенезе различных воспалительных реакций при ожирении и астме. CXCL5 — цитокин, который производится жировыми клетками в ответ на ФНО, вырабатываемый резидентными макрофагами, и может вызвать несколько связанных с ожирением осложнений, таких как астма, атеросклероз, заболевания кишечника, колиты, сахарный диабет и ретинопатии [51, 52].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о важной роли хронического воспаления жировой ткани, которое рассматривается как следствие и причина ожирения и связанных с ним многочисленных заболеваний. Это воспаление характеризуется клеточной инфильтрацией, фиброзом, изменениями микроциркуляции, сдвигом секреции адипокинов и нарушениями метаболизма жировой ткани, повышением в крови уровня таких неспецифических маркеров воспаления, как С-реактивный белок, фибриноген, выдыхаемый оксид азота (FeNO), лейкоциты, коррелирующих с выраженностью процесса [53].

При воспалении жировой ткани, как и при других воспалительных процессах, развивается фиброз. Адипоциты и преадипоциты под влиянием активированных макрофагов продуцируют компоненты экстрацеллюлярного матрикса, локализующиеся в виде аморфной зоны вокруг адипоцитов и свидетельствующие о повреждении жировой ткани. Примечательно, что снижение веса в результате хирургического лечения больных с ожирением приводило к уменьшению системных параметров воспаления и инфильтрации жировой ткани макрофагами, но не снижало степень фиброза. Подобная ирреверсibilität (необратимость) фиброза в определенной степени объясняет безуспешность терапии ожирения у части больных, несмотря на адекватность проводимого лечения [54, 55].

Как в развитии астмы, так и ожирения принимают участие тучные клетки, которые являются одновременно

источником и мишенью для адипоцитокинов. Под действием сигнализационных молекул при метаболическом синдроме наблюдается изменение секреции ИЛ-9, ИЛ-33, стрессорных молекул, включая кортикотропин-высвобождающий гормон (CRH) и нейротензин (NT). В свою очередь, CRH и NT оказывают синергетический эффект на секрецию тучными клетками сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). ИЛ-33 усиливает высвобождение VEGF, индуцированное субстанцией Р (SP), и высвобождение ФНО, индуцированное нейротенином. Как ИЛ-9, так и ИЛ-33 способствуют инфильтрации легких тучными клетками и увеличивают аллергическое воспаление, малочувствительное к ГКС и бронходилататорам. Эти молекулы, экспрессированные на тучных клетках человека, оказывают аутокринный эффект [56].

Патогенетическое значение воспаления жировой ткани для развития бронхиальной астмы имеют медиаторы воспаления, продуцируемые жировой тканью, которые, с одной стороны, могут модулировать иммунные реакции в легких; с другой стороны, хроническое устойчивое, хотя и невысокое по интенсивности, воспаление в жировой ткани влияет на готовность дыхательных путей к развитию обструкции. Ожирение приводит к снижению эластичности легких, падению легочных объемов и уменьшению калибра дистальных дыхательных путей, а также гиперреактивности бронхов, изменению легочного кровотока, вентиляционно-перфузионному несоответствию, формированию хронической обструкции дыхательных путей из-за нарушения тонуса и сокращения гладких мышц. Это становится важным механизмом усугубляющего воздействия ожирения на течение астмы и тяжесть ее проявлений [57–59].

Идентификация фенотипов БА с помощью кластерного анализа, проведенная в нескольких исследованиях за последнее время, позволяет выделить фенотип тяжелой БА, которая характеризуется поздним началом, большей распространенностью среди женщин, страдающих ожирением и имеющих неэозинофильное воспаление дыхательных путей [60–63].

Механизм неэозинофильного воспаления до конца не ясен, но считают, что нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей при БА ассоцииро-

ван с повышением уровней ИЛ-8, нейтрофильной эластазы и высокомолекулярной формы матриксной металлопротеиназы-9. Последнее свидетельствует о снижении активности тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ [64].

В то же время развитие ожирения связано с огромным количеством различных изменений в структуре жировой ткани, включающих не только адипогенез, ангиогенез, но и протеолиз внеклеточного матрикса [65].

Активация этих энзимов может модифицировать структуру дыхательных путей и обуславливать прогрессивное снижение функции легких. В любом случае нейтрофильное воспаление при БА связано со значительным ослаблением ответа на терапию противоастматическими препаратами, что характерно для фенотипа астмы с ожирением.

Эти данные определенно свидетельствуют о наличии постоянных трудностей, возникающих при лечении таких больных. Очевидно, что в данном случае речь идет о существенно меньшей степени контроля астмы препаратами базисной терапии, в том числе и из группы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). Это может быть связано как с недостаточностью применяемой дозы, так и с возможным развитием толерантности к данной группе препаратов на молекулярно-клеточном уровне. Кроме того, сама терапия высокими дозами ГКС (прежде всего системная) может приводить к девиации воспаления в сторону преобладания нейтрофильного типа, т. е. ГКС способны тормозить апоптоз нейтрофилов, что было показано в исследовании *in vitro* [66, 67]. В настоящее время не определен маркер нейтрофильного воспаления при БА, который мог бы служить критерием эффективности терапии.

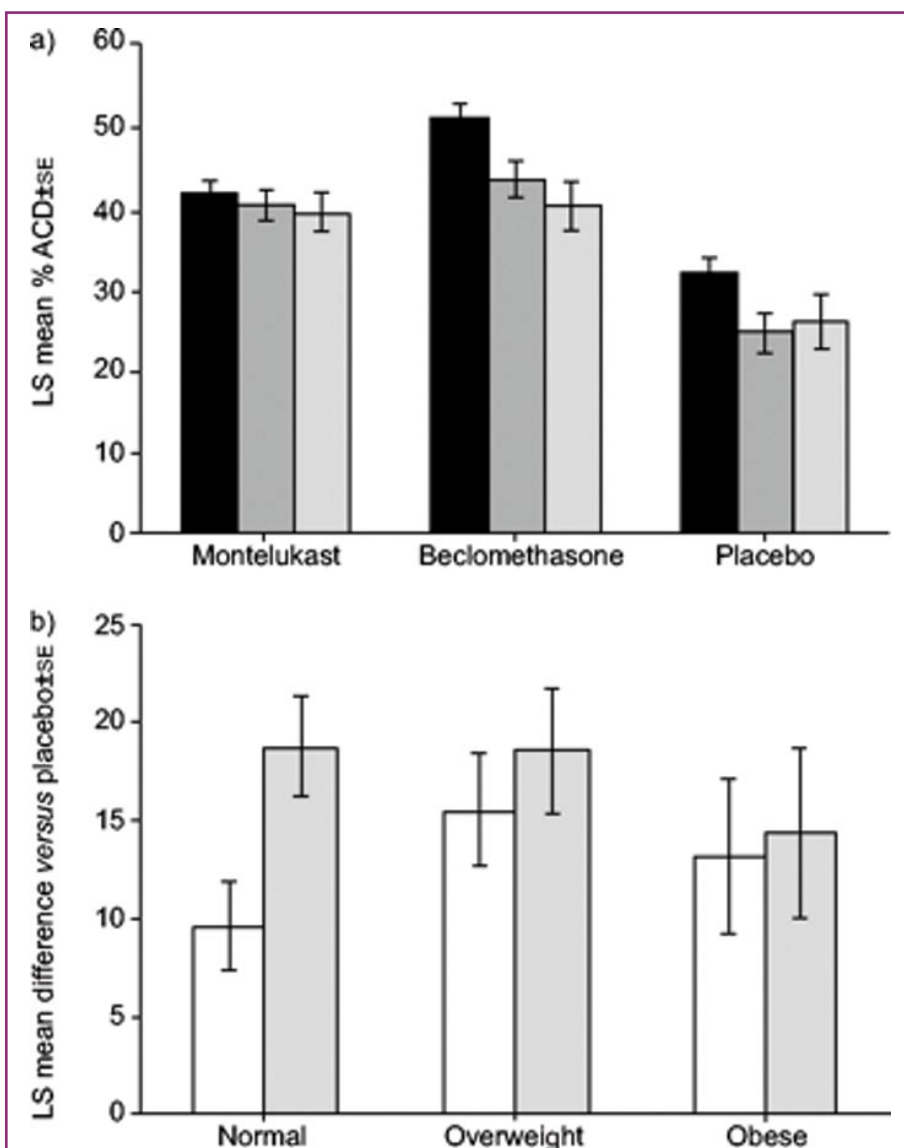
Более высокая частота обострений течения астмы у больных с ожирением также неизбежно приводит к увеличению применения бронхолитических препаратов из групп бета-агонистов, холинолитиков или их комбинации в качестве средств неотложной помощи. Регулярное использование данных препаратов с частотой более двух раз в сутки также свидетельствует о недостаточном контроле астмы и, кроме того, сопряжено с развитием ряда неблагоприятных побочных эффектов. Для пациентов старших возрастных групп, к которым преимущественно и отно-

сятся больные астмой с ожирением, побочные эффекты бронхолитиков на сердечно-сосудистую систему могут оказаться достаточно серьезным препятствием к их повседневному применению или даже стать источником дополнительных сопутствующих заболеваний. Кроме того, сам факт зависимости пациента от препаратов неотложной помощи существенно снижает качество его жизни даже вне зависимости от возможных побочных эффектов такой терапии [68].

Авторы [68] провели post-hoc (лат. — «после этого», ретроспективный) анализ, обобщив данные по четырем двойным слепым плацебо-контролируемым исследованиям, в котором прошли рандомизацию 3073 взрослых пациента со среднетяжелой астмой, получавшие монтелукаст ($n = 1439$), беклометазон ($n = 894$) или плацебо ($n = 740$). Первичной конечной точкой было определение числа дней контролируемой астмы; другими конечными точками были показатели ОФВ₁, потребность в бета-агонистах и частота ночных пробуждений. Анализы проводились с использованием классификации ИМТ как нормальное значение ($< 25,0$ –52% пациентов), избыточный вес (25–29,9–32%) и ожирение ($\geq 30,0$ –16%) категории, а также ИМТ как непрерывной переменной. Лечебные группы были сбалансированы для ИМТ, демографических характеристик и параметров контроля астмы. Реакция на плацебо для всех конечных точек была в целом ниже с увеличением ИМТ. Аналогичным образом она снизилась в ответ на ингаляционные ГКС, но оставалась стабильной в ответ на антагонисты лейкотриенов (рис.).

Данные приведенного исследования показывают, что ИМТ может влиять на естественное течение астмы и ее контроль (как это отражено в ответе на плацебо) и терапию ингаляционными ГКС- и АЛТ-препаратами (ответ на терапию ингаляционными ГКС снижается с повышением ИМТ, тогда как ответ на монтелукаст не меняется с повышением ИМТ).

Для объяснения стабильности ответа на АЛТ-препараты можно принять во внимание дополнительный факт о том, что ожирение у больных БА ассоциировано с повышенным уровнем лейкотриен ЛТЕ₄/креатинин в моче, по сравнению с больными БА без ожирения и здоровыми лицами. При этом уровень лептина имел положительную, а адипонектина — отрицательную связь с ЛТЕ₄/креатинин в моче [69].



а) изменение числа дней контролируемой астмы (ACD) на противовоспалительную терапию монтелукастом и беклометазоном у больных с нормальным весом (черные столбики), избыточным (темно-серые столбики) и ожирением (светлые столбики);

б) плацебо-скорректированный расчет дней контролируемой астмы (действующее значение минус плацебо) у больных с нормальным, избыточным весом и ожирением на монтелукаст (светлый столбик) и беклометазон (серый столбик)

Рис. Число дней контролируемой астмы [68]

Резистентность пациентов с ожирением к базисной терапии при астме подтверждена на разных группах больных с избыточным ИМТ. У тучных пациентов с астмой отмечается более низкий уровень ответа на ингаляционные ГКС как основу длительной терапии для контроля заболевания. Существенно, что такая же закономерность наблюдалась и для комбинированных препаратов, содержащих в своем составе помимо ИГКС также и бета-агонисты [70]. Критерием недостаточной эффективности терапии могут выступать, помимо более высокой применяемой дозы, частота экстренного использования

бета-агонистов для купирования симптомов, наличие приступов в ночное время, частота и тяжесть обострений, а также маркеры воспаления.

У пациентов с избыточным весом и персистирующей астмой на фоне 4-недельной терапии ИГКС отмечалось уменьшение оксида азота в выдыхаемом воздухе при незначительном замедлении разрешения симптомов астмы и при этом прирост ОФВ₁ и снижение гиперреактивности в пробе с метахолином такие же, как и у пациентов с нормальным весом [71].

Резистентность к базисной терапии астмы у больных с ожирением тре-

буют разработки новых направлений в оптимизации лечения таких пациентов [72].

Во-первых, это повышение дозы используемых препаратов ИГКС с учетом дозозависимого эффекта их действия. Альтернативой этому может быть более широкое применение АЛТ-препаратов, усовершенствование самих молекул ИГКС, размеров ингаляционных частиц и способов доставки непосредственно в мелкие дыхательные пути — ту зону, где наиболее значимо проявляются последствия воспаления.

Определенные надежды связываются также с возможным участием тучных пациентов с астмой в специализированных программах по снижению веса.

Влияние программ коррекции веса на течение бронхиальной астмы у больных с ожирением

Среди опубликованных в последние годы работ представлены данные с разным уровнем доказательности о том, что снижение веса у больных с избыточным ИМТ оказывает благоприятное действие на общий статус здоровья и улучшает контроль астмы; функцию легких (особенно колебания пиковой скорости выдоха (ПСВ)); уменьшает тяжесть симптомов астмы и улучшает состояние здоровья (уровень доказательности В) [73, 74].

Позитивные результаты наблюдались при использовании хирургических методов лечения ожирения. Бариатрическая хирургия сопровождалась сокращением использования противоастматических препаратов [75].

Значительная часть исследований, посвященных последствиям потери веса при астме после хирургических или диетических мероприятий, носит преимущественно наблюдательный характер. В то время как хорошо спланированных доказательных исследований для подтверждения положения о том, что потеря веса может рассматриваться как особый терапевтический подход, направленный на улучшение течения астмы при ведении пациентов с фенотипом астмы, ассоциированной с ожирением, в настоящее время не хватает.

Поэтому особую ценность представляет позиционная статья (руководство) Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergology and Clinical Immunology, EAACI) «Вмешательства по снижению веса при бронхиальной астме», основанная

на доказательной клинической практике [76].

Авторами подготовлен систематический обзор трех больших биомедицинских баз данных. Исследования были тщательно изучены и критически оценены в соответствии с системой доказательств по шкале GRADE.

В последние 10 лет международная группа экспертов активно развивает и внедряет новую систему оценки доказательности и силы клинической информации GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; <http://www.gradeworkinggroup.org>). Система GRADE была разработана для написания систематических обзоров и вынесения рекомендаций, касающихся альтернативных подходов к лечению (в том числе отсутствия лечения и современных стандартов лечения). Данная система оценки применима для решения широкого спектра клинических вопросов, включая диагностику, скрининг, профилактику и терапевтическое лечение, а также вопросов общественного здравоохранения. В настоящее время эта система принята ведущими международными и национальными медицинскими организациями как наиболее оптимальный принцип градации клинической информации для использования ее оценок в клинических рекомендациях [77, 78]. Уровни достоверности доказательств по системе GRADE включают 4 категории: высокий, средний, низкий и очень низкий уровни. По умолчанию, доказательства, основанные на результатах рандомизированных клинических исследований (РКИ), относятся к высокому уровню достоверности, а доказательства, основанные на результатах обсервационных исследований, к низкому уровню достоверности доказательств.

Основные критерии, которые авторы принимали во внимание при отборе клинической информации:

- четкое и однозначное определение клинических исходов;
- использование стандартного метода лечения в контрольной группе;
- однозначный и точный алгоритм критериев и методов отбора клинических групп;
- однозначное определение когорт исследования;
- эпидемиологические цифровые характеристики полученных в исследовании клинических эффектов.

Авторы использовали клиническую информацию с высоким уровнем

качества в результатах метаанализа клинических исследований, который был выполнен по специальному алгоритму. Такой подход и обобщающие исследования позволили получить наиболее корректные результаты.

В систематический обзор было включено тридцать исследований, соответствующих критериям отбора, при этом в трех исследованиях в качестве вмешательств для снижения веса использована диета, в одном исследовании — дополнительно к диете использовались лекарственные препараты для лечения ожирения, и в четырех — представлены результаты бариатрической хирургии. Остальные 22 исследования носили наблюдательный характер. В систематическом обзоре исследований, включающих лиц любого возраста и пола с диагнозом астмы независимо от степени тяжести, предшествующего или текущего лечения, сравнивали или оценивали эффект от изменения веса (естественного или индуцированного соответствующим вмешательством) в качестве первичной конечной точки рассматривали количество обострений БА, требующих госпитализации или применения оральных стероидов. В качестве вторичных оценочных критериев (с возможными вариантами I–IV) рассматривали исходы, отражающие изменение контроля персистирующей астмы, например, (I) изменения в симптомах, качестве жизни и использовании быстродействующих скоромощных β_2 -агонистов короткого действия; (II) тесты функции легких; (III) реактивность дыхательных путей, (IV) воспаление дыхательных путей, развитие неблагоприятных событий; выбывание, прекращение участия в исследовании и распространенность астмы.

Показано, что ожирение повышает риск развития астмы (отношение шансов) у взрослых в 1,82 раза (с 95% ДИ 1,47–2,25), и у детей в 1,98 (95% ДИ 0,71–5,52).

Среди включенных в систематический обзор исследований только одно соответствовало критерию высокого уровня достоверности доказательств, но с ограниченным числом участников [73]. В этом клиническом рандомизированном контролируемом исследовании в течение года наблюдения после реализации программ снижения веса отмечалось значительное улучшение среднего балла по шкале симптомов, использованию препаратов неотложной помощи и числу обострений

астмы в группе вмешательства. В других исследованиях (где использовались как терапевтические, так и хирургические подходы к снижению веса) были получены улучшения изучаемых исходов, но уровень достоверности доказательств расценивался как низкий из-за ограничений в дизайне и отсутствии надлежащего контроля.

Преимущества потери веса для улучшения функции внешнего дыхания были зарегистрированы в ряде исследований. Однако эти преимущества были не столь впечатляющими, хотя и статистически достоверными: улучшение ОФВ₁ на 7,6% (1,5–13,8%, $p = 0,02$) и ФЖЕЛ — 7,6% (3,5–1,8%, $p = 0,001$) [74]. Данные из других исследований показали скромные улучшения в клинических исходах, выводы оказались противоречивыми, имелись ограничения по дизайну, размеру выборки, сравнению с контрольной группой, что не позволило доказать различия между астмой у худых и лиц с ожирением.

О влиянии потери веса при астме на маркеры воспаления сообщалось в трех включенных в обзор наблюдательных исследованиях. В самом крупном из них не было обнаружено изменений в уровнях выдыхаемого оксида азота.

Несмотря на противоречивость данных наблюдательных исследований, определенные ограничения и слабое методическое качество публикаций, свидетельствующих о благотворном влиянии похудения на астму, нельзя не принять во внимание данные из РКИ оценки воздействия 14-недельного диетического вмешательства для потери веса, которое показало улучшение контроля астмы и функции легких, уменьшение симптомов и улучшение состояния здоровья даже спустя год после вмешательства [74]. Это дает основание рассматривать рекомендацию управления весом и борьбы с ожирением как неотъемлемую часть лечения ассоциированной с ожирением астмы.

Таким образом, ассоциация между ожирением и астмой не является обычным статистическим совпадением, систематическим сочетанием двух распространенных заболеваний. Взаимосвязь между астмой и ожирением строго соответствует критериям коморбидности, включающим наличие причинно-следственных связей; общих факторов риска, обусловленных взаимодействием генетики и окружающей среды; дозозависимых взаимоотношений, биологической вероятности, соответствующей по времени последовательности насту-

пления событий. Необходимо развивать и поддерживать РКИ высокого качества для создания рекомендаций по снижению факторов риска (баланс между питанием и расходом энергии, управление весом, физическая активность, отказ от курения) при астме в сочетании с мониторингом программ лечения. ■

Литература

1. Lavie P. Who was the first to use the term Pickwickian in connection with sleepy patients? History of sleep apnoea syndrome // *Sleep Med Rev.* 2008; 12 (1): 5–17.
2. Osler W. Principles and Practice of Medicine. 6th ed. London: Sidney Appleton; 1905.
3. Burwell C.S., Robin E.D., Whaley R.D., Bickelmann A.G. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a Pickwickian syndrome (англ.) // *Am. J. Med.* 1956. T. 21. № 5. С. 811–818.
4. WHO. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO consultation on obesity. Geneva; 1997.
5. ВОЗ. Информационный бюллетень № 311, март 2013 г. Ожирение и избыточный вес. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>.
6. Stevens G.A., Finucane M.M., Paciorek C.J. et al. Nutrition Impact Model Study Group (Child Growth). Trends in mild, moderate, and severe stunting and underweight, and progress towards MDG 1 in 141 developing countries: a systematic analysis of population representative data // *Lancet.* 2012, Sep 1; 380 (9844): 824–834.
7. Finucane M.M., Stevens G.A., Cowan M.J. et al. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9x1 million participants // *Lancet.* 2011, Feb 12; 377 (9765): 557–567.
8. FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS Rome, 2013. Доклад ООН, 2013.
9. Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения (РМЭЗ, 1994–2010).
10. Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте // *Ожирение и метаболизм.* 2004. № 1. С. 17–23.
11. Дедов И.И. и соавт. Ожирение у подростков в России // *Ожирение и метаболизм.* 2006, № 4.
12. Global Burden of Asthma, 2004.
13. Bousquet J. et al. The public health implications of asthma // *Bulletin of the World Health Organization.* 2005; 83: Jul. 548–554.
14. Чучалин А.Г. Пульмонология. М.: Белая книга. 2003.
15. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (4-е издание, испр. и доп.). 2012. 182 с.

16. Bröske I., Flexeder C., Heinrich J. Body mass index and the incidence of asthma in children // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014, Feb 4.
17. Beuther D.A., Sutherland E.R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies // *Am J Respir Crit Care Med.* 2007, Apr 1; 175 (7): 661–666.
18. Weiss S.T. Obesity: insight into the origins of asthma // *Nat Immunol.* 2005; 6 (6): 537–539. Review.
19. Taylor B., Mannino D., Brown C., Crocker D., Twum-Baah N., Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey // *Thorax.* 2008; 63 (1): 14–20.
20. Gibeon D., Batuwita K., Osmond M. et al. Obesity—Associated Severe Asthma Represents a Distinct Clinical Phenotype: Analysis of the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry Patient Cohort According to BMI // *Chest.* 2013, v. 143, № 2.
21. E.R. Sutherland, Goleva E., King T.S. et al. Cluster Analysis of Obesity and Asthma Phenotypes // *PLoS ONE* (www.plosone.org). 2012, vol. 7, Is. 5, e36631.
22. Saint-Pierre P., Bourdin A., Chanez P., Daures J.P., Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? // *Allergy.* 2006, 61, 79–84.
23. Boulet L.P. Asthma and obesity // *Clin Exp Allergy.* 2013; 43 (1): 8–21; Juel C.T., Ulrik C.S. Obesity and asthma: impact on severity, asthma control, and response to therapy // *Respir Care.* 2013; 58 (5): 867–873.
24. Marcon A., Corsico A., Cazzoletti L., Bugiani M., Accordini S., Almar E. et al. Body mass index, weight gain, and other determinants of lung function decline in adult asthma // *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123: 1069–1074.
25. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma. // *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 235–242.
26. Dixon A.E., Shade D.M., Cohen R.I. et al. Effect of obesity on clinical presentation and response to treatment in asthma // *J Asthma.* 2006; 43 (7): 553–558.
27. Бойков В.А., Кобякова О.С., Деев И.А. и соавт. Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением // *Бюллетень сибирской медицины.* 2013, т. 12, № 1, с. 86–92.
28. Lessard A., Alméras N., Turcotte H., Tremblay A., Després J.P., Boulet L.P. Adiposity and pulmonary function: relationship with body fat distribution and systemic inflammation // *Clin Invest. Med.* 2011, Apr. 1. № 34 (2). P. 64–70.
29. Tantisira K.G., Weiss S.T. COMPLEX INTERACTIONS IN COMPLEX TRAITS: OBESITY AND ASTHMA // *Thorax.* 2001; 56 (Suppl II): ii64–ii74.
30. Brashier B., Salvi S. Obesity and Asthma: Physiological Perspective Hindawi Publishing // *Corporation Journal of Allergy.* 2013, 1–11.

31. Авдеев С. Н. и соавт. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей // Атмосфера. 2013, № 2.
32. Sutherland R. Linking obesity and asthma. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2014; AOP: 10.1111/nyas.12357.
33. Hallstrand T. S. et al. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twin // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005, vol. 116, 6, p. 1235–1241.
34. Report on the Human Genome Initiative for the Office of Health and Environmental Research.
35. Hall I. P. Genetics and pulmonary medicine 8: asthma // *Thorax*. 1999; 54 (1): 65–69. Review.
36. Фрейдлин М. Б., Огородова Л. М., Цой А. Н., Бердникова Н. Г. Генетика бронхиальной астмы. В кн.: Генетика бронхолегочных заболеваний: Монография / Под ред. Пузырева В. П., Огородовой Л. М. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А. Г.). М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. 160 с.
37. Курбачева О. М. Павлова К. С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии // РАЖ. 2013, № 1, с. 15–24.
38. Zhang Y., Lefort J., Kearsey V., Lapa e Silva J. R., Cookson W. O., Vargaftig B. B. A genome-wide screen for asthma-associated quantitative trait loci in a mouse model of allergic asthma // *Hum Mol Genet*. 1999; 8 (4): 601–605.
39. Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y. C., Weisnagel S. J., Argyropoulos G., Walts B. et al. The human obesity gene map: the 2005 update // *Obesity* (Silver Spring). 2006; 14: 529–644.
40. Lu Y., Loos R. J. Obesity genomics: assessing the transferability of susceptibility loci across diverse populations // *Genome Med*. 2013, Jun 28; 5 (6): 55.
41. Melén E., Granell R., Kogevinas M. et al. Genome-wide association study of body mass index in 23000 individuals with and without asthma // *Clin Exp Allergy*. 2013; 43 (4): 463–474.
42. Wen W., Cho Y. S., Zheng W. et al. Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in east Asians // *Nat Genet*. 2012, Feb 19; 44 (3): 307–313.
43. Turchin M. C., Chiang C. W., Palmer C. D., Sankararaman S., Reich D. Genetic Investigation of Anthropometric Traits (GIANT) Consortium, Hirschhorn J. N. Evidence of widespread selection on standing variation in Europe at height-associated SNPs // *Nat Genet*. 2012; 44 (9): 1015–1019.
44. Holgate S. T., Yang Y., Haitchi H. M., Powell R. M., Holloway J. W., Yoshisue H., Pang Y. Y., Cakebread J., Davies D. E. The genetics of asthma: ADAM33 as an example of a susceptibility gene // *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3 (5): 440–443. Review.
45. Sleiman P. M., Flory J., Imielinski M. et al. Variants of DENND1 B associated with asthma in children // *N Engl J Med*. 2010, Jan 7; 362 (1): 36–44.
46. Sood A., Shore S. A. Adiponectin, Leptin, and Resistin in Asthma // *Basic Mechanisms through Population Studies Journal of Allergy*. 2013, Article ID 785835, 15 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/785835>.
47. Procaccini C. L., Jirillo E., Matarese G. Leptin as an immunomodulator // *Mol Aspects Med*. 2012; 33 (1): 35–45.
48. Mancuso P. et al. Leptin augments alveolar macrophage leukotriene synthesis by increasing phospholipase activity and enhancing group IVC iPLA2 (cPLA2 gamma) protein expression // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2004. Vol. 287. P. 497–502.
49. Matarese G., Moschos S., Mantzoros C. S. Leptin in immunology [Text] // *J. Immunol*. 2005. Vol. 174. P. 3137–3142.
50. La Cava A., Matarese G. The weight of leptin in immunity // *Nature Reviews Immunology*, 2004, 4 (5), 371–437.
51. Song Y. et al. Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Type 2 Diabetes in the Women's Health Study // *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 90 (3): 365–437.
52. Chavey C., Fajas L. CXCL5 drives obesity to diabetes, and further AGING. 2009, № 7, vol. 1.
53. Periyalil H. A., Gibson P. G., Wood L. G. Immunometabolism in Obese Asthmatics: Are We There Yet? // *Nutrients*. 2013, 5, 3506–3530.
54. Шварц В. Жировая ткань как орган иммунной системы // Цитокины и воспаление. 2009. Т. 8, № 4. С. 3–10.
55. Шварц В. Воспаление жировой ткани (часть 7). Немедикаментозное лечение // Проблемы эндокринологии. 2012, 2, с. 62–70.
56. Sismanopoulos N. et al. Do mast cells link obesity and asthma? // *Allergy*. 2013; 68 (1): 8–15.
57. Цибульская В. Н., Цибулькин Н. А. Бронхиальная астма и ожирение: совпадение или закономерность? // Практическая медицина. 2011, ноябрь.
58. Beutner D. A., Weiss S. T., Sutherland E. R. Obesity and asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 117–119.
59. Fredberg J. J. Airway obstruction in asthma: does the response to a deep inspiration matter? // *Respir Res*. 2001; 2: 273–275.
60. Wenzel S. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes // *Lancet*. 2006; 368: 804–813.
61. Haldar P., Pavord I., Shaw D. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes // *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 218–224.
62. Moore W. C., Meyers D. A., Wenzel S. E. et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program // *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: 315–323.
63. Sutherland E. R. et al. Cluster Analysis of Obesity and Asthma Phenotypes // *PLoS ONE* www.plosone.org. 2012, vol. 7, Issue 5, e36631.
64. Simpson J. L., Scott R. J., Boyle M. J. et al. Differential Proteolytic Enzyme Activity in Eosinophilic and Neutrophilic Asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 559–565.
65. Lijnen H. R., Maquoi E., Hansen L. B., Van Hoef B., Frederix L., Collen D. Matrix metalloproteinase inhibition impairs adipose tissue development in mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2002, 22, 374–379.
66. Cox G. Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils. Separation of survival and activation outcomes // *J Immunol*. 1995; 154: 4719–4725.
67. Nguyen L. T., Lin S., Oates T., Chung K. F. Increase in airway neutrophilia after oral but not inhaled corticosteroid therapy in mild asthma // *Respir Med*. 2005; 99: 200–207.
68. Peters-Golden M. et al, Influence of body mass index on the response to asthma controller agents // *Eur Respir J*. 2006; 27 (3): 495–503.
69. Giouleka P., Papatheodorou G., Lyberopoulos P. // *Eur J Clin Invest*. 2010; 41 (1): 30–38.
70. Camargo C. A. et al. Body mass index and response to asthma therapy: fluticasone propionate/salmeterol versus montelukast // *J Asthma*. 2010; 47 (1): 76–82.
71. Anderson W. J., Lipworth B. J. Does body mass index influence responsiveness to inhaled corticosteroids in persistent asthma? // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 108 (4): 237–242.
72. Kattan M. et al. Asthma Control, Adiposity and Adipokines among Inner-City Adolescents // *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125 (3): 584–592.
73. Hakala K., Stenius-Aarniala B., Sovijarvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma // *Chest*. 2000; 118: 1315–1321.
74. Stenius-Aarniala B., Poussa T., Kvarnstrom J., Gronlund E. L., Ylikahri M., Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study // *BMJ*. 2000; 320: 827–832.
75. Reddy R. C. et al. The effects of bariatric surgery on asthma severity // *Obes Surg*. 2011; 21 (2): 200–206.
76. Moreira A., Bonini M., Garcia-Larsen V., Bonini S., Del Gaudio S. R., Agache I., Fonseca J., Papadopoulos N. G., Carlsen K.-H., Delgado L., Haastela T. Weight loss interventions in asthma: EAACI Evidence-Based Clinical Practice Guideline (Part I) // *Allergy*. 2013; 68: 425–443.
77. The GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations // *BMJ*. 2004; 328: 1490–1494.
78. Guyatt G. H. et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables — binary outcomes // *J Clin Epidemiol*. 2012. May 18.



165
лет

со дня рождения
В.П. Образцова

- **22–23 мая , Калининград**
XV Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.kaliningrad.rnmot.ru

- **29–30 мая , Саранск**
XVI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.saransk.rnmot.ru

- **12–13 июня , Махачкала**
I Съезд терапевтов Республики Дагестан
XVII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.dagestan.rnmot.ru

- **11–12 сентября, Ставрополь**
II Съезд терапевтов Северо-Кавказского федерального округа
www.stavropol.rnmot.ru

- **18–19 сентября, Новосибирск**
IV Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока
www.novosibirsk.rnmot.ru

- **2–3 октября, Екатеринбург**
II Съезд терапевтов Уральского федерального округа
www.ural.rnmot.ru

- **12–14 ноября, Москва**
IX Национальный конгресс терапевтов
www.congress.rnmot.ru

Подробности на сайте www.congress.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.congress.rnmot.ru

Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.congress.rnmot.ru

Сексуальные дисфункции при тревожно-депрессивных расстройствах

Е. В. Петрова*¹, кандидат медицинских наук, доцент

Т. Н. Вакина*, доктор медицинских наук, профессор

Л. А. Бурмистрова**, кандидат биологических наук

* ГБОУ ДПО ПИУВ МЗ РФ, Пенза

** ГНУ НИИП Россельхозакадемии, Рыбное

Резюме. Изучены клинические особенности сексуальных дисфункций у больных с тревожно-депрессивными расстройствами и произведена оценка эффективности их терапевтической коррекции, в том числе с применением препаратов природного происхождения.

Ключевые слова: сексуальные дисфункции, тревожно-депрессивные расстройства, тестостерон, дегидроэпиандростерона сульфат, терапия сексуальных расстройств, повышение либидо, качество эрекции.

Abstract. Clinical features of sexual dysfunction of patients with anxiety and depressive disorders have been studied and effectiveness of their therapeutic correction has been evaluated including correction with preparations of natural origin.

Keywords: sexual dysfunction, anxiety and depressive disorders, testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, treatment of sexual disorders, increase libido, erection quality.

Сексуальные дисфункции представляют собой широко распространенную медицинскую проблему. Наиболее частыми дисфункциями половой сферы являются снижение сексуального влечения, а также расстройство эрекции, частота которого увеличивается с возрастом, составляя 5–8% у молодых мужчин и достигая 75–80% к 80 годам [1, 2].

Сексуальные нарушения часто сопровождаются такими психоэмоциональными явлениями, как повышенная тревожность и неуверенность в себе, отчаяние и угнетенность, снижением качества жизни: более чем в 4 раза повышается физическая неудовлетворенность пациентов и более чем в 2 раза — психоэмоциональная [3]. Результаты Уэльского исследования среди мужчин в возрасте 45–59 лет показали, что летальность за 10 лет наблюдения была статистически выше у мужчин с низкой сексуальной активностью (менее 1 раза в месяц), по сравнению с мужчинами, имевшими интимные отношения 2 раза в неделю и чаще [4].

По мнению Б.Д. Карвасарского (1988), у пациентов, страдающих пограничными психическими заболеваниями, в 40–50% обнаруживаются те или иные сексуальные проблемы. В качестве основного болезненного проявления сексуальные расстройства встречаются в 12% случаев. Но даже когда половые нарушения не являются ведущими в клинической картине болезни, дисгармония сексуальных отношений, возникающая вследствие их, выступает как фактор, утяжеляющий течение невротической патологии [5, 6].

Отмечено, что тревожно-депрессивные расстройства и дефицит андрогенов, играющий одну из ключевых ролей в возникновении сексуальных дисфункций у мужчин, находятся в реципрокных соотношениях, и каждое из этих состояний утяжеляет течение другого. В исследованиях R. O'Carroll (1884), C. Manieri (1997), A. C. Минухина (2010) показано, что при гипотестостеронемии в первую очередь снижается либидо и это является особенно актуальным на фоне учащения возрастного андрогенодефицита у лиц с психоэмоциональными нарушениями. До сих пор остается открытым вопрос о связи эректильной дисфункции (ЭД), сниженного уровня тестостерона и тревожно-депрессивных состояний [7–10, 20]. По рекомендации Международного общества сексуальных расстройств и Американской ассоциации сексуальной медицины у пациентов с ЭД и/или снижен-

ным либидо необходимо определять уровень тестостерона (класс рекомендаций 2а, уровень доказательства А) [11, 21, 22].

Что касается терапии сексуальных дисфункций у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами, то помимо коррекции аффективных нарушений малыми дозами психотропных препаратов и использованием психотерапевтических методов, в последние годы активно используются ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) и андрогензаместительная терапия. Однако остается нерешенным ряд проблем — токсичность этих лекарственных средств, нежелательные побочные эффекты, нечувствительность к терапии у 15–40% пациентов [12–14].

Использование препаратов природного происхождения, с минимальным количеством побочных эффектов и при этом обладающих способностью повышать сексуальное влечение и улучшать качество эрекции, повышать настроение и стабилизировать вегетативную систему, является хорошей альтернативой лечения сексуальных дисфункций. К этому классу можно отнести биологическую добавку к пище Эромакс. В его состав входят трутневый расплод, пчелиная обножка, корень женьшеня, L-аргинин, цитрат цинка, листья и стебли эпимедиума, корень левзеи сафлоровидной, пиридоксина гидрохлорид (витамин B₆) [15].

Цель исследования — изучение клинических особенностей сексуальных дисфункций у больных с тревожно-депрессивными расстройствами и оценка эффективности терапевтической коррекции.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 75 мужчин с сексуальными дисфункциями (снижением либидо и нарушением эрекции) и тревожно-депрессивными расстройствами (F40-F43 согласно МКБ-10), обратившиеся в отделение пограничных психических состояний — клиническую базу кафедры психиатрии-наркологии, психотерапии и сексологии Пензенского института усовершенствования врачей в период 2009–2011 гг. [16, 17].

Критериями включения были также:

- возраст 20–65 лет (ограничение выборки по возрасту было связано с частым выявлением у мужчин старше 65 лет выраженной церебрально-органической и соматической патологии);
- отсутствие в патогенезе полового расстройства ведущей органической патологии;
- наличие постоянной партнерши.

Допускалось наличие дополнительных факторов риска, включая возрастную андрогенную дефицит, курение и абдоминальное ожирение.

¹ Контактная информация: petrovaelena2010@yandex.ru

Таблица 1 Демографическая и клиническая характеристика исследуемых больных	
Показатели	Пациенты (n = 75)
Возраст, лет (среднее значение)	46,9 ± 5,1
Семейный статус	
Холост	8,1%
Женат	69,3%
Разведен	17,3%
Гражданский брак	
Уровень образования:	5,3%
Высшее	80%
Среднеспециальное	20%
Среднее	—
Антропометрические характеристики:	
Трохантерный индекс	1,89 ± 0,04
Индекс массы тела	26,9 ± 2,9
Возраст на начало возникновения сексуальной дисфункции, лет (среднее значение)	41,6 ± 6,0
Продолжительность сексуальной дисфункции, лет (среднее значение)	3,9 ± 2,3
Проводилось ли лечение (да, нет, количество)	Да — 20, нет — 55
Психическая патология	
Тревожно-фобическое расстройство	10,7%
Смешанное тревожно-депрессивное расстройство	30,7%
Расстройство адаптации	58,6%
Соматические заболевания в анамнезе	
Сердечно-сосудистые заболевания	60%
Сахарный диабет	10,6%
Курение	30,7%
Заболевания желудочно-кишечного тракта	32%
Заболевания предстательной железы	40%
Примечание. n — число пациентов.	

Критериями исключения являлись пациенты с алкоголизмом; приобретенным первичным гипогонадизмом (травмы и облучение), врожденными заболеваниями, сопровождающимися гипогонадизмом (анорхизм, монорхизм, синдром Клайнфельтера), онкологическими заболеваниями, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность), хронической почечной недостаточностью, тяжелыми нарушениями функции печени, операциями на органах малого таза, в том числе анатомическими изменениями наружных половых органов; с использованием лекарственных средств, способных вызывать сексуальные нарушения.

Исследование проводилось как открытое, без плацебо-контроля.

В клинко-сексологическом обследовании выраженность и динамика сексопатологической симптоматики оценивались по клиническому опроснику «Сексуальная формула мужская» (СФМ), опроснику МИЭФ-5 (краткий вариант Международного индекса эректильной функции), шкале оценки состояния половой функции [18].

Психическое состояние больных определялось с помощью клинко-психопатологического метода. Для исследования личностных особенностей применялся опросник СМОЛ. Выраженность и динамика тревожно-депрессивной симптоматики на фоне терапии оценивались Госпитальной шкалой тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Лабораторно-инструментальное обследование включало общий анализ крови, общий анализ мочи, определение количественного содержания гормонов в сыворотке крови — общего тестостерона, пролактина и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) — методом твердофазного иммуноферментного анализа, а также проведение трансректального ультразвукового исследования предстательной железы. Использовались данные консультативного обследования у уролога.

Исследование строилось следующим образом: предварительное обследование — на 1-й неделе (проверка критериев включения и исключения, получение согласия на участие в исследовании, сбор анамнеза, оценка общего состояния органов и систем, лабораторные тесты, клинко-сексологическое и психологическое тестирование). Затем фаза лечения — 4 недели применялся Эромаск в дозе 2 таблетки 3 раза в день с регистрацией изменений в общем состоянии пациента, побочных эффектов. В комплексной терапии с целью редукции выраженной аффективной патологии использовали малые дозы антидепрессантов (Вальдоксан 25 мг/сутки, тразодон 50–150 мг/сутки) и индивидуальную и/или супружескую когнитивно-поведенческую психотерапию.

Оценка эффективности терапии проводилась на 28–30 день и основывалась на динамике показателей вопросника МИЭФ, опросника состояния сексуальной функции, результатах гормональных тестов, оценке клинической эффективности терапии врачом.

При оценке клинической эффективности пациентом конечный результат определялся как отличный (отсутствие жалоб, возобновление половой жизни в полном объеме), хороший (достигнуто значительное улучшение, но сохраняются некоторые жалобы), удовлетворительный (пациент отметил улучшение, но полного восстановления половой активности не произошло), без эффекта.

Статистическая обработка результатов. Результаты исследования обрабатывались при помощи статистической программы Statistica 7.0.

Результаты и их обсуждение

Все 75 пациентов завершили исследование. Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Средний возраст пациентов составил 46,9 ± 5,1 года, средняя продолжительность сексуальных расстройств — 3,9 ± 2,3 года. Преобладали мужчины с высшим образованием (80%). По семейному положению среди пациентов преимущественно были женатые мужчины (69,3%). У основной части исследуемых установлен слабый (50,6%) и ослабленный вариант средней половой конституции (30,7%), что соответствует

данным отечественных и зарубежных клинических исследований, свидетельствующих о несомненной роли изначально сниженного нейрогуморального фона в формировании как сексуальных дисфункций, так и тревожно-депрессивных состояний [6, 19].

При оценке наличия факторов риска курение было выявлено у 30,7%, повышенный индекс массы тела имели 50%, сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца в анамнезе) были отмечены у 60% больных.

Большинство пациентов в анамнезе имели значительные психические и физические нагрузки, стрессовые события как дома (развод с женой, хронические семейные конфликты), так и на работе (авралы, трения с руководством, потеря работы), при этом клинко-психопатологическое исследование позволило диагностировать расстройство адаптации у 58,6% больных, смешанное тревожно-депрессивное расстройство у 30,7%, тревожно-фобическое — у 10,7%. Анализ результатов тестирования по шкале СМОЛ показал высокие уровни по шкалам ипохондрии у 60%, психастении — у 50%, депрессии — у 50% больных. Средние показатели по шкалам психастении составили 62,8 балла, ипохондрии — 59,8 балла, депрессии — 52 балла. Таким образом, выявленные личностные особенности способствуют углублению психоэмоциональных нарушений и фиксации на неблагополучии в сексуальной сфере.

Сексуальные дисфункции у всех пациентов, включенных в исследование, проявлялись в виде снижения либидо с уменьшением сексуальных фантазий, поиском сексуальных стимулов, мыслей о сексуальной стороне жизни и затруднения в наступлении или поддержании эрекции, достаточной для удовлетворительного проведения полового акта, при отсутствии выраженных признаков органической патологии

Таблица 2

Основные жалобы пациентов, характерные для клинической картины андрогенодефицита

Симптомы	Частота встречаемости, %	
	До 45 лет (n = 8)	Старше 45 лет (n = 50)
Мочеполовые расстройства		
• снижение либидо	50	92
• эректильная дисфункция	87,5	76
• уменьшение яркости оргазма*	75	76
Вегетососудистые расстройства		
• внезапная гиперемия лица, шеи	12,5	34
• колебания уровня артериального давления	25	74
• кардиалгии	25	50
• головокружение	12,5	28
• чувство нехватки воздуха	12,5	34
• повышенная потливость	25	50
Психозомоциональные расстройства		
• повышенная раздражительность*	100	100
• снижение способности к концентрации внимания	37,5	74
• снижение когнитивных функций, памяти	12,5	50
• депрессия*	50	50
• бессонница*	50	50
• уменьшение «жизненной энергии»	25	72
Соматические расстройства		
• снижение мышечной массы и силы	12,5	38
• увеличение количества жировой ткани	25	70
• остеопороз	—	12,5
• снижение тонуса и толщины кожи («дряблость» кожи)	—	28

Примечание: * $p > 0,05$. Группы сопоставимы по клиническим симптомам; n — число пациентов.

Таблица 3

Динамика уровня тестостерона, пролактина и ДГЭАС в сыворотке крови на фоне проводимой терапии

Исследуемые параметры	До лечения, нмоль/л	На 28-й день лечения, нмоль/л	Нормальные показатели, нмоль/л	p
Тестостерон общий*	11,8 ± 4,4	17,1 ± 5,7	12,1–38,3	< 0,02
Пролактин*	548 ± 136	285 ± 60	24,5–467 мЕ/л	< 0,02
ДГЭАС	1,2 ± 0,3	1,4 ± 0,7	1,0–4,2 мкг/мл	> 0,054

Примечание: * значимость различий при $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни).

сексуальной сферы, и сопровождалась тревожно-депрессивными нарушениями.

У 58 исследуемых (77,3%) был выявлен сравнительно низкий уровень тестостерона (ниже 13,5 нмоль/л). Основные жалобы пациентов, отражавшие клинические симптомы андрогенного дефицита у мужчин, в соответствии с возрастными группами, представлены в табл. 2.

Примечательно, что в возрастной группе старше 45 лет снижение полового влечения отмечено у большинства пациентов (92%), при этом нарушение эрекции наблюдалось в 76% случаев. Среди больных моложе 45 лет, напротив, нарушение эрекции (87,5%) превалировало над снижением влечения (50%). У больных старше 45 лет значительно чаще отмечались вегетативные симптомы — внезапная гиперемия лица, шеи, повышенная потливость, чувство нехватки воздуха, колебание уровня артериального давления; психозомоциональные расстройства — «снижение жизненных сил», ухудшение когнитивных функций; повышение массы тела.

При анализе эректильной дисфункции в соответствии со шкалой МИЭФ-5 было установлено, что у 8 пациентов (10,7%, 22 балла) показатель находился в пределах нормальных значений, легкая эректильная дисфункция выявлена у 38 больных (50,7%, в среднем 18 баллов), умеренная ЭД — у 29 (38,6%, в среднем 14 баллов).

На фоне терапии с использованием Эромакса 60% пациентов уже к 5–7 дню лечения отметили субъективное улучшение настроения, повышение самооценки и уверенности в своих сексуальных возможностях, снижение напряженности и уменьшение конфликтов в супружеских отношениях, а также учащение ночных эрекций.

Изучение эффективности Эромакса на сексуальную функцию пациентов с учетом клинко-динамического изменения уровня тестостерона, пролактина и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) в сыворотке крови показало следующее (табл. 3).

Результаты анализа показывают, что на фоне приема Эромакса отмечалось достоверное повышение содержания тестостерона и тенденция к повышению ДГЭАС при снижении уровня пролактина (последнее можно также расценить как повышение антистрессовых тенденций у изучаемой выборки). Кроме того, исследование надпочечникового андрогена ДГЭАС привлекает к себе внимание из-за особого нейропсихического действия — улучшения когнитивных функций — памяти, внимания, ассоциативного мышления, а также возможности превращаться в периферических тканях в тестостерон [18].

К концу терапии обнаружено, что средний прирост уровня тестостерона составил 44,9%. Указанные изменения гормонального статуса способствовали уменьшению жалоб пациентов на вегетососудистые расстройства, в психозомоциональной сфере — стабилизировалось настроение, прибавилась «жизненная энергия», улучшилась концентрация внимания, память, нормализовался сон. Количество жировой ткани уменьшилось, что проявилось уменьшением окружности талии в среднем на 3,9 см за 1 месяц.

На момент контрольной оценки — через 4 недели лечения — у пациентов отмечалось значимое изменение показателей шкалы оценки состояния половой функции (рис. 1): либидо — 4,0 балла против исходных 2,8 ($p < 0,02$), средний прирост показателя либидо составил 42,8%; эрекция — 3,8 балла против исходных 2,9 ($p < 0,032$); средний прирост показателя эрекции составил 31%.

При оценке сексуальной функции в соответствии с опросником сексуальной функции мужской (СФМ) до лечения было выявлено общее снижение показателей мужского копулятивного цикла. На фоне терапии суммарный балл СФМ увеличился с $17,7 \pm 2,5$ до $23,8 \pm 2,9$ ($p < 0,02$) (рис. 2).

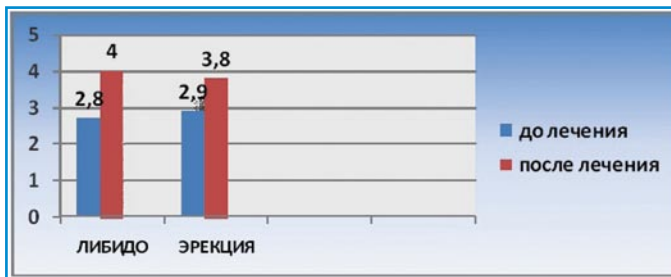


Рис. 1. Показатели шкалы оценки состояния половой функции

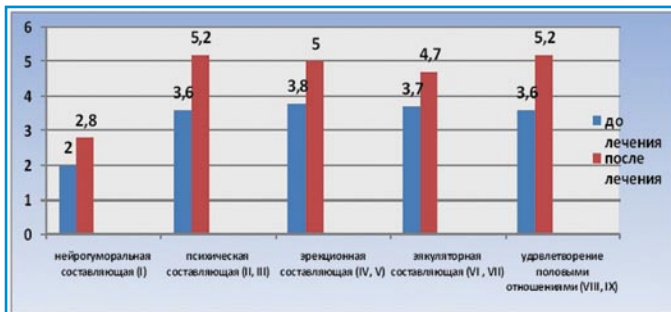


Рис. 2. Оценка структурных показателей сексуальной функции мужской

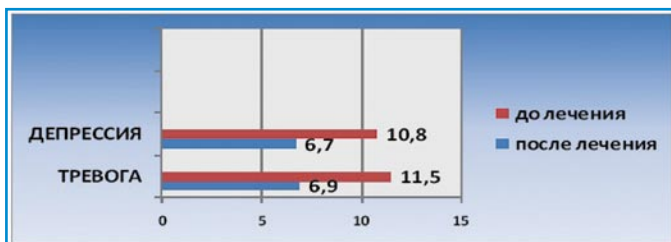


Рис. 3. Оценка показателей психоэмоциональных расстройств у пациентов с сексуальными дисфункциями

Среди структурных показателей СФМ более значимым было улучшение психической составляющей мужского копулятивного цикла, что обусловило в первую очередь повышение либидо и общее удовлетворение половыми отношениями.

Динамическое изменение показателей психоэмоциональных расстройств — тревоги и депрессии — представлено на рис. 3. Если до лечения средний уровень тревоги расценивался как клинический и составлял по шкале HADS — $11,5 \pm 0,6$ балла, то после лечения — уменьшился до уровня нормы и составил $6,9 \pm 0,3$ балла ($p < 0,02$). Средний уровень депрессии по шкале HADS в начале терапии приближался к клиническому — $10,8 \pm 0,5$ балла; к контрольному 28-му дню исследования показатели депрессии редуцировались до нормы — $6,7 \pm 0,3$ ($p < 0,02$).

При оценке клинической эффективности результаты лечения как «отличные» — отсутствие жалоб, возобновление половой жизни в полном объеме — оценили 18 (24%) пациента, «хорошие» — достигнуто значительное улучшение, но сохраняются некоторые жалобы — 46 (61,3%) пациентов и «удовлетворительные» — пациент отметил улучшение, но полного восстановления половой активности не произошло — у 11 (14,7%), однако у последних было отмечено улучшение параметров гормонального статуса с повышением общего уровня тестостерона, ДГЭАС и уменьшением пролактина.

Заключение

Сексуальные дисфункции часто встречаются у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами, сопровождаются снижением уровня

андрогенов (в нашем исследовании в 77,3% случаев) и требуют адекватной специфической терапии. Эромакс обладает способностью повышать сексуальное влечение и улучшать качество эрекции, стабилизировать соматовегетативную и психоэмоциональную сферу и, следовательно, является эффективным и безопасным средством лечения сексуальных расстройств у мужчин с тревожно-депрессивными нарушениями. ■

Литература

1. Мастерс У., Джонсон В., Колодни Р. Основы сексологии. М.: Мир, 1998.
2. McKinlay J.B. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction // Int J Impot Res. 2000. Vol. 12 (4). P. 6–11.
3. Laumann E.O. et al. Sexual dysfunction in the United States: Prevalence and predictors // JAMA. 1999. Vol. 281. P. 537–544.
4. Smith D.G., Frankel S., Yamell J. Sex and death: are they related? Findings from the Caterphilly Cohort Study // BMJ. 1997. Vol. 315. P. 1641–1644.
5. Карвасарский Б.Д. Неврозы. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1990.
6. Ягубов М.И. Клинические особенности и терапия сексуальных дисфункций у больных с невротическими расстройствами // Соц. и клин. психиатрия. 2006. № 16 (3). С. 46–53.
7. Carania C. et al. Testosterone and prolactin: behavioural and psychophysiological approaches in men. The pharmacology of sexual function and dysfunction: esteve foundation symposia, Amsterdam // Excerpta Medica. 1995. Vol. 6. P. 145–150.
8. Schweiger U., Deuschle M., Weber B., Komer A., Lammers C.H., Schmider J. et al. Testosterone gonadotropin and cortisol secretion in male patients with major depression // Psychosomatic Medicine. 1999. Vol. 61. P. 292–296.
9. Uden F., Ljunggren J.G., Beck-Friis J., Kjellman B.F., Wetterberg L. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in major depressive disorders // Acta Psychiatrica Scandinavica. 1988. Vol. 78. P. 138–146.
10. Zitzmann M., Nieg E. Testosterone levels in healthy men and the relation to behavioural and physical characteristics: facts and constructs // Eur J of Endocrinology. 2001. Vol. 144. P. 183–197.
11. Morales A., Lunenfeld B. International Society for Study of the Aging Male. Investigation, treatment and monitoring of late onset hypogonadism of males // Official recommendations of IS-SAM // Aging Male. 2002. Vol. 5 (2). P. 74–86.
12. Пушкарь Д.Ю., Сегал А.С., Юдовский С.О. Современные возможности андрогенозаместительной терапии при мужском гипогонадизме // Фармацевтический вестник. 2008. № 13. С. 33.
13. Пушкарь Д.Ю., Юдовский С.О. Комбинированное применение препаратов Энерион (сальбутамин) и Сиалис (тадалафил) в терапии больных с эректильной дисфункцией. Ссылка: <http://medi.ru/doc/a0210603.htm>.
14. Segraves K.B., Segraves R.T. Hypoactive sexual desire disorder: prevalence and comorbidity in 906 subjects // J Sex Marital Ther. 1991. Vol. 17. P. 55–58.
15. Петрова Е.В., Вакина Т.Н., Крутяков Е.Н. и др. Способ восстановления полового влечения (либидо) у мужчин путем применения биологически активной добавки для восстановления полового влечения (либидо) у мужчин. Патент на изобретение № 2496491 от 27.10.2013.
16. Петрова Е.В., Вакина Т.Н., Николаев В.М., Елистратов Д.Г., Трифонов В.Н. Сексуальные дисфункции у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами и возможности их терапевтической коррекции // Психическое здоровье населения как основа национальной безопасности России: Мат. Всероссийской научно-практич. конференции с международным участием. Казань, 2012. С. 302.
17. Петрова Е.В., Вакина Т.Н., Елистратов Д.Г., Трифонов В.Н. Клинические особенности и терапия сексуальных дисфункций у мужчин с психоэмоциональными расстройствами // Мир сексологии. 2013. № 4. Ссылка: <http://1sexology.ru/mir-seksologii/>.
18. Вакина Т.Н. Сексуально-эндокринная функция и уровень липидов у больных с сердечно-сосудистой патологией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2001.
19. Васильченко Г.С. (ред.). Частная сексопатология. Т. 1. М.: Медицина, 1983.
20. Минухин А.С. Роль андрогенов в обеспечении сексуальной функции у мужчин // Проблемы эндокринологии патологии. 2010. № 1. С. 99–106.
21. Manieri C. et al. Hormonal control of sexual behavior in males and endocrinologic causes of sexual dysfunction // Minerva Endocrinol. 1997. Vol. 22 (2). P. 37–43.
22. O'Carroll R. Testosterone therapy for low sexual interest and erectile dysfunction in men: A controlled study // Br J Psychiatry. 1984. Vol. 145. P. 146–151.

Безопасность и эффективность введения мелоксикама в триггерные зоны при нижнепоясничном болевом синдроме

В. А. Широков¹, доктор медицинских наук, профессор
А. В. Потатурко, кандидат медицинских наук
И. М. Гончаренко

НПО «Клиника неврологии» ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр», Екатеринбург

Резюме. В настоящем исследовании доказано, что введение мелоксикама в триггерные зоны при нижнепоясничном болевом синдроме является высокоэффективным и безопасным методом лечения и может быть рекомендовано для использования в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: болевой спондилогенный синдром, люмбоишиалгический синдром, введение в триггерные зоны, мелоксикам.

Abstract. Meloxicam introduction in trigger zones with basal lumbar pain syndrome is high effective and safe method of treatment and may be recommended for practical health protection as it has been shown in the research.

Keywords: spondylogenic pain syndrome, lumbar ischialgia syndrome, trigger zone introduction, meloxicam.

Болевой спондилогенный синдром является междисциплинарной проблемой и остается объектом внимания врачей различных специальностей. В России боли в нижней части спины составляют от 20% до 80% случаев временной нетрудоспособности в активной социальной группе и 20,4% в общей структуре инвалидности при дегенеративных заболеваниях костно-суставной системы [1–3].

В отечественной классификации люмбоишиалгический синдром был отнесен к рефлекторным вертеброгенным болевым синдромам, предполагая боль в поясничной области с иррадиацией в ногу без неврологических дефицитов. В качестве источников рефлекторной импульсации рассматриваются дегенеративно-дистрофические изменения мышечно-связочных структур позвоночно-двигательного сегмента, включая изменения в диске, межпозвонковых (фасеточных) суставах и др. [2].

В Международной классификации болезней X пересмотра определение «люмбоишиалгический синдром» фигурирует не только как рефлекторный болевой синдром, но и используется при указании на наличие болевого синдрома при корешковых (компрессионных, ишемических) проявлениях. Таким образом, данная дефиниция приобретает более широкое толкование.

Благодаря новым данным по нейрофизиологии болевого синдрома изменяются подходы в лечении болевых спондилогенных синдромов. В последние годы значительно возрос интерес неврологов к проблеме миофасциального болевого синдрома. Во многом это обусловлено появлением прекрасного труда Симонса и Тревелла, по определению которых «миофасциальная боль — это локальная неспецифическая мышечная боль, обусловленная возникновением в мышце фокусов повышенной раздражимости (триггерных точек)». Существенно, что для постановки диагноза миофасциального болевого синдрома необходимо воспроизвести ту боль, на которую жалуется больной, надавив на активную триггерную точку. Воспроизводимость

боли — одно из необходимых условий диагностики миофасциальных синдромов [4].

Имеются данные о предпочтительном введении различных препаратов в триггерные точки при лечении болевого синдрома перед обычным внутримышечным введением. Например, новокаина и лидокаина [4], дипрOSPана [5], мидокалма [6] и т. д.

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. Общеизвестным для болей в спине является обезболивание с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов [7–9].

Нами предпринята попытка изучить воздействие на триггерные точки инъекций селективного ингибитора циклооксигеназы-2 мелоксикама при лечении люмбоишиалгического синдрома. Этот препарат был выбран по ряду причин. Во-первых, на сегодняшний день на российском рынке мелоксикам является единственным селективным ингибитором циклооксигеназы-2 в инъекционной форме. Во-вторых, результаты многих клинических исследований свидетельствуют о достаточно низкой частоте развития побочных явлений мелоксикама и достаточной эффективности в лечении болей в нижней части спины [10–14]. В-третьих, одним из осложнений при локальном введении нестероидных противовоспалительных препаратов является местное раздражение и очаговый некроз тканей, подтвержденные повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК). Ни в исследованиях на добровольцах, ни в клинических исследованиях повышения креатинфосфокиназы, изофермента, специфического для скелетных мышц, после внутримышечного введения мелоксикама отмечено не было [15]. Данный препарат не вызывает местного раздражения и очагового некроза тканей, что представляет несомненное значение при введении препарата в триггерные зоны.

Материалы и методы исследования

С целью изучения эффективности различных лечебных комплексов проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование. Обследованные 62 пациента распределялись

¹ Контактная информация: vashirokov@gmail.com

Таблица 1

Продолжительность болевого синдрома в изучаемых группах

Группы	Длительность болевого «анамнеза», лет	Длительность обострения, мес
1-я группа	12,4 ± 1,6	1,4 ± 0,2
2-я группа	12,3 ± 2,4	1,4 ± 0,2
3-я группа	12,6 ± 2,0	1,6 ± 0,3

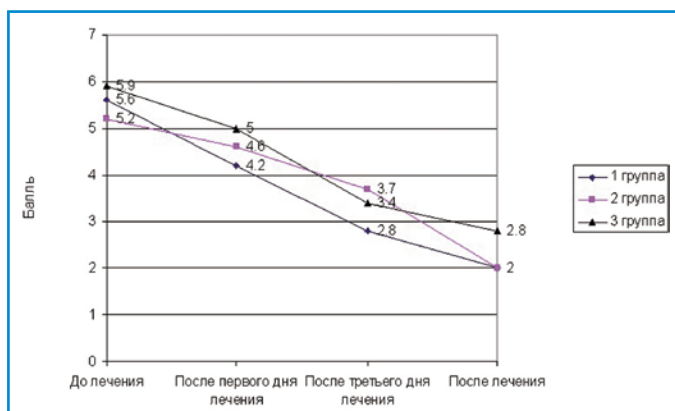


Рис. 1. Динамика болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале

по группам с помощью генератора случайных чисел, при этом в группах не отмечалось существенных различий по профессиональному составу, возрасту, сопутствующей патологии, которые могли влиять на исход заболевания.

Обязательным критерием включения являлось наличие нижнепоясничного болевого синдрома. Критериями исключения являлись непереносимость мелоксикама, наличие «аспириновой триады», язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки в стадии обострения, клинически значимые нарушения функции печени или почек, а также беременность и кормление грудью.

Продолжительность болевого анамнеза, а также обострения в исследуемых группах были сопоставимы ($p > 0,05$) (табл. 1).

В 1-ю группу был включен 21 пациент, которым вводился Мовалис (мелоксикам) в триггерные точки по 15 мг/1,5 мл (1 ампула) ежедневно в течение трех суток с последующим назначением таблетированной формы 15 мг ежедневно в течение 20 суток. Наиболее часто триггерные зоны локализовались у гребня подвздошной кости (место прикрепления средней ягодичной мышцы), в проекции крестцово-подвздошного сочленения, паравертебрально. Во 2-й группе (21 человек) пациентам проводилось внутримышечное введение Мовалиса по 15 мг/1,5 мл ежедневно в течение трех суток с последующим назначением таблетированной формы 15 мг ежедневно в течение 20 суток. В 3-ю группу было включено 20 пациентов, которым вводился Амелотекс (мелоксикам) в триггерные точки

по 15 мг/1,5 мл ежедневно в течение трех суток с последующим назначением таблетированной формы 15 мг ежедневно в течение 20 суток. Все больные также получали массаж пояснично-крестцовой области, лечебную физкультуру по стандартным методикам.

Оценка эффективности лечения проводилась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (Quadruple Visual Analogue Scale), шкале пятибалльной оценки вертеброневрологической симптоматики [16]. Динамика самочувствия больных оценивалась до лечения, после первого и третьего дня и после завершения курса лечения. До и после лечения использовался освещенный опросник нарушений жизнедеятельности при болях в нижней части спины (по J. Fairbank, 1980), опросник Мак-Гилла.

Обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Primer of Biostatistics 4.03 общепринятыми методами вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

По визуально-аналоговой шкале начальный уровень выраженности болевого синдрома был сопоставим в группах. Достоверное уменьшение интенсивности болевого синдрома отмечено с первого дня лечения во всех трех группах ($p < 0,05$). Более выраженный анальгетический эффект отмечался после третьего дня лечения также во всех трех группах (рис. 1).

Оценка состояния пациентов по шкале пятибалльной оценки неврологической симптоматики по объему движений и нейродистрофическому синдрому выявила положительную динамику во всех группах. Существенное улучшение показателей объема движений отмечалось в первой и третьей группах уже с первого дня лечения, во второй группе — с третьего дня лечения ($p < 0,05$) (рис. 2), хотя изначально в первой и третьей группах уровень ограничения движений и показатель нейродистрофического синдрома были несколько выше, чем во второй. К концу лечения улучшение объема движений достоверно ($p < 0,05$) отмечено во всех трех группах. После завершения курса лечения снижение показателей выраженности нейродистрофического (миофасциального) синдрома в первой и третьей группах имели достоверные отличия ($p < 0,05$), а во второй группе имела место тенденция к уменьшению степени нейродистрофических проявлений (рис. 3). Положительная динамика по показателю «корешковый синдром» отмечена во всех трех группах с третьего дня лечения ($p < 0,05$). Динамики по сколиозу не отмечено ни в одной из групп ($p > 0,05$).

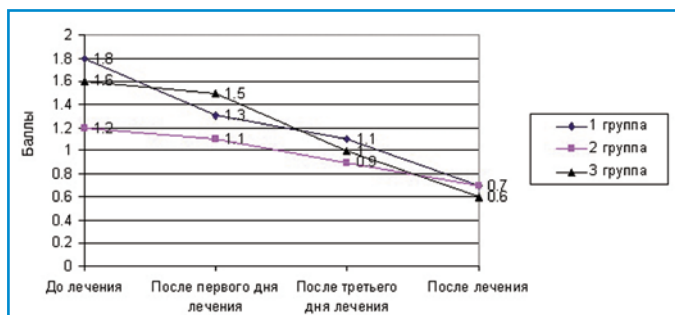


Рис. 2. Динамика объема движений

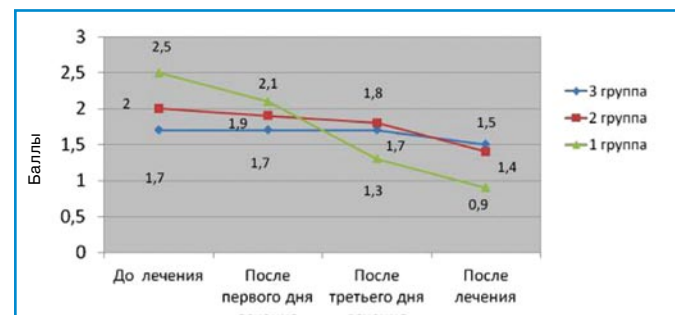


Рис. 3. Динамика нейродистрофического синдрома

Таблица 2

Оценка эффективности лечения по Мак-Гилловскому опроснику

Группы	Сумма рангов		Число слов-дескрипторов	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1-я группа	31,1 ± 2,2	17,8 ± 2,3*	13,8 ± 0,8	8,9 ± 1,0*
2-я группа	29,0 ± 2,8	8,6 ± 1,7*	13,4 ± 1,1	5,5 ± 1,0*
3-я группа	35,0 ± 2,1	11,8 ± 2,2*	14,6 ± 1,0	7,5 ± 0,9*

Примечание. * статистически значимые различия между показателями по дням лечения в группе ($p < 0,05$).

При оценке эффективности лечения по Мак-Гилловскому опроснику, детализирующему интенсивность и характер болевых ощущений, выявлено, что сумма рангов и число слов-дескрипторов в группах до лечения сопоставимы (табл. 2). Достоверное улучшение по сумме рангов отмечается во всех группах, но во второй группе ($8,6 \pm 1,7$) и третьей ($11,8 \pm 2,2$) оно более выражено, чем в первой ($17,8 \pm 2,3$). По количеству слов-дескрипторов достоверное улучшение наблюдается во всех трех группах.

При оценке эффективности лечения по Освестровскому опроснику, оценивающему качество жизни пациентов, получены достоверные различия во всех трех группах ($p < 0,05$). Улучшение отмечено во всех трех группах, но более выражено в первой группе — $42,0 \pm 2,6$ до и $28,1 \pm 2,7$ после лечения ($p < 0,01$) и третьей группе — $44,7 \pm 2,8$ до и $24,6 \pm 2,4$ после лечения ($p < 0,01$). Менее выражено улучшение во второй группе до и после лечения ($30,1 \pm 2,4$ и $19,6 \pm 2,0$ соответственно).

При введении мелоксикама во всех группах как в триггерные зоны, так и внутримышечно не было отмечено местных побочных явлений. При анализе динамики КФК выявлено, что в первой группе в пяти случаях имело место повышение КФК после блокад, но в пределах диапазона нормы. Во второй группе повышение фермента зарегистрировано в трех случаях, и лишь в одном концентрация превысила норму. В первой группе у двух больных отмечалось повышение артериального давления, диспепсические расстройства — у двух пациентов. В одном случае отмечено появление головной боли после первой блокады Мовалисом, тем не менее, лечение было продолжено, и впоследствии головные боли у больной не повторялись.

Во второй группе: повышение артериального давления у двух больных, диспепсические расстройства — у двух. В одном случае зарегистрировано обострение хронического эрозивного гастрита.

В третьей группе (введение Амелотекса) в двух случаях отмечалось повышение артериального давления, в одном случае диспепсические проявления. Повышенный уровень КФК, но в пределах, выявлен у одного пациента, и у двух — повышение трансаминаз также в пределах нормы.

Выводы

- Предложенные методы введения препаратов мелоксикама в триггерные зоны и внутримышечно при нижнепоясничном болевом синдроме показали достоверную эффективность уже с первого дня лечения, достигая уменьшения интенсивности болевого синдрома к третьему дню лечения. В первой и третьей группах достигнута одинаковая эффективность.
- При введении Мовалиса и Амелотекса как в триггерные зоны, так и внутримышечно не было отмечено местных побочных явлений. Количество больных с диспепсическими расстройствами и кратковременным повышением артериального давления были сопоставимы в группах.
- Введение Амелотекса в триггерные зоны при нижнепоясничном болевом синдроме является высокоэффективным и безопасным методом лечения и может быть рекомендовано для использования в практическом здравоохранении. ■

Литература

- Павленко С. С. Боли в нижней части спины (эпидемиология, клинко-диагностическая классификация, современные направления в диагностике, лечении и стандартизации медицинской помощи): руководство. Новосибирск: Сибмедицдат НГМУ, 2007. 172 с.
- Попелянский Я. Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология). Казань, 1997.
- The low back pain. Handbook. A Guide for the Practicing Clinician. Second Edition. Edited by Andrew J. Cole, M.D., F.A.C.S.M., Stanley A. Herring, M.D., F.A.C.S.M.
- Симонс Д. Г., Трэвелл Ж. Г., Симонс Л. С. Миофасциальные боли и дисфункции: Руководство по триггерным точкам. В 2 т. Пер. с англ. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2005. 1192 с.: ил.
- Широков В. А. Диагностический алгоритм при боли в области плечевого пояса // Вертеброневрология. 2002. № 1–2. С. 111–114.
- Андреев А. В., Громова О. А., Скоромец А. А. Применение миодоклальных блокад в лечении спондилогенных поясничных болевых синдромов. Результаты двойного слепого исследования // Русский медицинский журнал. 2002, т. 10, № 21, с 1–4.
- Borenstein D. G. George Washington University Medical Center, Washington, DC 20006, USA. Epidemiology, etiology, diagnostic evaluation, and treatment of low back pain // Curr Opin Rheumatol. 1999; 11 (2): 151–157.
- Koes B. W., van Tuijthof M. W., Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain // BMJ. 2006; 332; 1430–1434.
- WHO. Department of noncommunicable disease management. Low back pain initiative. Geneva, 1999.
- Алексеев В. В., Подчуфарова Е. В. Мелоксикам в лечении люмбаго и люмбагии. Патогенез. 2005, т. 3, № 1, с 59. Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием. Актуальные вопросы острой и хронической боли. Тезисы докладов. Часть 1. Самара 28–30 июня 2005 г.
- Бадокин В. В. Переносимость и безопасность мелоксикама // Русский медицинский журнал. 2007, т. 15, № 26 (307), 2037–2041.
- Одинак М. М., Емелин А. Ю. Применение мовалиса в лечении дорсопатий // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2004; 104: 12: 29–32.
- Bosch H., Sigmund R., Hettich M. Efficacy and tolerability of intramuscular and oral meloxicam in patients with acute lumbago: comparison with intramuscular and oral piroxicam // Curr. Med. Res. Opinion. 1997; 14 (1): 29–38.
- Colberg K., Netting M., Sigmund R. et al. The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago // Curr. Med. Res. Opinion. 1996, 13 (7), 363–377.
- Цветкова Е. С. Мелоксикам: применение внутримышечной формы в ревматологии // Терапевтический архив. 2003, 8, 96–97.
- Белова А. Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / Под ред. А. Н. Беловой, О. И. Щепетовой. М.: Антидор, 2002 г. 440 с.

Эффективность тилорона в лечении рецидивирующего лабиального герпеса

А. А. Хрянин*¹, доктор медицинских наук, профессор

О. В. Решетников**, доктор медицинских наук

* ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

** ФГБУ НИИТПМ СО РАМН, Новосибирск

Резюме. Изучены клиническая эффективность и безопасность противовирусного иммуностимулирующего препарата тилорон в терапии лабиального герпеса у взрослых. Установлена положительная клиническая динамика рецидивирующего лабиального герпеса на фоне комплексной терапии.

Ключевые слова: рецидивирующий лабиальный герпес, противовирусный препарат, иммуностимулирующий препарат, тилорон, комплексная терапия.

Abstract. Clinical effectiveness and safety of viricide immunostimulating preparation tilorone in treatment of labial herpes of adults has been studied. Positive clinical dynamics of recurrent labial herpes with complex therapy has been proved.

Keywords: recurrent labial herpes, viricide, immunostimulating drug, tilorone, complex therapy.

Вирусы семейства *Herpesviridae* относятся к ДНК-содержащим вирусам, пожизненно персистирующими в организме хозяина. Эти патогенные микроорганизмы широко распространены в популяции и вызывают разнообразные заболевания кожи, слизистых, глаз, центральной нервной системы и внутренних органов. В настоящее время известно 8 типов герпесвирусов, из которых особый интерес представляет вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1), поскольку является причиной возникновения орофациальных герпетических поражений.

Распространенность носительства ВПГ-1 среди населения РФ малоизучена. Однако в результате многолетних эпидемиологических исследований, проведенных в различных регионах Сибири (Новосибирск, Республика Горный Алтай и Республика Тыва), были установлены закономерности показателей инфицированности населения ВПГ-1. Всего в трех популяциях Сибири обследовано более 1000 человек (47,4% мужчин и 52,6% женщин).

Общая распространенность антител к ВПГ-1 у взрослых не различалась между обследованными популяциями и в целом составила 99,4%. Таким образом, инфицированными этим вирусом были практически все взрослые жители обследованных регионов.

Частота выявления антител к ВПГ-1 в популяции подростков 14–17 лет в Новосибирске была несколько ниже (78,8%), чем у взрослых ($p < 0,05$), однако значительно выше, чем, например, в США, где распространенность антител к ВПГ-1 составляет 53,1% у юношей-подростков и 49,4% у девушек-подростков [1].

Таким образом, крайне высокая инфицированность населения ВПГ-1 в РФ диктует необходимость особого подхода к лечению этой инфекции и ее клинических проявлений.

Появление системных противогерпетических препаратов из группы нуклеозидов (Ацикловир, Валацикловир) существенно расширили возможности терапии больных с герпесвирусной инфекцией. Однако назначение этих лекарственных средств не способствует полной эрадикации вируса из организма, а позволяет только снизить риск развития рецидивов и передачу герпесвирусной инфекции. К тому же традиционные методы лечения не устраняют стойких иммунных патогенетических нарушений, обуславливающих хроническое, рецидивирующее, иногда осложненное течение герпеса.

В последние десятилетия фундаментальные достижения иммунологии все в большей степени используются в различных медицинских специальностях, в том числе дерматологии, помогая решить многие сложные проблемы, возникающие в ходе курации пациентов с рецидивирующим лабиальным герпесом (РЛГ). Иммунологические нарушения при герпесвирусных заболеваниях весьма разнообразны и связаны с системными и местными изменениями механизмов клеточного и гуморального иммунитета.

Роль иммунных механизмов в патогенезе герпесвирусных инфекций принципиально важна. Вирусы герпеса обладают способностью пожизненно персистировать в организме в латентном состоянии. Их реактивация и степень клинической выраженности вызванных ими заболеваний определяется, в первую очередь, состоянием иммунной системы. В экспериментальных исследованиях показано, что различные субпопуляции Т-клеток играют ключевую роль в регуляции иммунного ответа и отвечают за развитие рецидивирующих инфекций, а также за аутоиммунитет [2]. При этом важным аспектом активности иммунной системы при ВПГ является способность к синтезу цитокинов, в частности интерферонов (ИНФ). По показателям цитокинового статуса можно судить о состоянии иммунной системы при ВПГ. Так, если цитокины типа Th1 способствуют уменьшению репликации вируса и ускорению клинического выздоровления, то цитокины Th2 обладают обратным действием. В литературе имеются единичные данные, свидетельствующие о клинической эффективности применения индукторов интерферонов при лечении больных с ВПГ [3]. Применение иммуномодуляторов рассматривается в настоящее время как вариант современной стратегии лечения. В связи с этим несомненна актуальность исследований, посвященных повышению эффективности лечения больных с ВПГ. По этой причине применение препаратов, обладающих иммунокорректирующим действием, в комплексной терапии пациентов с рецидивирующим герпесом нередко позволяет значительно повысить ее эффективность.

Целью настоящего исследования было определить клиническую эффективность и безопасность противовирусного иммуностимулирующего препарата Амиксин (тилорон) в терапии лабиального герпеса у взрослых.

Дизайн исследования: открытое, рандомизированное, сравнительное. Проспективная наблюдательная программа.

¹ Контактная информация: khryanin@mail.ru

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование				
Показатель	I группа (n = 30)	II группа (n = 30)	III группа (n = 30)	IV группа (n = 30)
Пол (мужчины/женщины)	9/21	10/20	9/21	7/23
Возраст, годы	30,1 ± 2,9 [*]	31,8 ± 3,2 [*]	32,6 ± 3,3 [*]	32,9 ± 3,4
Давность заболевания, годы	4,1 ± 0,2 [*]	5,6 ± 0,3 [*]	6,0 ± 0,4 [*]	5,9 ± 0,3
Средняя частота рецидивов в год	5,6 ± 0,8 [*]	4,9 ± 0,5 [*]	4,8 ± 0,4 [*]	6,1 ± 0,7
Длительность рецидива, дни	9,8 ± 1,2 [*]	10,5 ± 1,3 [*]	9,2 ± 1,1 [*]	11,2 ± 1,4
Примечания. n — количество пациентов в группе; [*] — недостоверные различия; вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям I группа/IV группа; II группа/IV группа; III группа/IV группа.				

Задачи исследования

- 1) Оценить клиническую эффективность и безопасность Амиксина в качестве средства монотерапии лабиального герпеса.
- 2) Сравнить эффективность монотерапии лабиального герпеса Амиксином с эффективностью монотерапии Ацикловиром (крем/мазь для местного применения).
- 3) Оценить клиническую эффективность и безопасность Амиксина в комбинации с Ацикловиром для лечения лабиального герпеса.
- 4) Оценить противорецидивную эффективность Амиксина в периоде наблюдения после окончания лечения.
- 5) Разработать рекомендации по рациональному применению Амиксина в терапии лабиального герпеса.

Материалы и методы исследования

Общая клиническая группа была представлена 120 пациентами (85 женщин, 35 мужчин), возраст которых варьировал от 19 до 46 лет, составив в среднем 32 ± 0,3 года. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Все пациенты были разделены на 4 группы:

- Группа I (А) — 30 больных с рецидивирующим лабиальным герпесом (РЛГ) в период обострения, получающих Амиксин.
- Группа II (АЦ) — 30 больных с рецидивирующим лабиальным герпесом (РЛГ) в период обострения, получающих Ацикловир (крем/мазь для местного применения).
- Группа III (ААЦ) — 30 больных с рецидивирующим лабиальным герпесом (РЛГ) в период обострения, получающих комбинацию Амиксин + Ацикловир (крем/мазь для местного применения).
- Группа IV (К) — контрольная, 30 больных с рецидивирующим лабиальным герпесом (РЛГ) в период обострения, не получающих противогерпетических средств.

Общее число больных — 120.

Пациенты I и III группы получали Амиксин — низкомолекулярный синтетический препарат, обладающий иммуномодулирующим и противовирусным действием. Он корректирует и нормализует, преимущественно за счет индукции выработки клетками эндогенного интерферона, нарушения иммунитета, развивающиеся при острой и хронической и рецидивирующей патологии, стимулирует синтез антител, макрофаги, фагоцитоз и естественные цитотоксические лимфоциты, повышая естественную неспецифическую резистентность организма. Препарат назначался в таблетках по 125 мг. Схема приема — по 125 мг (1 табл.) однократно на 1-й, 2-й; 4-й, 6-й, 8-й, 10-й, 12-й, 14-й, 16-й и 18-й день от начала лечения. Курсовая доза — 1,25 г (10 таблеток).

Пациенты 2-й и 3-й групп получали Ацикловир — местно в дозе и согласно схеме, указанной в инструкции по медицинскому применению.

Критерии включения:

- возраст больных старше 18 лет;
- больные в стадии обострения рецидивирующего лабиального герпеса (клинически и лабораторно верифицированного);

- частота рецидивов заболевания — не менее 2 раз в год;
- стаж заболевания — не менее 1 года;
- обращение в первые 48 часов от появления симптомов лабиального герпеса.

Критерии исключения:

- отказ пациента от участия в программе;
- повышенная чувствительность к компонентам препаратов Амиксин (таблетки для приема внутрь 125 мг) и Ацикловир (крем/мазь для местного применения);
- беременность, кормление грудью;
- тяжелые соматические заболевания, влияющие на течение инфекционного процесса и иммунного статуса пациента;
- прием иммуномодуляторов и системных противовирусных средств менее чем за 3 месяца к моменту включения в программу или во время участия в программе (включая период наблюдения после завершения курса лечения);
- наличие на момент включения в программу любого острого инфекционного заболевания.

Методы исследования:

1. Анализ амбулаторных карт и анамнестических данных.
2. Клиническая курация.
3. Катамнестическое наблюдение.
4. Лабораторные методы:
 - a) ПЦР-диагностика ВПГ;
 - b) общий анализ крови;
 - c) иммунограмма;
 - d) определение интерферонов статуса;
 - e) определение уровней антител к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов.

Для оценки иммунологического статуса всем пациентам проводилось обследование двукратно — до и после проведенного лечения. Обследование включало фенотипирование субпопуляций лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ и CD20⁺ методом проточной цитофлуориметрии при применении аналитической системы FACS Calibur «Becton Dickinson» (США) с использованием моноклональных антител («Сорбент», Москва), а также определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом жидкостной преципитации 4% ПЭГ-600.

Клиническая эффективность лечения пациентов оценивались по динамике патологического процесса: выраженность субъективных ощущений (зуд, жжение, болезненность), наличие или отсутствие свежих высыпаний, скорость их регресса. Учитывались жалобы, клиническая картина, наличие побочных эффектов, переносимость исследуемого лекарственного средства и мнение пациентов об используемом препарате.

Основные параметры эффективности лечения пациентов оценивались по динамике:

- длительности текущего рецидива;
- длительности и интенсивности местных симптомов рецидива по 3-балльной шкале (зуд, жжение, боль, гиперемия, отечность);

Таблица 2

Динамика клинических проявлений лабиальной формы рецидивирующего простого герпеса у пациентов контрольной группы и исследуемых групп

Показатели	I группа (n = 30)	II группа (n = 30)	III группа (n = 30)	IV группа (n = 30)
Длительность текущего рецидива	7,9 ± 0,6*	8,5 ± 0,7 ^ˆ	7,4 ± 0,6**	10,1 ± 0,9
Длительность местных симптомов рецидива: зуд	1,7 ± 0,09*	2,1 ± 0,1 ^ˆ	1,8 ± 0,08**	2,4 ± 0,2
Длительность местных симптомов рецидива: жжение	1,7 ± 0,1*	1,8 ± 0,1 ^ˆ	1,6 ± 0,09*	2,0 ± 0,1
Длительность местных симптомов рецидива: гиперемия	2,4 ± 0,2*	2,3 ± 0,2*	2,1 ± 0,1**	3,2 ± 0,3
Длительность местных симптомов рецидива: отечность	2,1 ± 0,1*	2,0 ± 0,1*	1,9 ± 0,1***	2,2 ± 0,1
Везикулярная стадия, дни	1,8 ± 0,05***	2,1 ± 0,1 ^ˆ	1,6 ± 0,05***	2,3 ± 0,1
Эрозивная стадия, дни	2,1 ± 0,1*	2,1 ± 0,1 ^ˆ	1,8 ± 0,07***	2,4 ± 0,1
Стадия эпителизации, дни	2,4 ± 0,1***	2,6 ± 0,3 ^ˆ	2,0 ± 0,1***	3,4 ± 0,3
Оценка пациентом проведенной терапии по 10-балльной шкале, средний балл	9,8	7,4	9,9	0

Примечания. n — количество пациентов в группе; ^ˆ — недостоверные различия; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям I группа/IV группа; II группа/IV группа; III группа/IV группа.

- длительности основных стадий заболевания (везикулярная, эрозивная и стадия эпителизации);
- длительности периода интоксикации (головная боль, слабость);
- оценки пациентом проведенной терапии по 10-балльной шкале;
- в течение периода наблюдения после окончания терапии:
 - продолжительности ремиссии;
 - продолжительности рецидива;
 - лабораторных параметров — динамика иммунологических показателей, интерферонов, антител к вирусу простого герпеса.

Критерии оценки эффективности проведенной терапии:

1. Значительное улучшение — сокращение длительности рецидива и/или увеличение длительности ремиссии в 2 и более раза.
2. Улучшение — сокращение длительности рецидива и/или увеличение длительности ремиссии менее чем в 2 раза.
3. Отсутствие эффекта — отсутствие местных и общих проявлений изменения течения заболевания.

Проведенное лечение будет считаться эффективным при значительном улучшении и улучшении.

Мониторинг безопасности заключался в оценке частоты, характера, выраженности, длительности возникающих побочных эффектов и их связи с приемом препарата.

Основные этапы исследования

Количество обязательных визитов пациента к врачу — 3.

Визит № 1. Включение пациента в программу наблюдения, назначение терапии. Лабораторная и клиническая верификация диагноза. Лабораторные методы исследования.

Визит № 2. Окончание курса терапии. Лабораторные методы исследования.

Визит № 3. Окончание периода наблюдения. Получение дневника пациента, завершение программы наблюдения. Лабораторные методы исследования.

Продолжительность исследования (на 1 пациента) составила 108 дней (при курсе лечения 18 дней и периоде наблюдения 90 дней).

Период лечения для групп А, ААЦ составил 18 дней.

Период лечения для группы АЦ — согласно схеме, указанной в инструкции по медицинскому применению препарата Ацикловира.

Период наблюдения для всех групп после окончания терапии составил 90 дней.

Результаты исследования

Динамика клинических проявлений, показателей идентификации возбудителя, иммунологических показателей и параметров интерфе-

ронового статуса у пациентов контрольной и исследуемых групп приведена в табл. 2–4.

Проведенный анализ клинической эффективности включения в лечебные мероприятия Амиксина показал, что уже через 7 дней его совместного применения с Ацикловиrom у всех пациентов III группы отмечалось выраженное улучшение в динамике патологического процесса. Субъективно у пациентов исчезли ощущения зуда и жжения в области высыпаний. Через 18 дней клиническое выздоровление зарегистрировано у всех больных этой группы, через 90 дней рецидивов заболевания не наблюдалось.

Во II группе положительная динамика через 10 дней терапии зарегистрирована у 27 пациентов; у 3 больных сохранялось незначительное ощущение зуда и жжения. Клиническое выздоровление от РЛГ развилось у 28 пациентов через 20 дней. Через 90 дней рецидивов заболевания в группе не выявлено.

В I группе только у 24 пациентов ремиссия наблюдалась через 10 дней, у 6 человек сохранялись проявления РЛГ и субъективные ощущения. Через 20 дней у 6 пациентов сохранялись зуд и жжение, у 4 — гиперпигментация в области высыпаний. Через 30 дней у двух пациентов этой группы проявления РЛГ возобновились, был диагностирован рецидив.

В контрольной группе средняя длительность текущего рецидива не отличалась от исходного уровня. В течение всего периода наблюдения (90 дней) рецидив был диагностирован у 18 пациентов.

Таким образом, наиболее значительный клинический эффект наблюдался при использовании Амиксина в комплексной терапии с Ацикловиrom.

В результате иммунологического обследования выявлено, что у пациентов с РЛГ установлено достоверное снижение CD³⁺, CD⁴⁺ Т-лимфоцитов по сравнению с нормальными значениями и повышение числа CD⁸⁺ Т-лимфоцитов, CD¹⁶⁺ NK-клеток, CD²⁰⁺ В-лимфоцитов и уровня ЦИК в крови (p < 0,05).

Такое состояние, возможно, является следствием постоянного влияния патогенных агентов из очага инфекции в организме, приводящего к усилению продукции цитокинов. Так, установлено, что Амиксин ингибирует транскрипцию генов с высокими уровнями активности (ИНФ-α и ИНФ-β, РНКазы L, регулятора апоптоза bcl-2 и γ-актина). Антивирусные и интерферон-индуцирующие свойства этого препарата в большей степени связаны с апоптотическим эффектом (активацией генов Fas, ИНФ-γ, ОАС (2', 5'-олигоаденилат-синтетаза) и нарушением транскрипции гена регулятора апоптоза bcl-2) [4].

После проведенного лечения Амиксином наблюдалась положительная иммунологическая динамика в I и III клинических группах, во 2-й

Таблица 3

Динамика показателей идентификации возбудителя лабиальной формы рецидивирующего простого герпеса у пациентов контрольной и исследуемых групп

Показатели	Время оценки	I группа (n = 30)	II группа (n = 30)	III группа (n = 30)	IV группа (n = 30)	Нормальные показатели
Идентификация ВПГ-1, качественная ПЦР, абс. кол.	«0» день	30	30	30	30	0
	«18» день	0	0	0	0	
Идентификация ВПГ-1, количественная ПЦР, ГЭ/мл	«0» день	554,7 ± 15,6	546,9 ± 13,5	529,6 ± 12,7	551,4 ± 15,2	0
	«18» день	0	0	0	0	
IgM к ВПГ-1, DU	«0» день	18,1 ± 2,9	17,7 ± 2,2	17,8 ± 2,2	18,2 ± 2,9	< 1,0
	«18» день	12,3 ± 1,2***	13,1 ± 1,4*	11,9 ± 1,2***	14,8 ± 2,3	
IgG к ВПГ-1, DU	«0» день	14,0 ± 1,8	14,1 ± 1,8	13,9 ± 1,6	14,8 ± 1,9	< 1,0
	«18» день	20,1 ± 2,8***	18,7 ± 2,4*	22,5 ± 3,0***	15,5 ± 2,2	

Примечания. n — количество пациентов в группе; абс. кол. — абсолютное количество пациентов; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; Ig — иммуноглобулины; DU — DRG Units; млн/мкл — миллион на микролитр; ГЭ/мл — геномные эквиваленты на миллилитр; тыс/мкл — тысяч на микролитр; г/л — грамм на литр; мм/час — миллиметров в час; вероятность различий по t-критерию Стьюдента по гематологическим показателям в I, II, III и IV группах пациентов в «0» и «18» дни наблюдения.

Таблица 4

Динамика иммунологических показателей и параметров интерферонов статуса у пациентов контрольной группы и исследуемых групп

Показатели	Время оценки	I группа (n = 30)	II группа (n = 30)	III группа (n = 30)	IV группа (n = 30)	Норма
CD3 ⁺ , %	«0» день	30,1 ± 2,5	30,2 ± 2,5	31,7 ± 2,9	31,5 ± 2,8	40–60
	«18» день	39,5 ± 3,8*	31,0 ± 2,7`	45,3 ± 4,6***	29,9 ± 2,5`	
CD4 ⁺ , %	«0» день	20,2 ± 1,4	20,5 ± 1,6	19,9 ± 1,5	20,2 ± 1,4	30–40
	«18» день	28,5 ± 2,1**	20,2 ± 1,8`	31,3 ± 2,5***	21,2 ± 1,2`	
CD8 ⁺ , %	«0» день	15,8 ± 1,0	14,5 ± 0,6	14,1 ± 1,0	13,7 ± 0,8	10–20
	«18» день	12,7 ± 1,1*	10,1 ± 0,8`	11,6 ± 1,7*	14,7 ± 0,8`	
NK, %	«0» день	18,9 ± 1,2	20,2 ± 1,7	21,3 ± 1,8	18,5 ± 1,2	30–40
	«18» день	30,3 ± 3,2**	28,1 ± 2,0*	34,5 ± 3,5***	18,9 ± 1,3`	
РБТЛ спонтанная, импульсов/мин	«0» день	178,5 ± 9,4	175,2 ± 8,9	170,3 ± 8,5	163,9 ± 8,0	200–400
	«18» день	274,3 ± 10,2***	188,3 ± 9,1`	297,2 ± 10,8***	171,1 ± 8,1`	
РБТЛ кон. А индуцированная, импульсов/мин	«0» день	3995,3 ± 175,3	4000,2 ± 197,7	4001,5 ± 198,4	3779,4 ± 152,4	4000–12000
	«18» день	5480,5 ± 215,7***	4021,3 ± 203,2`	5978,4 ± 225,6***	3871,2 ± 157,3`	
IgG, г/л	«0» день	6,7 ± 1,2	6,6 ± 1,1	6,8 ± 1,3	6,9 ± 1,3	5,0–14,0
	«18» день	10,2 ± 1,9**	7,3 ± 1,8`	12,0 ± 2,3***	6,5 ± 1,0`	
IgM, г/л	«0» день	2,7 ± 0,3	2,5 ± 0,2	2,3 ± 0,1	2,4 ± 0,3	0,5–2,0
	«18» день	1,5 ± 0,009***	2,2 ± 0,1`	1,8 ± 0,09***	2,1 ± 0,1`	
Сывороточный интерферон, ЕД/мл	«0» день	5 ± 1,3	5 ± 1,3	5 ± 1,3	5 ± 1,3	8
	«18» день	7 ± 1,5**	5 ± 1,3`	8 ± 1,6***	5 ± 1,3`	
Спонтанный интерферон, ЕД/мл	«0» день	< 3	< 3	< 3	< 3	2–4
	«18» день	3 ± 1,2**	2 ± 0,1`	3 ± 1,2**	< 2`	
Индуцированный интерферон-альфа, ЕД/мл	«0» день	179,2 ± 20,1	181,2 ± 20,2	166,5 ± 10,4	169,5 ± 10,5	640–1280
	«18» день	376,9 ± 30,1***	242,5 ± 20,7**	444,7 ± 30,5***	161,4 ± 10,4`	
Индуцированный интерферон-гамма, ЕД/мл	«0» день	30,3 ± 3,0	30,4 ± 3,0	30,3 ± 3,0	26,8 ± 2,5	128–256
	«18» день	69,6 ± 4,6***	37,5 ± 3,1*	74,1 ± 5,5***	25,3 ± 2,4`	

Примечания. n — количество пациентов в группе; ` — недостоверные различия; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; CD — кластеры дифференцировки; NK — естественные киллеры; РБТЛ — реакция бластотрансформации лимфоцитов; кон. А — конканавалин А; Ig — иммуноглобулин; ЕД/мл — единицы на миллилитр; вероятность различий по t-критерию Стьюдента по иммунологическим показателям в I, II, III и IV группах пациентов «0» и «18» дни наблюдения.

и 4-й группе не выявлено выраженных изменений в иммунном статусе. Так, отмечено достоверное повышение уровней CD3⁺ и CD4⁺ Т-лимфоцитов у лиц I группы на 31% и 42%, в III — на 42% и 56%, а снижение содержания CD8⁺ Т-лимфоцитов на 25% и 23% соответственно по сравнению с исходными величинами (p < 0,05).

Следовательно, применение изучаемого препарата приводило к восстановлению измененных параметров иммунной системы, что характеризовалось повышением уровня общих CD3⁺

Т-лимфоцитов, нормализацией содержания хелперов (CD4⁺) и супрессоров (CD8⁺).

Аналогичные данные получены при вирусологическом и иммунологическом обследовании 54 детей от 7 до 17 лет с хронической герпесвирусной инфекцией, в котором показана клиническая и иммунологическая эффективность комплексной противовирусной и иммуномодулирующей терапии наблюдаемых детей с использованием Ацикловира, препаратов рекомбинантного интерферона и отечественного индуктора интерферона Амиксин [5].

АМИКСИН®

БОЛЬШЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ГЕРПЕСА

АМИКСИН 125МГ 10 ТАБЛЕТОК – СПЕЦИАЛЬНАЯ ФОРМА ВЫПУСКА
ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД «ПРОСТУДЫ НА ГУБАХ»



Применение Амиксина в комплексной терапии герпетической инфекции совместно с противовирусным препаратом для местного применения:

- уменьшает количество высыпаний,
- уменьшает продолжительность симптомов
- снижает частоту возникновения рецидивов*

*Саврилина И.В. Исследование эффективности и безопасности применения тилорона в терапии рецидивирующего лабиального герпеса у взрослых. Лечащий врач, ноябрь 2013, № 10.

WWW.AMIXIN.RU



ЛСР-000175/08

ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», 634009, Россия, г. Томск, пр. Ленина, 211. Тел./факс. (3822) 40-28-56

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

МАЙ IX МЕЖДУНАРОДНАЯ ПИРОГОВСКАЯ НАУЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ СТУДЕНТОВ И МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

16 мая, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
(г. Москва, ул. Островитянова, д. 1)
www.pirogovka.rsmu.ru

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

XII Научно-практическая конференция
22–23 мая, Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36/9)
Тел.: (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru
www.infomedfarmdialog.ru

ИЮНЬ VIII ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «ДЕТСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2014»

12–13 июня, Москва, Центральном Доме ученых
(ул. Пречистенка, д. 16)
Ассоциация детских кардиологов России
Тел.: (495) 483-21-01
E-mail: metod@pedklin.ru; rpac@pedklin.ru
www.cardio-rus.ru

СЕНТЯБРЬ КОНГРЕСС «СОВРЕМЕННАЯ ПЕРИНАТОЛОГИЯ: ОРГАНИЗАЦИЯ, ТЕХНОЛОГИИ И КАЧЕСТВО»

22–23 сентября, гостиница «Рэдиссон Славянская»
(Москва, Площадь Европы, 2)
Медицинское маркетинговое агентство
E-mail: perinatal@mm-agency.ru
(Карпинская Елена Александровна)
Тел./факс: (495) 660-60-04
www.congress-raspm.ru

ОКТАБРЬ III СЪЕЗД ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ, ИММУНОЛОГОВ, ПЕДИАТРОВ РОССИИ, РАБОТАЮЩИХ С ДЕТЬМИ, СТРАДАЮЩИМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ ИЛИ ИМЕЮЩИМИ ДРУГИЕ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Октябрь–ноябрь, Москва
Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России
Тел.: (495) 518-31-09
E-mail: adair@adair.ru
www.adair.ru

НОВАЯ IX НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

12–14 ноября, Москва
РНМОТ
Тел.: (495) 518-26-70
E-mail: congress@nc-i.ru
www.congress.rnmot.ru

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

реклама

Известно, что в ответ на стимуляцию вирусом герпеса максимальный уровень ИНФ- α индуцируется NK-клетками и CD8⁺-лимфоцитами. Это приводит к снижению продукции ими ИНФ- γ , и, кроме того, при хроническом рецидивирующем герпесе установлено значительное снижение активности NK-клеток при повышении их общего количества [6].

Следует также отметить, что ни у одного больного в нашем исследовании не наблюдалось побочных эффектов, связанных с введением препарата Амиксин. Его переносимость нами оценена как очень хорошая в 86% случаях, хорошая — у 14% пациентов.

Таким образом, анализируя полученные результаты, можно предварительно заключить, что дополнительное включение Амиксина в курсовой дозе 1,25 г в комплексную терапию больных, страдающих РЛГ, повышает ее эффективность. Использование данного средства обеспечивает длительный контроль за герпесвирусной инфекцией и участвует в реализации адаптивного иммунного ответа.

Выводы

1. Положительная клиническая динамика рецидивирующего лабиального герпеса на фоне комплексной терапии с включением Амиксина наблюдалась уже через неделю наблюдения, при этом произошло уменьшение выраженности симптомов заболевания, продолжительности и частоты рецидива, увеличение продолжительности безрецидивного периода при монотерапии Амиксином, а также при комбинации Амиксина с местным противовирусным препаратом (Ацикловир).
2. Комбинация Амиксина и Ацикловира (крем/мазь для местного применения) превосходит по эффективности монотерапию Ацикловиром.
3. Коррекция Амиксином иммунологического состояния пациентов с рецидивирующим лабиальным герпесом благоприятно влияет на течение заболеваний, способствует развитию клинического выздоровления и уменьшает вероятность развития их рецидивов, улучшая качество жизни больных и способствуя удлинению ремиссии заболевания.
4. Препарат Амиксин является эффективным и безопасным противовирусным и иммуномодулирующим лекарственным средством с широким спектром иммунокорректирующего действия и может быть рекомендован для применения в комплексной терапии больных с рецидивирующими лабиальным герпесом.

Литература

1. Хрянин А.А., Решетников О.В., Кандрушина М.П. Многолетние тенденции в распространенности вируса простого герпеса в популяции Сибири // Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 5. С. 96–101.
2. Свиридова В.С., Кологривова Е.Н., Пронина Н.А., Елисеева Л.В., Читалкина А.А. Т-лимфоциты — ключевые иммунорегуляторные клетки // Бюл. сиб. мед. 2007. № 1. С. 83–88.
3. Хрянин А.А., Решетников О.В., Сафронов И.Д., Трунов А.Н. Эффективность ферровира в терапии больных с генитальным герпесом // Вестник НГУ (Серия: Биология, клиническая медицина). 2011. Вып. 3. С. 148–152.
4. Соколова Т.М., Урываев Л.В., Тазулахова Э.Б., Ершов Ф.И., Малышенкова И.К., Дидковский Н.А. Индивидуальные изменения экспрессии генов системы интерферона в клетках крови человека под влиянием амиксина и циклоферона // Вопросы вирусологии. 2005. Т. 50, № 2. С. 32–36.
5. Бабаченко И.В., Левина А.С., Ушакова Г.М., Копылова А.В., Власюк В.В., Осипова З.А., Птичникова Н.Н., Монахова Н.Е. Опыт применения амиксина в комплексной терапии хронических герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей // Детские инфекции. 2012. Т. 11. № 2. С. 34–37.
6. Nandakumar S., Woolard S.N., Yuan D., Rouse B.T., Kumaraguru U. Natural killer cells as novel helpers in anti-herpes simplex virus immune response // J. Virol. 2008. Vol. 82. P. 10820–10831.

Стандарт терапии диффузного поредения волос

И. Л. Соркина

Н. Н. Коратаева

С. В. Панюкова

И. М. Корсунская¹, доктор медицинских наук, профессор

ЦТП ФХФ РАН, Москва

Резюме. Описаны подходы к комплексной терапии диффузной алопеции у женщин с применением гомеопатического препарата и специальных косметических средств.

Ключевые слова: женщины, выпадение волос, диффузное поредение волос, гомеопатические препараты.

Abstract. Approaches to complex therapy of women's diffusive alopecia with homeopathic preparation and special cosmetic substances.

Keywords: women, loss of hair, diffusive thinning out of hair, homeopathic preparations.

Символом здоровья и благополучия с давних времен являлись волосы, их красота и здоровье, поэтому уходу за ними придавалось огромное значение. Густые блестящие волосы — это гордость не только женщины, но и мужчины. Однако в последние годы хорошими волосами может похвастаться не каждая из женщин, а для мужчин сохранить волосы вообще стало проблемой. Обилие агрессивных методов и средств ухода за волосами, которые не только не поддерживают их красоту, но и нередко губят остатки того, что хотелось бы сохранить. При этом потеря волос зачастую сопровождается развитием психоэмоциональных проблем, нарушением социальных связей, в значительной мере ухудшая качество жизни пациентов.

За последние годы возросла частота встречаемости диффузного поредения волос.

Данное заболевание встречается преимущественно у женщин, особенно в период беременности, кормления грудью, пре- и постменопаузы, во время климакса. Поредение волос, а также частичное и полное выпадение волос на голове происходит на почве эндокринных расстройств, трофических расстройствах кожи. Выпадение волос у молодых людей встречается после истощающих заболеваний, при неврастении, бессоннице.

Однако, несмотря на высокую распространенность, патогенез диффузной алопеции до сих пор полностью не раскрыт [1]. Известно, что в роли триггерных факторов могут выступать различные негативные внешние физические и химические воздействия, избыточная инсоляция, изменения гормонального статуса, токсические воздействия, инфекционные заболевания, стресс, недостаточное питание (диеты) [2].

В частности, нарушения режима питания в свою очередь приводят к дефициту ряда микро- и макроэлементов, таких как селен, магний, кальций, цинк, железо, фосфор и т. д. [3–7].

Таким образом, успешность терапии алопеции и дистрофии волос во многом зависит от устранения причины, вызвавшей изменения роста и структуры волос, а также правильного выбора системного и местного лечения.

Общим в практике лечения заболеваний, сопровождающихся изменением структуры и роста волос, является то, что не происходит органических изменений в волосяном фолликуле, а нарушается только ритм смены волос. Следовательно, полного облысения не наступает и при правильном лечении восстановить густоту волос всегда возможно.

В данной ситуации альтернативным способом лечения могут стать гомеопатические препараты. Исследования последних лет свидетельствуют об эффективности гомеопатических препаратов в лечении различных видов алопеции. Общим для них является регулирующее и стимулирующее действие благодаря включению аутогенных механизмов в терапевтические процессы. Дополняя традиционное лечение, гомеопатические лекарства расширяют возможности для оптимизации лечения. Таким препаратом выбора является комплексный гомеопатический препарат Селенцин®, который назначается по 1 таблетке 3 раза в день за 30 мин до еды или через 1 час после еды в течение 2–4 месяцев.

В состав таблетированного препарата Селенцин® входят ликоподиум С6, фосфор С6, таллиум ацетикум С6, силиция С6, алюминия С6, селениум С6, натриум хлоратум С30, калиум фосфорикум С6. Компоненты препарата проявляют выраженную комплаентность и целенаправленно действуют на причину заболевания.

Практический опыт применения лекарственного препарата Селенцин доказал его высокую эффективность в лечении диффузного поредения волос.

¹ Контактная информация: marykor@bk.ru

Таблица

Субъективная оценка пациентами количества выпавших волос

Группы пациентов	Количество выпавших волос		
	До начала лечения	Через 1 месяц	Через 2 месяца
1-я группа	180–200	100–120	60–80
2-я группа	200–220	140–160	80–100

Для достижения максимального эффекта рекомендуется принимать лекарственное средство Селенцин® таблетки (базовая терапия) и использовать полный комплекс косметических средств Селенцин®.

Специализированными средствами для лечения диффузного поредения волос является серия Селенцин®, состоящая из комплекса препаратов наружного действия (спрей, шампунь, бальзам и маска для волос). Косметическая программа Селенцин® от выпадения волос — сочетание инновационных запатентованных французских компонентов и традиционных средств для лечения алопеции.



Фото 1. До лечения



Фото 2. Через 2 месяца после начала лечения

Явное преимущество лекарственной косметической серии Селенцин® это терапия в два этапа: 1) подавление активности 5-альфа-редуктазы и активизация фактора роста сосудистого эндотелия, 2) стимуляция роста волос за счет улучшения микроциркуляции волосного фолликула.

Необходимо отметить, что в состав косметической серии Селенцин® входят уникальные компоненты — Anageline и Seveov.

Anageline (Silab, Франция) — активный ингредиент, получаемый из сладкого белого люпина. 0,25% раствор Anageline ингибирует активность 5-альфа-редуктазы, регулирующей преобразование тестостерона в дигидротестостерон, на 18% (*in vitro*) и стимулирует синтез фактора роста сосудистого эндотелия на 17% (*in vitro*). Исследования показали, что 0,5% раствор Anageline повышает метаболическую активность клеток на 21% (*in vitro*), в результате чего снижается выпадение волос, активизируется их рост и увеличивается густота. Согласно данным научных исследований, применение в терапии компонента Anageline уменьшает выпадение волос на 17% за 3 месяца.

Seveov® — активный ингредиент, получаемый из клубней растения маки перуанской. Мака выращивается на высокогорных плантациях в Перу. Он активно влияет на ангиогенез сосудов, питающих волосную луковицу, что способствует удлинению фазы анагена. Seveov стимулирует рост волос на 93% (*in vitro*).

В состав топической лечебной косметики Селенцин® также входит кофеин, который, являясь натуральным стимулятором роста волос и мощным антиоксидантом, оказывает нейтрализующее действие на тестостерон. Его высокая эффективность объясняется способностью проникать через эпидермодермальный барьер, достигая волосного сосочка.

В этой связи объективно возрастает исследовательский интерес к диагностике, лечению и профилактике заболеваний диффузного поредения волос.

Учитывая вышесказанное, нами было проведено исследование эффективности препаратов серии Селенцин® в терапии диффузного поредения волос.

Наш опыт:

Под нашим наблюдением находилась 31 женщина в возрасте от 18 до 57 лет, из них 25 человек имели диагноз «диффузное поредение волос», 6 — «очаговая алопеция». Пациенты были разделены на две группы, в первую группу вошли женщины с жалобами на выпадение волос (до 200 в сутки), во вторую — пациентки, предъявлявшие жалобы на выпадение более 200 волос в сутки, и пациентки с очаговой алопецией. Первая группа получала только местную терапию лечебной косметикой Селенцин®, вторая — комплексную терапию, включавшую таблетированный препарат Селенцин® и средства местной терапии лечебной косметики серии Селенцин®.

Через 4 недели от начала терапии у 7 пациентов первой группы и 11 пациентов второй группы было отмечено прекращение выпадения волос. А через 8 недель прекращение выпадения волос наблюдалось у всех пациентов в обеих группах.

В процессе исследования пациенты вели дневник с подсчетом количества выпавших волос (табл.). Как видно из таблицы, количество выпавших волос в первой группе приблизилось к норме уже через месяц проводимой терапии. Во второй группе с более тяжелым клиническим течением, где применялась комплексная терапия, аналогичный результат был достигнут через два месяца от начала лечения.

В качестве примера приводим историю болезни пациентки Н. 56 лет, которая обратилась с жалобами на выпадение волос в течение 1,5 лет. При визуальном осмотре на фоне диффузного поредения волос был обнаружен очаг алопеции в теменной области, однако фолликулярный аппарат был сохранен (фото 1). Пациентке была назначена следующая схема терапии: Селенцин® по 1 таблетке 3 раза в сутки на два месяца, местно — стимулирующий лосьон-спрей для роста волос ежедневно, маска — один раз в неделю. Для ухода использовались шампунь и бальзам-ополаскиватель. Через два месяца был отмечен рост волос в очаге поражения и увеличение густоты волос (фото 2). Рекомендовано продолжить использование топических средств — Селенцин таблетки и лекарственную косметику серии Селенцин®.

Клинические и инструментальные методы исследования показали положительную динамику терапии диффузной алопеции лекарственным препаратом Селенцин® и лечебной косметической линейки Селенцин®:

- уменьшение выпадения волос у 96% больных;
- увеличение плотности волос на 1 см² на 22%, улучшение соотношения анагеновых/телогеновых волос на 61%;
- улучшение структуры стержня волоса, нормализация водно-липидного слоя и pH кожи волосистой части головы;
- отмечена хорошая переносимость препаратов;
- специализированная косметическая программа Селенцин® является отличным средством для ухода за волосами и кожей волосистой части головы.

Таким образом, комплексная терапия препаратом Селенцин® таблетки и лечебной косметики серии Селенцин® позволяет достичь положительной динамики в лечении не только диффузного поредения волос, но и очаговой алопеции. ■

Литература

1. Галлямова Ю. А. Стратегия и тактика лечения диффузного поредения волос // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 25, с. 24–28.
2. Моргулис Ю. А. Гормональная заместительная терапия в лечении себорейного дерматита, розацеа и преждевременного выпадения волос у женщин в периоде менопаузы. Автореф. на соиск. канд. мед. наук. М., 2010. 24 с.
3. Мазитова Л. Влияние эндокринных, метаболических и химических факторов на выпадение волос и их структуру у женщин // Les Nouvelles Esthetiques. Русское издание. 2002. № 1. С. 40–42.
4. Rushton D. H. Nutritional factors and hair loss // Clin Exp Dermatol. 2002; 27 (5): 396–404.
5. Behne D., Kyriakopoulos A. Mammalian selenium-containing proteins // Annu Rev Nutr. 2001; 21: 453–473.
6. Xia Y., Ha P., Hill K., Whanger P. D. Distribution of selenium between fractions in erythrocytes, plasma, hair, and fingernails of Chinese women living in selenium-deficient, — adequate, and —excessive areas of China // J. Trace Elem. Exptl. Med. 2000. 13: 333–342.
7. Адаскевич В. П., Мяделец О. Д., Тихоновская И. В. Алопеция. М.: Медицинская книга; Н. Новгород: изд-во НГМА, 2000. 192 с.

Роскошное решение от выпадения волос

Селенцин®

Инновационный метод, сочетающий лечебный эффект лекарственного препарата и специализированной косметической программы



• за 2 месяца* останавливает выпадение волос

• на 27%* увеличивает количество волос

• на 93%* стимулирует рост

Клинические испытания Селенцин:

- *Лекарственное средство в ГУ ЦНИКВИ, Москва
- Косметические средства в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва



Продается в аптеках

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

Горячая линия:
8-800-333-999-1

www.selencin.ru
В vk.com/selencinclub

Реклама.
Регистрационный номер: ЛС - 000497.

Анализ клинического опыта применения отечественного дженерика золедроновой кислоты для лечения остеопороза

А. В. Древаль*, доктор медицинских наук, профессор

Л. А. Марченкова*,¹, кандидат медицинских наук

И. В. Бахарев*

Л. Н. Елисеева,** доктор медицинских наук, профессор

Л. Б. Резникова**

Н. Ю. Тихомирова,** кандидат медицинских наук

Е. В. Доскина*,** кандидат медицинских наук

А. С. Аметов*,** доктор медицинских наук, профессор

И. И. Кочергина***

Н. С. Мельникова**,** кандидат медицинских наук

Л. Д. Оразмурадова#

А. И. Димитриенко##, кандидат медицинских наук

Т. Г. Шемеровская###

О. А. Смутьская###, кандидат медицинских наук

Г. К. Мациевская###, кандидат медицинских наук

* **ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва**

** **ГБОУ ВПО КубГМУ МЗ РФ, Краснодар**

*** **ГБОУ ДПО РМАПО, Москва**

**** **ЖК №7 при ГБУЗ Родильный дом №32, Москва**

ЖК при поликлинике №19, Москва

Городской гериатрический медико-социальный центр, Санкт-Петербург

СПб ГБУЗ Клиническая ревматологическая больница №25, Санкт-Петербург

Резюме. Проведен анализ российского клинического опыта применения первого отечественного дженерика золедроновой кислоты для лечения остеопороза. Врачи и пациенты высоко оценивают эффективность, переносимость и удобство назначения исследуемого дженерика.

Ключевые слова: золедроновая кислота, дженерик, остеопороз, бисфосфонаты.

Abstract. Russian clinical practice of Russian zoledronic acid generic application for osteoporosis treatment has been analyzed. Data demonstrated the satisfactory effectiveness, tolerance and usability of the studied generic.

Keywords: zoledronic acid, generic, osteoporosis, bisphosphonates.

Поддержка производства дженериков и их использования в клинической практике — одна из стратегических целей ВОЗ для обеспечения широкого доступа населения к медицинской помощи [1]. Достоинством дженерических лекарственных средств является доступная для пациентов цена и большой опыт практического применения, при этом качество воспроизведенных препаратов и их клиническая эффективность по сравнению с оригиналом могут существенно отличаться [2].

Применение дженериков актуально у больных с остеопорозом (ОП) — системным заболеванием скелета, для которого харак-

терно снижение массы и качества костной ткани, что проявляется переломами при незначительной травме [3]. ОП в России, как и во всем мире, представляет одну из важнейших проблем здравоохранения и выявляется в среднем у 30,5–33,1% женщин и у 22,8–24,1% мужчин старше 50 лет, что составляет более 10 млн человек [4]. Несмотря на имеющиеся в мире тенденции повышения значения ОП как проблемы, в России это заболевание до сих пор не признано социально значимым, в связи с чем больные ОП в большинстве случаев не получают бесплатного лекарственного обеспечения. 76% таких пациентов приобретают препараты за счет собственных средств, и высокая стоимость терапии является основной причиной нерегулярного лечения и самым существенным фактором низкого качества медицинской помощи больным ОП [5].

¹ Контактная информация: Lr-march@rambler.ru

В связи с доступностью и оптимальным соотношением эффективность/стоимость, для лечения ОП широко назначаются дженерики бисфосфонатов, однако их качество может варьировать и требует внимательной оценки. В частности, имеются данные о различиях в переносимости оригинальных бисфосфонатов и их производных у больных ОП, что приводит к ухудшению приверженности терапии и снижению клинической эффективности при лечении последними [6]. В Канаде у пациентов, которые ранее лечились оригинальным алендронатом и перешли на терапию дженериками, отмечается повышение частоты побочных реакций, что сопровождается учащением прерывания и прекращения лечения, а у некоторых больных наблюдается потеря минеральной плотности кости (МПК) [7]. В Швеции терапия дженериками алендроната также характеризуется меньшей приверженностью лечению [8].

Особый интерес представляет изучение эффективности и переносимости у больных ОП дженериков золедроновой кислоты в дозировке 5 мг, поскольку они совсем недавно, позже дженериков других бисфосфонатов, появились на фармацевтическом рынке, и не проходят исследований биоэквивалентности как растворы. Первым и пока единственным дженерическим препаратом золедроновой кислоты в дозе 5 мг, зарегистрированным в РФ для лечения ОП, является Резокластин ФС. Учитывая отсутствие домаркетинговых клинических испытаний, для оценки эффективности и переносимости Резокластин ФС по решению Президиума Российской ассоциации по ОП проведен анализ российского клинического опыта применения препарата.

Материал и методы исследования

Исследование проведено в форме ретроспективного анализа результатов лечения больных ОП препаратом Резокластин ФС практикующими врачами. Для получения данных был сделан запрос в медицинские учреждения, где применяется Резокластин ФС, на предоставление в едином статистическом формате клинических результатов лечения препаратом больных ОП.

В анализ включали женщин в периоде постменопаузы длительностью не менее 1 года в возрасте 40–80 лет, страдающих постменопаузальным, глюкокортикоидным или другими вторичными формами ОП, а также мужчин в возрасте 25–80 лет с диагнозом идиопатического, сенильного или вторичного ОП, которые по клиническим показаниям получали терапию препаратом Резокластин ФС. Резокластин ФС должен был назначаться внутривенно капельно в дозе 5 мг золедроновой кислоты на 100 мл физиологического раствора (длительность инфузии 15 минут) с кратностью 1 раз в год на фоне сопутствующего приема кальция и витамина D. Критериями невключения больных в исследование были: терапия каким-либо антиостеопоротическим препаратом (кроме кальция и витамина D) в течение 6 месяцев, предшествующих первому введению Резокластин ФС, или одновременно с ним, применение Резокластин ФС в других дозировках или по другим показаниям, кроме ОП, тяжелые сопутствующие заболевания и состояния, которые могли повлиять на результаты лечения, и отсутствие согласия больного на предоставление данных для статистического анализа.

Для каждого больного требовалось указать возраст, диагноз (патогенетический тип ОП), наличие и характер предшествующей терапии ОП, присутствие в анамнезе низкоэнергетических переломов, в том числе компрессионных переломов тел позвонков, для женщин — длительность периода постменопаузы. Персональные данные пациентов не заполнялись и не обрабатывались. Терапию оценивали по динамике уровня маркера резорбции костной ткани СТх (С-терминального телопептида коллагена типа I), МПК, болевого синдрома в спине, роста пациентов и часто-

те побочных реакций. Для обработки предоставляли данные тех исследований, которые рутинно используются специалистами при наблюдении больных ОП на фоне лечения. Помимо этого, врачи и пациенты должны были дать свою субъективную оценку качества лечения.

Данные о динамике маркера костной резорбции СТх в сыворотке получены у пациентов, наблюдавшихся в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, где проводили все исследования данного показателя на электрохемилюминисцентном анализаторе «ElecSys 1010» до начала лечения и в динамике через 3 месяца после первого введения препарата.

Исследование МПК у всех пациентов было проведено методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в позвоночном сегменте L1-L4, шейке бедра, большом вертеле и проксимальном отделе бедра в целом. Больные, включенные в исследование, проводили денситометрическое исследование на денситометрах, используемых в медицинских учреждениях, где они наблюдались. Обязательным условием было проведение контрольных денситометрических измерений только на том же приборе, на котором проводилось исследование МПК до начала лечения. Для верификации диагноза ОП результаты денситометрических измерений выражали в виде Т-критерия для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет или Z-критерия для более молодых больных [3], для оценки динамики МПК на фоне лечения использовали % изменений абсолютных значений плоскостной МПК (г/см^2).

Уровень болевого синдрома в спине предлагалось оценивать в баллах: 0 — боли не беспокоят, 1 — очень легкая эпизодическая боль, 2 — легкие, периодически возникающие боли, не влияющие на повседневную активность и работоспособность, 3 — умеренная часто возникающая боль, снижающая повседневную активность и деятельность, 4 — сильные боли, значительно нарушающие повседневную активность и деятельность, 5 — очень сильная постоянная боль, не позволяющая двигаться и выполнять какую-либо деятельность.

Данные о побочных реакциях собирались на этапах первой недели лечения (ранние острофазные реакции после введения препарата), 3-го, 6-го, 12-го, 18-го и 24-го месяца терапии. Требовалось фиксировать все отклонения в клиническом состоянии пациента или лабораторных анализах.

Степень удовлетворенности качеством лечения препаратом оценивали в баллах по 4 пунктам: 1) эффективность препарата, 2) удобство приема, 3) переносимость, 4) общая оценка терапии. Для каждого случая лечения предусматривалось 2 оценки — самого больного и врача, которые выставлялись по результатам 12 месяцев и 24 месяцев терапии (если уже был данный срок лечения) и соответствовали следующим баллам: 1 — низкая, 2 — средняя, 3 — хорошая, 4 — очень хорошая, 5 — отличная.

Заполненные таблицы с данными получены из 7 медицинских центров г. Москвы, Санкт-Петербурга и Краснодара. В статистический анализ были включены 123 больных (118 женщин и 5 мужчин).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программ Microsoft Excel и Microsoft Statistica 6.1. Значения показателей в группах с нормальным распределением приведены в виде средних и квадратичного стандартного отклонения — $M \pm \delta$, при отсутствии нормального распределения — в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей — Me [25%; 75%]. Для оценки статистической значимости изменения исследуемых показателей использовали критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования

Данные о динамике маркера костной резорбции СТх на фоне терапии получены у 10 больных постменопаузальным ОП

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Возрастные и клинические показатели	Исследуемые группы		
	Группа, где исследовался маркер резорбции СТх, n = 10 (женщин — 10)		Общая исследуемая группа, n = 123 (женщин — 118, мужчин — 5)
Возраст, годы	64 [60; 71] (47–74)		61,4 ± 9,1 (27–78)
Длительность менопаузы, годы (только для женщин)	19 [11; 22] (10–25)		15,3 ± 9,4 (1–43)
Соотношение нозологических форм ОП, n (%)	Постменопаузальный	10 (100%)	110 (89,4%)
	Сенильный у мужчин	–	2 (1,6%)
	Идиопатический у мужчин	–	1 (0,8%)
	Глюкокортикоидный	–	5 (4,1%)
	Другие вторичные формы	–	3 (2,5%)
	Смешанной этиологии	–	2 (1,6%)
Доля больных с тяжелым ОП, осложненным компрессионными переломами тел позвонков	4 (40%)		68 (55,3%)
Соотношение ранее не лечившихся/лечившихся по поводу ОП больных, n (%)	8 (80%)/2 (20%)		69 (56,1%)/54 (43,9%)
МПК, Т-критерий	L ₂ -L ₄	-3,2 [-3,5; -2,7] (-5,0; -1,4)	-2,7 [-3,3; -2,3] (-4,9; -1,1)
	Шейка бедра	-2,5 [-2,7; -1,9] (-4,4; -0,5)	-1,9 [-2,6; -1,3] (-3,9; 0,2)
	Большой вертел	Не исследовали	-1,7 [-2,3; -0,8] (-3,1; 0,7)
	Проксимальный отдел бедра	-1,9 [-2,5; -1,4] (-4,1; 0,2)	-1,5 [-2,2; -1,0] (-3,7; 0,8)

Таблица 2

Динамика МПК (г/см²) на фоне терапии Резокластином ФС (5 мг)

Этап лечения	Показатель	Исследуемые области скелета			
		L ₁ -L ₄	Шейка бедра	Большой вертел	Проксимальный отдел бедра
Исходно	г/см ²	0,768 [0,711; 0,844]	0,669 [0,589; 0,718]	0,582 [0,525; 0,649]	0,766 [0,722; 0,834]
6 мес	г/см ²	0,775 [0,708; 0,828]	0,672 [0,587; 0,725]	0,559 [0,527; 0,638]	0,751 [0,741; 0,805]
	Δ%	+0,9%	+0,4%	-4,0%	-2,0%
	p	Сн	Сн	Сн	Сн
12 мес	г/см ²	0,793 [0,737; 0,849]	0,680 [0,606; 0,744]	0,583 [0,532; 0,680]	0,768 [0,703; 0,860]
	Δ%	+3,4%	+1,6%	+0,2%	+2,6%
	p	0,00044	0,00004	Сн	0,0019
24 мес	г/см ²	0,812 [0,772; 0,858]	0,686 [0,529; 0,745]	0,613 [0,581; 0,657]	0,795 [0,661; 0,835]
	Δ%	+5,7%	+2,5%	+5,3%	+3,8%
	p	0,0159	0,048	Сн	0,0233

Примечания: 1) различия в показателях МПК на различных этапах лечения оценивались по сравнению с исходным уровнем с помощью критерия Вилкоксона; 2) Сн — изменения статистически незначимы.

Таблица 3

Частота побочных реакций на различных этапах лечения (% лечившихся больных)

Зарегистрированные побочные реакции	Этап лечения					
	1 нед. (1-е введение)	3 мес.	6 мес.	12 мес. (2-е введение)	18 мес.	24 мес. (3-е введение)
Гриппоподобный синдром	38,2	–	–	1,8	–	–
Миалгия	12,7	–	–	5,3	–	–
Снижение клиренса креатинина	–	–	–	2,7	–	–
Боли в костях	4	–	–	–	–	–
Гипокальциемия	3,3	1,8	15,1	7,1	–	–
Фибрилляция предсердий	–	–	2,7	1,8	–	–
Общая слабость	3,3	–	–	–	–	–
ВСЕГО	40	1,8	22,8	22,9	0	0

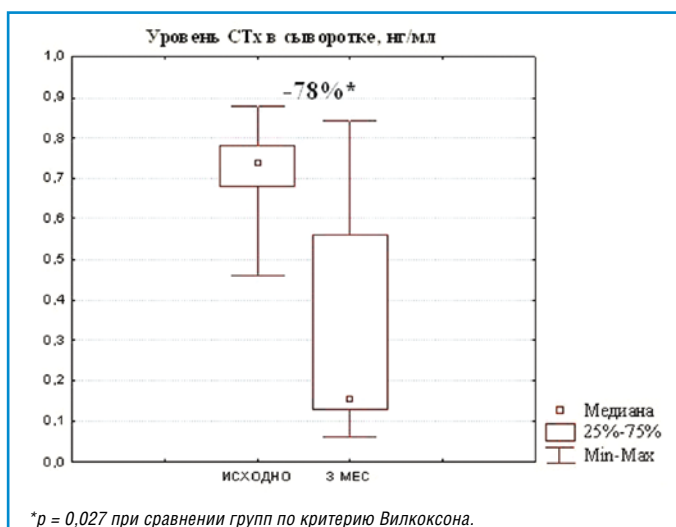


Рис. 1. Динамика уровня СТх через три месяца после назначения Резокластина ФС (5 мг)

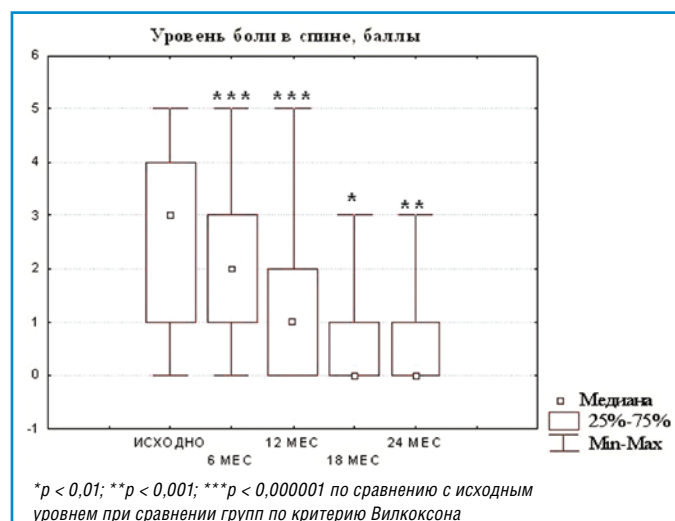


Рис. 2. Динамика болевого синдрома в спине на фоне лечения Резокластином ФС (5 мг)

Таблица 4

Степень удовлетворенности врачей и больных терапией Резокластином ФС (5 мг) по 5-балльной шкале

Показатель	Время, прошедшее после лечения	
	12 месяцев	24 месяца
Степень удовлетворенности терапией пациентов, баллы		
Эффективность препарата	4,51 ± 0,64 (3–5)	4,78 ± 0,51 (3–5)
Удобство приема	4,98 ± 0,1 (4–5)	5,0 ± 0 (5–5)
Переносимость	3,92 ± 1,6 (1–5)	4,95 ± 0,21 (4–5)
Общая оценка терапии	4,51 ± 0,66 (3–5)	4,89 ± 0,45 (3–5)
Степень удовлетворенности терапией врачей, баллы		
Эффективность препарата	4,78 ± 0,43 (3–5)	4,95 ± 0,22 (4–5)
Приверженность лечению	4,98 ± 0,15 (4–5)	4,90 ± 0,31 (4–5)
Переносимость	4,67 ± 0,49 (3–5)	4,90 ± 0,31 (4–5)
Общая оценка терапии	4,80 ± 0,40 (4–5)	4,95 ± 0,22 (4–5)

в возрасте от 47 до 74 лет с длительностью периода постменопаузы от 10 до 25 лет, 8 из которых не получали ранее какой-либо патогенетической терапии ОП, а 2 больных прекратили лечение алендронатом не менее чем за 6 месяцев до первого введения Резокластина ФС (табл. 1). В этой группе уровень СТх снизился в среднем на 78% через 3 месяца после введения Резокластина ФС по сравнению с уровнем до лечения — с 0,74 нг/мл [0,68; 0,78] до 0,15 нг/мл [0,13; 0,56], $p = 0,0269$ (рис. 1).

Основную исследуемую группу составили 123 больных (118 женщин и 5 мужчин) в возрасте 27–78 лет (средний возраст 61,4 ± 9,1 года), страдавших первичным (91,8%, 113/123) или вторичным системным ОП (8,2%, 10/123) и получавших терапию Резокластином ФС длительностью от 6 до 24 месяцев. 55,3% (68/123) пациентов имели тяжелый ОП с компрессионными деформациями тел позвонков (табл. 1).

По данным костной денситометрии в этой группе МПК в поясничном сегменте позвоночника L1-L4 повысилась через 12 мес на 3,4% ($p < 0,001$, $n = 87$) и через 24 мес — на 5,7% ($p < 0,05$, $n = 11$), в шейке бедра — на 1,6% ($p < 0,0001$, $n = 64$) и 2,5% ($p < 0,05$, $n = 11$) соответственно, в проксимальном отделе бедра — на 2,6% ($p < 0,01$, $n = 64$) и 3,8% ($p < 0,05$, $n = 11$) соответственно (табл. 2).

Медиана уровня боли в спине в исследуемой группе исходно составила 3,0 балла [1,0; 4,0] по 5-балльной оценочной шкале. Несмотря на тот факт, что более половины пациентов имели тяжелый ОП с компрессионными деформациями тел

позвонков, через 6 месяцев медиана выраженности болевого синдрома в спине снизилась до 2,0 баллов [1,0; 3,0] ($p < 0,000001$, $n = 55$), через 12 месяцев — до 1,0 балла [0; 2,0] ($p < 0,000001$, $n = 56$), а через 18 и 24 месяцев лечения болевой синдром у большинства больных был купирован — соответственно 0 баллов [0; 1,0] ($p = 0,0026$, $n = 15$) и 0 баллов [0; 1,0] ($p = 0,00087$, $n = 16$) (рис. 2). Средние значения роста больных в течение двух лет лечения достоверно не изменились.

После первого введения Резокластина ФС в дозе 5 мг у 40% больных наблюдались нежелательные явления, в основном за счет гриппоподобного синдрома (38,2%). В течение первого года в 15,1% случаев лечения отмечены также эпизоды гипокальциемии и в 2,7% — случаи фибрилляции предсердий. После второй инфузии препарата (12 месяцев) побочные реакции отмечены у 22,9% пациентов, в том числе гриппоподобный синдром — у 1,8% больных, миалгия — у 5,3%, снижение клиренса креатинина — у 2,7%, гипокальциемия — у 7,1%, фибрилляция предсердий — у 1,8% больных. После третьего введения препарата (24 месяца) осложнений не было (табл. 3).

Результаты параллельной субъективной оценки врачей и пациентов качества лечения препаратом через 12 месяцев получены по 96 больным, через 24 месяца — по 23 больным. Врачи и пациенты практически во всех случаях оценили эффективность, удобство, переносимость и качество терапии в целом на уровне 3–5 баллов, и средний балл практически почти всегда был близок к максималь-

ному. Исключение составила удовлетворенность больных переносимостью лечения после первого введения препарата: здесь оценки колебались от 1 (самого низкого) до 5 (наивысшего) балла, составив в среднем 3,96 балла (табл. 4).

Обсуждение полученных результатов

Результаты исследования свидетельствуют о хорошей эффективности и переносимости терапии препаратом Резокластин ФС в дозе 5 мг у больных системных ОП.

По данным исследований *in vivo* и *in vitro* золедроновая кислота обладает наиболее выраженным антирезорбтивным действием в сравнении с другими бисфосфонатами, применяемыми в клинической практике лечения ОП [9]. Через 12 месяцев после введения оригинального препарата золедроновой кислоты в дозе 5 мг отмечалось снижение уровня маркера резорбции СТх на 59% (95% ДИ 55–63), на более ранних сроках после введения препарата это подавление несколько выше [10]. Уже через 3 месяца после назначения Резокластина ФС в эквивалентной дозе уровень СТх в сыворотке снизился в среднем на 78% по сравнению с уровнем до лечения, что позволило судить о высокой антирезорбтивной активности препарата.

Лечение в течение 3 лет больных постменопаузальным ОП оригинальным препаратом золедроновой кислоты в дозе 5 мг сопровождается повышением МПК в позвоночнике на 6,7%, проксимальном отделе бедра — на 6,0%, шейке бедра — на 5,1% [10]. Мы анализировали динамику МПК через 1 и 2 года лечения Резокластином ФС в той же дозе, и она составила соответственно +3,4% ($p < 0,001$) и +5,7% ($p < 0,05$) в позвоночнике, +2,6% ($p < 0,01$) и +3,8% ($p < 0,05$) в проксимальном отделе бедра, +1,6% ($p < 0,0001$) и +2,5% ($p < 0,05$) в шейке бедра. С учетом различий исследований в дизайне и исследуемых выборках, можно заключить о сходном влиянии Резокластина ФС и оригинального препарата на МПК.

У больных, получавших терапию Резокластином ФС, отмечалось заметное снижение интенсивности болей в спине, наиболее выраженное на 2-м году лечения. Исследований по изучению влияния оригинальной золедроновой кислоты на болевой синдром в спине как таковых не проводилось, однако есть данные, что у больных постменопаузальным ОП применение препарата ассоциируется со снижением числа дней нетрудоспособности и длительности пребывания на постельном режиме вследствие болей в спине [11]. Эти данные косвенно подтверждают клинические результаты терапии Резокластином ФС, хотя они и были получены при ретроспективном анализе в рамках открытого наблюдения больных.

Переносимость терапии Резокластином ФС в дозе 5 мг была сравнима с оригинальным препаратом. Так, частота гриппоподобного синдрома на оригинальном препарате составила после первой инфузии 31,6%, после второй (через 12 месяцев) — 6,6%, после третьей (через 24 месяца) — 2,8% [10], на фоне лечения Резокластином ФС — соответственно 38,2%, 1,8% и 0%. Также отмечена сходная частота случаев фибрилляции предсердий и снижения клиренса креатинина. У больных, лечившихся Резокластином ФС, не было рапортировано тяжелых нежелательных явлений, связанных с препаратом, однако отмечена относительно высокая частота гипокальциемии — до 15,1% на различных этапах наблюдения. С одной стороны, это может быть связано с тем, что не все больные в реальной клинической практике получают адекватные дозы кальция и витамина D; с другой стороны, полученные данные отражают антирезорбтивное действие исследуемого препарата.

В целом стоит отметить, что при проведении анализа эффективности Резокластина ФС и оригинального препарата золедроновой кислоты не было прямого сравнения препаратов, а также нельзя не учитывать ограничения данного исследования. Однако при этом

обращает на себя внимание высокая оценка качества лечения в целом, и, в частности, эффективности, удобства применения и переносимости терапии отечественным дженериком золедроновой кислоты — Резокластином ФС в дозе 5 мг как со стороны больных ОП, так и проводивших лечение врачей.

Выводы

Отечественный дженерик золедроновой кислоты — Резокластин ФС (5 мг) обладает выраженным антирезорбтивным действием, снижая уровень маркера резорбции СТх у больных ОП в первые 3 месяца лечения на 78%, $p = 0,0269$.

Анализ российского клинического опыта применения Резокластина ФС (5 мг) у 123 больных первичным и вторичным ОП, лечившихся в 7 медицинских центрах г. Москвы, Санкт-Петербурга и Краснодара, показал, что терапия препаратом ассоциируется со статистически значимым повышением МПК в позвоночнике через 12 мес на 3,4% ($p < 0,001$) и через 24 мес — на 5,7% ($p < 0,05$), в шейке бедра — на 1,6% ($p < 0,0001$) и 2,5% ($p < 0,05$), в проксимальном отделе бедра в целом — на 2,6% ($p < 0,01$) и 3,8% ($p < 0,05$) соответственно.

На фоне лечения Резокластином ФС (5 мг) отмечается уменьшение интенсивности болей в спине уже в течение первых 6 месяцев терапии ($p < 0,000001$), а через 18 и 24 месяца болевой синдром у большинства больных был купирован.

Профиль переносимости Резокластина ФС (5 мг) у больных ОП сходен с оригинальным препаратом золедроновой кислоты в эквивалентной дозе. Врачи и пациенты в целом высоко оценивают эффективность, переносимость и удобство назначения исследуемого дженерика. ■

Литература

1. Сайт Всемирной организации здравоохранения. <http://www.who.int/trade/glossary/story002/en>.
2. Карпов О.И. Оригинальные препараты и копии макролидов: тенденции противостояния // Фарматека. 2004. № 3–4. С. 83–87.
3. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом / Под ред. Лесняк О.М. 2-е изд. Российская ассоциация по остеопорозу. Ярославль: ИПК «Литера». 2013. 24 с.
4. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Мылов Н.М. Распространенность переломов позвоночника в популяционной выборке лиц 50 лет и старше // Вестник травматологии и ортопедии им Н.Н.Приорова. 1997. № 3. С. 20–27.
5. Марченкова Л.А., Древаль А.В., Григорьева Е.А. Качество лечения постменопаузального остеопороза в Московской области // Остеопороз и остеопатии. 2011. № 3.
6. Kanis J.A., Reginster J.Y., Kaufman J.M. et al. A reappraisal of generic bisphosphonates in osteoporosis // Osteoporos Int. 2012; 23: 213–221.
7. Grima D.T., Papaioannou A., Airlie P. et al. Adverse events, bone mineral density and discontinuation associated with generic alendronate among postmenopausal women previously tolerant of brand alendronate: a retrospective cohort study // BMC Musculoskelet Disord. 2010; 11: 68.
8. Strom O., Landfeldt E. The association between automatic generic substitution and treatment persistence with oral bisphosphonates // Osteoporos Int. 2012; 23 (8): 2201–2209.
9. Green J.R., Miller K., Jaeggi K.A. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound // J Bone Miner Res. 1994; 9 (5): 745–751.
10. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // N Engl J Med. 2007; 356 (18): 1809–1822.
11. Black D.M. et al. Abstract book of ACR Annual Scientific Meeting. 2006, November 10–15. Washington DC. Abstract 665.

РЕЗОКЛАСТИН®



- Препарат первой линии лечения остеопороза
- Одна внутривенная 15-минутная инфузия в год

Показания к применению:

- Постменопаузальный остеопороз
- Сенильный остеопороз
- Вторичный остеопороз
- Костная болезнь Педжета



Ф-СИНТЕЗ

ЗАО "Ф-СИНТЕЗ" Россия, 143422, Московская область,
Красногорский район, с. Петрово-Дальнее
тел.: (495) 608-33-80, факс: (495) 608-13-80
e-mail: info@f-sintez.ru, www.f-sintez.ru

Амелотекс®

*И спина не болит,
и суставы в порядке!*

КомплигамВ®

*Комплекс витаминов В
с лидокаином.
Больно не будет!*

И боль уходит быстро!

- Селективный ингибитор ЦОГ-2
- Оказывает быстрое обезболивающее действие
- Обладает хорошей переносимостью
- Хондронейтрален

- Способствует восстановлению поврежденных нервных волокон
- Обладает анальгезирующим действием

КомплигамВ®

Вит. В1 (тиамин) 100 мг
Вит. В6 (пиридоксин) 100 мг
Вит. В12 (цианокобаламин) 1 мг
+ Лидокаин 20 мг



Раствор для внутримышечного введения, 2 мл №10
2 мл №5



Амелотекс®

Мелоксикам

Таблетки 7,5 мг №20
15 мг №10, №20

Раствор для внутримышечного введения, 15 мг/1,5 мл №3
15 мг/1,5 мл №5



Регистрационное удостоверение №: ЛСР-004199/08

Регистрационное удостоверение №: ЛСР-001758/09

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.