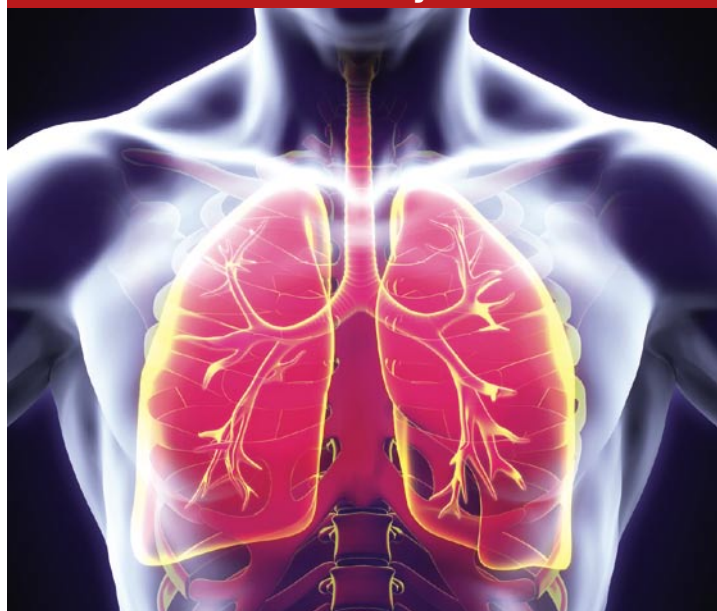


Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 10 2015

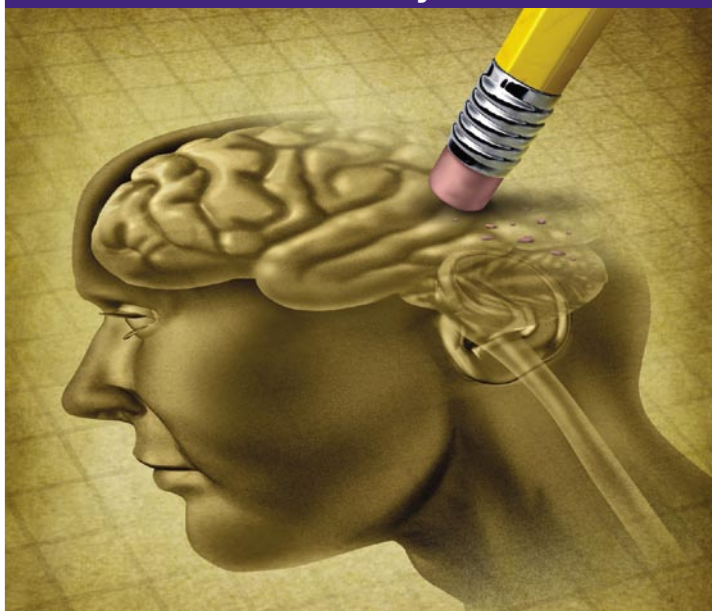
Симпозиум



БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ. ЛОР-ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Особенности азитромицина
- Хронический синусит
- Хроническая обструктивная болезнь легких
- Кашель у детей

Коллоквиум



ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

- Диспареуния у женщин
- Миофасциальный болевой синдром лица
- Осознание болезни у детей
- Болевой мышечно-тонический синдром
- Нарушения сексуальной функции

Страничка педиатра

- Фармакотерапия ОРВИ у детей. Способ снижения высокой лекарственной нагрузки
- Ожирение в детском и пубертатном периоде

Клиническая фармакология

- Препараты висмута

Актуальная тема

- Оптимизация лечения остеоартроза
- Метаболизм костной ткани и остеопороз
- Диабетическая стопа
- Кефалогематома
- Опыт лечения артериальной гипертензии I степени низкими дозами блокатора рецепторов ангиотензина II

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы по каталогам:

«Пресса России» 38300, «Почта России» 99479

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°C. 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

Лечащий Врач

№10 октябрь 2015

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Ирина Ахметова, proektiv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР
Андрей Данилов

КОРРЕКТОР
Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР
Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА
Оксана Шуранова

Телефон: (495) 725-4780/83, (499) 703-1854
Факс: (495) 725-4783
E-mail: pract@osp.ru
<http://www.lvrach.ru>

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ
Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ
ООО «Издательство «Открытые Системы»
Юридический адрес: 127254, город Москва,
пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, каб. 13
Почтовый адрес: Россия, 127254, г. Москва, а/я 42
© 2015 Издательство «Открытые Системы»
Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Роскомнадзоре
05.06.2015. Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-62007

**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,
Тел.: (495) 725-4780/81/82

Отпечатано в ООО «Богородский
полиграфический комбинат»
142400, Московская область, г. Ногинск,
ул. Индустриальная, д. 40б,
тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179
Журнал выходит 12 раз в год.
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.



ПРЕЗИДЕНТ
Михаил Борисов
ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР
Галина Герасина
КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР
Татьяна Филина



Уважаемые коллеги!

Объявлены лауреаты Нобелевской премии 2015 года по медицине и физиологии. Половина премии присуждена Уильяму Кэмпбеллу и Сатоси Омуре за открытие новых методов лечения инфекций, вызываемых аскаридами. Вторая половина суммы — Юю Ту за открытие в области новых методов лечения малярии. Как сказано на сайте Нобелевского комитета, глисты поражают треть населения Земли, но больше всего они распространены в Африке на территориях южнее Сахары, Южной Азии и Центральной и Южной Америке. Они вызывают онхоцеркоз, приводящий к хроническому воспалению роговицы и далее к слепоте, и так называемую «слоновью болезнь». Малярия, уносящая каждый год около 450 тыс. жизней, также весьма актуальная проблема. Традиционно малярия лечилась хинином, однако успех лечения постоянно снижался, сказано в презентации комитета. К концу 1960-х годов усилия по искоренению малярии провалились и болезнь начала снова распространяться. Китайская исследовательница Ту Юю обратилась к традиционному траволечению для развития новых способов борьбы с малярией. Из большого списка лекарственных трав она использовала экстракт однолетней полыни. Из него Ту Юю впоследствии выделила активный компонент, который был назван *Aremisinin*. Он стал новым классом веществ, быстро убивающих возбудителей малярии на ранней стадии развития. Это позволило значительно сократить смертность при заболевании малярией, подчеркнули в комитете.

Все Нобелевские премии по медицине в 2015 году были присуждены за работы в области инфекционных заболеваний. Следующий номер нашего журнала будет посвящен как раз инфекционным болезням. Надеюсь, что наши читатели узнают много нового и интересного.

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

Лечащий Врач

Medical Journal

Октябрь 2015, № 10

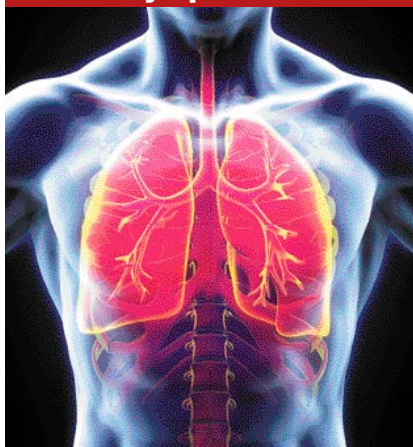
Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты 5

Achievements, developments, facts. 5

Клинико-фармакологические особенности азитромицина как основа эффективности коротких курсов антибактериальной терапии/ М. В. Пчелинцев 6

Clinico-pharmacological characteristics of azithromycin as the basis of short courses of antibacterial therapy/ M. V. Pchelintsev 6

Диагностическая тактика ведения хронического синусита, сопряженного с хламидийной инфекцией/ Е. В. Белова, Т. А. Капустина, А. Н. Маркина 12

Diagnostics-related methods of chronic sinusitis management associated with chlamydia infection/ E. V. Belova, T. A. Kapustina, A. N. Markina. 12

Место ХОБЛ в развитии и прогрессировании коморбидности/ А. С. Скотников, О. М. Дохова, Е. С. Шульгина 16

Role of COPD in development and progressing of comorbidity/ A. S. Skotnikov, O. M. Dokhova, E. S. Shulgina 16

Диагностика и лечение кашля у детей/ Н. Г. Колосова, С. И. Шаталина 23

Cough treatment and diagnostics in children/ N. G. Kolosova, S. I. Shatalina 23

Под стекло 28

Under the glass 28

Клинико-психопатологические особенности и терапия диспареунии у женщин/ И. Р. Айриянц, М. И. Ягубов 30

Clinico-psychopathological features and therapy of dyspareunia in women/ I. R. Ajriyants, M. I. Yagubov. 30

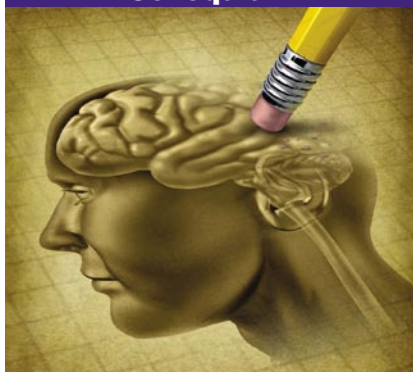
Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении миофасциального болевого синдрома лица/ И. Н. Брега, А. В. Адоньева 35

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in treatment of myofascial face pain syndrome/ I. N. Brega, A. V. Adoniev 35

Гендерно-половые различия восприятия и осознания болезни у детей и особенности формирования ее внутренней картины (часть 1)/ И. В. Грошев 40

Коллоквиум

Colloquium



	Gender and sex differences in perception and awareness of disease among children and peculiarities of formation of its inward picture (part 1)/ I. V. Groshev	40
	Вегетативная дисфункция у пациентов с рефлексорным болевым мышечно-тоническим синдромом на поясничном уровне/ Т. Л. Визило, А. Д. Визило, А. Г. Чеченин, Е. А. Полукарова.	44
	Vegetative dysfunction in patients with reflex muscular-tonic syndrome at the lumbar level/ T. L. Vizilo, A. D. Vizilo, A. G. Chechenin, E. A. Polukarova	44
	Анализ нарушений сексуальной функции у лиц, страдающих хроническими кожными заболеваниями (псориазом и нейродермитом)/ Н. Д. Кибрик, Н. В. Добаева	49
	Analysis of sexual dysfunction in patients with chronic skin diseases (psoriasis and atopic dermatitis)/ N. D. Kibrik, N. V. Dobaeva	49
Страничка педиатра Pediatrician's page	Рациональная фармакотерапия ОРВИ у детей. Способ снижения высокой лекарственной нагрузки/ В. А. Булгакова	53
	Rational ARVI therapy in children. Way of reducing high drug loading/ V. A. Bulgakova	53
	Ожирение в детском и пубертатном периоде: этиопатогенез, осложнения, лечение/ В. В. Смирнов, А. А. Накула	61
	Obesity in childhood and adolescence: etiopathology, complications and treatment/ V. V. Smirnov, A. A. Nakula.	61
Клиническая фармакология Clinical pharmacology	Препараты висмута – фармакологические основы клинического эффекта/ С. В. Оковитый, Д. Ю. Ивкин	67
	Bismuth-based drugs – pharmacological basis of clinical effects/ S. V. Okovity, D. Yu. Ivkin	67
	Оптимизация лечения остеоартроза/ М. С. Светлова	74
	Optimization of osteoarthritis treatment/ M. S. Svetlova	74
Актуальная тема Topical theme	Метаболизм костной ткани и остеопороз/ М. И. Шупина, Г. И. Нечаева, Д. В. Шупин, Е. В. Надей, А. А. Семенкин	78
	Bone tissue metabolism and osteoporosis/ M. I. Shupina, G. I. Nechaeva, D. V. Shupin, E. V. Nadei, A. A. Semenko	78
	Диабетическая стопа: современные принципы комплексного лечения/ О. В. Галимов, В. О. Ханов, Р. Р. Сайфуллин, Т. Р. Ибрагимов, Г. Р. Валиева, В. П. Окроян	83
	Diabetic foot: modern principles of complex treatment/ O. V. Galimov, V. O. Khanov, R. R. Saifullin, T. R. Ibragimov, G. R. Valieva, V. P. Okroyan.	83
	Кефалогематома как результат осложнения родов?/ С. Б. Керчелаева, А. В. Тягунова, О. В. Кузнецова	88
	Cephalohematoma as a result of complicated delivery?/ S. B. Kerchelaeva, A. V. Tyagunova, O. V. Kuznetsova	88
	Опыт лечения артериальной гипертензии I степени низкими дозами блокатора рецепторов ангиотензина II/ А. Г. Бурмагина, А. Ю. Николаев, А. В. Малкоч	92
	Experience of treatment of 1st degree arterial hypertension with low doses of angiotensin II receptor blockers/ A. G. Burmagina, A. Yu. Nikolaev, A. V. Malkoch	92
Alma mater	Последипломное образование	96
	Postgraduate education.	96

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, академик РАЕ 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. Щербakov / P. L. Scherbakov** (Москва)
- Л. А. Щеплягина / L. A. Scheplyagina** (Москва)
- П. А. Щеплев / P. A. Scheplev** (Москва)

Маленькие пациенты с ревматическими заболеваниями радовались детству на празднике «Открытые ладошки» в Липецке

В ГУЗ «Областная детская больница» (г. Липецк) прошел праздник для детей с ревматическими заболеваниями в рамках социальной программы «Открытые ладошки». В ходе мероприятия для маленьких пациентов и их родителей в отделении появилась радуга, символизирующая многогранность детства.

Цель программы «Открытые ладошки» — социализация детей с ревматическими заболеваниями, привлечение внимания общества к необходимости решения важных задач детской ревматологии в России для внедрения практики ранней диагностики, раннего начала лечения, создания комплексных программ реабилитации и социализации подрастающего поколения с тяжелыми ревматическими заболеваниями, а также развития общественного диалога о проблемах, с которыми сталкиваются дети с ревматическими заболеваниями.

«Пациенты с ревматическими заболеваниями нуждаются в пристальном внимании со стороны квалифицированных специалистов, ведь без должного ухода и лечения заболевание может развиваться и приводить к инвалидности. В детском возрасте высокоэффективная и своевременная помощь особенно важна — мы работаем и с грудничками, и с подростками и понимаем, что необходимо всегда держать заболевание под контролем, чтобы поддерживать качество жизни пациентов на высоком уровне», — сказала Т.Н.Мячина, главный внештатный специалист, детский кардиолог управления здравоохранения Липецкой области, к.м.н., заведующая кардиоревматологическим отделением ГУЗ «Областная детская больница» г. Липецк. — Я и мои коллеги стремимся помогать пациентам справляться с трудностями иммуноопосредованных заболеваний и считаем важными и нужными инициативы, направленные на социализацию таких детей. Праздник в рамках программы «Открытые ладошки» стал действительно ярким мероприятием и внес разнообразие в повседневное пребывание в стационаре. Вместе с этим мы надеемся, что мероприятие позволит привлечь больше внимания к существующим проблемам детской ревматологии».

Новая российская разработка профилактики гриппа доступна для бесплатного использования в 82 субъектах РФ

«Прививочная кампания началась в 82 субъектах. Для взрослых общее количество вакцин против гриппа должно составить более 25,5 миллиона доз», — заявила глава Роспотребнадзора Анна Попова.

Одна из вакцин, которой в этом году можно бесплатно сделать прививку, — «Совигрипп», новый уникальный отечественный препарат, у которого практически отсутствуют токсичность и пирогенность (повышение температуры тела) при хорошей способности формировать специфический иммунитет против вируса гриппа.

В столице также началась вакцинация от гриппа: прививки получили уже более 100 тысяч человек. Общий объем закупок вакцин в Москве составил 900 тысяч доз — по данным Департамента здравоохранения Москвы порядка 25% населения планируется охватить вакцинацией в эпидсезон 2015–2016 гг.

Как сообщили в столичном управлении Роспотребнадзора, «это одна из последних разработок российских специалистов и предназначена для активной ежегодной профилактической иммунизации против сезонного гриппа у людей в возрасте от 18 лет».

Особенностью новой вакцины является полный цикл производства препарата и применение адъюванта, обладающего им-

муномодулирующими, детоксицирующими и антиоксидантными свойствами. «Исследования доказали, что новая вакцина нетоксична, препарат обладает способностью формировать высокий специфический иммунитет против сезонного гриппа», — отметили в управлении.

Новый препарат для лечения маниакальных и смешанных состояний на фоне биполярного расстройства и шизофрении у взрослых

Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) одобрило препарат кариразин, выпускаемый в форме капсул. Этот атипичный антипсихотик предназначен для лечения маниакальных или смешанных состояний, возникающих на фоне биполярного расстройства I типа, а также шизофрении у взрослых пациентов.

Биполярное расстройство I типа и шизофрения являются хроническими психическими расстройствами, ведущими к инвалидизации пациентов. Биполярное расстройство I типа, также известное как маниакально-депрессивный психоз, — нарушение в работе мозга, которое характеризуется колебаниями настроения, уровня активности и способности выполнения ежедневных задач. Шизофрения же, в свою очередь, характеризуется бредом, галлюцинациями, дезорганизацией речи и поведения и другими симптомами, которые вызывают социальную или профессиональную дисфункцию.

Решение об одобрении кариразина было принято FDA исходя из результатов трех 3-недельных контролируемых исследований, в которых принимали участие взрослые пациенты, страдающие маниакальными или смешанными состояниями на фоне биполярного расстройства I типа. А также на результатах трех 6-недельных плацебо-контролируемых исследований с участием взрослых пациентов, страдающих шизофренией. В общей сложности в клинических исследованиях участвовало более 2700 взрослых пациентов. В итоге препарат продемонстрировал улучшение состояния пациентов с биполярным расстройством согласно «Оценочной шкале мании Янга» (YMRS), а также в результате исследования пациентов с шизофренией согласно «Шкале позитивной и негативной симптоматики» (PANSS). Это отмечалось в каждой группе по сравнению с плацебо. Эффективность препарата для лечения обоих заболеваний также зафиксирована по «Шкале общего клинического впечатления» (CGI-S).

Наталья Волович, заместитель директора, руководитель департамента регистрации Представительства «Геден Рихтер», г. Москва: «Кариразин — атипичный антипсихотик для лечения пациентов с острыми маниакальными или смешанными состояниями на фоне биполярного расстройства I типа. Благодаря уникальному свойству кариразина в равной степени связываться с дофаминовыми рецепторами подтипов 2 и 3, он обладает дополнительными преимуществами, такими как улучшение когнитивных функций и негативной симптоматики. Безопасность и эффективность препарата была изучена в ходе клинических исследований с участием нескольких тысяч пациентов. Сейчас кариразин исследуется для лечения биполярной депрессии, а также в качестве дополнительного лечения большого депрессивного расстройства у взрослых».

Наиболее частыми побочными реакциями при приеме препарата (появление ≥ 5% случаев по отношению к плацебо), возникающими у пациентов с биполярным расстройством, были экстрапирамидные симптомы, акатизия, диспепсия, рвота, сонливость и беспокойство. При шизофрении основными побочными эффектами были экстрапирамидные симптомы и акатизия.

Клинико-фармакологические особенности азитромицина как основа эффективности коротких курсов антибактериальной терапии

М. В. Пчелинцев, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Азитромицин остается сегодня одним из предпочтительных антибиотиков для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Он обладает высокой активностью в отношении наиболее вероятных бактериальных возбудителей респираторных инфекций, включая внутриклеточных патогенов и гемофильную палочку.

Ключевые слова: инфекции дыхательных путей, антибактериальная терапия, макролидные антибиотики, азитромицин.

Abstract. Azithromycin currently remains one of preferable antibiotics in treatment of upper and lower air passage infections. It has high activity in respect of the most probable bacterial agents of respiratory infections, including intracellular pathogens and hemophilic bacillus.

Keywords: respiratory infections, antibacterial therapy, macrolide antibiotics, azithromycin.

История группы макролидных антибиотиков началась в 1952 году, когда из культуры *Streptomyces erythreus* был выделен эритромицин. Этот антибиотик с успехом применялся в течение многих последующих лет [1]. Химическую основу макролидов составляет макроциклическое лактонное кольцо, связанное с одним или несколькими углеводными остатками. В зависимости от числа атомов углерода в структуре молекулы, макролидные антибиотики

подразделяются на 14-членные (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин, диритромицин), 15-членные (азалиды) — азитромицин и 16-членные (спирамицин, джозамицин, мидекамицин, рокитамицин, мидекамицина ацетат). В настоящее время к классу макролидов относится большое количество препаратов (рис. 1).

Часть макролидов является природными, а часть — полусинтетическими.

По отчетам Европейского общества антимикробной химиотерапии (European society of antimicrobial chemotherapy, ESAC), макролиды занимают второе место по объему потребления среди антибиотиков, приме-

няющихся в амбулаторной практике, уступая только пенициллинам [4]. В Австрии проведен анализ многолетней динамики использования антибактериальных препаратов разных классов с 1998 по 2007 г., результаты которого свидетельствуют о неуклонном росте потребления современных макролидов. При этом особенно активно используется именно азитромицин. Так за рассмотренный период использование эритромицина сократилось на 75%. В то же время увеличение показателя потребления (количество упаковок препарата на 1000 человек) у азитромицина составило 24,7%. Для кларитромицина значение данного пока-

Контактная информация:
apis@spb-gmu.ru

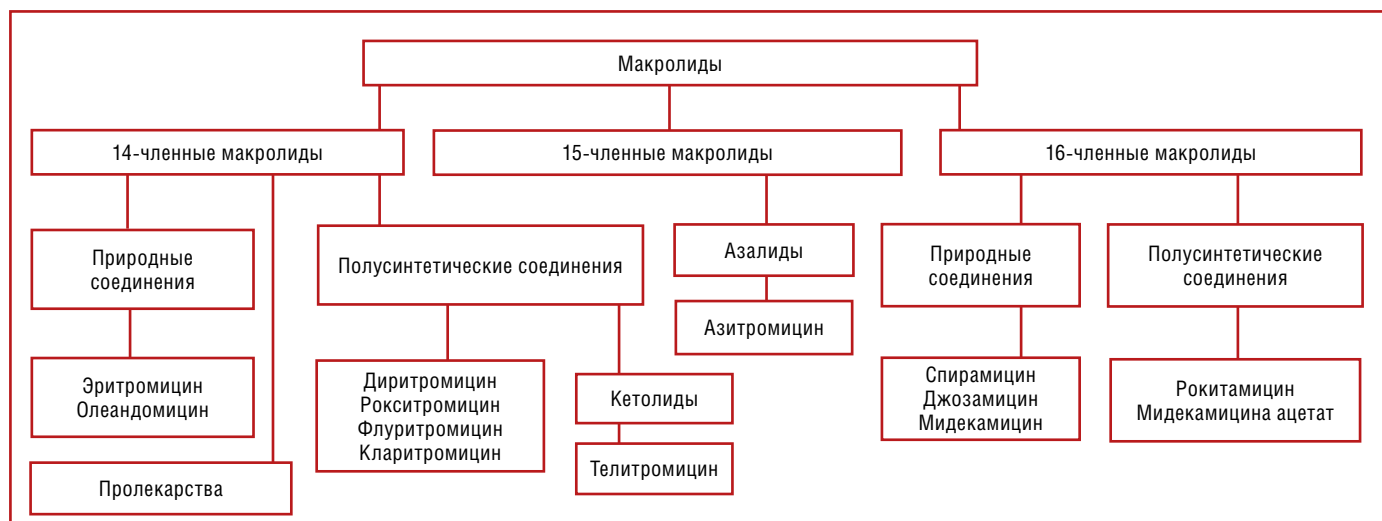


Рис. 1. Классификация макролидных антибиотиков [2, 3]

Таблица

Активность макролидов *in vitro* в отношении распространенных респираторных патогенов (МПК₉₀, мг/л) [6, 7]

Микроорганизм	Азитромицин	Кларитромицин	Эритромицин	Рокситромицин
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,12	0,015	0,03	0,03
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,12	0,015	0,03	0,06
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,12	0,06	0,12	0,25
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,5	8–16	4	8
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,06	0,25	0,25	1
<i>Legionella pneumophila</i>	< 0,125	< 0,125	0,5	< 0,125
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,001	0,03	0,01	0,03
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0,5	0,007	0,06	0,25

Примечание. МПК₉₀ — минимальная подавляющая концентрация в отношении 90% исследуемых штаммов.

зателя снизилось на 9,9% [5]. В основе такого высокого уровня потребления азитромицина и его продолжающегося роста лежат фармакологические свойства молекулы, спектр действия, особенности фармакокинетики, наличие лекарственных форм для энтерального и парентерального введения.

Азитромицин был синтезирован в 1981 году путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо эритромицина между 9-м и 10-м атомами углерода. Он был отнесен к группе полусинтетических 15-членных макролидных антибиотиков — азалидов и остается пока в ней единственным. В 1988 г. по завершении многочисленных доклинических и клинических испытаний оригинальный азитромицин был выведен на мировой фармацевтический рынок. В этом же году он был зарегистрирован в СССР и странах Восточной Европы под торговым названием Сумамед®, которое в настоящее время очень хорошо известно врачам различных специальностей: педиатрам, терапевтам, пульмонологам, оториноларингологам, гинекологам, урологам и др. Механизм антибактериального действия азитромицина аналогичен таковому других макролидов. В его основе лежит ингибирование РНК-зависимого синтеза удлинения белковой молекулы, чувствительной к действию антибиотика бактерии [6]. Антибиотик обратимо связывается с 50S-субъединицей бактериальной рибосомы микроорганизма, блокируя процессы транспептидации и/или транслокации, в результате преждевременно отщепляется растущая тРНК-полипептидная цепочка и прекращается сборка белковой молекулы. Азитромицин характеризуется наличием значимого постантибиотического и суб-МПК эффектов в отношении *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* и *Legionella pneumophila* [6]. Под постантибиотическим эффектом понимают персистирующее ингиби-

рование жизнедеятельности бактерий после их кратковременного контакта с антибактериальным препаратом, а суб-МПК эффект заключается в подавлении роста микроорганизмов при воздействии антибиотика в концентрации, ниже минимальной подавляющей концентрации (МПК).

Азитромицин активен в отношении большинства потенциальных возбудителей инфекций дыхательных путей. Важно, что в отличие от других макролидов он активен против *H. influenzae*, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы. Также препарат имеет наивысшую среди макролидов активность в отношении *Mycoplasma pneumoniae* (табл.).

Уникальным среди антибиотиков азитромицин сделали фармакокинетические параметры, особенно наличие тканевой (тканевонаправленной) фармакокинетики. Препарат частично метаболизируется в печени путем деметилирования (известно 10 его метаболитов, не обладающих фармакологической активностью), а 50% с желчью экскретируется в кишечник в неизмененном виде и выделяется с каловыми массами. Небольшая часть дозы (6–11%) выделяется с мочой. В отличие от 14-членных макролидов, а также препаратов — фторхинолонов, азитромицин не оказывает значимого ингибирующего влияния на микросомальную систему цитохрома Р-450. Это предопределяет низкую вероятность лекарственных взаимодействий [8]. Так, в отличие от эритромицина и кларитромицина азитромицин не взаимодействует с теофиллином, карбамазепином, варфарином, рифабутином и другими лекарствами, метаболизм которых осуществляется на ферментах цитохрома Р450. В то же время при одновременном приеме антацидов всасывание азитромицина может нарушаться, что, впрочем, характерно для очень большого числа различных лекарственных средств.

Азитромицин обладает уникальным, самым длительным по сравнению с другими антибактериальными препаратами периодом полувыведения, составляющим в среднем 68 ч, и имеет очень высокий тканевый аффинитет [9]. В отличие от бета-лактамов и аминокликозидов, клиническая эффективность которых обусловлена соотношением значений минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотика для того или иного микроорганизма и уровня концентрации этого антибиотика в крови, эффективность азитромицина определяется уровнем концентрации препарата в тканях. При этом значимый клинический эффект азитромицина наблюдается при относительно невысоких значениях концентраций азитромицина в крови по отношению к МПК₉₀ для выделенного возбудителя. Например, для чувствительных к азитромицину штаммов *S. pneumoniae* (МПК < 0,5 мг/л) его концентрация в крови превышает МПК для этого возбудителя лишь в течение короткого периода после приема дозы антибиотика. Несмотря на это, при назначении препарата достигаются оптимальные клинические и микробиологические показатели эффективности (полнота эрадикации возбудителя из очага инфекции) [10, 11]. Эта диссоциация определяется тем, что азитромицин достаточно быстро покидает системный кровоток и концентрируется в полинуклеарах, моноцитах, лимфоцитах, альвеолярных макрофагах, фибробластах, создавая в них концентрации, превышающие 80 мг/л [11]. При миграции в очаг воспаления фагоциты выполняют транспортную функцию и доставляют антибиотик непосредственно к месту локализации бактерий в пораженной, инфицированной ткани, что позволяет создавать высокие и длительно сохраняющиеся концентрации азитромицина именно в очаге инфекции. Концентрация антибиотика в очагах инфекции при-

мерно на 24–36% выше, чем в здоровых тканях человека [12, 13].

В связи с особенностями своего химического строения азитромицин концентрируется в «кислых» органеллах, фосфолипидном слое мембран лизосом фагоцитирующих клеток крови (нейтрофилов, моноцитов) и тканей (альвеолярных макрофагов). Попадая в кислую среду, молекула азитромицина изменяет электрический заряд и не может свободно проходить через мембраны. Благодаря слиянию лизосом (место накопления антибиотика в клетке) с фагоцитами, содержащими захваченные бактерии, происходит образование фаголизосом в клетках крови. Попадая внутрь фаголизосомы, антибиотик как бы «запирается» там и очень медленно выходит обратно. Благодаря такому механизму «тканевой кинетики», основная часть дозы препарата, принятой пациентом, достаточно быстро (через кишечник, сосудистое русло, межклеточное пространство, цитоплазматическую мембрану, цитоплазму) попадает в фаголизосомы, то есть именно в то место, где находятся патогены. При этом в фаголизосоме антибиотик получает возможность эффективно воздействовать на микроорганизмы, поглощенные, но не уничтоженные фагоцитами. Эта высокая и длительно сохраняющаяся концентрация препарата позволяет считать его «независимым от концентрации в крови киллером», что очень важно для его рационального клинического применения. Такая направленная доставка антибиотика имеет особое значение в случае инфекции в ограниченных локусах, а также для эрадикации внутриклеточных патогенов. Значительное накопление азитромицина наблюдается в легочной ткани, жидкости, выстилающей слизистую оболочку бронхов и альвеолы, бронхиальном секрете, слюне, миндалинах, среднем ухе, синусах, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), предстательной железе, конъюнктиве и тканях глаза, коже, желчи, уретре, матке, придатках и плаценте [9]. Описанная «тканевая кинетика» подтверждается данными, полученными с использованием бронхоскопической техники. Показано, что максимальные концентрации азитромицина после приема единственной дозы в 500 мг составляют для мокроты 1,56 мг/л, слизистой бронхов — 3,89 мг/кг, интерстициальной жидкости легких — 2,18 мг/л, альвеолярных макрофагов — 23 мг/кг. В то же

время, концентрация препарата в крови в этот момент составляет 0,3–0,5 мг/л. Часть азитромицина может высвободиться из макрофагов, нейтрофилов и моноцитов в процессе фагоцитоза под действием бактериальных стимулов и выходить в кровь и межклеточную жидкость. Затем через некоторое время из крови или тканей организма препарат может повторно захватываться иммунокомпетентными клетками и возвращаться с ними в очаг инфекционного процесса, вновь включаясь в фаголизосомы и уничтожая патогенные микроорганизмы. Возникает эффект рециркуляции, целенаправленной «подкачки» антибиотика в очаге инфекции из крови и окружающих тканей. Важно, что данная внутриклеточная циркуляция антибиотика может продолжаться до 10 дней и не требует введения новых доз препарата в организм извне, что и предопределяет возможности коротких, 3-дневных курсов антибактериальной терапии. При этом спустя 4–7 дней после приема последней (третьей) дозы азитромицина его внутриклеточная концентрация еще превышает 32 мг/л, что намного больше, чем МПК для патогенов, (в частности МПК *S. pneumoniae* составляет менее < 0,5 мг/л). Аналогичны соотношения внутриклеточной концентрации препарата и МПК для других возбудителей (табл.). Присутствие азитромицина в тканях, иммунокомпетентных клетках больных в столь высоких по отношению к МПК₉₀ большинства целевых патогенов в течение длительного времени определяет низкие риски развития устойчивости к препарату, оптимизирует и усиливает антибактериальное воздействие в отношении кокков, *H. influenzae*, внутриклеточно расположенных *C. pneumoniae*, *C. trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* и др. [14]. Помимо антимикробного действия, азитромицин, накапливаясь в тканях, обладает противовоспалительными, иммуномодулирующими свойствами [15]. Воздействие азитромицина на иммунную систему начинается с подавляющего влияния на диапедез активированных липополисахаридами бактерий лейкоцитов в инфекционном очаге. Благодаря этому уменьшается избыточная индукция тканей, которая может позднее привести к замещению ткани пораженного органа соединительной тканью [16]. Препарат способен подавлять активность свободнорадикального окисления, ингибирует синтез провоспалительных цитокинов —

интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли, усиливает экспрессию противовоспалительных медиаторов [17]. Создавая высокие концентрации в клетках-фагоцитах, азитромицин стимулирует процессы хемотаксиса и фагоцитоза [18]. Подавление азитромицином ИЛ-8 снижает трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов и моноцитов [19]. Препарат вызывает дегрануляцию нейтрофилов [20], доказательствами которой являются повышение уровня лизосомальных ферментов в плазме крови и снижение их активности в макрофагах после приема первой дозы азитромицина. После курса антибиотикотерапии (по 500 мг азитромицина в сутки в течение 3 дней) уровень ферментов в крови остается какое-то время высоким, и одновременно — по механизму обратной связи — происходит накопление гранул в нейтрофилах, обеспечивающее пролонгацию антиинфекционной защиты. В дополнение к клиническим данным, эти результаты являются биохимическим доказательством достаточности 3-дневного курса терапии азитромицином. Одновременно с повышением уровня лизосомальных ферментов индуцируется хемотаксис макрофагов — целенаправленное движение в сторону инфекционного очага [21]. Таким образом, происходит существенное повышение антиинфекционного барьера через вовлечение новых пулов лейкоцитов и активацию их функций. Отличительной чертой действия азитромицина является стимуляция «оксидативного взрыва» в макрофагах — потребления кислорода, необходимого для получения энергии и осуществления функций макрофагов. Этот эффект достаточно длительный и обеспечивает активацию фагоцитов. При этом данный эффект вовремя угасает, не вызывая повреждения эпителия бронхов [22]. Эта так называемая «ранняя реакция» иммуномодуляции присуща только азитромицину. Макролиды восстанавливают баланс Т-хелперов различных типов и поддерживают их функции [23, 24]. Указанный эффект имеет большое значение для регуляции синтеза провоспалительных цитокинов, уменьшая прессинг на клетки хозяина, снижая отек и препятствуя формированию застойной лимфоцитарной индукции.

Важной является не только стимуляция иммунной защиты, но и прекращение активации иммунитета по мере стихания инфекционного

процесса. Отмечено, что азитромицин после санации инфекции фактически останавливает уже ненужную иммунную реакцию, активируя апоптоз (биологически запрограммированную гибель) нейтрофилов [25]. Он подавляет процессы локального повреждения и препятствует вовлечению клеток хозяина в иммунный ответ. Описываемый эффект продемонстрирован у добровольцев и больных внебольничной пневмонией, вызванной пневмококком [26].

Иммуномодулирующий механизм действия азитромицина представлен на рис. 2.

Антибиотик обладает также мукорегулирующим действием, оказывая благоприятное влияние на клиренс бронхиального и назального секретов [2]. Азитромицин на сегодня является одним из наиболее безопасных антибактериальных препаратов. Согласно данным метаанализа, включавшего 45 клинических исследований, частота нежелательных явлений при приеме азитромицина составила 8,7%, наиболее типичными из которых являлись нарушения со стороны ЖКТ — боли и дискомфорт в животе, тошнота, диарея [27]. В другом метаанализе показано, что частота отмены азитромицина из-за нежелательных явлений при лечении инфекций нижних и верхних отделов дыхательных путей составила 0,7% и 0,8% соответственно [28]. При внутривенной инфузии азитромицин переносится лучше, чем эритромицин и кларитромицин. По безопасности применения у беременных азитромицин относится к препаратам с маловероятным риском токсического воздействия на плод — категория В (по классификации Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration, FDA)).

Как уже неоднократно подчеркивалось выше, фармакокинетические характеристики препарата, особенно «тканевая фармакокинетика», позволяют принимать азитромицин 1 раз в сутки, используя при инфекциях респираторного тракта 3-дневный курс лечения [29]. Очень важно отметить, что существенных различий в фармакокинетике антибиотика (накопление в макрофагах, тканевые и клеточные концентрации) при использовании 3-дневных и более длительных курсов лечения не обнаружено [30]. В рекомендациях FDA 3-дневный режим терапии может использоваться в амбулаторной практике при лечении таких забо-



леваний, как внебольничная пневмония, обострение хронической обструктивной болезни легких, острый бактериальный риносинусит, острый средний отит [29]. Привлекательность коротких курсов азитромицина обусловлена высокой комплаентностью, уменьшением числа побочных явлений, что сопровождается улучшением качества жизни пациента и снижением экономических затрат на лечение. Короткие курсы антибиотикотерапии несут меньшую вероятность селекции лекарственно-устойчивых возбудителей по сравнению со стандартными по продолжительности схемами лечения [31]. Наличие лекарственной формы азитромицина для внутривенного введения позволяет применять препарат для лечения госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией, в том числе в режиме ступенчатой терапии. Эффективность азитромицина при инфекциях нижних дыхательных путей изучалась в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях у взрослых и детей [32]. В 22 исследованиях изучалась эффективность 3-дневного курса терапии азитромицином. В качестве препаратов сравнения использовали макролиды (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин, диритромицин), пенициллины (Ко-амоксиклав, амоксициллин, бензилпенициллин), пероральные цефалоспорины (цефаклор, цефуроксим аксетил, цефтибутен), фторхинолоны (моксифлоксацин). Наиболее часто азитромицин сравнивали с Ко-амоксиклавом. Длительность применения препаратов сравнения обычно составляла 10 дней. Эффективность

3-дневного курса терапии азитромицином была высокой и в большинстве исследований оказалась сопоставимой с таковой 10-дневных курсов лечения препаратами сравнения. Эффективность азитромицина при инфекциях нижних дыхательных путей у детей, таких как острый гнойный бронхит и внебольничная пневмония, так же высока, как и у взрослых. В частности, в многоцентровом двойном слепом исследовании выявлена высокая эффективность азитромицина при микоплазменных пневмониях у детей. При внебольничных пневмониях у детей (39 человек получали азитромицин 10 мг/кг 1 раз в день и 34 — Ко-амоксиклав 40 мг/кг в 3 приема) клиническая эффективность составила соответственно 100% и 94% [33]. Аналогичные данные получены в сравнительном исследовании азитромицина (10 мг/кг 1 раз в день) и Ко-амоксиклава (40 мг/кг в 3 приема) у детей с инфекциями нижних отделов дыхательных путей клиническая эффективность составила 97% и 96% соответственно [34]. При этом у детей, получавших азитромицин, выздоровление наступало достоверно быстрее, а частота побочных эффектов терапии была меньше. Свидетельством высокой эффективности коротких курсов азитромицина (3-дневный курс при назначении внутрь 1 раз в сутки 500 мг взрослым и 10 мг/кг — детям) при лечении острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей различной локализации являются результаты проспективного несравнительного исследования препарата в 235 медицинских центрах у 1574 взрослых и 781 ребенка. Излечение или быстрое

улучшение наблюдалось более чем в 96% случаев, эрадикация возбудителей — в 85,4% [35].

Таким образом, несмотря на почти 30 лет клинического применения азитромицин остается сегодня одним из предпочтительных антибиотиков для лечения инфекций различной локализации. Он обладает высокой активностью в отношении наиболее вероятных бактериальных возбудителей респираторных инфекций, включая внутриклеточных патогенов и гемофильную палочку. Приобретенная микробная резистентность к азитромицину в России остается на низком уровне в течение всего периода его применения. Уникальная фармакокинетика, с накоплением в высоких концентрациях в тканях, клетках иммунной системы, и длительный период полувыведения препарата из организма позволяют применять азитромицин 1 раз в сутки коротким 3-дневным курсом. При этом сравнительная клиническая эффективность и безопасность азитромицина при инфекциях дыхательных путей не уступает таковой 7–10-дневных курсов альтернативных антибиотиков, что доказано в многочисленных клинических исследованиях. ■

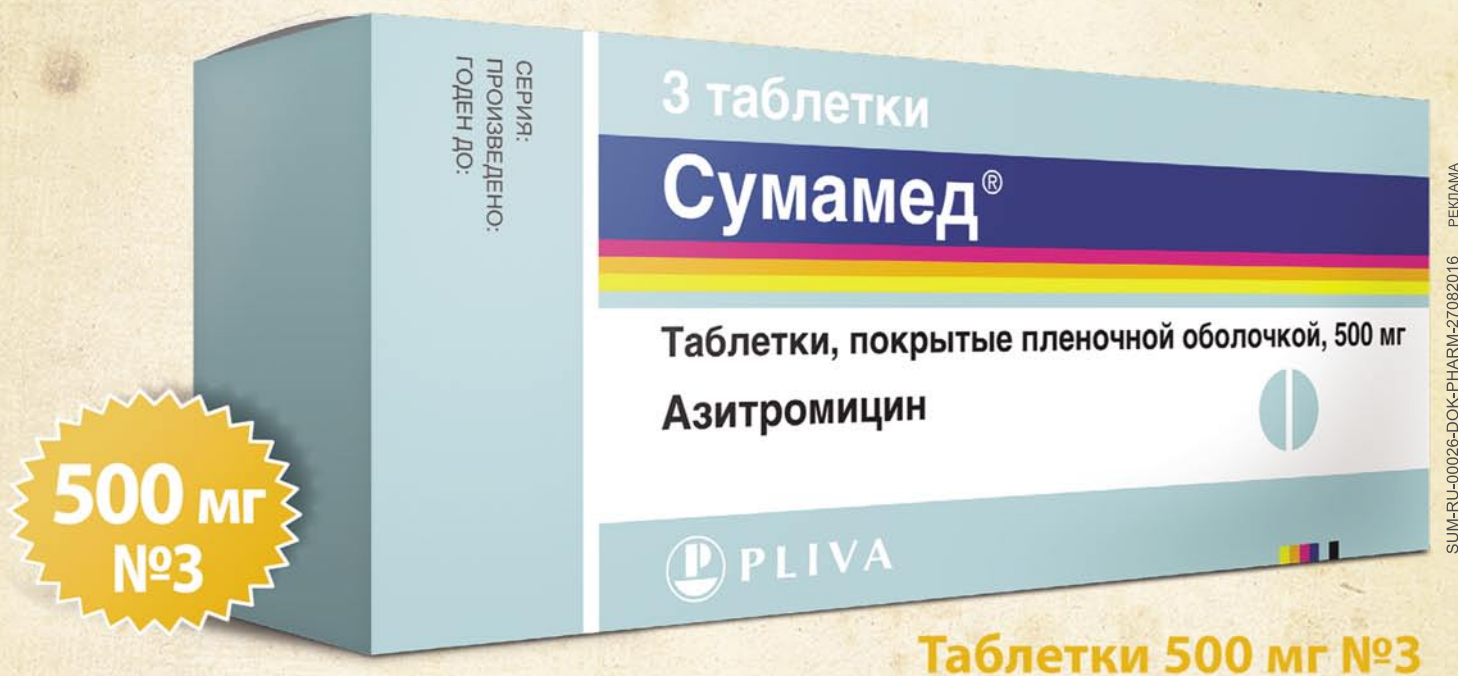
Литература

- Rangel-Frausto M., Pittet D., Costigan M. et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study // JAMA. 1995; 273: 117–123.
- Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Макролиды в современной клинической практике.
- Яковлев, Ухин С. А. Азитромицин (Сумамед): основные свойства, оптимизация режимов применения на основе фармакокинетических и фармакодинамических параметров. Антибиотики и химиотерапия. 2003. № 2. С. 22–28.
- Ferech M., Coenen S., Malhotra-Kumar S. et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe // J Antimicrob Chemother. 2006; 58 (2): 401–407.
- Metz-Gercek S., Maieron A., Strau R. et al. Ten years of antibiotic consumption in ambulatory care: Trends in prescribing practice and antibiotic resistance in Austria // BMC Infectious Diseases. 2009.
- Odenholt-Tornqvist I., Lowdin E., Cars O. Postantibiotic effects and postantibiotic sub-MIC effects of roxithromycin, clarithromycin, and azithromycin on respiratory tract pathogens // Antimicrob Agents Chemother. 1995; 39: 221–226.
- Ball P. Therapeutic considerations for the management of respiratory tract infections. The role of new macrolides and fluoroquinolones // Infect In Med. 1991; 8 (Suppl. A): 7–17.
- Dunn C., Barradell L. Azithromycin: a review of its pharmacological properties and use as 3-day therapy in respiratory tract infections // Drugs. 1996; 51: 483–505.
- Bergan T. Pharmacokinetics of newer macrolides. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. Neu H. C., Young L. S., Zinner S. H., Acar J. F. (eds.). New York, etc., 1995. 51–60.
- Carbon C. Clinical relevance of intracellular and extracellular concentration of macrolides // Infection 1995; 23: Suppl I: 10–14.
- Yshiguro M., Koga H., Konno S. et al. Penetration of macrolides into human polymorphonuclear leucocytes // J Antimicrob Chemother. 1989; 24: 719–729.
- Wildfeuer A., Laufen H., Zimmermann T. Uptake of azithromycin by various cells and its intracellular activity under in vivo conditions // Antimicrob Agents Chemother. 1996; 40: 75–79.
- Хенд В. Л., Хенд Д. Л. Механизмы накопления и выброса азитромицина в полиморфноядерных лейкоцитах человека // Антибиот. и химиотер. 2002; 47 (7): 6–12.
- Hot H. Intracellular microorganism as a particular problem chemotherapy // Infection. 1996; 19: Suppl: 193–195.
- Parnham M. J., Erakovic Haber V., Giamarellos-Bourboulis E. J., Perletti G., Verleden G. M., Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. Pharmacol Ther. 2014 Aug; 143 (2): 225–245.
- Parnham M. Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections // Curr. Opin. Infect. Dis. 2005; 18, 125–131.
- Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells // Chest. 2004; 125: 41–51.
- Culic O., Erakovich V., Parnham M. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics // Eur J Pharmacol. 2001; 429: 209–229.
- Uriate S., Molestina R., Miller R. et al. Effect of macrolide antibiotics on human endothelial cells activated by Chlamydia pneumoniae infection and tumor necrosis factor- α // J. Infect. Dis. 2002; 185, 1631–1636.
- Culic O., Erakovic V., Cepelak I. et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects // Eur. J. Pharmacol. 2002, 450, 277–289.
- Labro M. T. Interference of antibacterial agents with phagocytic functions: immunomodulation or «immuno-fairy tales» // Clin. Microbiol. Rev. 2000, 13, 615–660.
- Amsden G. Anti-inflammatory effects of macrolides — an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? // J. Antimicrob. Chemother. 2005, 55 (1), 10–21.
- Ortega E., Escobar M. A., Gorio J. et al. Modification of phagocytosis and cytokine production in peritoneal and splenic murine cells by azithromycin and josamycin // J. Antimicrob. Chemother. 2004, 53, 367–370.
- Pukhalsky A. L., Shmarina G. V., Kapranov N. I. et al. Anti-inflammatory and immunomodulating effects of clarithromycin in patients with cystic fibrosis lung disease // Med. Inflamm. 2004, 13, 111–117.
- Kadota J., Mizunoe S., Kishi K. et al. Antibiotic-induced apoptosis in human activated peripheral lymphocytes // Int. J. Antimicrob. Agents. 2005, 25 (3), 216–220.
- Rolling U., Hansen R., Braun J. et al. Leucocyte response and anti-inflammatory cytokines in community-acquired pneumonia // Thorax. 2001, 56, 121–125.
- Treadway G., Pontani D. Paediatric safety of azithromycin: worldwide experience // J Antimicrob Chemother. 1996; 37 (suppl. C): 143–149.
- Ioannidis J., Contopoulos-Ioannidis D., Chew P., Lau J. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for upper respiratory tract infections // J Antimicrob Chemother. 2001; 48: 677–689.
- Guay D. Short-course antimicrobial therapy of respiratory tract infections // Drugs. 2003; 63: 2169–2184.
- Amsden G., Nafziger A., Foulds G. Abstr. of The 4-th Intern. Conference on the macrolides, azalides, streptogramins & ketolides, Barcelona, 1998; 109: abstr. 12.05.
- Guillemot D., Carbon C., Balkau B. et al. Low dosage and long treatment duration of β -lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae // JAMA. 1998; 279: 365–370.
- Laopaiboon M., Panpanich R., Swa Mya K. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections (Review)/The Cochrane Collaboration. 2015, Published by John Wiley & Sons, Ltd.
- Treadway G., Goyo R., Suarez J. et al. Comparative study of azithromycin and amoxicillin/clavulanic acid (co-amoxiclav) in the treatment of community-acquired in paediatric patients // Zithromax ICMSA Poster Book. 1996. P. 82–83.
- Страчунский Л. С., Жаркова Л. П., Квирквелия М. А. и др. Лечение внебольничной пневмонии у детей коротким курсом азитромицина // Педиатрия. 1997. № 5. С. 91–96.
- Буданов С. В. Азитромицин (сумамед): основные свойства и особенности применения в терапии внебольничной пневмонии // Антибиотики и химиотерапия. 2000. № 10. С. 28–37.

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35
Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235
www.teva.ru
SUM-RU-00049-DOK-01102016

СУМАМЕД®

Короткий курс приема обеспечивает эффект до 10 дней¹



Информация предназначена для медицинских работников.
Перед назначением необходимо ознакомиться с инструкцией
по медицинскому применению препарата.

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Сумамед®

МНН: Азитромицин (Azithromycin)

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА:

ФОРМА ВЫПУСКА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500 мг; капсулы 250 мг. ПОКАЗАНИЯ: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (фарингит/тонзиллит, синусит, средний отит); инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита, пневмония, в т.ч. вызванные атипичными возбудителями). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь 1 раз/сут за 1 ч до или через 2 ч после еды. Взрослым (включая пожилых людей) при инфекциях ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей - в дозе 500 мг 1 раз/сут в течение 3 дней, курсовая доза - 1.5 г. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к азитромицину, эритромицину, другим макролидам или кетолидам или другим компонентам препарата; тяжелое нарушение функции печени и почек (клиренс креатинина (КК) менее 40 мл/мин); детский возраст до 12 лет с массой тела менее 45 кг; одновременный прием с эрготамином и диgidроэрготамином. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: миастения, легкое и умеренное нарушение функции печени и почек (КК более 40 мл/мин), у пациентов с наличием проаритмогенных факторов (особенно у пожилых пациентов); одновременное применение дигоксина, варфарина, циклоsporина. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Со стороны нервной системы: головная боль. Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота, боль в животе. Лабораторные данные: снижение количества лимфоцитов, повышение количества эозинофилов, базофилов, моноцитов, нейтрофилов, снижение концентрации бикарбонатов в плазме крови.

1. Foulds G, Johnson RB, Selection of dose regimens of azithromycin, J Antimicrob Chemother. 1993 Jun; 31 (Suppl E):39-50.

ТЕВА



20 лет в России

улучшая здоровье людей,
мы делаем их счастливыми

ООО «Тева»

Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35

Тел. +7 495 644-22-34, Факс +7 495 644-22-35/36

www.teva.ru

Диагностическая тактика ведения хронического синусита, сопряженного с хламидийной инфекцией

Е. В. Белова¹, кандидат медицинских наук
Т. А. Капустина, доктор медицинских наук
А. Н. Маркина, кандидат медицинских наук

ФГБНУ «НИИМП» СО РАМН, Красноярск

Резюме. Показана высокая степень вероятности выявления хламидийных микроорганизмов с использованием комплекса лабораторных методов. Применение представленного алгоритма позволяет повысить качество лабораторной верификации хламидийной инфекции, определить тактику ведения пациентов и оценить результативность лечения.

Ключевые слова: хламидийное инфицирование, хронический синусит, комплексная лабораторная диагностика, тактика ведения пациента.

Abstract. We found high degree of possibility of revealing Chlamydia microorganisms with the help of the complex of laboratory techniques (tests). Practical implementation of the offered algorithm allows to improve the quality of laboratory verification for Chlamydia infection, Define diagnostics strategy and management of patients and estimate expected results of treatment.

Keywords: Chlamydia infection, chronic sinusitis, complex laboratory diagnostics, methods of patient managing.

Хламидийная инфекция является серьезной проблемой здравоохранения вследствие широкого распространения и негативного влияния на здоровье населения. В последние годы зарубежные и российские ученые рассматривают хламидии в качестве важного возбудителя, инициирующего воспалительные заболевания верхних отделов респираторного тракта и среднего уха. Однако представленные сведения по частоте обнаружения этой инфекции зачастую противоречивы. Так, диапазон разброса выявления хламидий у больных с патологией носа, околоносовых пазух и глотки колеблется в значительных пределах: от 7% до 74,4% [1–10]. Такие колебания в частоте выявления хламидийной инфекции находят свое объяснение в применении авторами разных по чувствительности и специфичности лабораторных тестов идентификации хламидий, а также различными методическими подходами в организации исследования.

Учитывая отсутствие четких патогномоничных клинических симптомов респираторного хламидиоза, решаю-

щее значение для верификации имеет лабораторная диагностика [4, 6–8], отличающаяся от традиционной, для клинической бактериологии верификации возбудителей инфекционных заболеваний. Это связано с биологическими свойствами хламидий, основным из которых является внутриклеточное существование, подразумевающее невозможность выделения возбудителя на питательных средах.

В настоящее время для идентификации хламидийной инфекции любой локализации применяются разнообразные лабораторные методы, отличающиеся друг от друга выявляемыми маркерами возбудителя, специфичностью и чувствительностью, трудоемкостью, временными параметрами тестирования, сферой применения, стоимостью и т. д. Причем чувствительность и специфичность методов исследования будет разная в зависимости от локализации хламидийной инфекции.

На сегодняшний день самым достоверным и высокоспецифичным методом непосредственного обнаружения хламидий, но в то же время самым трудоемким, дорогостоящим и недостаточно распространенным и экстренным является бактериологический метод культивирования возбу-

дителя *in vitro* на чувствительных клетках. Отрицательный результат бактериологического анализа является пока единственным доказательством отсутствия живых хламидий и объективным подтверждением эффективности проведенной эрадикационной терапии.

Методы ДНК-диагностики позволяют с высокой точностью идентифицировать последовательность нуклеотидов в геноме исследуемого инфекционного микроорганизма (специфичность и чувствительность метода ДНК-диагностики от 90% до 94,8%). В настоящее время разработан ряд методов амплификации нуклеиновых кислот, но только один из них нашел применение для выявления хламидийной ДНК (РНК) — полимеразная цепная реакция. К преимуществам молекулярно-биологических методов относятся: ранняя диагностика хламидийной инфекции у серонегативных больных, выявление бессимптомных форм хламидиоза, отсроченный контроль после лечения, возможность определения широкого спектра возбудителей в одном клиническом образце. В настоящее время ведутся разработки по использованию методов амплификации нуклеиновых кислот для изучения генов вирулентности и генов антибиотикорезистентности хламидий.

¹ Контактная информация:
belova.ev@bk.ru

Наиболее часто употребляемым методом выявления хламидийного инфицирования является иммунофлюоресцентный анализ, который уступает по своей специфичности (65–98%) биологическому методу, а по чувствительности (65–87%) — генно-молекулярному методу. В основе этого метода лежит взаимодействие хламидийных антигенов с хламидийными антителами, содержащихся в стандартных диагностических иммунных сыворотках. Результаты этого взаимодействия регистрируются объективно с помощью люминесцентного микроскопа, поэтому иногда этот метод причисляют к бактериоскопическим методам. Для диагностики хламидиоза верхних дыхательных путей и идентификации вида возбудителя можно применять как прямой иммунофлюоресцентный метод, так и непрямой иммунофлюоресцентный метод. Кроме того, данные тесты способны выявлять не только корпускулярные, но и растворимые антигены хламидий.

К сожалению, отрицательные результаты иммунофлюоресцентного анализа и ДНК-диагностики являются отсроченными маркерами выздоровления. Это обусловлено тем, что, результаты этих тестов остаются позитивными в течение 1,5–2 месяцев после окончания этиотропной терапии до тех пор, пока не элиминируются пассивные следы инфекции (остатки структур хламидий, погибшие микроорганизмы).

Для серологической диагностики антител в настоящее время наиболее часто используется иммуноферментный анализ. Применяемые сегодня иммуноферментные тест-системы для выявления хламидийных антител этим методом более чувствительные, чем тест-системы для выявления хламидийных антигенов этим же методом. Это связано с тем, что в качестве антигена в диагностических системах используются не только родоспецифические фрагменты липополисахарида, но и видоспецифические белковые детерминанты основного белка наружной мембраны хламидий, обеспечивающие четкую видовую диагностику. Чувствительность иммуноферментного анализа для определения хламидийных антител колеблется в зависимости от применяемых тест-систем от 75% до 95%, специфичность — от 70% до 95%. Достоинством метода является возможность определения иммуноглобулинов классов *G*, *A* и *M*, а к недостат-

кам и ограничениям можно отнести требования специального оснащения и высокой квалификации врачей-лаборантов.

Поскольку хламидии обладают слабой антигенной активностью, наработка и накопление антител в инфицированном макроорганизме происходит в небольших количествах, поэтому иммуноферментный анализ наиболее информативен при первичной острой инфекции и в период реактивации хронической инфекции. Кроме того, диагностическая значимость этого метода значительно повышается в случаях генерализации хламидийной инфекции.

К недостаткам иммуноферментного анализа, как и других иммунохимических методов обнаружения антител, относится то, что даже у здорового населения может отмечаться фоновый титр антител к хламидиям в результате широких контактов с хламидиями, не приведших к развитию инфекции, как и у переболевших и самостоятельно выздоровевших лиц.

Цитологический метод недостаточно информативен для диагностики хламидийной инфекции из-за низкой чувствительности (от 5% до 30%).

Учитывая недостаточно высокие операционные характеристики каждого из лабораторных тестов, ряд исследователей предлагают одновременное использование двух и более лабораторных методов выявления хламидийного возбудителя, однако данные рекомендации касаются пациентов с патологией урогенитального тракта [11, 12]. В силу сказанного целью настоящего исследования явилась разработка наиболее эффективного комплекса лабораторных методов диагностики хламидийного инфицирования слизистой оболочки носа и околоносовых пазух у больных с хроническим синуситом.

Пациенты и методы исследования

Всего обследовано 168 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, поступивших в ЛОР-отделение с обострением хронического воспаления околоносовых пазух. Диагноз синусита подтверждался рентгенологическим исследованием околоносовых пазух. Шифровка диагнозов осуществлялась по статистической классификации болезней, травм и причин смерти (МКБ-10). Диагностика ЛОР-заболеваний проводилась по общепринятой в оториноларингологии семиотике болезней.

Всем больным проводилась верификация двух видов хламидий: *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydophila pneumoniae*. Для выявления хламидийных структур (антигенов и ДНК) применялись прямой иммунофлюоресцентный метод с использованием тест-систем «Хламислайд» («Лабдиагностика») и полимеразная цепная реакция с использованием тест-систем «ВектоХлами-ДНК-ампли» («Вектор-Бест»). Видоспецифические противохламидийные иммуноглобулины классов *A*, *M*, *G* были определены иммуноферментным методом с использованием тест-системы «ХламиБест-стрип» («Вектор-Бест»). Материалом для прямой идентификации хламидийного антигена являлись мазки-соскобы со слизистой оболочки носа.

Учитывая, что хламидии имеют большую тропность к цилиндрическому эпителию, оптимальными местами для взятия мазков являются участки слизистой оболочки, покрытые цилиндрическим мерцательным многоядерным эпителием, локализуемым в области дна полости носа и боковых стенок носа до нижнего края средней носовой раковины. Забор мазков со слизистой оболочки носа для последующего проведения иммунофлюоресцентного анализа осуществлялся с помощью стерильного одноразового зонда с ватным тампоном или стерильной одноразовой специальной щеточкой в нескольких точках. При этом зонд или щеточка прижимались к поверхности слизистой оболочки и смещались легким поскобливающим движением. В случаях избытка слизи или наличия гнойного отделяемого поверхность слизистой оболочки очищалась от них другим ватным тампоном. Обязательными условиями, определяющими качество забора материала для исследования, является наличие в мазке неразрушенных эпителиальных клеток и отсутствие примеси крови. Взятый материал распределялся тонким слоем по поверхности лунок обезжиренного предметного стекла, подсушивался на воздухе. В случае невозможности доставки в лабораторию образца в тот же день последний фиксировался в этиловом спирте 96 °С с последующим хранением при температуре +4–8 °С не более 7 дней.

Для диагностики хламидийных ДНК методом полимеразной цепной реакции забор материала осуществлялся так же, за исключением того, что зонд с тампоном или щеточка опускался в одно-

Таблица

Алгоритм обследования пациентов с подозрением на хламидийное инфицирование слизистой оболочки околоносовых пазух

Результат теста			Заключение
ПЦР (выявление ДНК)	ПИФ (выявление антигенов)	ИФА (выявление диагностических титров антител)	
–	+	+	Инфицирование, противохламидийное лечение
+	+	–	Инфицирование, противохламидийное лечение
+	–	+	Инфицирование, противохламидийное лечение
–	+	+	Инфицирование, противохламидийное лечение
+	–	–	Повторное обследование
–	+	–	Повторное обследование
–	–	+	Поиск другой локализации хламидийного инфицирования
–	–	–	Отсутствие хламидийного инфицирования

Примечание. ПЦР — полимеразно-цепная реакция; ПИФ — прямой иммунофлюоресцентный анализ; ИФА — иммуноферментный анализ; представленный комплекс диагностических тестов необходимо проводить в отношении как *Chlamydia pneumoniae*, так и *Chlamydia trachomatis*.

разовую пробирку типа «Эппендорф» со специальной транспортной средой, где последние несколько раз ротировались, затем удалялись из пробирки, которая плотно закрывалась и доставлялась в лабораторию не позднее двух часов после взятия биологического образца.

Материалом для проведения серологического метода (иммуноферментного анализа) являлась венозная кровь в объеме 2,5–3,0 мл, взятая у обследуемых лиц натошак из локтевой вены в сухую центрифужную пробирку.

Анализируемые качественные признаки представлены в виде относительной частоты и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты исследований и их обсуждение

Хламидийные структуры в мазках, взятых со слизистой оболочки носа у больных с хроническими синуситами, методом полимеразной цепной реакции были обнаружены у 56 обследуемых лиц (в 33,3%, ДИ 26,4–40,6%). В то время как методами прямой иммунофлюоресценции и иммуноферментного анализа хламидии были верифицированы у меньшего числа больных: соответственно у 47 (в 27,9%, ДИ 21,5–35%) и 42 пациентов (в 25%, ДИ 18,8–31,8%).

Причем у 7 больных (в 4,2%, ДИ 1,7–7,7%) с положительными результатами исследования методом пря-

мой иммунофлюоресценции ДНК-диагностика не выявила наличие хламидийной инфекции. В то время как у 9 больных (в 5,4%, ДИ 2,5–9,3%) с верифицированным хламидийным возбудителем тестом ДНК-обследование методом прямой иммунофлюоресценции не подтвердило наличие хламидийной инфекции.

При положительном результате иммуноферментного анализа у 5 больных (в 3%, ДИ 1,0–6,1%) отрицательными оказались оба прямых теста. А у 3 лиц (в 1,79%, ДИ 0,3–4,3%) был отрицательный или прямой иммунофлюоресцентный анализ или полимеразная цепная реакция.

Снижение чувствительности прямых методов может быть обусловлено неправильным забором и хранением клинического материала, отсутствием хламидийного возбудителя в месте забора мазка, полным или частичным разрушением специфических белков и генома, различным качеством используемых тест-систем. Загрязнение исследуемых образцов хламидиями при несоблюдении мер для предупреждения контаминации из внешней среды может быть одной из причин снижения специфичности. Ложноположительные результаты могут быть получены при отсутствии живых хламидий, но при наличии их остатков в виде отдельных структур (антигенов, ДНК, РНК). Кроме этого результаты иммунофлюоресцентно-

го исследования определяются субъективизмом и квалификацией врача-лаборанта.

Таким образом, вероятность получения как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов лабораторных методов диагностики хламидийной инфекции определяет необходимость в их комплексном применении. Одновременное использование двух прямых и одного непрямого тестов лабораторной диагностики позволило установить наличие хламидийной инфекции у 61 из 168 обследуемых больных (в 36,9%, ДИ 29,2–43,7%).

Сопоставление результатов всех трех лабораторных методов исследования определяет тактику ведения пациентов с подозрением на хламидийное инфицирование слизистой оболочки верхних дыхательных путей (табл.).

Так, положительные результаты трех или двух методов указывают на наличие хламидийной инфекции, требующей назначения этиологического лечения. Обнаружение хламидий в мазках со слизистой оболочки верхних дыхательных путей одним из двух прямых тестов при отрицательном результате иммуноферментного анализа не может трактоваться однозначно, и в этом случае необходимо повторное исследование. Положительные результаты серологического анализа не позволяют выявить очаг хламидийной инфекции, но при наличии отрицательного результата прямого метода выявления хламидийного возбудителя из предполагаемого очага поражения нацеливают врача на повторную индикацию возбудителя или на поиск другой локализации хламидий. Необходимо учитывать и тот факт, что отрицательные результаты серологических тестов не исключают наличие персистирующей хламидийной инфекции.

Заключение

Неравнозначное диагностическое значение разных методов лабораторной диагностики хламидийного поражения определяет необходимость комплексного использования диагностических тестов для верификации хламидий у больных с воспалительными заболеваниями носа и околоносовых пазух. Наиболее оптимальным комплексом является одновременное применение двух прямых и одного непрямого методов. Результаты лабораторных методов идентификации хламидийного возбудителя обязательно должны сопоставляться с анамнестическими сведе-

ниями, клиническими проявлениями заболевания и данными объективного осмотра ЛОР-органов.

Применение лабораторного комплекса позволяет повысить эффективность диагностики воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух, ассоциированных с хламидийной инфекцией, а также определить диагностическую тактику ведения пациентов с этой инфекцией.

Предложенный алгоритм лабораторной диагностики можно использовать не только для доказательства или опровержения хламидийного инфицирования, но и в качестве контроля результативности проводимых противохламидийных лечебных мероприятий. Во избежание получения ложноположительных результатов проверку качества лечения следует проводить по истечении 1,5 месяцев после окончания эрадикационной терапии, т.к. только к этому сроку наступает полная элиминация пассивных следов инфекции и смена эпителиального покрова [13–15].

Важность предложенного комплекса лабораторной диагностики хламидийной инфекции данной локализации будет способствовать своевременному назначению этиотропного лечения определенными группами антибиотиков (макролидами, фторхинолонами, тетрациклинами), элиминирующими возбудителя, укорочению периода обострения заболевания, снижению вероятности осложнений и формирования тяжелых форм болезни, предотвращению диссеминации хламидий в организме с последующим развитием экстрареспираторных очагов поражения [16–18]. ■

Литература

- Белова Е. В. Клинико-эпидемиологические аспекты хламидийного инфицирования верхнего отдела респираторного тракта у детей: автореф. ... канд. мед. наук. Красноярск, 2008. 22 с.
- Капустина Т. А., Белова Е. В., Манчук В. Т., Кин Т. И. Инфицированность хламидиями детей с хроническими заболеваниями носоглотки и придаточных пазух носа // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006. Т. 51. № 6. С. 65–66.
- Маркина А. Н., Капустина Т. А., Белова Е. В., Парилова О. В. и др. Распространенность хламидийной инфекции у взрослых лиц с заболеваниями верхних дыхательных путей // Успехи современного естествознания. 2006. № 2. С. 50.
- Лайко А. А., Бредун А. Ю. Роль хламидийно-бактериальных ассоциаций в развитии хронического верхнечелюстного синусита у детей // Рос. ринология. 2005. № 2. С. 188.
- Линьков В. И., Цурикова Г. П., Нуралова И. В., Панькина Н. А. Значение хламидийной инфекции в развитии хронических воспалительных заболеваний глотки/Тез. докл. XV Российского съезда отоларингологов. СПб, 1995. С. 164.
- Лиханова М. А., Мингалев Н. В., Лебедева Р. Н. Роль хламидийной инфекции при аллергической риносинусопатии // Вестн. оториноларингологии. 2006. № 5. С. 244–245.
- Нечаева С. В., Полякова Т. С., Чувилов Г. Н. Хламидийная и микоплазматическая инфекция у больных хроническим риносинуситом/Тез. докл. науч. конф. современные проблемы оториноларингологии. М., 2002. С. 89.
- Сидоренко И. В. Место атипичной флоры в этиологии хронических синуситов и выявление ее методом ПЦР-диагностики // Рос. ринология. 2004. № 4. С. 32–34.
- Andersen P. Pathogenesis of lower respiratory tract infections due Chlamydia, Mycoplasma, Legionella and viruses // Thorax. 1998. V. 53. № 4. P. 302–307.
- Falck G., Heyman L., Gnarpe J., Gnarpe H. Chlamydia pneumoniae and chronic pharyngitis // Scand. J. Infect. Dis. 1995. V. 27. № 2. P. 179–182.
- Сидорович С. Ю., Латыпова М. Ф., Коликова Т. Г., Вахнина Т. Е. и др. Сравнительный анализ методов лабораторной диагностики урогенитального хламидиоза // Вестник дерматологии и венерологии. 2001. № 1. С. 9–10.
- Шевченко Е. А. Особенности биохимических и иммунологических показателей при хламидиозе, микоплазмозе и уреоплазмозе. Автореф. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 2002. 24.
- Гавалов С. М. Хламидиоз — дисбактериоз. Интегральные взаимоотношения. Новосибирск: РТФ, 2003. 219 с.
- Гранитов В. М. Хламидиозы. М.: Мед. кн., 2002. 192 с.
- Лобзин Ю. В., Ляшенко Ю. И., Позняк А. Л. Хламидийные инфекции. СПб: Фолиант, 2003. 395 с.
- Белова Е. В., Капустина Т. А., Парилова О. В., Маркина А. Н. Антибактериальное лечение детей с острым верхнечелюстным синуситом, ассоциированным с хламидийной инфекцией // Лечащий Врач. 2014. № 10. С. 25–29.
- Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. М.: Боргес, 2002. 429 с.
- Аверьянов А. В. Хламидийная и микоплазменная инфекция при патологии нижних дыхательных путей // Лечебное дело. 2009. № 4. С. 52–62.



Эй энд Ди, Япония

A&D UN-233
Современный
ПОРТАТИВНЫЙ
ультразвуковой
ингалятор
с MESH (МЕШ)
ТЕХНОЛОГИЕЙ



2 года
гарантия
на основной блок

Ингаляция — это быстрый, эффективный и точный способ доставки лекарств в органы дыхания!

ОРВИ?
Бронхит?
Пневмония?

Дыхание здоровья!

РЕКЛАМА

 Для профилактики и лечения заболеваний всех отделов дыхательных путей

 Легкий и компактный ингалятор поместится в карман или сумочку

 Экономичный: работает от 0.5 мл лекарственного средства

 Материал сетки-мембраны отличается стойкостью к коррозии

 Практически бесшумный: не вызовет испуг у ребенка

 Легкое управление одной кнопкой

Приборы произведены в соответствии с Европейским стандартом EN13544-1

Бесплатный телефон горячей линии Эй энд Ди РУС 8 800 200-03-80 | www.and-rus.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Место ХОБЛ в развитии и прогрессировании коморбидности

А. С. Скотников*, ¹, кандидат медицинских наук

О. М. Дохова**

Е. С. Шульгина***

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

** ГБУЗ ГП № 6 Филиал № 4 ДЗМ, Москва

*** КГБУЗ ДГКБ № 9, Хабаровск

Резюме. Показано, что сроки развития коморбидной патологии зависят от времени манифестации хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и тяжести ее течения. Группой неблагоприятного прогноза развития и прогрессирования коморбидности являются больные с ранним появлением ХОБЛ и частыми обострениями.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидность, прогрессирование, обострения.

Abstract. It was shown that the period of comorbid pathology development depends on the time of manifestation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and severity of its clinical course. The group of adverse development and progressing of comorbidity is the patients with early COPD appearance and frequent exacerbations.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity, progressing, exacerbations.

В сложившихся условиях «популярности» темы коморбидности, обусловленной обилием больных с сочетанной патологией, большинство терапевтических научных школ рассматривает конкретные нозологии, в т.ч. и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), в тесной связи с другими часто встречающимися социально значимыми заболеваниями [1–6].

Концепция локального воспаления при ХОБЛ как субстрата для развития системного воспаления сегодня распространена и среди пульмонологов [7–9], при этом роль последнего в отсроченном негативном влиянии на реологические свойства крови [10], прогрессирование атеротромбоза [11], усугубление эндотелиальной дисфункции [12], процессы канцерогенеза [13], углеводные и липидные нарушения [14], аутоиммунные процессы [15], гемопоэз [16], синтез коллагена [17] и т.д. широко исследована и продолжает изучаться. Однако в отечественной литературе до сих пор очень трудно найти практические наблюдения за собственными больными, указывающие на причастность ХОБЛ к степени тяжести и срокам возникновения основных инвалидизи-

Факторы риска развития хронических заболеваний (n = 206)			
Критерии	Число пациентов		p
	Группа «А» (n = 89)	Группа «Б» (n = 117)	
Пагубное употребление табака (F17.1)	60 (67,8%)	74 (63,6%)	> 0,05
Профессиональные вредности	7 (8,2%)	8 (6,8%)	> 0,05
Наследственная предрасположенность	21 (23,2%)	24 (20,3%)	> 0,05
Пагубное употребление алкоголя (F10.1)	12 (13,1%)	18 (15,8%)	> 0,05
Низкий социальный статус	7 (8,2%)	14 (11,6%)	> 0,05
Частые ОРВИ (J00-J06) в анамнезе	16 (18,5%)	18 (15,8%)	> 0,05
Избыточная масса тела (ИМТ > 25)	28 (31,3%)	46 (39,1%)	> 0,05

рующих нозологических единиц клиники внутренних болезней.

С данной целью авторы провели работу по изучению взаимосвязи давности и тяжести имеющейся ХОБЛ со сроками развития коморбидной патологии. Из 206 амбулаторных пациентов (средний возраст $66,1 \pm 10,2$ года), прикрепленных к нескольким городским поликлиникам Москвы и Хабаровска, страдающих ХОБЛ вкупе с другими хроническими заболеваниями, ХОБЛ в 43,2% случаев (n = 89) манифестировала себя хронологически ранее остальных нозологий, а в 56,8% случаев (n = 117) — позднее или одновременно с ними.

Таким образом, ХОБЛ как второе или последующее заболевание в структуре хронологической коморбидности развивается на 13,6% чаще, чем ХОБЛ в качестве первой болезни.

По данным амбулаторных карт в целом и листов для записи заключи-

тельных (уточненных) диагнозов в частности, 206 коморбидных больных ХОБЛ разделили на две группы. В группу «А» включили 89 (43,2%) пациентов (средний возраст $64,3 \pm 11,2$ года), у которых ХОБЛ в структуре коморбидности развилась хронологически ранее основного и большинства сопутствующих заболеваний. В группу «Б» вошли 117 (56,8%) пациентов (средний возраст $67,9 \pm 13,2$ года), у которых диагноз ХОБЛ был установлен позднее основного и большинства сопутствующих заболеваний.

Все пациенты независимо от первоочередности манифестации клинических симптомов ХОБЛ имели схожие факторы риска развития как хронической бронхиальной обструкции, так и других неинфекционных социально значимых заболеваний (табл. 1).

Как видно из данных, представленных в табл. 1, предпосылки для разви-

¹ Контактная информация: skotnikov.as@mail.ru

Таблица 2

Средний возраст появления факторов риска ХОБЛ (n = 206)			
Критерии	Возраст, лет		p
	Группа «А» (n = 89)	Группа «Б» (n = 117)	
Пагубное употребление табака (n = 134)	25,1 ± 3,7	29,4 ± 5,1	< 0,05
Профессиональные вредности (n = 15)	31,9 ± 2,6	35,1 ± 3,1	< 0,05
Пагубное употребление алкоголя (n = 30)	35,7 ± 7,1	36,1 ± 6,3	> 0,05
Избыточная масса тела (ИМТ > 25) (n = 74)	33,6 ± 4,8	37,7 ± 3,9	< 0,05
Первые симптомы ХОБЛ (n = 206)	46,4 ± 4,2	52,9 ± 4,7	< 0,05

Таблица 3

Критерии манифестации ХОБЛ (n = 206)			
Критерии	Число пациентов		p
	Группа «А» (n = 89)	Группа «Б» (n = 117)	
Хронический кашель	34 (38,2%)	42 (36,2%)	> 0,05
Эпизод лихорадки	15 (16,9%)	21 (18,1%)	> 0,05
Одышка в покое	17 (19,1%)	25 (21,3%)	> 0,05
Одышка при незначительной физической нагрузке	59 (66,3%)	80 (68,1%)	> 0,05
Удушье	13 (14,6%)	18 (15,7%)	> 0,05
Хроническая продукция мокроты	61 (68,5%)	81 (69,3%)	> 0,05
Сухие хрипы	27 (30,3%)	32 (27,4%)	> 0,05

Таблица 4

Развитие коморбидности и манифестация ХОБЛ (n = 206)				
Нозологическая единица	Возраст пациентов, лет		Δ	p
	Группа «А» (n = 89)	Группа «Б» (n = 117)		
ХОБЛ (n = 206)	46,4 ± 4,2	52,9 ± 4,7	6,5	< 0,05
ГБ (n = 167)	48,3 ± 2,6	50,7 ± 3,2	2,4	< 0,05
ИБС (n = 116)	48,9 ± 3,1	51,3 ± 4,8	2,4	< 0,05
ПИКС (n = 84)	50,9 ± 3,7	55,1 ± 3,4	4,2	< 0,05
Впервые ОИМ (n = 60)	49,1 ± 3,3	53,9 ± 3,7	4,8	< 0,05
Впервые ОНМК (n = 39)	61,5 ± 5,7	63,5 ± 4,4	2,0	< 0,05
ХИГМ (n = 58)	64,3 ± 4,2	67,3 ± 3,6	3,0	< 0,05
СД (n = 55)	47,3 ± 3,6	49,7 ± 2,9	2,6	< 0,05
ЗНО (n = 59)	55,5 ± 6,6	59,6 ± 3,3	4,1	< 0,05
ЖКБ (n = 28)	57,7 ± 4,9	63,5 ± 1,9	5,8	< 0,05
МКБ (n = 25)	56,9 ± 5,1	55,7 ± 2,5	1,2	> 0,05
ЭЯП ЖКТ (n = 43)	52,9 ± 3,8	53,8 ± 4,1	0,9	> 0,05
Впервые ТЭЛА (n = 51)	52,1 ± 4,3	57,8 ± 5,2	5,7	< 0,05
ФП (n = 69)	56,8 ± 4,9	59,4 ± 4,5	2,6	< 0,05
ХСН (n = 52)	62,3 ± 3,4	65,2 ± 3,7	2,9	< 0,05
ХБП (n = 79)	61,8 ± 5,3	66,5 ± 4,3	4,7	< 0,05
Цирроз печени (n = 12)	47,6 ± 2,3	48,5 ± 2,8	0,9	> 0,05

тия ХОБЛ у пациентов сравниваемых групп были сопоставимы. Из всех факторов риска, которые удалось установить по данным медицинской архивной документации, 65,1% больных (n = 134) имели длительный стаж интенсивного курения, а 7,3% (n = 15) — профессиональные вредности (загазованность или запыленность рабочего помещения, работа с лакокрасочными материалами и т. д.). Кроме того, 21,8% больных (n = 45) характеризовались наследственным анамнезом ХОБЛ (J44.1), бронхэктатической болезни (J47), бронхиальной астмы (J45.9) или эмфиземы легких (J43), при этом 14,6% больных

(n = 30) страдали хронической алкогольной интоксикацией, а 10,2% пациентов (n = 21) обладали низким социальным статусом. Также 16,5% больных ХОБЛ (n = 34) часто (более 4 раз в год) переносили острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), а 35,9% пациентов (n = 74) имели избыточный вес. Удельный вес гиподинамии и хронического стресса у коморбидных больных ХОБЛ установить не удалось, т. к. данные об этих факторах риска в подавляющем большинстве случаев отсутствовали в амбулаторных картах.

Таким образом, в популяции имеет место общность факторов риска, пред-

располагающих к развитию и прогрессированию как ХОБЛ, так и других хронических социально значимых заболеваний, что делает невозможным выявление отдельной патогенетической роли каждого из них и диктует необходимость комплексного подхода к больному уже на этапе коррекции предрасполагающих и провоцирующих факторов.

Однако прогностическая значимость отдельных факторов риска в отношении развития ХОБЛ тесно связана со временем их появления (табл. 2).

Как видно из данных, представленных выше, пациенты группы «А» начали курить раньше пациентов группы «Б» в среднем на 4,3 года (14,6%) (p < 0,05), а пристрастились к алкоголю раньше в среднем на 0,4 года (1,1%) (p > 0,05) соответственно. Кроме того, пациенты группы «А» в среднем на 3,2 года (9,1%) раньше (p < 0,05) подверглись воздействию профессиональных вредностей респираторной системы, а также в среднем на 4,1 года (10,9%) раньше (p < 0,05) у них появился избыточный вес. При этом для данной выборки больных (n = 206) время до развития ХОБЛ от начала курения в среднем составило 22,5 года, от начала пагубного пристрастия к алкоголю — 13,8 года, от начала воздействия профессиональных вредностей — 16,2 года, а от появления избыточного веса — 13,9 года.

Таким образом, одним из наиболее агрессивных и длительно действующих факторов риска ХОБЛ является пагубное пристрастие к табаку, при этом время действия других предрасполагающих факторов примерно сопоставимо, а их последовательное присоединение ускоряет темпы развития ХОБЛ.

Кроме того, средний возраст развития первых симптомов ХОБЛ прямо пропорционально зависит от времени появления и начала воздействия на организм данных факторов риска, при этом каждые 4 года их более ранней манифестации приближают развитие ХОБЛ в среднем на 6,5 лет (p < 0,05), а, следовательно, каждый год — на 1,6 года (p < 0,05).

В этой же части работы выявлена схожесть первых патогномичных симптомов и жалоб больных ХОБЛ (n = 206), когда-то послуживших поводом для обращения к участковому терапевту (табл. 3).

Как следует из табл. 3, наиболее частыми первыми симптомами ХОБЛ являлись хроническая продукция мокроты (68,9%), одышка при умеренной физической нагрузке (67,5%), хронический кашель (36,9%) и сухие хрипы (28,6%).

Таблица 5

Структура коморбидности и манифестация ХОБЛ (n = 206)

Нозологическая единица	Число пациентов				p
	Группа «А» (n = 89)		Группа «Б» (n = 117)		
	Осн./фон./осл.	Соп.	Осн./фон./осл.	Соп.	
ХОБЛ (n = 206)	89 (100%)		117 (100%)		> 0,05
	38 (42,7%)	51 (57,3%)	20 (17,1%)	97 (82,9%)	
ГБ (n = 167)	78 (87,6%)		89 (76,1%)		< 0,05
	71 (91,1%)	7 (8,9%)	79 (88,8%)	10 (11,2%)	
ИБС (n = 116)	44 (49,4%)		72 (61,5%)		< 0,05
	31 (70,5%)	13 (29,5%)	65 (90,3%)	7 (9,7%)	
ПИКС (n = 84)	45 (50,6%)		39 (33,3%)		< 0,05
	37 (82,2%)	8 (17,8%)	24 (61,5%)	15 (38,5%)	
Впервые ОИМ (n = 60)	33 (37,1%)		27 (23,1%)		< 0,05
	26 (78,8%)	7 (21,2%)	22 (81,5%)	5 (18,5%)	
Впервые ОНМК (n = 39)	21 (23,6%)		18 (15,4%)		< 0,05
	4 (19,1%)	17 (80,9%)	7 (38,9%)	11 (61,1%)	
ХИГМ (n = 58)	22 (24,7%)		36 (30,8%)		< 0,05
	2 (9,1%)	20 (89,9%)	4 (11,1%)	32 (88,9%)	
Ожирение (n = 74)	32 (36,0%)		42 (35,9%)		> 0,05
	26 (81,3%)	6 (18,7%)	37 (88,1%)	5 (11,9%)	
СД (n = 55)	21 (23,6%)		34 (29,1%)		< 0,05
	21 (100%)	0 (0%)	34 (100%)	0 (0%)	
ЗНО (n = 59)	30 (33,7%)		29 (24,8%)		< 0,05
	28 (93,3%)	2 (6,7%)	26 (89,7%)	3 (10,3%)	
ЖКБ (n = 28)	9 (10,1%)		19 (16,2%)		< 0,05
	0 (0%)	9 (100%)	3 (15,8%)	16 (84,2%)	
МКБ (n = 25)	8 (9,0%)		17 (14,5%)		< 0,05
	0 (0%)	8 (100%)	2 (11,8%)	15 (88,2%)	
ЭЯП ЖКТ (n = 43)	17 (19,1%)		26 (22,2%)		> 0,05
	12 (70,6%)	5 (29,4%)	18 (69,2%)	8 (30,8%)	
Впервые ТЭЛА (n = 51)	18 (20,2%)		33 (28,2%)		< 0,05
	18 (100%)	0 (0%)	33 (100%)	0 (0%)	
Пневмония (n = 107)	58 (65,2%)		49 (41,9%)		< 0,05
	58 (100%)	0 (0%)	49 (100%)	0 (0%)	
ФП (n = 69)	27 (30,3%)		42 (35,9%)		< 0,05
	19 (70,4%)	8 (29,6%)	35 (83,3%)	7 (16,7%)	
ХСН (n = 52)	28 (31,5%)		24 (20,5%)		< 0,05
	28 (100%)	0 (0%)	24 (100%)	0 (0%)	
ХБП (n = 79)	29 (32,6%)		50 (42,7%)		< 0,05
	28 (96,6%)	1 (3,4%)	46 (92,0%)	4 (8,0%)	
Цирроз печени (n = 12)	5 (41,7%)		7 (58,3%)		> 0,05
	3 (60,0%)	2 (40,0%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)	

Достоверных различий по частоте их выявления получено не было.

Таким образом, первые клинические проявления ХОБЛ схожи у обеих групп больных независимо от времени манифестации данного заболевания.

Как указывалось ранее, средний возраст пациентов группы «А» составил $64,3 \pm 11,2$ года, а пациентов группы «Б» — $67,9 \pm 13,2$ года. Вместе с тем первые симптомы ХОБЛ у пациентов группы «А» появились в среднем в $46,4 \pm 4,2$ года, а у пациентов группы «Б» — в $52,9 \pm 4,7$ года. Таким образом, на момент включения в исследование

пациенты группы «А» страдали ХОБЛ около 17,9 года, а пациенты группы «Б» — примерно 15 лет соответственно. Согласно амбулаторной медицинской документации, у всех 206 пациентов кроме ХОБЛ имела место хроническая сопутствующая патология, средний возраст развития которой представлен в табл. 4.

Как указывалось ранее, пациенты группы «А» до развития ХОБЛ в среднем возрасте $46,4 \pm 4,2$ года не имели какой-либо хронической соматической патологии. Как следует из табл. 4, в относительно короткое время после

развития ХОБЛ у данных пациентов манифестировали сахарный диабет (СД), гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цирроз печени (в среднем через 0,9; 1,9; 2,5 и 1,2 года соответственно), впервые случились острый инфаркт миокарда (ОИМ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) (в среднем через 2,7 и 5,7 года соответственно). Более того, у пациентов группы «А» в среднем спустя 4,5 года после манифестации ХОБЛ развился постинфарктный кардиосклероз (ПИКС); через 17,9 года — хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ); через 9,1 года — злокачественные новообразования (ЗНО) различных локализаций; через 11,3 года — желчнокаменная болезнь (ЖКБ); через 10,4 года — фибрилляция предсердий (ФП); через 10,5 лет — мочекаменная болезнь (МКБ); через 6,5 лет — эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (ЭЯП ЖКТ); через 15,9 года — хроническая сердечная недостаточность (ХСН); через 15,4 года — хроническая болезнь почек (ХБП); а через 15,1 года впервые случилось острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

У пациентов группы «Б» за 2,2, 1,6, 3,2 и 4,4 года до развития ХОБЛ в среднем возрасте $52,9 \pm 4,7$ года уже манифестировали ГБ, ИБС, СД и цирроз печени соответственно. Как следует из табл. 4, в ближайшее время после вовлечения ХОБЛ в коморбидную сосудистую патологию, у данных пациентов впервые случились ОИМ и ТЭЛА (в среднем через 1,0 и 4,9 года соответственно), а также были диагностированы МКБ и ЭЯП ЖКТ (в среднем через 2,8 и 0,9 года соответственно). Более того, у пациентов группы «Б» в среднем через 2,2 года после присоединения ХОБЛ развился ПИКС; через 14,4 года — ХИГМ; через 6,7 года — ЗНО различных локализаций; через 10,6 года — ЖКБ; через 6,5 лет — ФП; через 12,3 года — ХСН; через 13,6 года — ХБП; а спустя 10,6 года впервые случилось ОНМК.

Таким образом, сроки прогрессирования коморбидности при ХОБЛ зависят как от условий возникновения самой ХОБЛ, так и от наличия патологии, предшествующей развитию ХОБЛ.

Так, на 6,5 лет более ранняя манифестация ХОБЛ приближает развитие первого в жизни ОИМ на 4,8 года ($p < 0,05$); первого ОНМК — на 2,0 года ($p < 0,05$); а первой ТЭЛА — на 5,7 года ($p < 0,05$). Следовательно, каждый год более ран-

него возникновения ХОБЛ приближает развитие первого в жизни ОИМ на 0,7 года; первого ОНМК — на 0,3 года; а первой ТЭЛА — на 0,9 года.

Ситуация, подобная связи ХОБЛ с развитием сосудистых катастроф, наблюдается и в отношении появления большей части хронических соматических заболеваний. Так, на 6,5 лет более ранняя манифестация ХОБЛ на 4,2 года ускоряет сроки развития ПИКС ($p < 0,05$); на 3,0 года — ХИГМ ($p < 0,05$); на 4,1 года — ЗНО разных локализаций ($p < 0,05$); на 5,8 года — ЖКБ ($p < 0,05$); на 2,6 года — ФП ($p < 0,05$); на 2,9 года — ХСН ($p < 0,05$); а также на 4,7 года — ХБП ($p < 0,05$). Следовательно, каждый год более раннего возникновения ХОБЛ приближает развитие ПИКС на 0,7 года; ХИГМ на 0,5 года; ЗНО — на 0,6 года; ЖКБ — на 0,9 года; ФП — на 0,4 года; ХСН — на 0,4 года; а ХБП — на 0,7 года, что доказывает важную роль ХОБЛ в развитии и прогрессировании коморбидности.

Тем не менее, выявленная прогностическая значимость ХОБЛ не находит отражения в структуре клинического диагноза (табл. 5). Как следует из данных, представленных в табл. 5, у пациентов группы «А» частота развития ГБ была выше на 11,5% ($p < 0,05$), ПИКС — на 17,3% ($p < 0,05$); ЗНО различных локализаций — на 8,9% ($p < 0,05$), а ХСН — на 11,0% ($p < 0,05$), чем у больных ХОБЛ группы «Б». Кроме того, у пациентов группы «А» в анамнезе было на 7,6% ($p < 0,05$) больше перенесенных ОНМК, на 23,2% больше ($p < 0,05$) — пневмоний и на 14% больше ($p < 0,05$) — ОИМ, возникших впервые в жизни.

Таким образом, первоочередное формирование ХОБЛ играет одну из predisposing ролей в последующем развитии повторных пневмоний, ЗНО, а также ГБ и ее осложнений (ОИМ, ОНМК, ПИКС, ХСН).

С другой стороны, у пациентов группы «Б» на 12,1% выше ($p < 0,05$) была частота развития ИБС; на 6,1% выше ($p < 0,05$) — ХИГМ; на 5,5% выше ($p < 0,05$) — СД; на 10,1% выше ($p < 0,05$) — ХБП; на 5,6% выше ($p < 0,05$) — ФП; на 6,1% выше ($p < 0,05$) — ЖКБ и на 5,5% выше ($p < 0,05$) — МКБ. Также у пациентов группы «Б» в анамнезе было на 8% ($p < 0,05$) больше случаев ТЭЛА.

Таким образом, развитие ХОБЛ на фоне имеющихся ИБС, ГБ, СД, и ХИГМ оказывает отягощающее влияние на их течение и частоту возникновения ФП, ТЭЛА и ХБП. В то же время

Структура коморбидности и течение ХОБЛ (n = 206)						Таблица 6
Нозологическая единица	Число пациентов				p	
	Когорта «1» (n = 133)		Когорта «2» (n = 73)			
	Осн./фон. /осл.	Соп.	Осн./фон. /осл.	Соп.		
ХОБЛ (n = 206)	133 (100%)		73 (100%)		> 0,05	
	14 (10,5%)	119 (89,5%)	44 (60,3%)	29 (39,7%)		
ГБ (n = 167)	103 (77,4%)		64 (87,7%)		< 0,05	
	87 (84,5%)	16 (15,5%)	63 (98,4%)	1 (1,6%)		
ИБС (n = 116)	71 (53,4%)		45 (61,6%)		< 0,05	
	67 (94,4%)	4 (5,6%)	29 (64,4%)	16 (35,6%)		
ПИКС (n = 84)	51 (38,3%)		33 (45,2%)		< 0,05	
	44 (86,3%)	7 (13,7%)	17 (51,5%)	16 (48,5%)		
Впервые ОИМ (n = 60)	35 (26,3%)		25 (34,2%)		< 0,05	
	29 (82,9%)	6 (17,1%)	19 (76,0%)	6 (24,0%)		
Впервые ОНМК (n = 39)	23 (17,3%)		16 (21,9%)		< 0,05	
	6 (26,1%)	17 (73,9%)	5 (31,3%)	11 (68,7%)		
ХИГМ (n = 58)	39 (29,3%)		19 (26,1%)		> 0,05	
	5 (12,8%)	34 (87,2%)	1 (5,3%)	18 (94,7%)		
Ожирение (n = 74)	49 (36,8%)		25 (34,2%)		> 0,05	
	45 (91,8%)	4 (8,2%)	18 (72,0%)	7 (18,0%)		
СД (n = 55)	31 (23,3%)		24 (32,8%)		< 0,05	
	31 (100%)	0 (0%)	24 (100%)	0 (0%)		
ЗНО (n = 59)	35 (26,3%)		24 (32,9%)		< 0,05	
	31 (88,6%)	4 (11,4%)	23 (95,8%)	1 (4,2%)		
ЖКБ (n = 28)	15 (11,3%)		13 (17,8%)		< 0,05	
	1 (6,7%)	14 (93,3%)	2 (15,4%)	11 (84,6%)		
МКБ (n = 25)	16 (12,1%)		9 (12,3%)		> 0,05	
	0 (0%)	16 (100%)	2 (22,2%)	7 (77,8%)		
ЭЯП ЖКТ (n = 43)	27 (20,3%)		16 (21,9%)		> 0,05	
	15 (55,6%)	12 (44,4%)	15 (93,8%)	1 (6,3%)		
Впервые ТЭЛА (n = 51)	30 (22,6%)		21 (28,8%)		< 0,05	
	30 (100%)	0 (0%)	21 (100%)	0 (0%)		
Пневмония (n = 107)	56 (42,1%)		51 (69,9%)		< 0,01	
	56 (100%)	0 (0%)	51 (100%)	0 (0%)		
ФП (n = 69)	42 (31,6%)		27 (36,9%)		< 0,05	
	33 (78,6%)	9 (21,4%)	21 (77,8%)	6 (22,2%)		
ХСН (n = 52)	31 (23,3%)		21 (28,8%)		< 0,05	
	31 (100%)	0 (0%)	21 (100%)	0 (0%)		
ХБП (n = 79)	48 (36,1%)		31 (42,5%)		< 0,05	
	46 (95,8%)	2 (4,2%)	28 (90,3%)	3 (9,7%)		
Цирроз печени (n = 12)	9 (6,8%)		3 (4,1%)		> 0,05	
	6 (66,7%)	3 (33,3%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)		

наличие таких клинических состояний, как ожирение, цирроз печени и ЭЯП ЖКТ, не зависит от времени появления ХОБЛ ($p > 0,05$).

Как следует из табл. 5, если ХОБЛ возникала хронологически ранее других нозологических единиц в структуре коморбидности, то клиницисты относили диагноз ХОБЛ к сопутствующим заболеваниям более чем в половине случаев (57,3%). В ситуациях же, когда ХОБЛ манифестировала себя позднее основного заболевания, диагнозу ХОБЛ отводили место в рубрике сопутствующей патологии в 82,9%

случаев. Таким образом, независимо от времени и условий развития ХОБЛ, врачи в 71,8% случаев ($n = 148$) расценивают ХОБЛ в качестве сопутствующей коморбидной патологии, при этом в рубрику основного (фоновой) заболевания клиницисты зачастую относят сосудистую (ИБС, ГБ, СД, ХИГМ) или онкологическую (ЗНО) патологию.

Другой немаловажной задачей работы было изучение особенностей течения и прогрессирования коморбидной патологии в зависимости не только от времени манифестации, но и от тяжести ХОБЛ, которую определяли по числу

Таблица 7

Развитие коморбидности и течение ХОБЛ (n = 206)

Нозологическая единица	Возраст пациентов, лет		I Δ I	p
	Когорта «1» (n = 133)	Когорта «2» (n = 73)		
ХОБЛ (n = 206)	45,6 ± 5,1	46,3 ± 3,3	0,7	> 0,05
ГБ (n = 167)	51,1 ± 2,7	48,7 ± 4,3	2,4	< 0,05
ИБС (n = 116)	53,6 ± 5,2	50,2 ± 3,9	3,4	< 0,05
ПИКС (n = 84)	56,5 ± 3,5	53,6 ± 2,7	2,9	< 0,05
Впервые ОИМ (n = 60)	55,3 ± 3,2	52,5 ± 2,9	2,8	< 0,05
Впервые ОНМК (n = 39)	65,7 ± 4,7	62,1 ± 5,2	3,6	< 0,05
ХИГМ (n = 58)	68,1 ± 3,5	64,1 ± 2,9	4,0	< 0,05
СД (n = 55)	48,7 ± 4,2	45,9 ± 3,4	2,8	< 0,05
ЗНО (n = 59)	59,1 ± 5,3	57,3 ± 4,1	1,8	< 0,05
ЖКБ (n = 28)	60,1 ± 3,9	58,3 ± 2,6	1,8	< 0,05
МКБ (n = 25)	54,6 ± 3,1	55,1 ± 2,5	0,5	> 0,05
ЭЯП ЖКТ (n = 43)	53,6 ± 2,8	54,1 ± 5,1	0,5	> 0,05
Впервые ТЭЛА (n = 51)	56,5 ± 3,8	53,4 ± 4,7	3,1	< 0,05
ФП (n = 69)	58,9 ± 4,1	55,1 ± 3,9	3,8	< 0,05
ХСН (n = 52)	66,9 ± 3,3	62,7 ± 4,5	4,2	< 0,05
ХБП (n = 79)	67,1 ± 4,9	63,3 ± 3,1	3,8	< 0,05
Цирроз печени (n = 12)	47,2 ± 5,3	47,9 ± 2,1	0,7	> 0,05

Таблица 8

Роль ХОБЛ в развитии и прогрессировании коморбидности

Нозологическая единица	Время, лет		p
	1 год более раннего появления ХОБЛ	1 очередное обострение в год	
ПИКС (n = 84)	0,7	1,7	< 0,05
Впервые ОИМ (n = 60)	0,7	1,6	< 0,05
Впервые ОНМК (n = 39)	0,3	2,1	< 0,05
ХИГМ (n = 58)	0,5	2,4	< 0,05
ЗНО (n = 59)	0,6	1,1	< 0,05
ЖКБ (n = 28)	0,9	1,1	> 0,05
Впервые ТЭЛА (n = 51)	0,9	1,8	< 0,05
ФП (n = 69)	0,4	2,2	< 0,05
ХСН (n = 52)	0,4	2,5	< 0,05
ХБП (n = 79)	0,7	2,2	< 0,05

документированно подтвержденных обострений данного заболевания в течение одного календарного года. В последующем вышеописанные 206 пациентов были ретроспективно перегруппированы в две когорты. Когорта «1» включила в себя 133 (64,6%) пациента с ХОБЛ (средний возраст $68,3 \pm 12,5$ лет) с редкими обострениями (0–1 раз в год). В когорту «2» вошли остальные 73 (35,4%) пациента (средний возраст $63,9 \pm 13,8$ года), относящиеся к устойчивому во времени фенотипу ХОБЛ — «пациент с частыми обострениями» (более 2 раз в год).

Среднее число обострений в когорте «1» составило 1,4 в год, а в когорте «2» — 3,1 в год. Разница в среднем количестве обострений ХОБЛ в год между пациентами когорты «1» и когорты «2» составила 1,7 эпизода в год. Спектр комор-

бидной патологии у данных пациентов в зависимости от времени манифестации ХОБЛ представлен в табл. 5, однако частота встречаемости отдельных нозологических единиц, составляющих сочетанную патологию, в зависимости от тяжести течения ХОБЛ приобрела другой вид (табл. 6).

Как следует из данных, представленных в табл. 6, у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ на 10,3% чаще ($p < 0,05$) встречалась ГБ; на 8,2% чаще ($p < 0,05$) — ИБС; на 11,9% чаще ($p < 0,05$) — ПИКС; на 9,5% чаще ($p < 0,05$) — СД; на 6,6% чаще ($p < 0,05$) — ЗНО; на 6,5% чаще ($p < 0,05$) — ЖКБ; на 5,3% чаще ($p < 0,05$) — ФП; на 5,5% чаще ($p < 0,05$) — ХСН; на 6,4% чаще ($p < 0,05$) — ХБП.

Кроме того, у пациентов когорты «2» на 5,9% выше, чем у пациентов когор-

ты «1» ($p < 0,05$), была частота развития впервые в жизни возникшего ОИМ; на 4,6% выше ($p < 0,05$) — первого ОНМК; на 6,2% выше ($p < 0,05$) — первой ТЭЛА; на 27,8% выше ($p < 0,01$) — повторных пневмоний.

Таким образом, ХОБЛ с частыми обострениями способствует развитию большинства нозологических единиц (ГБ, ИБС, ПИКС, СД, ХСН, ФП, ХБП, ЗНО и ЖКБ) в структуре хронической соматической патологии, а также приводит к возникновению большего числа острых событий (ОИМ, ОНМК, ТЭЛА, пневмонии). В то же время наличие таких клинических состояний, как ХИГМ, ожирение, МКБ, цирроз печени и ЭЯП ЖКТ, не зависит от тяжести течения ХОБЛ ($p > 0,05$).

Кроме того, как следует из табл. 6, клиницисты относили диагноз ХОБЛ с частыми обострениями в рубрику сопутствующего заболевания в 39,7% случаев, что на 17,6% реже ($p < 0,05$), чем в случаях с ранней манифестацией ХОБЛ, и на 43,2% реже ($p < 0,01$), чем в ситуациях с ее возникновением хронологически позднее большинства нозологий.

В ситуациях же, когда течение ХОБЛ характеризовалось редкими обострениями, данному диагнозу отводили место в рубрике сопутствующей патологии в 89,5% случаев, что на 6,6% чаще ($p > 0,05$) случаев поздней манифестации ХОБЛ.

Таким образом, конструкция клинического диагноза коморбидного больного ХОБЛ в большей степени зависит от тяжести течения данного заболевания, чем от времени и условий его возникновения, при этом временное расположение данной нозологии в рубрике основного заболевания наблюдается либо в случаях ее тяжелого рецидивирующего течения, либо в периоды обострения.

С учетом разницы в среднегодовом количестве обострений ХОБЛ между пациентами когорты «1» и «2», в табл. 7 представлен средний возраст развития хронических соматических заболеваний и острых клинических состояний у пациентов с разной степенью тяжести ХОБЛ.

Как видно из табл. 7, у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ средний возраст развития большинства сопутствующих заболеваний ниже, чем таковой у пациентов с редкими обострениями ХОБЛ.

Так, средний возраст манифестации ГБ у больных когорты «2» меньше данного показателя в когорте «1»

кагоцел®

противовирусное средство

Работает

даже при запоздалом лечении!



Современный противовирусный препарат для взрослых и детей с 3 лет

№1

СРЕДИ
ПРЕПАРАТОВ
ОТ ПРОСТУДЫ
И ГРИППА*

- **Кагоцел®** эффективен при приеме вплоть до четвертого дня от начала появления первых симптомов ОРВИ и гриппа. Вызывает в организме образование интерферонов с высокой противовирусной активностью, а также является эффективным стимулятором иммунной защиты организма.
- **Кагоцел®** быстро улучшает самочувствие и сокращает продолжительность клинических симптомов гриппа и ОРВИ вне зависимости от этиологии заболевания.
- **Кагоцел®** входит в СТАНДАРТЫ МИНЗДРАВА РФ по оказанию специализированной медицинской помощи при гриппе средней и тяжелой степени тяжести.**
- **Кагоцел®** надежно защищает от возбудителей ОРВИ и гриппа как в момент профилактического приема препарата, так и в течение последующих 30 дней.
- **Кагоцел®** имеет высокий профиль безопасности.

№1 для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа по результатам голосования российских врачей в рамках премии «Russian Pharma Awards 2014».***

* По данным ЗАО «Группа ДСМ»: Кагоцел® – самый популярный противовирусный препарат от простуды и гриппа в РФ в 2014 г., в упаковках.

** Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г.: № 724н, № 842н.

*** По версии Russian Pharma Awards 2014, в номинации «Препарат выбора для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа».

Подробную информацию вы можете получить на сайте: www.kagocel.ru

ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», 125252, Москва, ул. Авиаконструктора Микояна, д. 12. Тел./факс: +7 (495) 741-49-89.
Рег. уд. Р N002027/01 от 19.11.2007.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Реклама



на 2,4 года ($p < 0,05$); ИБС — на 3,4 года ($p < 0,05$); ПИКС — на 2,9 года ($p < 0,05$); ХИГМ — на 4,0 года ($p < 0,05$); СД — на 2,8 года ($p < 0,05$); ЗНО — на 1,8 года ($p < 0,05$); ЖКБ — на 1,8 года ($p < 0,05$); ФП — на 3,8 года ($p < 0,05$); ХСН — на 4,2 года ($p < 0,05$); ХБП — на 3,8 года ($p < 0,05$). При этом пациенты со впервые в жизни возникшими ОИМ, ОНМК и ТЭЛА в когорте «2» были младше таковых в когорте «1» на 2,8 ($p < 0,05$), 3,6 ($p < 0,05$) и 3,1 года ($p < 0,05$) соответственно.

В то же время развитие таких клинических состояний, как МКБ, цирроз печени и ЭЯП ЖКТ, не зависят от тяжести течения ХОБЛ ($p > 0,05$).

Сравнение удельного веса времени и условий манифестации ХОБЛ, а также тяжести ее течения в отношении прогностической значимости развития заболеваний в структуре коморбидности представлено в табл. 8.

Как следует из данных, представленных в табл. 8, каждое обострение ХОБЛ в течение одного года приближает развитие ГБ на 1,4 года; ИБС — на 2 года; ПИКС — на 1,7 года; ХИГМ — на 2,4 года; СД — на 1,6 года; ЗНО — на 1,1 года; ЖКБ — также на 1,1 года; ФП — на 2,2 года; ХСН — на 2,5 года; ХБП — на 2,2 года. Кроме того, одно обострение ХОБЛ в течение года приближает развитие первого в жизни ОИМ на 1,6 года; первого ОНМК — на 2,1 года; первой ТЭЛА — на 1,8 года.

Таким образом, значимость каждого обострения ХОБЛ в отношении сроков развития и прогрессирования коморбидной патологии выше, чем прогностическая роль каждого года более ранней манифестации данной болезни.

Тяжесть течения ХОБЛ значимее условий ее манифестации для приближения ПИКС — на 58,8% ($p < 0,05$); ХИГМ — на 79,2% ($p < 0,05$); ЗНО — на 45,5% ($p < 0,05$); ФП — на 81,8% ($p < 0,05$); ХСН — на 84,0% ($p < 0,05$); ХБП — на 68,8% ($p < 0,05$). Подобная тенденция отмечена также для «сосудистых катастроф» — тяжесть ХОБЛ прогностически значимее времени ее развития для первого в жизни ОИМ — на 56,3% ($p < 0,05$); первого ОНМК — на 85,7% ($p < 0,05$); а также первой ТЭЛА — на 50,0% ($p < 0,05$). Для ЖКБ, МКБ, цирроза печени, ХАИ, ЭЯП ЖКТ статистически значимых результатов касательно преимуществ течения ХОБЛ над временем ее манифестации получено не было ($p > 0,05$).

При анализе табл. 8 также обращает на себя внимание отсутствие данных

о прогностической роли ХОБЛ в отношении развития ГБ, ИБС и СД. Этот факт объясняется отсутствием между пациентами групп «1» и «2» сравнительной информации о влиянии времени возникновения ХОБЛ на развитие коморбидности, ввиду наличия данных заболеваний у большинства больных из группы «2» еще до манифестации у них ХОБЛ.

Еще одной отличительной чертой, согласно табл. 8, является обнаруженная схожесть прогностического влияния ХОБЛ (рассчитанного как по времени возникновения, так и по тяжести) на развитие ряда заболеваний в структуре коморбидности, среди которых ФП и ХСН (0,4 года); впервые ОИМ, ПИКС и ХБП (0,7 года); впервые ТЭЛА и ЖКБ (0,9 года); впервые ОИМ и СД (1,6 года); ФП и ХБП (2,2 года) и т.д.

Таким образом, авторами было доказано, что сроки развития коморбидной патологии зависят не только от времени манифестации ХОБЛ, но и от тяжести ее течения, при этом самой неблагоприятной группой в отношении прогноза развития и интенсивности прогрессирования коморбидности являются больные с ранним появлением ХОБЛ и фенотипом «пациент с частыми обострениями» (более 2 раз в год). ■

Литература

1. Чучалин А. Г., Цеймах И. Я., Момот А. П., Мамаев А. Н., Карбышев И. А., Костюченко Г. И. Изменения системных воспалительных и гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких с сопутствующими хронической сердечной недостаточностью и ожирением // Пульмонология. 2014. № 6. С. 25–32.
2. Задионченко В. С., Адашева Т. В., Ли В. В., Жердева Е. И., Малиничева Ю. В., Нестеренко О. И., Павлов С. В. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких — проблемы выбора терапии // Лечащий Врач. 2012. № 7. С. 77–81.
3. Лазебник Л. Б., Конев Ю. В., Ефремов Л. И. Полиморбидность в гериатрической практике: количественная и качественная оценка // Клиническая геронтология. 2012. № 1–2. С. 36–42.
4. Дворецкий Л. И., Чистякова Е. М. Остеопороз у больных ХОБЛ: коморбидность или системное проявление? // Consilium medicum. 2007. № 12. С. 42–48.
5. Белялов Ф. И. Двенадцать тезисов коморбидности // Клиническая медицина. 2009. № 12. С. 69–71.

6. Насонов Е. А., Гордеев А. В., Галушко Е. А. Ревматические заболевания и мультиморбидность // Терапевтический архив. 2015. № 5. С. 4–9.
7. Зайцев А. А., Безлепо А. В., Синопальников А. И. Диагностика и фармакотерапия ХОБЛ: основные положения // Фарматека. 2015. № 4. С. 18–24.
8. Гайнитдинова В. В., Авдеев С. Н. Ремоделирование крупных периферических артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких и при ее сочетании с артериальной гипертензией // Пульмонология. 2015. № 1. С. 50–57.
9. Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Айсанов З. Р., Белевский А. С., Лещенко И. В., Мещерякова Н. Н., Овчаренко С. И., Шмелев Е. И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2014. № 3. С. 15–36.
10. Калужин В. В., Сибирина О. Ф., Беспалова И. Д., Калужина Е. В., Ткалич Л. М., Милованова Т. А., Осихов И. А., Мурашев Б. Ю. Протромботический статус у пациентов с метаболическим синдромом: связь с воспалением // Терапевтический архив. 2013. № 10. С. 29–33.
11. Провоторов В. М., Будневский А. В., Семенкова Г. Г., Шишкина Е. С. Провоспалительные цитокины при сочетании ИБС и ХОБЛ // Клиническая медицина. 2015. № 2. С. 5–9.
12. Мамаева М. Г., Собко Е. А., Крапошина А. Ю., Соловьева И. Л., Логачева Н. С., Эйдемиллер Н. С., Кузьмина Т. Н., Салмина А. Б., Демко И. В. Клинико-патогенетические аспекты формирования артериальной ригидности и ремоделирования левых отделов сердца при сочетании хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца // Пульмонология. 2014. № 5. С. 5–9.
13. Лантеева Е. А., Лантеева И. М., Харевич О. Н. Системные эффекты ХОБЛ на этапах ее прогрессирования // Казанский медицинский журнал. 2013. № 5. С. 605–609.
14. Будневский А. В., Овсянников Е. С., Чернов А. В., Дробышева Е. С. Диагностическое значение биомаркеров системного воспаления при ХОБЛ // Клиническая медицина. 2014. № 9. С. 16–21.
15. Боташев А. А., Терещенко О. А., Сергиенко В. И., Петросян Э. А. Современные взгляды на патогенетическую взаимосвязь между системным воспалением и иммунной системой при желчном перитоните, осложненном абдоминальным сепсисом // Иммунология. 2013. № 3. С. 164–167.
16. Дыгай А. М. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1992.
17. Насонов Е. Л., Попкова Т. В., Новикова Д. С. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением // Consilium medicum. 2010. № 2. С. 112–118.

Диагностика и лечение кашля у детей

Н. Г. Колосова¹, кандидат медицинских наук

С. И. Шаталина, кандидат медицинских наук

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

Резюме. Опыт использования препаратов ацетилцистеина у детей свидетельствует о его эффективности и безопасности в лечении острых и хронических заболеваний дыхательных путей. Быстрый эффект и многообразие детских форм позволяют рекомендовать ацетилцистеин при кашле, вызванном заболеваниями органов дыхания.

Ключевые слова: дети, кашель, лечение, муколитические препараты, ацетилцистеин.

Abstract. The background of using acetyl-cysteine preparations in children is evidence of their efficiency and safety in treatment of acute and chronic respiratory tract diseases. Fast effect and versatility of child's forms allows to recommend acetyl-cysteine in cough caused by respiratory tract diseases.

Keywords: children, cough, treatment, mucolytic preparations, acetyl-cysteine.

Одним из самых частых симптомов, с которым родители ребенка обращаются к педиатру, является кашель. Многообразие причин, приводящих к возникновению кашля в детском возрасте, создает в некоторых случаях трудности в дифференциальной диагностике. Кашель является защитным механизмом в ответ на раздражение слизистой оболочки дыхательных путей, благодаря чему дыхательные пути очищаются от избыточного секрета, образующегося при воспалении в бронхах, и содержащихся в нем бактерий, вирусов и аллергенов, а также препятствует попаданию инородных частиц в нижние дыхательные пути. Кашель — это форсированный выдох через рот, вызванный сокращением мышц грудной клетки и диафрагмы вследствие раздражения кашлевых рецепторов. Редкий кашель у детей раннего возраста может быть физиологичен. Например, стекание слизи из носоглотки во время сна провоцирует необходимость откашливания после пробуждения. Также кашель может возникать при повышенной саливации при прорезывании зубов у детей первого года жизни [1, 2].

Наиболее часто кашель у детей появляется на фоне острых респираторных инфекций. При таких заболеваниях, как ринит, синусит, фарингит, кашель возникает в связи с раздражением кашлевых рецепторов придаточных пазух носа и гортани. Если в носовой полости будет отмечаться обильное количество патологического секрета, то кашель будет выражен после пробуждения ребенка из-за стекания отделяемого по задней стенке глотки и раздражения им кашлевых рецепторов. Кашель можно разделить на две группы: сухой и влажный. Сухой кашель чаще всего возникает в начале респираторных заболеваний. Он навязчивый, значительно беспокоящий и ухудшающий качество жизни ребенка и не сопровождается откашливанием

мокроты. Навязчивый кашель также характерен для гранулезного фарингита, хламидийной и микоплазменной инфекции, коклюша и аллергического поражения бронхолегочной системы, в том числе бронхиальной астмы (БА) и ларингита [3]. При БА отмечается приступообразный сухой кашель с затрудненным выдохом. При остром стенозирующем ларингите или ларинготрахеите — грубый «лающий» кашель с затрудненным вдохом. Причиной длительного приступообразного изнуряющего кашля не только у детей, но и у взрослых может быть коклюш. Предварительный диагноз обычно устанавливается при тщательном анализе клинического течения заболевания — характерных эпизодов кашлевых толчков с репризами (глубоким вдохом), заканчивающихся, как правило, рвотой, окончательный — после серологического обследования. Следует помнить, что и привитые от коклюша дети могут заболеть, но переносить заболевание в более легкой форме.

Влажный кашель сопровождается выделением мокроты, которая может иметь разный характер — слизистый, слизисто-гнойный или гнойный.

Для острых бронхитов характерен «глубокий» кашель, изменяющийся с течением болезни с сухого на влажный. С появлением мокроты в легких выслушиваются сухие и разнокалиберные влажные хрипы. При наличии обструктивного компонента из-за сужения просвета бронхов в легких при аускультации появляются сухие свистящие хрипы [4].

Кашель при пневмонии отрывистый, болезненный, аускультативно выслушиваются крепитирующие локальные хрипы и выявляется притупление легочного звука над областью воспаления.

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание, в основе которого лежит аллергическое воспаление. В ответ на это воспаление возникают бронхоспазм, отек слизистой оболочки бронхов и повышенная продукция бронхиального секрета. Чаще всего заболевание протекает

¹ Контактная информация: kolosovan@mail.ru

Что происходит с бронхиальным секретом при воспалении

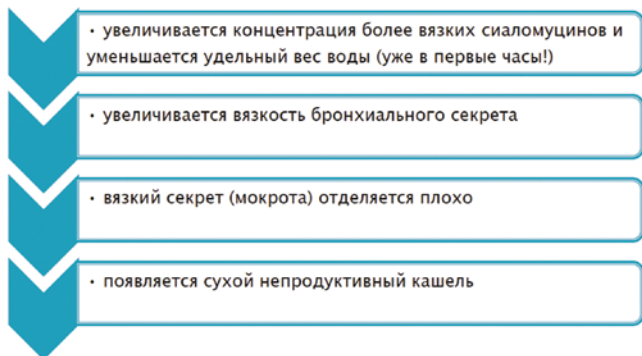


Рис. Изменения бронхиального секрета при воспалении

с появлением экспираторной одышки, свистящего дыхания, сухого кашля, приступов удушья. Но различают и так называемый кашлевой вариант БА, когда заболевание сопровождается только наличием сухого кашля, что затрудняет постановку диагноза. У детей раннего возраста начало БА может проявляться рецидивами бронхиальной обструкции, одышка носит смешанный характер, можно увидеть симптом «раздувания» крыльев носа — признак диспноэ. Кашель в комбинации с одышкой после физической нагрузки требует углубленного обследования, так как может быть одним из проявлений повышенной реактивности бронхов, характерных для БА. Также возникновение кашля наблюдается при воздействии таких раздражителей, как холодный воздух, табачный дым, и других резких запахов [1].

Еще один вариант возникновения кашля — это аспирация инородного тела. В этом случае характерен внезапно развившийся приступ кашля на фоне полного здоровья ребенка. В основном родители могут с точностью до минуты указать время появления приступа кашля, особенно во время игры ребенка с какими-то мелкими предметами. Такому ребенку необходимо провести обследование с проведением рентгенологического исследования, что позволит заподозрить инородное тело и провести соответствующее эндоскопическое исследование.

При гастроэзофагеальном рефлюксе происходит заброс кислого содержимого в пищевод с частичным попаданием содержимого в верхние дыхательные пути. Длительное раздражение слизистой оболочки дыхательных путей ведет к развитию воспаления, жалобам на боли в животе, изжогу, отрыжку, характерные для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, и кашель возникает преимущественно при принятии ребенком горизонтального положения [2].

Психогенная причина кашля относится к числу редких. Такой кашель возникает у детей с повышенной возбудимостью в ответ на психотравмирующие ситуации. Другие редкие причины кашля включают опухоль, аневризму аорты, увеличение лимфатических узлов, которые могут приводить к сдавлению трахеи и бронхов, появлению «битонального» кашля. Кашель сопровождается болезнями сердечно-сосудистой системы (сердечно-сосудистая недостаточность с развитием повышения давления в легочной артерии, перикардитах и т. д.). Прием неко-

торых лекарственных препаратов, таких как, например, β -блокаторы, а также табакокурение могут быть причиной кашля. Периодически возникающие приступы кашля, которые часто принимают за кашлевую форму БА, могут быть связаны с миграцией личинок аскарид, при заражении токсокарами, токсоплазмозе [1, 5].

Острые и хронические заболевания органов дыхания являются наиболее частой причиной кашля. В этом случае механизм возникновения кашля напрямую связан с развитием воспаления слизистой оболочки респираторного тракта (рис.). Поверхность слизистой оболочки респираторного тракта покрывает секрет, увлажняющий и защищающий клетки эпителия. Трахеобронхиальный секрет продуцируется слизистыми и серозными клетками подслизистых желез, бокаловидными клетками и клетками Клара. При хронических и острых заболеваниях органов дыхания развивается воспаление, изменяющее физиологию образования слизи, ее физико-химические свойства, адгезию. Секрет становится особенно вязким. Этому способствует и возникновение между молекулами муцинов дисульфидных мостиков и водородных, электростатических связей. Усиливается эффект гидрофобности с увеличением адгезивности. Изменение свойств бронхиального секрета приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса, происходит ухудшение отделения слизи и как следствие этого чрезмерное накопление ее в дыхательных путях с последующей обструкцией [4].

Изменение вязкостно-эластических свойств бронхиального секрета сопровождается снижением содержания секреторного IgA, интерферона, лактоферрина, лизоцима — основных компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью.

Следует отметить, что у детей, особенно раннего возраста, чаще отмечается непродуктивный кашель, что обусловлено повышенной вязкостью мокроты, слабой активностью биения ресничек мерцательного эпителия бронхов, трудностями прохождения мокроты по бронхиальному дереву и недостаточным сокращением бронхов. Поэтому основной целью при лечении кашля у детей является прежде всего разжижение мокроты, снижение ее адгезивных свойств и изменение характера кашля — из непродуктивного сухого в продуктивный, влажный.

Муколитические (или секретолитические) препараты в подавляющем большинстве случаев являются препаратами выбора при лечении кашля у детей. К муколитикам относятся производные цистеина: N-ацетилцистеин, карбоцистеин, производные бензиламина: бромгексин, амброксол, а также дорназе, который используется в основном при лечении муковисцидоза [6].

Муколитические препараты эффективно разжижают мокроту и при этом не увеличивают ее количество. Препараты этой группы выпускаются в нескольких лекарственных формах — растворах для принятия внутрь и для ингаляций, сиропах, шипучих таблетках и др., что позволяет обеспечивать различные способы доставки лекарственного вещества (оральный, ингаляционный, эндо-бронхиальный и др.), что играет немаловажную роль в терапии болезней органов дыхания у детей. При выборе муколитической терапии следует учитывать характер поражения респираторного тракта — верхние или нижние отделы дыхательной системы. Они используются как при острых, так и при хронических бронхолегочных заболеваниях и болезнях ЛОР-органов.

Существует мнение, что муколитики, в том числе и ацетилцистеин, вызывают синдром «заболачивания легких». Но это не так, поскольку эти препараты не увеличивают объем бронхиального секрета, а делают его менее вязким, тем самым улучшая эвакуацию. Однако эти препараты надо применять с осторожностью у детей первых месяцев жизни, имеющих несовершенный кашлевой рефлекс, и у склонных к быстрому ухудшению мукоцилиарного клиренса. Назначение муколитиков детям раннего возраста следует сочетать с проведением вибромассажа, а также не назначать их на ночь. Врачам следует также помнить, что применение любых муколитиков в сочетании с лекарствами, угнетающими кашлевой рефлекс (кодеин, окселадин, преноксдиазин и другие), недопустимо, так как это может привести к застою в легких большого количества мокроты (феномен «заболачивания легких»). Поэтому совместное применение таких препаратов противопоказано.

Одним из наиболее часто назначаемых муколитиков является ацетилцистеин. Препарат имеет ряд преимуществ по сравнению с другими лекарствами из этой группы. Основной механизм действия ацетилцистеина — это способность разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты без увеличения ее объема. Это приводит к уменьшению вязкости слизи, ее разжижению и облегчению выведения из бронхиальных путей. В результате этого действия уменьшается воспаление в слизистой оболочке бронхов. Этот эффект ацетилцистеина быстрый и выраженный. Следует отметить, что, в отличие от других муколитиков, препарат активен в отношении любого вида мокроты, в т. ч. слизисто-гнойной и гнойной [6, 7].

Способность разрушать вязкий слизисто-гнойный и гнойный секрет важна при бактериальных инфекциях, когда необходимо быстро вывести мокроту из дыхательных путей и предотвратить распространение инфекции в нижние дыхательные пути.

Следующее свойство ацетилцистеина — это способность препятствовать прикреплению бактерий на эпителии верхних дыхательных путей, достоверно уменьшая частоту инфекционных осложнений острых респираторных вирусных инфекций у детей, за счет снижения колонизации бактериями и вирусами слизистых оболочек, тем самым предотвращая их инфицирование. Препарат также стимулирует синтез секрета мукозными клетками, лизирующими фибрин и кровяные сгустки, что, безусловно, повышает его эффективность при инфекционном воспалении в дыхательных путях.

N-ацетилцистеин нормализует работу мукоцилиарного клиренса, усиливая двигательную активность ресничек цилиарного эпителия за счет снижения вязкости мокроты и увеличивая секрецию альвеолярного сурфактанта альвеолоцитами. Кроме того, ацетилцистеин способствует санации и восстановлению системы местной защиты (барьерная и иммунная функция) респираторного тракта, повышению уровня секреторного IgA и других иммуноглобулинов.

Все муколитики (ацетилцистеин, бромгексин, амброксол, карбоцистеин) показаны при заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся образованием вязкой трудноотделяемой мокроты. Систематический обзор 34 исследований с участием более 2000 детей старше двух лет за период более 40 лет показал, что ацетилцистеин безопасен при острых респираторных инфекциях у паци-

Medical Journal
Лечащий Врач
Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

все самые актуальные
НОВОСТИ медицины

Авторские
СТАТЬИ

РЕКОМЕНДАЦИИ

прямой online-контакт
с **КОЛЛЕГАМИ**

Ваш личный
виртуальный **КАБИНЕТ**

на сайте
www.lvrach.ru

Реклама

ентов, не имеющих хронических бронхолегочных заболеваний [7].

В нашей стране также были проведены многочисленные исследования по оценке эффективности и безопасности ацетилцистеина у детей. Под руководством сотрудников кафедры детских болезней РГМУ в течение 3 лет проводилось многоцентровое сравнительное исследование безопасности и эффективности некоторых отхаркивающих и муколитических препаратов у детей различных возрастных групп, страдающих острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями. Всего в исследование были включены 259 детей с острой и хронической бронхолегочной патологией в возрасте с первых дней жизни до 15 лет. Из них 92 ребенка получали ацетилцистеин, 117 детей — амброксол, 50 пациентов составили группу сравнения (из них 30 больным был назначен бромгексин, 20 — мукалтин). Препараты использовали в обычных терапевтических дозировках, длительность терапии составила от 5 до 15 дней. В результате проведенных наблюдений было установлено, что наилучший клинический эффект у детей с острым бронхитом был получен при применении ацетилцистеина. При назначении бромгексина и амброксола также отмечался выраженный муколитический эффект, но в более поздние сроки от начала лечения. Усиления бронхообструктивного синдрома у детей с бронхиальной астмой не отмечали. Нежелательных побочных реакций в исследовании выявлено не было [8].

Наряду с высокой эффективностью ацетилцистеина как муколитика, его особенностью является наличие уникального тройного действия: муколитического, антиоксидантного и противовоспалительного. Как антиоксидант, в первые часы интоксикации ацетилцистеин может предотвратить развитие оксидативного стресса и облегчить состояние больного. Быстрое начало лечения не только облегчит отделение секрета, но и устранил один из важных факторов обратимой бронхиальной обструкции, уменьшит вероятность микробной колонизации дыхательных путей. Антиоксидантное действие связано с наличием у ацетилцистеина нуклеофильной тиоловой SH-группы, которая легко отдает водород, нейтрализуя окислительные радикалы. Препарат способствует синтезу глутатиона — главной антиоксидантной системы организма, что повышает защиту клеток от повреждающего воздействия свободнорадикального окисления, свойственного интенсивной воспалительной реакции. Как результат, уменьшается воспаление бронхов, выраженность клинических симптомов, повышается эффективность лечения респираторных заболеваний. Антиоксидантные свойства ацетилцистеина обеспечивают дополнительную защиту органов дыхания от повреждающего воздействия свободных радикалов, эндо- и экзотоксинов, образующихся при воспалительных заболеваниях респираторного тракта [9].

Всеми перечисленными свойствами обладает давно известный, хорошо себя зарекомендовавший и широко используемый препарат АЦЦ®. АЦЦ® можно применять у детей с двухлетнего возраста без рецепта. Препарат имеет несколько форм выпуска — гранулы и шипучие таблетки для приготовления напитка, в т. ч. горячего. Имеет дозировки 100, 200 и 600 мг и применяется 2–3 раза/сут. Дозы зависят от возраста больного. Обычно детям от 2 до 5 лет рекомендуют по 100 мг препарата 2–3 раза в сутки, детям старше 5 лет — по 200 мг 2–3 раза в сутки, обязательно после еды. АЦЦ® 600 (Лонг) назначают 1 раз/сут детям

старше 14 лет. Длительность курса составляет 5–7 дней и в зависимости от характера и течения заболевания может быть продлена врачом: при острых бронхитах и трахеобронхитах от 3 до 14 дней, при хронических заболеваниях — 2–3 недели. При необходимости курсы лечения могут быть повторены.

Педиатрам известно, как немаловажен вкус, цвет, форма и даже органолептические свойства лекарства при лечении маленьких пациентов. Ребенку трудно принять достаточно большой объем лекарства, что ограничивает назначение эффективных препаратов. В настоящее время появилась новинка — АЦЦ® сироп 20 мг/мл с вишневым ароматом, разработанный специально для детей старше двух лет. АЦЦ® сироп не содержит сахара и красителей. В упаковке находится мерный шприц и мерный стаканчик, что позволяет дозировать его с точностью до миллилитра. Использование шприца очень удобно при лечении детей раннего возраста. Так, сироп можно ввести непосредственно шприцом в рот ребенка. При отсутствии других назначений рекомендуется придерживаться следующих дозировок: взрослые и дети старше 14 лет: 10 мл сиропа 2–3 раза в день (400–600 мг ацетилцистеина); дети от 6 до 14 лет: по 5 мл сиропа 3 раза в день или по 10 мл сиропа 2 раза в день (300–400 мг ацетилцистеина); дети от 2 до 5 лет: по 5 мл сиропа 2–3 раза в сутки (200–300 мг ацетилцистеина). Дополнительный прием жидкости усиливает муколитический эффект препарата. Также рекомендуется вечерний прием АЦЦ® провести не позднее 2 часов до сна, чтобы успеть провести дыхательную гимнастику и дренаж бронхов.

Опыт использования препарата АЦЦ® свидетельствует о хорошей эффективности и безопасности в лечении острых и хронических заболеваний дыхательных путей. Сравнительно быстрый эффект, многообразие детских форм, позволяют рекомендовать назначение препарата как рациональную стартовую муколитическую терапию при влажном кашле у детей и взрослых. ■

Литература

1. Генпе Н. А., Снегоцкая М. Н. Вопросы дифференциальной диагностики и терапии кашля у детей // Consilium Medicum. 2006. № 2. С. 19–22.
2. Симонова О. И. Детский кашель: особенности патогенеза и терапии // Вопросы современной педиатрии. 2012, т. 11, № 3, с. 100–108.
3. Богомилский М. Р., Самсыгина Г. А. Инфекции верхних дыхательных путей. Педиатрия. Национальное руководство. В 2 т. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 55–85.
4. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей: Практическое руководство для врачей / Под ред. Н. А. Геппе, А. Б. Малахова. М., 2012. 47 с.
5. Радциг Е. Ю. Кашель у детей: дифференциальный диагноз и лечение // Consilium medicum. 2010; 1: 20–23.
6. Белоусов Ю. Б., Омеляновский В. В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. Справочное руководство. М., 1996. С. 144–147.
7. Chalumeau M., Duijvestijn Y. C. M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease (Review) // The Cochrane Library. 2013, Issue 5.
8. Зайцева О. Л. Рациональный выбор муколитической терапии в лечении болезней органов дыхания у детей // РМЖ. 2009, т. 17, № 19, с. 1217–1222.
9. Локшина Э. Э., Зайцева О. Л., Зайцева С. В. Новые возможности муколитической терапии у детей с острыми респираторными заболеваниями // Вопросы практической педиатрии. 2011, т. 6, № 1, с. 67–72.

Не забудь выписать любимый журнал



Лечащий Врач
Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

Мобильная версия



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/

ВЫБЕРИ СВОЮ ВЕРСИЮ



Извещение	ООО «Издательство «Открытые системы» ИНН 9715004017 (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 начиная с ЛВ 10 (наименование платежа)
Кассир	_____ _____ (ФИО, адрес, контакты подписчика) Сумма платежа 1800 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	ООО «Издательство «Открытые системы» ИНН 9715004017 (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 начиная с ЛВ 10 (наименование платежа) _____ _____ (ФИО, адрес, контакты подписчика) Сумма платежа 1800 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 31 декабря 2015 г.

16+

Реклама

Таблица

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

Таблица

Препараты, вызывающие головную боль*

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

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

Таблица

Показания для дополнительных исследований при первичной головной боли*

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. «Сигналы опасности» при головной боли»)
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
* Ю. Э. Азимова, В. В. Осипова. Головная боль в общей практике // Лечащий Врач. 2014. № 5.

Таблица

Лечение наиболее распространенных первичных головных болей*

Форма первичной головной боли	Препараты для купирования	Препараты для профилактики
Мигрень	• Простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства • Комбинированные анальгетики • Препараты эрготамин • Триптаны	• Бета-блокаторы • Антiconвульсанты (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

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

Таблица

Клинические дифференциально-диагностические критерии разновидности мышечной боли*

Миалгия (M79.1)		Локальная миалгия	Миофасциальная боль	Миофасциальная боль с иррадиацией
Клинические проявления		Мышечная боль, описываемая как миалгия с локализацией боли только в месте пальпации (в соответствии с протоколом обследования)	Мышечная боль, описываемая как миалгия с распространением за пределы места пальпации, но не выходящая за границы мышцы (в соответствии с протоколом обследования)	Мышечная боль, описываемая как миалгия с распространением за пределы пальпируемой мышцы (в соответствии с протоколом обследования). Также представлены зоны иррадиации боли
Критерии	Анамнез	Наличие двух следующих критериев: 1) боль в челюсти, виске, в ухе или впереди уха; 2) боль изменяется при движении нижней челюсти, функции или парафункции	Наличие двух следующих критериев: 1) боль в челюсти, виске, в ухе или впереди уха; 2) боль изменяется при движении нижней челюсти, функции или парафункции	Наличие двух следующих критериев: 1) боль в челюсти, виске, в ухе или впереди уха; 2) боль изменяется при движении нижней челюсти, функции или парафункции
	Осмотр	Наличие всех следующих критериев: 1) подтверждение локализации боли в височных или собственно жевательных мышцах; 2) такая же боль при пальпации височных или собственно жевательной мышцы (мышц); 3) боль локализуется в месте пальпации	Наличие всех следующих критериев: 1) подтверждение локализации боли в височных или собственно жевательных мышцах; 2) такая же боль возникает при пальпации височных или собственно жевательных мышц; 3) боль распространяется за пределы места пальпации, но не выходит за границы мышцы	Наличие всех следующих критериев: 1) подтверждение локализации боли в височных или собственно жевательных мышцах; 2) сходная боль возникает при пальпации височных или собственно жевательных мышц; 3) боль распространяется за пределы пальпируемой мышц
Достоверность		Не установлена	Не установлена	0,86
Комментарии		Необходимо провести оценку состояния других жевательных мышц	Необходимо провести оценку состояния других жевательных мышц	Необходимо провести оценку состояния других жевательных мышц

И. Н. Брега, А. В. Адоньева. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении миофасциального болевого синдрома лица // *Лечащий Врач*. 2015. № 10.

Клинико-психопатологические особенности и терапия диспареунии у женщин

И. Р. Айриянц¹, кандидат медицинских наук

М. И. Ягубов, доктор медицинских наук

Федеральный центр медицинских исследований психиатрии и наркологии МЗ РФ, Москва

Резюме. Диспареуния у женщин, являясь одной из распространенных сексуальных расстройств, представляет научно-практический интерес как для врачей-гинекологов, так и сексологов и семейных психотерапевтов. В данной работе рассмотрены клинические особенности психогенной диспареунии, ее взаимосвязь с психической патологией непсихотического уровня, а также терапия и прогноз.

Ключевые слова: диспареуния, гениталгии, клиника, терапия.

Abstract: Dyspareunia in women is one of the most common sexual disorders, which represents scientific and practical interests, as for gynecologists and sexologists and family therapists. This article discusses the clinical features of psychogenic dyspareunia, its relationship with non-psychotic mental disorders, as well as therapy and prognosis.

Keywords: dyspareunia, genitalia, clinic, therapy.

Диспареуния — сексуальное расстройство, проявляющееся болевыми ощущениями в гениталиях при половом акте. Жалобы на боли при коитусе предъявляют 35% пациенток гинекологов и 10–15% пациенток сексологов, что подтверждается как нашими данными, так и данными других специалистов [1–3].

Известные американские сексологи Мастерс и Джонсон [3] считают, что до 15% взрослых женщин несколько раз в году испытывают коитальный дискомфорт и у 1–2% «боль при сношении не была случайной».

В последние годы о диспареунии, связанной с атрофическим процессом и вагинитами у женщин в пре- и менопаузе, стали упоминать все чаще, что, по-видимому, связано с внедрением в систему здравоохранения программ по заместительной гормональной коррекции. Однако недостаточно изученными остаются психические особенности пациенток с психогенными диспареуниями, а также взаимное влияние сексуального расстройства и психической патологии в контексте парной сексуальной дезадаптации.

По мнению А. М. Свядоша [4] психогенные гениталгии часто носят истерический характер, этот синдром имеет механизм условной приятности

или желательности или является выражением патологической (истерической) адаптации личности к ситуации. Причиной возникновения истерических симптомов в сексуальной сфере является обычно конфликт с мужем и нежелание жить с ним половой жизнью.

В основе истерической гениталгии лежит механизм «бегства в болезнь» и «желательности болезненного симптома». Боль в этих случаях носит самовнушенный характер и призвана избавить пациентку от половой жизни, ставшей несносной либо вследствие того, что не возникает полового удовлетворения (состояние фрустрации), либо вследствие нежелания испытывать половые ощущения от человека, ставшего неприятным. А. М. Свядош [5], А. Т. Терешин [2] считают, что моносимптоматическая гениталгия возникает в результате образования патологического условного рефлекса, обусловленного патогенными ситуациями (насилие, болезненная дефлорация, половой акт при наличии гинекологической патологии и т. д.). С их точки зрения, в основе такой гениталгии лежат механизмы невротической фиксации.

Мастерс и Джонсон [3] пишут: «Диспареуния уменьшает сексуальное удовольствие и может помешать сексуальному возбуждению и/или наступлению оргазма... во многих случаях женщины начинают избегать коитуса и воздерживаться от любых форм сексуального контакта».

В МКБ-10 диспареуния описывается как «боль во влагалище или тазовой области при сношении». В. И. Аронов и З. В. Романовская [6] считают, что под термином «диспареуния» следует понимать невротически обусловленное неприятие имиссии полового члена из-за болезненности и страха перед ней. По мнению большинства авторов [1, 6–8], среди психологических факторов, способных повлиять на развитие диспареунии, следует выделить: «плохие отношения между родителями и детьми, отрицательное отношение в семье к сексу, сексуальное экспериментирование в детстве и юности и конфликты в опознании пола, первый коитус, оставивший травмирующее впечатление (физически или психологически), различные страхи — беременности, венерических заболеваний, страх пред мужчиной, отвращение к партнеру», а также супружеские конфликты, неправильные представления женщин о сексуальных отношениях, вследствие идеализации последних, дефекты воспитания, гомосексуальные тенденции и т. д. В психическом статусе многих из этих женщин отмечаются «элементы инфантилизма, эмоциональной незрелости, черты детскости». Они также указывают, что и при диспареуниях органического генеза постоянно присутствует страх боли, и в большинстве этих случаев ликвидация основной причины не устраняет симптоматики. А. Т. Терешин [2] отмечает, что «моносимптоматическая гениталгия возникает в результате обра-

¹ Контактная информация:
nira69@mail.ru

зования патологического условного рефлекса, обусловленного патогенными ситуациями (насилие, болезненная дефлорация, половой акт при наличии гинекологической патологии и т. п.). В основе такого расстройства, с точки зрения автора, лежит механизм невротической фиксации, чаще всего истерического ряда. В ряде клинических примеров автор также демонстрирует наличие у пациенток с диспареунией астеноневротической симптоматики.

Важным аспектом проблемы диспареунии у женщин является ее тесная взаимосвязь со снижением сексуального влечения и оргастичности вплоть до полного отсутствия оргазма. Большинство авторов диспареунию описывают как состояния, объединяющиеся общим признаком — «болевыми ощущениями в половых органах женщины при половом общении». Г.Г.Гентер в 1914 году ввел понятие «*impotentia mulieris dolorosa*». Из самого названия ясно, что автором и рядом его последователей подразумевается «неспособность достичь оргазма при технически правильном течении полового акта с актуальным партнером из-за болевых ощущений в половых органах». Некоторые исследователи трактуют диспареунию как сексуальную аверсию у женщин. M. Voita [9] предложил термин «*algorapenia*» для подобных расстройств. Большинство современных авторов выделяет именно болевые расстройства как патогномичный признак диспареунии, отмечая, что при ней может встречаться сниженное половое влечение и отсутствие оргазма. Вследствие чего уменьшается частота интимных отношений в паре и качество их жизни.

Целью нашего исследования было не только выяснение возможных механизмов формирования диспареунии у женщин, но и разработка мероприятий по реадaptации пары с нормализацией либидо и повышением сексуальной удовлетворенности.

Материалы и методы исследования

В отделе сексопатологии МНИИП МЗ РФ проводилось обследование и лечение 58 женщин, страдающих диспареунией. Возраст пациенток колебался от 22 до 40 лет. Средняя продолжительность расстройства — $3,2 \pm 4,5$ года. По уровню образования пациентки распределялись следующим образом: 62,5% имели высшее образование, 25% — незаконченное

высшее (студентки ВУЗов), 12,5% — среднее специальное. Таким образом, предположение многих авторов о том, что этим видом сексуальных расстройств страдают преимущественно образованные женщины, подтверждается и нашим исследованием.

По семейному положению 57% исследованных женщин состояли в первом браке, 19% имели постоянных партнеров, остальные 24% не имели партнеров.

В исследовании применялись следующие методы:

- клинико-психопатологический;
- сексологический, с использованием шкалы векторного определения половой конституции сексуальной формулы женщины (СФЖ), карты Здравомыслова;
- психологические тесты: прожективные (цветовой тест Люшера, ММРП, секс-тест).

При сборе анамнестических данных особое внимание уделялось особенностям воспитания в семье, уровню сексуальной осведомленности, наличию негативного сексуального опыта. По возможности в процесс сбора анамнеза, обследования и терапии привлекались постоянные партнеры/мужья, родственники пациенток.

Выявлялись возможные случаи сексуальной агрессии (грубой дефлорации, изнасилования), эксплуатирования, причинения неумышленной боли в области гениталий (например, травмирование в детстве или грубо проведенный гинекологический осмотр, гинекологическая процедура — медицинский аборт, послеродовое восстановление родовых путей без адекватной анестезии), а также наличие в детстве и подростковом возрасте наказаний за сексуальные игры или мастурбацию.

Результаты и обсуждение

При сборе анамнеза обращало на себя внимание часто встречающееся у пациенток раннее «отлучение от матери» — воспитание в яслях с 7–8 месяцев или раннее отделение от родителей, с воспитанием и проживанием у бабушки и других родственников. В отношениях с матерями, со слов пациенток, никогда не было нежности, ласки и одобрения. В целом отношение к родителям, особенно к матерям, можно назвать амбивалентным (высокий уровень привязанности и зависимости от матери при отсутствии чувства любви и благодарности), часто женщины высказывали

обиду на близких, обвиняли их в своих психологических и сексуальных проблемах.

У исследуемых пациенток в 48% случаев выявлялась задержка полового созревания: поздние сроки наступления менархе (14–15 лет) и развития вторичных половых признаков. В 50% случаев отмечалась задержка психосексуального развития: позднее пробуждение эротического влечения (18–20 лет), отсутствие эротического фантазирования, эротических сновидений, интереса к собственному телу, половым органам, мастурбации. Попытки мастурбации предпринимались уже после начала половой жизни, без достаточного возбуждения. При выяснении причин, подтолкнувших к мастурбации, они отвечали: «Потому что прочла об этой в специальной литературе», «Услышала от знакомых», «Было интересно, получится ли что-нибудь у меня». Такие попытки практически никогда не заканчивались оргазмом.

Из возможных психотравмирующих факторов в анамнезе у пациенток удалось выявить в 12,5% случаев попытку или реализованное изнасилование и перенесенные заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП) у 25%.

По результатам теста ММРП у исследованных больных были установлены высокие показатели по следующим шкалам: шкале «психопатия» — среднее значение $76,5 \pm 1,8$ балла (при норме ниже 70) и по шкале «шизофрения» — среднее значение $80 \pm 2,1$ балла (при норме ниже 72).

По данным «секс-теста» в сексуальном сценарии прослеживается тенденция к садизму у 17%, мазохизму у 33% и склонность к искусственным приемам в сексе у 100%.

Анализ карт «эrogenных зон» Здравомыслова показал, что у исследуемых пациенток наблюдается отрицательное отношение к воздействию не только на влажные зоны (интритус, задний свод влагалища, шейка матки), но и на стимуляцию большинства экстрагенитальных зон (поцелуи, ласки в области груди, сосков, клитора). В целом на фоне выявляемой у них гипо- и алибедии наблюдается значительное снижение сексуальной реактивности.

В зависимости от выявленных в процессе обследования психических нарушений все пациентки были распределены на три группы:

- 1-я группа — 15 (26%) человек с соматоформным расстройством;

- 2-я группа — 17 (29%) человек со специфическими расстройствами личности (шизоидными и истерическими);
- 3-я группа — 23 (45%) человек с шизотипическим расстройством.

Возраст пациенток 1-й группы колебался от 22 до 27 лет (средний возраст $24,5 \pm 2,5$ года). Длительность расстройства — от трех месяцев до 7 лет (средняя длительность $5 \pm 2,0$ года). Среди преморбидных особенностей личности у этих больных преобладали психостенические (32%), сензитивные (17%) и тревожные (38%) черты.

Психические нарушения в данной группе возникали на фоне имеющегося сексуального расстройства. Помимо гениталгий, наблюдалось снижение сексуального влечения у 25% пациенток, аноргазмия — у 40%. Болевые ощущения изначально возникали вследствие воспалительных урологических заболеваний или акушерско-гинекологических вмешательств. Хотя на момент обследования признаков воспалительного процесса не было выявлено, пациентки продолжали испытывать болевые ощущения во время полового акта. Сексуальная дезадаптация и нарушение межличностных отношений в паре усугубляли состояние пациенток. На начальном этапе больные предпринимали многочисленные попытки выяснить причину и избавиться от гениталгий при помощи врачей узких специальностей (в основном гинекологов и урологов). В психическом состоянии пациенток обращало внимание наличие депрессивной симптоматики в виде потери интереса, ангедонии и тягостных переживаний по поводу собственной неполноценности. У 30% пациенток в клинической картине наблюдались выраженные истерические проявления в виде настойчивых попыток привлечь внимание врача, добиться его эмпатии, доказать исключительность своего заболевания и семейной ситуации, капризное поведение с отказом от выполнения назначений и попыток обвинить родителей и партнера в возникновении и развитии заболевания.

Во 2-й группе (пациентки со специфическими расстройствами личности) возраст больных колебался от 18 до 30 лет (средний возраст $24 \pm 6,0$ лет). Длительность расстройства от трех месяцев до 8 лет (в среднем $5,4 \pm 3,5$ года). Расстройства личности были представлены шизоидным и истерическим вариантами (по 50%). Негативный сек-

суальный опыт в виде болезненной или насильственной дефлорации, заражения ЗППП, с развитием воспалительного процесса в области придатков матки и болевого синдрома вызывал декомпенсацию состояния пациентки.

У больных, страдающих шизоидным расстройством личности, наблюдалась аноргазмия (65%) и оргастическая ангедония (25%). Декомпенсация психического состояния выражалась в усугублении замкнутости и отгороженности пациенток, снижении социальной активности, апатии и астенических проявлениях. Возникали также устойчивые ипохондрические переживания и сверхценные образования, касающиеся причин расстройства. Для больных с подростковым возрастом была характерна дисморфобия (устойчивые представления о собственном несовершенстве, уродстве тех или иных частей лица и диспропорции сложения, якобы очевидных для окружающих и служивших поводом для явных или скрытых насмешек и дискриминации среди ровесников), которая при возникновении сексуальной дисфункции трансформировалась — ее тематикой становилась половая сфера (идеи аномальности строения или уродливости половых органов). Женщины этой подгруппы легко переносили расставание с партнером, длительное пребывание в одиночестве, что объясняется низкой значимостью для них партнерских отношений. Боли у пациенток носили характер сенестоалгий (были вычурными, причудливыми, изменчивыми, в некоторых случаях «отсроченными», не связанными напрямую с коитусом).

Пациенткам с истерическим расстройством личности присуща «избирательная гениталгия»: при попытке полового контакта с не устраивающим их партнером они испытывали резкую боль, тогда как коитус с другим мужчиной протекал безболезненно. Во время гинекологического осмотра обращало на себя внимание демонстративное поведение пациенток, при отвлечении внимания процедура переносилась спокойно и безболезненно. Боли у этих больных относятся к истералгиям: характер ощущений по-разному описывается женщинами даже одному врачу, часто с преувеличениями глубины страданий и выраженной эмоциональной реакцией на осмотр. Пациентки зачастую обращались к множеству специалистов, стараясь привлечь внимание родственников и партнера к собственным пережива-

ниям, их исключительному характеру, а также использовать сложившуюся ситуацию в своих интересах, стремясь манипулировать окружающими.

В 3-ю группу вошли 23 больных с шизотипическим расстройством, в возрасте от 20 до 38 лет (средний возраст $29,5 \pm 8,5$ лет), длительность расстройства колебалась от 6 месяцев до 10 лет (в среднем $5,25 \pm 4,71$ года). Для пациенток 3-й группы характерна задержка психосексуального развития на стадии платонического или эротического либидо. Им были присущи причудливые представления об анатомии и физиологии собственного тела. Жалобы их также специфичны, носят вычурный характер: например, практически моментальное возникновение «воспаления мочеполовой системы» сразу после сексуального контакта или попытки пенетрации, обильные воспалительные или «необычные» выделения тотчас после коитуса и пр. Помимо дисморфобических проявлений («половые органы неправильного, уродливого строения» или «резко изменились после перенесенных венерических заболеваний», «истончились слизистые, из-за чего контакты стали болезненными, неприятными» и пр.), в 45% случаев высказывалось аналогичное мнение о партнере и мужчинах в целом: «уродливое, отталкивающее строение мужских половых органов», «особый, неприятный запах, исходящий от гениталий и тела мужчин, особенно возбужденных». У пациенток 3-й группы в 75% случаев наблюдается сочетание диспареунии со снижением либидо и аноргазмией (68%). Болевые ощущения у 30% пациенток 3-й группы были диагностированы как парестезии и у 34% как сенестоалгии. У 36% больных с сенесто-ипохондрическим синдромом ощущения дискомфорта во время и/или после близости сопровождались стойким тревожно-депрессивными реакциями, постоянными безрезультативными обращениями к различным специалистам (гинекологам, урологам) для установления «серьезного», по их мнению, заболевания, которым они якобы страдают.

Терапия

Основными принципами терапии диспареунии у женщин являются комплексный подход, с учетом парности сексуальной функции и, следовательно, ориентированность на обоих партнеров. Необходимо также в первую очередь исходить из имевшейся у паци-

Таблица

Результаты комплексной терапии				
Клинические группы	Улучшение состояния с полной редукцией алгической симптоматики	Улучшение состояния с неполной редукцией алгической симптоматики	Лечение прервано на начальных этапах на фоне положительной терапевтической динамики	Лечение прервано на начальных этапах без выраженного терапевтического эффекта
1-я группа	75,6%	15,4%	9%	—
2-я группа	46,2%	18,2%	35,6%	—
3-я группа	62%	5%	16,5%	16,5%

ентки в преморбиде и/или развившейся на фоне сексуальной неудачи психопатологии. Учитывая вышесказанное, на первом этапе терапевтической программы основной целью является коррекция психопатологических проявлений.

В 1-й группе (пациентки с соматоформными расстройствами) при наличии тревожной и депрессивной симптоматики применялись транквилизаторы (Алпразолам 0,25–0,5 мг 2–3 раза в день, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 0,5–1 мг в сутки, тофизопам 150 мг в сутки) и антидепрессанты (Эсциталопрам 10 мг 1 раз в день, тразодон 50–100 мг в сутки). Учитывая специфические побочные действия препаратов этих групп, свя-

занных с их антихолинергическим действием (сухость слизистых, в том числе половых органов), применялись специальные кремы — увлажнители. По мере редукции тревожной и депрессивной симптоматики в схему лечения добавлялись адаптогены (спиртовая настойка женьшеня 1 ч. л. 3–4 раза в день, спиртовая настойка элеутерококка 1 ч. л. в 3–4 раза в день), витамины различных групп (Е, С, А, В) для коррекции астенических явлений, повышения общего тонуса, сексуального влечения и реактивности. Психотерапевтические мероприятия, проводимые индивидуально с пациентками и парно, с самого начала лечения были направлены на уменьшение масштаба переживаний, разъяснение

реалий и норм сексуальной жизни, активизацию пациенток и их партнеров.

На втором этапе терапии рекомендовались десенсибилизирующие методики сексуальной терапии. При этом акцент делался на самостоятельном изучении пациентками анатомии и физиологии половой системы, обучении управлять мускулатурой малого таза и влагалища, овладении методов релаксации при помощи дыхательных упражнений в сочетании с упражнениями по тренировке мышц тазовой диафрагмы. При достижении успехов в десенсибилизации применялась дилатация влагалища при помощи пальцев и/или специальных расширителей. После прохождения этого этапа

ОДИН НОМЕР бесплатно

App Store

Google play

привлекается партнер к применению техники «чувственного фокусирования» (по Х.Каплан), а затем и техники «необязательного полового акта», где женщине отводится роль определяющего момент имиссии и наиболее удобную позицию коитуса. При этом половой акт может быть прерван в любой момент по желанию женщины, однако достижение обоими партнерами разрядки является желательным. По достижении желаемых результатов рекомендуются регулярные интимные отношения с расширением и оптимизацией «сексуальных сценариев».

Пациенткам из 2-й группы с шизоидным расстройством личности при наличии апатико-абулических явлений, без выраженной тревоги назначались нейрелептики со стимулирующим эффектом (трифлуоперазин 2,5–5 мг в сутки), адаптогены в сочетании с ноотропными препаратами (Пирацетам 400–600 мг в сутки, гопантевая кислота 250–500 мг в сутки). Если у пациенток с истерическим специфическим расстройством выявлялся тревожный аффект, назначались нейрелептики с транквилизирующим эффектом (перидазин 1 мг в сутки) и транквилизаторы, аналогичные тем, которые назначались пациенткам 1-й группы. Психотерапевтические мероприятия в этой группе также были направлены на убеждение пациенток и их партнеров в возможности преодоления проблем в сексуальной жизни, повышении их толерантности к негативным экзогенным влияниям. Суггестивная и гипносуггестивная психотерапия была особенно эффективна у пациенток с истерическими чертами личности ввиду их повышенной внушаемости. Бихевиариальная и секс-терапия (телесно-ориентированная терапия) способствовали повышению интереса к сексуальной сфере в целом и переоценке собственных возможностей. Психологические программы для этих пациенток составлялись индивидуально с привлечением литературных и кинематографических источников. Акцент в психотерапии делался на «престижности» и ценности «развитой и активной» женской сексуальности, в том числе в навыках «владения» своим телом (в частности, интимной мускулатурой). После преодоления эмоциональных и физиологических затруднений при осмотре и выполнения процедур по дилатации наблюдался значительный прогресс в терапии

диспареунии и налаживании межличностных отношений в паре.

В 3-й группе при выраженных апатико-абулических проявлениях, сужении круга интересов и социальной активности, алибидемии применялись антидепрессанты со стимулирующим эффектом (сертралин 50 мг в сутки, Пароксетин 20 мг в сутки), а также ноотропы (никотиноил гамма-аминомасляная кислота 250 мг в сутки, гопантевая кислота 250 мг в сутки). При наличии сверхценных образований и фиксированных идей, дисморфофобий, сенестопатической, сенестоалгической симптоматики назначались нейрелептики (Тиоридазин 25 мг 2–3 раза в сутки, Кветиапин 25–100 мг в сутки, Сульпирид 50–100 мг в сутки). Психотерапия в этой группе возможна после психотропной терапии. Главный акцент в психотерапии этих больных делался на сохранении партнерских отношений и при повышении либидо на установление определенного ритма сексуальных отправления (соотносимых с условно-физиологическим ритмом, 2–3 контакта в неделю), что при отсутствии болезненных ощущений в половых органах воспринималось пациентками как значительное достижение, помогающее им повысить самооценку и приблизиться к социальной норме, что для них было крайне важным мотивом для обращения за помощью и лечения.

Из приведенной табл. видно, что наиболее эффективной терапия оказалась у пациенток 1-й группы, менее эффективной во 2-й и 3-й группах, что объясняется особенностью психической патологии у больных и наличием у них расстройства либидо и нарушения психосексуального развития.

Выводы

1. Проведенное исследование позволило установить, что сексуальные дисфункции с преобладанием диспареунии помимо болевых ощущений включают в себя идеаторные (сверхценные, дисморфофобические, ипохондрические) и аффективные (тревожно-фобические, депрессивные) нарушения, которые могут наблюдаться при различных вариантах психических расстройств непсихотического уровня: соматоформные (26%), специфические расстройства личности (29%), шизотипические расстройства (45%).
2. Диспареуния возникает преимущественно на фоне ретардации психосексуального развития (72% пациен-

ток). В структуре полового влечения пациенток с диспареунией наблюдались скрытые мазохистические (33%), садистические (17%), гомосексуальные тенденции (18%) и склонность к искусственным приемам в сексе (67%). Их сексуальные партнеры обнаруживали латентные садистические (42%) и гомосексуальные тенденции (48%), а также склонность к искусственным приемам в сексе (41%).

3. В терапии диспареунии у женщин важнейшими принципами являются этапность и комплексность с учетом парности сексуальной функции. На первом этапе терапии осуществляется коррекция психопатологических нарушений при помощи фармако- и психотерапии; на втором этапе (социосексуальная реадaptация пары) используются психологические программы и специфическая секс-терапия (сексуальные тренинги), что позволяет добиться положительного эффекта в 81% случаев у пациенток с соматизированными расстройствами, в 64,4% у пациенток со специфическими расстройствами личности и у 67% пациенток с шизотипическим расстройством. ■

Литература

1. Агаркова Т. Е., Агарков С. Т. Феноменологические варианты расстройств женской сексуальности. В кн.: Справочник по сексопатологии под ред. Г. С. Васильченко. М., 1990. С. 199–201.
2. Терешин А. Т. Клиническая феноменология гениталгического синдрома у женщин. Пятигорск, 1993.
3. Masters W. H., Johnson V. E. Human sexual response. Boston Little Brown, 1966.
4. Свядоц А. М. Клинические особенности при разных формах неврозов / Тезисы докладов конференции психиатров «Вопросы психиатрии, психотерапии и сексологии. Караганда, 1967. С. 124–125.
5. Свядоц А. М. К клинике и терапии женской аноргазмии. Материалы научно-практической конференции «Вопросы сексопатологии». М., 1969.
6. Аронов В. И., Романовская З. В. К вопросу о диспареунии / Республиканская научная конференция «Половое воспитание, сексуальное здоровье и гармония брачно-семейных отношений». Тезисы докладов. 1990. С. 118–119.
7. Свядоц А. М. Женская сексопатология. М.: Медицина, 1974. С. 67–70.
8. Терешин А. Т., Левшин Б. И. Системная феноменология гениталгического синдрома у женщин. Материалы 46-й региональной конф. по фармации и фармакологии. Пятигорск, 1991. С. 132–133.
9. Voita M. Uverdomle rodicovstvi. Praha, 1960.

Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении миофасциального болевого синдрома лица

И. Н. Брега, кандидат медицинских наук
А. В. Адоньева¹, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

Резюме. Проведено обследование и оценка эффективности лечения миофасциального болевого синдрома лица у 183 пациентов. Обоснована необходимость применения нестероидных противовоспалительных средств с выраженной анальгетической активностью при оказании неотложной помощи.

Ключевые слова: миофасциальная боль с иррадиацией, миофасциальный болевой синдром лица, височно-нижнечелюстной сустав, нестероидные противовоспалительные препараты.

Abstract. Examination and evaluation of the treatment of myofascial face pain syndrome in 183 patients was conducted. The results obtained allowed to substantiate the necessity of using non-steroidal anti-inflammatory drug with analgesic activity when providing emergency care.

Keywords: myofascial pain with referral, myofascial face pain syndrome, temporomandibular joint, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

История изучения болевых проявлений, обусловленных миофасциальными триггерными точками (МФТТ), охватывает период последних 200 лет. Еще в 1816 г. британский физиолог Balfour описал миофасциальный болевой синдром лица (МФБСЛ) как «узловатые опухоли и утолщения в жевательных мышцах, которые вызывают боль в зубах». За это время в медицинской литературе Англии, Германии, Голландии и Франции были опубликованы статьи, посвященные проблеме миофасциального болевого синдрома, в том числе и в области лица. Наиболее значимые исследования представлены Costen в 1934 г. [1], J. G. Travell, S. H. Rinzler — в 1952 г., Schwartz — в 1955 г., Laskin — в 1969 г., Simons & Travell — в 1980 г., П. М. Егоровым, И. С. Карапетяном — в 1986 г. Janet Travell опубликовано более чем 40 работ за период 1942 по 1990 гг. [2]. МФБСЛ является междисциплинарной проблемой и среди всех разновидностей прозопалгий представляет наибольшие трудности в диагностике и лечении как для неврологов, так и для стоматологов.

Вопросы терминологии в профессиональной литературе, как зарубежной, так и российской, продолжают дискутироваться. Предложенный в 1983 г. Американской ассоциацией стоматологов (American Dental Association, ADA) термин «дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС)» включает в себя патологические состояния суставных тканей и нервно-мышечного аппарата, а также сочетанные поражения обеих структур [3].

В течение последних нескольких десятилетий МФБСЛ уделяется большое внимание в литературе. Международная ассоциация стоматологических исследований (International Association for Dental Research, IADR) с целью разработки диагностических критериев и систематизации патологии, обусловленной поражением ВНЧС и жевательной мускулатуры, объединила группу исследователей в Международный консорциум по изучению диагностических критериев дисфункции ВНЧС (International RDC/TMD Consortium). В Кейптауне 25–28 июня 2014 г. состоялся симпозиум по результатам разработки диагностических критериев и расширенной систематизации дисфункции ВНЧС [4, 5]. Дисфункция жевательной мускулатуры объединила патологические процессы, среди которых наиболее

часто встречается мышечная боль. В данную группу включены локальная миалгия, миофасциальная боль, миофасциальная боль с иррадиацией, тендинит, миозит и спазм. Кроме мышечной боли различные по причинам и характеру патологические изменения в жевательной мускулатуре структурированы в данном разделе: контрактура, гипертрофия, новообразование, двигательные нарушения, боль в жевательных мышцах, обусловленная системными болевыми синдромами. Международный консорциум разработал протокол клинического обследования. В данном протоколе даны четкие рекомендации по клиническому обследованию пациентов с дисфункцией ВНЧС и жевательной мускулатуры [4].

Материал и методы исследования

Продолжая исследования, направленные на изучение предрасполагающих факторов, пусковых механизмов, особенностей клинического течения и вопросов, связанных с лечением миофасциальной боли с иррадиацией, на кафедре факультетской хирургической стоматологии и стоматологической имплантации Новосибирского государственного медицинского университета за период 2014–2015 гг. было проведе-

¹ Контактная информация:
ado-angel@yandex.ru

Таблица 1

Клинические дифференциально-диагностические критерии разновидности мышечной боли				
Миалгия (M79.1)		Локальная миалгия	Миофасциальная боль	Миофасциальная боль с иррадиацией
Клинические проявления		Мышечная боль, описываемая как миалгия с локализацией боли только в месте пальпации (в соответствии с протоколом обследования)	Мышечная боль, описываемая как миалгия с распространением за пределы места пальпации, но не выходящая за границы мышцы (в соответствии с протоколом обследования)	Мышечная боль, описываемая как миалгия с распространением за пределы пальпируемой мышцы (в соответствии с протоколом обследования). Также представлены зоны иррадиации боли
Критерии	Анамнез	Наличие двух следующих критериев: 1) боль в челюсти, виске, в ухе или впереди уха; 2) боль изменяется при движении нижней челюсти, функции или парафункции	Наличие двух следующих критериев: 1) боль в челюсти, виске, в ухе или впереди уха; 2) боль изменяется при движении нижней челюсти, функции или парафункции	Наличие двух следующих критериев: 1) боль в челюсти, виске, в ухе или впереди уха; 2) боль изменяется при движении нижней челюсти, функции или парафункции
	Осмотр	Наличие всех следующих критериев: 1) подтверждение локализации боли в височных или собственно жевательных мышцах; 2) такая же боль при пальпации височных или собственно жевательной мышцы (мышц); 3) боль локализуется в месте пальпации	Наличие всех следующих критериев: 1) подтверждение локализации боли в височных или собственно жевательных мышцах; 2) такая же боль возникает при пальпации височных или собственно жевательных мышц; 3) боль распространяется за пределы места пальпации, но не выходит за границы мышцы	Наличие всех следующих критериев: 1) подтверждение локализации боли в височных или собственно жевательных мышцах; 2) сходная боль возникает при пальпации височных или собственно жевательных мышц; 3) боль распространяется за пределы пальпируемой мышц
Достоверность		Не установлена	Не установлена	0,86
Комментарии		Необходимо провести оценку состояния других жевательных мышц	Необходимо провести оценку состояния других жевательных мышц	Необходимо провести оценку состояния других жевательных мышц

но обследование и лечение 183 пациентов с болевыми синдромами в области лица, обусловленными патологией жевательной мускулатуры, в возрасте от 25 до 74 лет, из них женщин — 164, мужчин — 19.

Диагностика мышечной боли в соответствии с протоколом основывалась на жалобах пациента, анамнестических данных — боль в челюсти, виске, в ухе или впереди уха, боль изменяется при движении нижней челюсти, функции или парафункции, которые подтверждаются при осмотре пациента: выявление болезненного участка в височной или собственно жевательной мышце или мышцах, также возможна боль при пальпации латерального полюса мышечкового отростка, при этом боль возникает или усиливается при движениях нижней челюсти.

Разновидности мышечной боли в виде локальной миалгии характеризуются болью только в отдельном участке височной или собственно жевательной мышцы без иррадиации. Миофасциальная боль без иррадиации носит более распространенный характер, распространяется за пределы места пальпации, но не выходит за границы мышцы. При миофасциальной боли с иррадиацией имеются следующие критерии: мышечная боль, описываемая как миалгия с распространением за пределы пальпируемой мышцы. Клинические дифференциально-диагностические

критерии разновидности мышечной боли представлены в табл. 1.

В соответствии с протоколом был проведен анализ объема и характера движений в ВНЧС, суставных шумов с целью оценки нарушений функции ВНЧС [4]. Клиническую оценку окклюзионных взаимоотношений проводили с привлечением ортодонта и ортопеда-стоматолога. Методы лучевой диагностики включали мультиспиральную или конусно-лучевую компьютерную томографию, панорамную томографию зубных рядов с визуализацией височно-нижнечелюстных суставов, магнитно-резонансную томографию. Обследование у невролога включало клинический осмотр, проведение лучевой диагностики.

Для оценки соматического статуса и коррекции имеющихся нарушений по показаниям были проведены консультации эндокринолога, оториноларинголога, гастроэнтеролога.

С целью коррекции болевого синдрома при первичном посещении пациента медикаментозное лечение включало применение системно препарата с выраженной анальгетической активностью Кеторол по 10 мг внутрь 3–4 раза в сутки, максимально 40 мг, и локально на область спазмированных мышц в виде геля по 2 см 3 раза в сутки 7 дней, миорелаксанты в среднетерапевтической дозировке по 150 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Для улучшения функционального состояния жеватель-

ной мускулатуры пациентам выполнялись блокады двигательных ветвей тройничного нерва по Егорову или Берше местноанестезирующими препаратами без вазоконстрикторов через день, курс от 4 до 6 блокад. В комплекс неотложного лечения была включена релаксирующая сплент-терапия с использованием «TMJ appliance» (производитель «Центр миофункциональных исследований», Австралия). Данный объем лечебных мероприятий был реализован в 1-й группе у 111 пациентов. У 39 пациентов, которые составили 2-ю группу, были выявлены противопоказания к применению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП): бронхиальная астма — у 10, наличие эрозивно-язвенного повреждения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — у 24, указания в анамнезе на кровотечение из ЖКТ — у 5. В третью группу вошли 43 пациента, которым вследствие выраженной адентии не представлялось возможным применение стандартной релаксирующей шины.

Оценка интенсивности болевого синдрома при обращении пациентов и после проведения комплекса лечебных мероприятий проводилась при плановом осмотре через 7 дней по двум шкалам — вербальной (0 — отсутствие боли, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — сильная) и 10-балльной визуально-аналоговой — на отрезке длиной 10 см пациент отмечает интенсивность боли. Начало

отрезка соответствует состоянию, когда пациент не ощущает боли (0 баллов), конец — соответствует непереносимой боли (10 баллов). С целью количественной оценки на 10-сантиметровую шкалу нанесены деления через каждый сантиметр. Степень снижения боли, выраженную в баллах, оценивали методом описательных определений: 0 баллов — без эффекта, 1 — незначительная (неудовлетворительная), 2 — удовлетворительная, 3 — хорошая, 4 — полное обезболивание. Полученные данные были обработаны с применением расчета относительных величин распределения пациентов с МФБСЛ по причинным факторам развития болевого синдрома, длительности течения заболевания, соматической патологии, состоянию окклюзии, сопутствующих изменений ВНЧС.

Результаты и их обсуждение

Анализ клинических данных позволил выявить, что основным пусковым фактором МФБСЛ явилось зубное протезирование на фоне окклюзионных нарушений, вызванных длительным периодом вторичной частичной адентии, необходимостью замены ранее установленных ортопедических конструкций или аномалии прикуса у 63 (34,9%) пациентов; лечение зубов с реставрацией коронковой части — у 21 (11,4%); удаление зубов, включая сложное — у 14 (7,6%). Острый или хронический эмоциональный стресс явился провоцирующим фактором проявления МФБСЛ в 43 (23,5%) случаях. У 28 (15,3%) пациентов пусковым фактором явился болевой синдром в шейном отделе позвоночника, артериальная гипертензия, транзиторная ишемия головного мозга, а также переохлаждение и пребывание на сквозняке у 7 (3,8%). У 4 (2,2%) пациентов развитие МФБСЛ связано с невралгией тройничного нерва, у 3 (1,6%) — с травмой челюстно-лицевой области. Двухсторонний миофасциальный болевой синдром лица был клинически выявлен у 18 (9,8%), у 84 (45,9%) пациентов имел левостороннюю локализацию, у 81 (44,3%) — правостороннюю.

Средние сроки обращения пациентов с момента возникновения боли до обращения в данное наблюдение составили от одного месяца до 2 лет, в среднем 6 месяцев.

Общесоматический статус был нарушен у всех пациентов: гипертоническая болезнь у 26 (14,3%), у 29 (15,9%) — патология щитовидной железы, остеопороз с вовлечением шейного отдела позвоночника — у 98 (53,7%) пациентов.

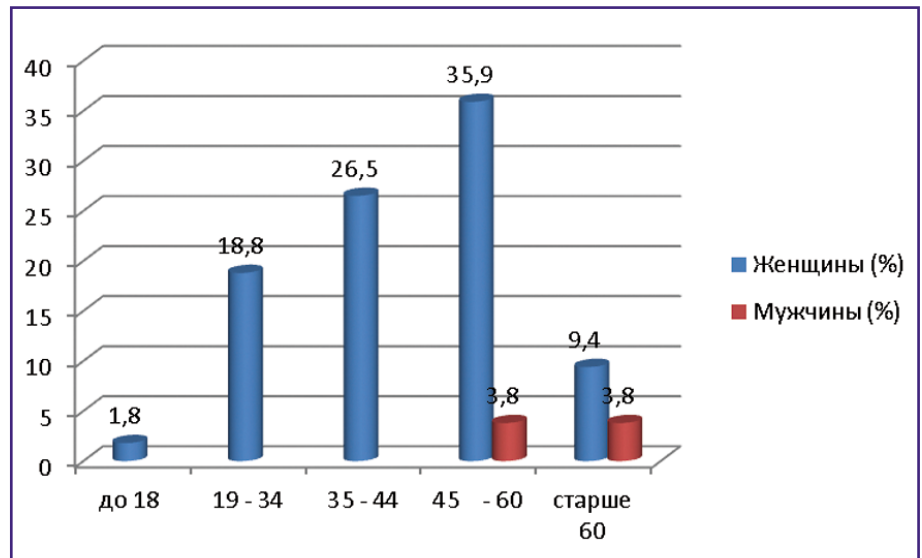


Рис. 1. Распределение пациентов по полу и возрастным группам

Полиморбидный фон, включающий патологию щитовидной железы и артериальную гипертензию, был выявлен у 14 (7,3%) пациентов; артериальная гипертензия и патология шейного отдела позвоночника — у 16 (8,8%).

Функция нижней челюсти была нарушена в различной степени от ограничения открывания рта на 1 см между режущими краями верхних и нижних резцов до незначительного.

Акустические феномены в виде щелчка определялись у 32 (17,4%) пациентов, в виде хруста от легкого до умеренного при движениях нижней челюсти у 78 пациентов (42,6%).

У пациентов были выявлены следующие нарушения взаимоотношения зубных рядов: вторичная частичная адентия — у 58 (31,7%), патологическая стираемость зубов — у 38 (20,8%), глубокий прикус — у 33 (18,1), дистальный прикус — у 26 (14,2%), деформация окклюзионной кривой — у 16 (8,1%), перекрестный прикус — у 8 (4,3%). Окклюзионные нарушения отсутствовали у 4 (2,8%) пациентов. Мезиальный прикус не зарегистрирован.

Мышечная боль редко вызывается какой-то одной причиной, имеет мультифакториальную этиологию, включающую взаимодействие локальных и системных факторов, а также уровень резистентности мышц, тканей ВНЧС и связанных с ним структур. Среди системных факторов выделены: гендерный, возрастной, генетический, соматический, психологический.

Женщин было 164 (89,6%), мужчин — 19 (10,4%). Наибольшее число пациентов — 60 (35,9%) приходится на возраст-

ную группу 45–60 лет. Распределение пациентов по полу и возрастным группам представлено на рис. 1.

Большинство авторов при проведении рандомизированных исследований указывают на значительное превалирование женщин в структуре МФБСЛ. Нарушение баланса эстрогенов, прием оральных контрацептивов, гистерэктомия, климактерические расстройства, заместительная гормональная терапия увеличивают риск возникновения мышечной боли [6, 7]. Данные исследований демонстрируют изменение болевой чувствительности в зависимости от уровня эстрогенов. Отмечено снижение болевой чувствительности при повышении уровня прогестерона и повышение при увеличении уровня 17β -эстрадиола. Проведенные нами исследования при обращении пациентов с болевыми синдромами, обусловленными мышечными расстройствами, показали значительные гендерные различия в превалировании боли [8, 9].

С точки зрения возрастных физиологических изменений на болевые ощущения влияют структурные, нейрохимические и функциональные изменения периферической и центральной нервной (ЦНС) систем, участвующие в трансмиссии ноцицептивной афферентации. Эти изменения обусловлены дегенерацией сенсорных нейронов, нарушением аксонального транспорта, замедлением скорости проводимости по нерву, снижением плотности миелиновых и немиелиновых периферических волокон, уменьшением дендритных связей в мозге, вызывающих пролонгированную сенситизацию. По данным лите-

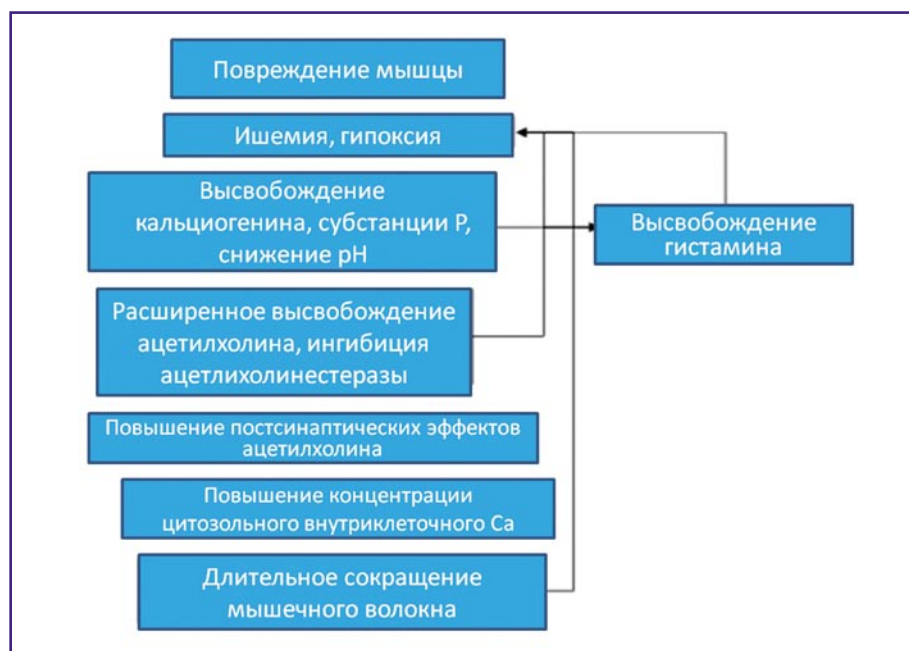


Рис. 2. Интегративная гипотеза мышечного генеза МФБСЛ

Таблица 2

Оценка анальгезирующей эффективности Кеторола у пациентов с МФБСЛ

Вербальная оценка обезболивания	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Достоверность (p) между исходным уровнем интенсивности боли и спустя 7 дней после комплексного лечения
Отличное	4	–	–	$p < 0,05$
Хорошее	93	17	23	$p < 0,05$
Удовлетворительное	14	20	18	$p < 0,05$
Неудовлетворительное		2	2	$p < 0,05$

ратуры частота встречаемости МФБСЛ с возрастом увеличивается и достигает максимума в среднем возрасте, что также подтверждено нашими исследованиями.

Выявлены генетические маркеры, связанные с повышенной болевой чувствительностью, и генетические факторы, связанные с формированием триггерных точек, обуславливающих нарушение работы каналов кальция нервных терминалей. Генетические дефекты в работе ацетилхолинэстеразы могут явиться причиной остаточного синаптического возбуждения в мышечном волокне на уровне нервных окончаний [10]. Генетический полиморфизм в метаболизме катехоламинов и адренэргических рецепторов обусловлен нарушением синтеза катехол-метилтрансферазы и встречается у пациентов с болевыми синдромами достоверно чаще, что подтверждается данными Diatchenko [10]. Проведенные исследования также показывают, что полиморфизм генов влияет на катехоламинэргическую

и серотонинэргическую системы и может быть ассоциирован с хроническими болевыми расстройствами. Это позволяет объяснить возникновение болевого синдрома при равных клинических ситуациях у одних пациентов и отсутствие их у других, например, после протезирования [11].

Патогенез развития МФБС во многом связан с сенситизацией мышечных ноцицепторов. Ноцицепторы, локализованные в мышцах, в большинстве своем являются полимодальными и отвечают на механические, температурные и химические стимулы. Они могут быть активированы продуктами метаболизма при сокращении мышц или тканевыми и плазменными алгогенами (простагландин, цитокины, нейрокинины и др.) при повреждении мышц. После возбуждения ноцицепторов из терминалей С-афферентов в ткани секретируются нейрокинины, которые способствуют развитию асептического нейрогенного воспаления в иннервируемых ими мыш-

цах и развитию сенситизации ноцицепторов (рис. 2).

D.Simons с соавт. полагает, что при повреждении саркоплазматического ретикула в мышечном волокне возникает область локального повышения концентрации ионов кальция, которые, используя энергию АТФ, вызывают сокращение отдельных саркомов, формирующих участок устойчивой контрактуры. К ведущим патогенетическим механизмам МФБС, независимо от этиологического фактора, относятся локальная вазомоторная дисфункция и рефлекторные тонические изменения в мышце [12].

Многофакторность этиопатогенеза МФБСЛ, влияние стоматологического статуса на течение процесса ставят перед врачами-стоматологами довольно сложные задачи по диагностике, возможностям лечения и профилактике. Особенности патогенетического механизма формирования МФБСЛ, выявленные предрасполагающие, провоцирующие и поддерживающие факторы определяют стратегию лечения. Принимая участие в лечебных мероприятиях в зависимости от конкретной клинической ситуации, стоматологи могут применять следующие подходы: в качестве мер неотложной помощи в практической деятельности врача-стоматолога при миогенной боли обосновано применение НПВП системно и локально на область спазмированного участка мышцы [13], а также миорелаксантов с учетом соматического статуса пациента. Блокада двигательных ветвей тройничного нерва с использованием местноанестезирующих препаратов без вазоконстрикторов (лидокаин 2% раствор) позволяет не только уменьшить боль, но и улучшить функциональное состояние спазмированной жевательной мускулатуры.

Основная цель применения препаратов группы НПВП — купирование болевого синдрома и воспаления. При состояниях, когда причина появления боли не выяснена, назначение этих препаратов носит симптоматический характер (табл. 2). Применение препарата Кеторол основывается на его выраженном анальгезирующем эффекте, превосходящем многие другие НПВП. Кеторол, ингибируя циклооксигеназу, препятствует образованию медиаторов боли, таких как брадикинин, гистамин, субстанция Р и др. Высокая биодоступность Кеторола (при приеме внутрь пиковая концентрация достигается в среднем через 40 минут) позволяет быстро купировать боль при пероральном введении препарата, что очень

удобно для амбулаторной практики [14]. Кеторол быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, его максимальная концентрация в плазме при приеме *per os* отмечается на 30–40 минуте, его биодоступность составляет 80–100%. Курс применения кеторолака не должен превышать 5 дней, а у лиц старше 65 лет препарат должен назначаться с осторожностью [13, 14].

Полученные нами данные убедительно продемонстрировали преимущество Кеторола в комплексной коррекции МФБСЛ — 72,67% пациентов оценили эффективность этого препарата как «хорошую» во всех группах пациентов.

Выводы

1. В первичном комплексном лечении миофасциальной боли важным компонентом является разъяснение пациенту характера патологического процесса, необходимости соблюдения охранительных мероприятий, проведения комплексной диагностики, основных положений лечебных мероприятий.
2. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов позволяет адекватно купировать боль и остается методом выбора в лечении пациентов с миофасциальным болевым синдромом лица. ■

Литература

1. Costen J. B. A syndrome of ear and sinus symptoms dependent upon disturbed function of the temporomandibular joint // Ann Otol Rhinol Laryngol. 1934. № 43. P. 1–5.
2. Travell J. G., Simons D. G. Myofascial pain and dysfunction. Baltimore: Williams & Wilkins. 1983. P. 169–170.
3. Griffiths R. Report of the President's conference on the examination, diagnosis, and management of temporomandibular disorders and occlusion // J. Am Dent Assoc. 1983. № 106. P. 75–7.
4. Schiffman E. L. et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Application: Recommendations of International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group // Journal of Oral & Facial Pain And Headache. 2014. № 1. P. 6–27.
5. Peck C. C. et al. Expanding the taxonomy of the diagnostic criteria for temporomandibular disorders // Journal of Oral Rehabilitation. 2014. № 1. P. 1–77.
6. Bragdon E. E. et al. Group differences in pain modulation: pain-free women compared to pain-free men and to women with TMD // Pain. 2002. № 6. P. 227–237.
7. Leeuw R. et al. RInfluence of estrogen on brain activation during stimulation with painful heat // Journal Oral Maxillofac. Surg. 2006. № 4. P. 158–66.
8. Bora Bagis et al. Gender Difference in Prevalence of Signs and Symptoms of Temporomandibular Joint Disorders: A Retrospective Study on 243 Consecutive Patients // Int J Med Sci. 2012. № 7. P. 539–544.
9. Phillips J. M. et al. Clinical implications of sex in acute temporomandibular disorders // Journal Am Dent Assoc. 2001. № 132. P. 49–57.
10. Diatchenko L. et al. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli // Pain. 2006. № 5. P. 216–224.
11. Luciana V. et al. Association of temporomandibular dysfunction with the 102 T-C polymorphism in the serotonin receptor gene in Brazilian patients // Arch Med Sci. 2013. № 6. P. 1013–1018.
12. Simons D. G. Myofascial pain syndrome: one term but two concepts; a new understanding // Journal Musculoskeletal Pain. 1995. № 1. P. 7–13.
13. Куташов В. А., Сахаров И. В. Клиническая эффективность и безопасность кеторолака в терапии болевого синдрома в неврологической практике // Русский медицинский журнал. 2014. № 16. С. 1–5.
14. Осипова Н. А., Абузарова Г. Р., Петрова В. В. Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли. Клинические рекомендации. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2010. 67 с.






КЕТОРОЛАК

КЕТОРОЛ®

Купирование боли
любой
ИНТЕНСИВНОСТИ

- ▶ Стартовая терапия боли
- ▶ Быстрое начало действия
- ▶ Высокая безопасность при коротких курсах терапии

Разнообразие форм выпуска:

- раствор для внутривенного и внутримышечного введения
- таблетки №20
- гель для наружного применения 2%



Кеторол для в/в и в/м введения. РУ ЛП-001365 от 16.12.2011

Кеторол таблетки. РУ П N015823/02 от 03.06.2009
Кеторол гель для наружного применения, 2%. РУ ЛП-001080 от 02.11.2011

РЕКЛАМА. Информация для медицинских и фармацевтических работников. Подробнее см. инструкцию по медицинскому применению препарата.

Гендерно-половые различия восприятия и осознания болезни у детей и особенности формирования ее внутренней картины

И. В. Грошев, доктор психологических наук, профессор

ФГБОУ ВПО ТГУ им. Г. Р. Державина, Тамбов

Резюме. В статье приведены данные исследования восприятия и осознания болезни у девочек и мальчиков, выявлены отличительные особенности формирования внутренней картины болезни в отличие от взрослых людей. Представлена модель составляющих внутренней картины болезни ребенка, представляющая собой систему факторов как положительного, так и отрицательного влияния.

Ключевые слова: дети, болезнь, внутренняя картина болезни, внутрисемейные отношения, восприятие, гендерная динамика.

Abstract. The article gives data of the research of perception and awareness of disease among girls and boys, distinctive features of the formation of the inward picture of a child's disease as opposed to adults. The model of components of inward picture of the child's disease is presented, which contains the system of factors of as positive and negative impact.

Keywords: children, disease, inward picture of disease, family relations, perception, gender dynamics.

Часть 1

Восприятие и осознание болезни у детей неразрывно связано с ее переживанием как особой внутренней деятельности, с помощью которой ребенку удается перенести жизненные события, связанные с болезнью, восстановить утраченное психофизическое равновесие, справиться с возникшей ситуацией, в виде субъективной, личностной деятельности, как необходимого условия динамики от реакции на болезнь к формированию внутренней картины болезни. Ранее в своих работах [1–3] нами были рассмотрены многие аспекты данной проблемы у взрослых людей.

Однако процесс формирования внутренней картины болезни у взрослых отличается от таковой у детей, и тем больше, чем младше ребенок. В зависимости от содержания, внутренняя картина болезни у ребенка может быть как фактором положительным, так и отрицательным. Она влияет на проявления и течение заболевания, на отношения в семье, на успеваемость, оказываясь причиной внутриличностных конфликтов, иногда приводящих к невротическим наслоениям (рис. 1).

Представление о своем соматическом состоянии отражается в различных



Рис. 1. Модель составляющих внутренней картины болезни ребенка

формах отношения ребенка к своему здоровью в детерминации как возрастным, так и половым/гендерным факторам. В одних случаях — это пренебре-

жение, в других — повышенное внимание, в третьих — адекватное отношение к своему здоровью. В представлениях детей обычно ярко выражена физиче-

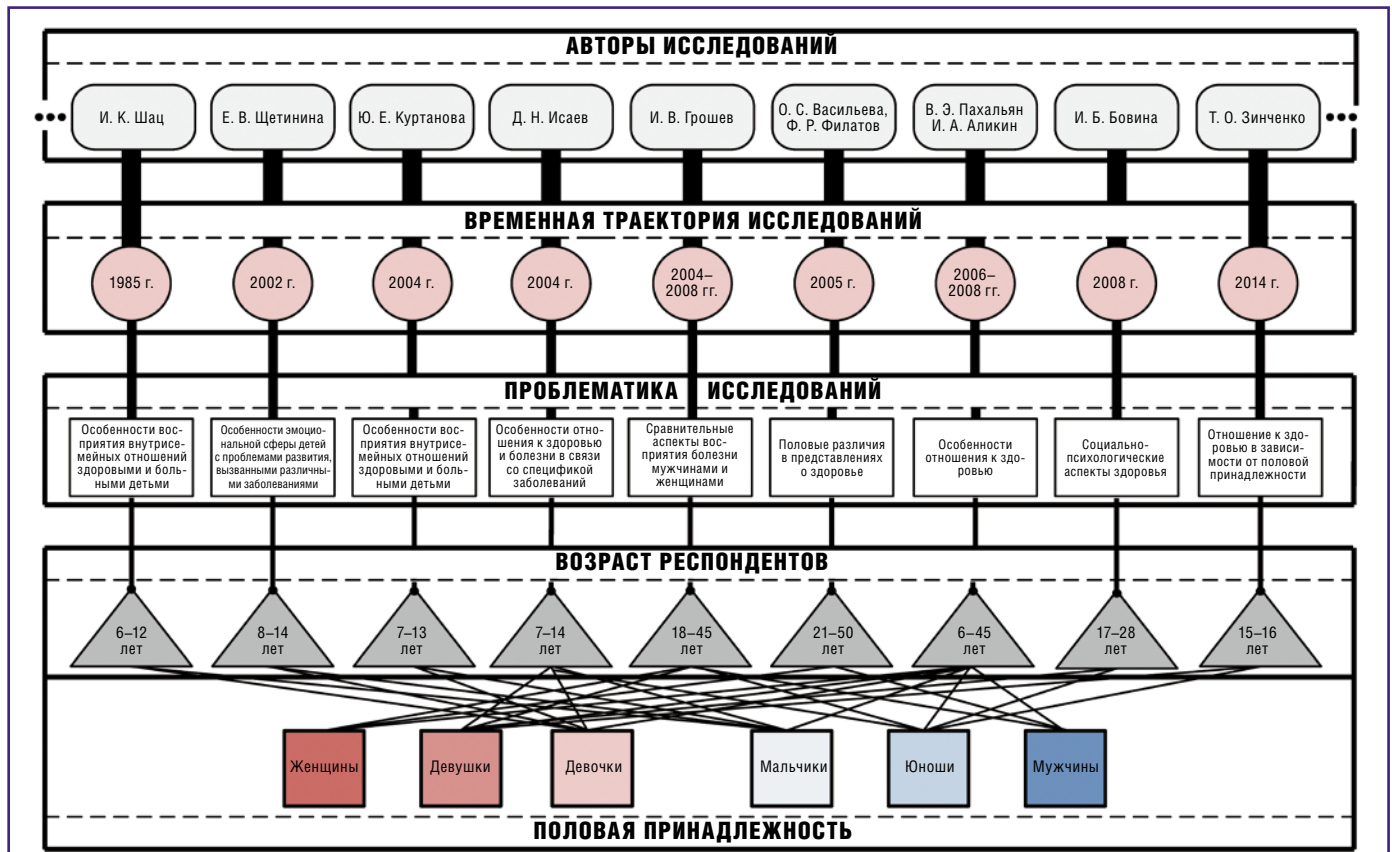


Рис. 2. Обобщенная схема направлений исследований отечественных ученых проблемы отношения к здоровью/болезни

ская сторона здоровья и слабо — психологическая [4]. Для ребенка здоровье приобретает смысл тогда, когда он начинает понимать его значение для эффективного выполнения той или иной деятельности, например, в игре или учебе.

В общем аспекте отношение ребенка к здоровью/болезни можно представить как некую систему индивидуально-избирательных связей личности с различными явлениями внешней среды, детерминирующих индивидуальную оценку физического и психического состояния. Релевантные точки зрения высказывали Г.С. Никифоров, О.С. Васильева, Ф.Р. Филатов, Т.О. Зинченко [5–7] и др.

Зависимость личностного развития ребенка от состояния его здоровья/болезни, типа хронического заболевания, осознания его им, формирование личностных особенностей (самооценки, агрессивности, тревожности, интересов, ценностей, развития коммуникативной сферы и т.д.), восприятие межличностных, внутрисемейных отношений, отношений со сверстниками и родителями имеет, как известно, специфическую, не только личностную, но и возрастную, а также половую и гендерную динамику разви-

тия. Иными словами, различные хронические соматические заболевания, характеризующиеся наличием сензитивных периодов формирования внутренней картины болезни, имеют различную возрастную отнесенность, половые и гендерные особенности проявления.

Проведенный нами анализ различных научных исследований и литературных источников показал, что вышеназванная проблематика не столь широко представлена и эмпирически недостаточно разработана, в частности, в аспекте проблемы формирования внутренней картины болезни у детей и зависимости отношения к здоровью от возраста и пола.

В отечественных научных публикациях рассматриваются, как правило, возрастные и профессиональные особенности отношения к здоровью. Например, в работах В.Э. Пахальяна [8], И.А. Аликина [9] изучается отношение к здоровью у дошкольников, учащихся и учителей. Социально-психологические аспекты здоровья молодежи анализируются в работах И.Б. Бовиной [10], вопросы отношения к здоровью и болезни у детей в связи со спецификой их заболеваний представлены в работах Д.Н. Исаева [11]. Сравнительные аспекты восприятия

болезни мужчинами и женщинами описаны в наших работах [1, 3], а различия в представлениях о здоровье у мужчин и женщин исследованы О.С. Васильевой и Ф.Р. Филатовым [5]. Отношение к здоровью у подростков в зависимости от пола исследовано в работе Т.О. Зинченко [6, 12, 13]. Особенности восприятия внутрисемейных отношений здоровыми и больными детьми были исследованы в работах Ю.Е. Куртановой [4, 14, 15] и И.К. Шаца [16, 17]. Анализ особенностей эмоциональной сферы детей с проблемами развития, вызванными различными заболеваниями, посвящены работы Е.В. Щетининой [18, 19] (рис. 2).

В данной работе мы делаем акцент не только на анализе вышеназванных аспектов данной проблемы, но и на анализе личностного развития больных детей, определения уровня сформированности отношения к своему здоровью, поскольку это отношение является частью их самосознания, степени значимости здоровья в гендерных группах, становления внутренней картины здоровья и внутренней картины болезни, а также сензитивных периодов их формирования, определения половых, гендерных, возрастных и личностных особенностей больных

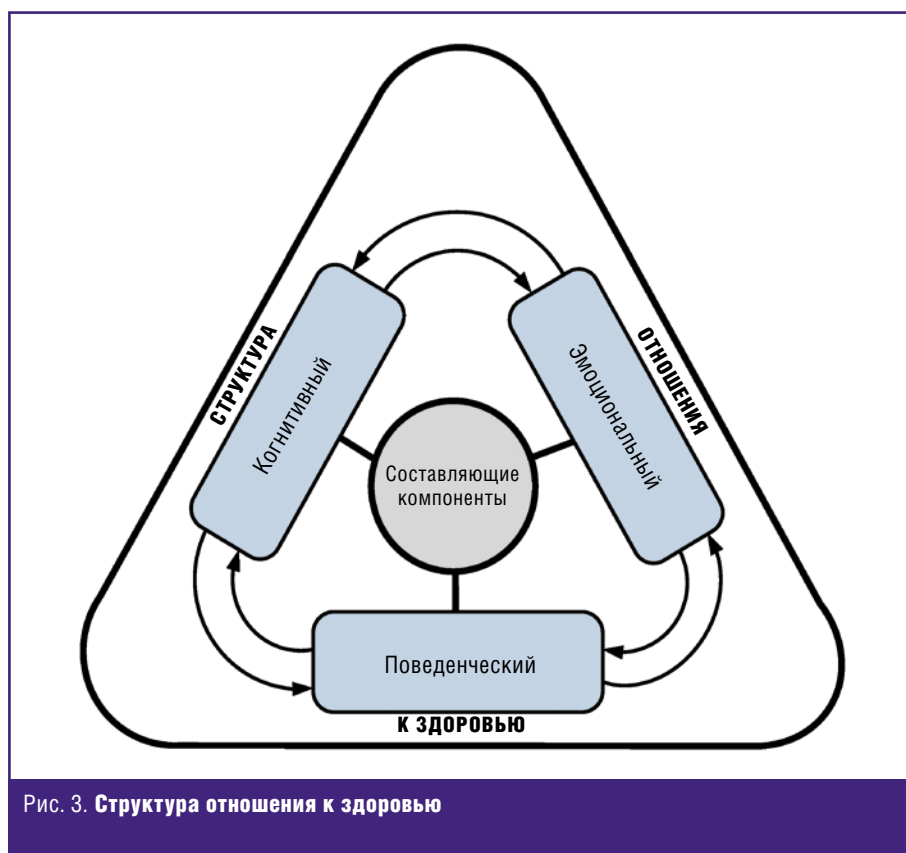


Рис. 3. Структура отношения к здоровью

детей, страдающих различными видами соматической патологии, внутрисемейных отношений и отношений здоровых/больных детей с родителями.

Сензитивные периоды формирования заболеваний

Наличие соматического заболевания у ребенка создает своеобразную социальную ситуацию его личностного развития. Поэтому формирование внутренней картины здоровья и болезни специфично для конкретного заболевания ребенка. Так, например, у детей, страдающих хроническими заболеваниями, по данным Ю. Е. Куртановой [15], в определенном возрасте возникает кризис восприятия, осознания и переживания болезни, характеризующийся особыми негативными переживаниями и наибольшим развитием механизмов психологической защиты. По данным других авторов [20], при различных заболеваниях период кризиса осознания болезни также имеет различную возрастную отнесенность. Можно полагать, что именно в эти кризисно-возрастные периоды больные становятся наиболее чувствительными к получению информации о заболевании. Эти периоды можно считать сензитивными для формирования внутренней картины болезни при каждом хроническом заболевании ребенка. Особенно это акту-

ально для детей от 7 до 16 лет, так как у взрослых больных, по мнению многих авторов, уже сформировано определенное отношение к заболеваниям.

По нашему мнению, выявление этих периодов может внести определенный вклад в развитие общих представлений о своеобразии развития больных детей с различными соматическими патологиями, выявить новые общие возрастные особенности осознания ими своего здоровья.

В этом аспекте интересны данные И. К. Шац, представленные им по реагированию на заболевание лейкозом, хроническое течение которого, длительные госпитализации, активное лечение приводят больных детей к кризисному состоянию, определяющему различное восприятие, осознание и переживание этой болезни [17]. Лейкоз — опухолевое заболевание кроветворной системы, самое частое онкологическое заболевание в детском возрасте, которым чаще болеют мальчики, в отличие от девочек [2, 16]. Согласно результатам исследования этого автора, личностные реакции детей на данное заболевание в большой степени зависят от половой принадлежности.

При первых проявлениях болезни, то есть в начале болезни, у мальчиков изменяется поведение: они утрачивают интерес к своим любимым занятиям, становятся тревожнее, сосредотачива-

ются на болезни, ограничивая ею свои интересы, то есть их интересы ограничиваются болезнью. Девочки же в это время становятся менее активными, эмоционально-лабильными, раздражительными. Поведение в целом у них существенно не меняется, отмечается только медлительность, не свойственная им ранее. Эмоциональное состояние детей в этот период можно характеризовать как состояние повышенной тревожности (у мальчиков) и эмоциональной лабильности, раздражительности (у девочек) [17].

Структура отношения к здоровью и болезни у детей

Структура отношения к здоровью включает, как указывалось ранее в наших работах [1, 3], несколько составляющих компонентов, таких как когнитивный, эмоциональный и поведенческий (рис. 3). Данная структура по содержанию близка структуре валеоустановки, описанной О. С. Васильевой и Ф. Р. Филатовым [5].

Уже на начальных этапах болезни, с первых дней стационарирования и пребывания в больнице, у детей складывается представление как о здоровье, так и о причинах, лечении и прогнозе болезни, формируются образы здоровья и болезни в зависимости от пола. Согласно данным Т. О. Зинченко [6, 12, 13] наиболее выраженная разница между мальчиками и девочками выявляется по такому показателю, как использование определенных, личностно опосредованных действий по сохранению своего здоровья. В частности, мальчики значимо чаще ($p \leq 0,01$), чем девочки (значимо реже), используют такие действия. Образы здоровья и болезни девочек и мальчиков в основном сходны. Однако при этом девочки чаще ориентируются на эмоциональные признаки, а мальчики чаще используют инструментально-деятельностные и предметно-конкретные. Залог сохранения здоровья мальчики видят в соблюдении гигиенического образа жизни, включая занятия спортом, физическую зарядку, правильную диету. Девочки же подходят к решению этой проблемы с социальных позиций, идя по пути «послушания» и «соблюдения всех правил». При этом девочки склонны ориентироваться на эмоциональные, а мальчики — на когнитивно-поведенческие аспекты здоровья. Все дети признают необходимость лечения, но мальчики допускают возможность лечиться амбулаторно. Девочки однозначно указывают на важность стационарного лечения,

они адекватнее относятся к стационарному, быстрее приспосабливаются к болезни, хотя и чаще высказывают опасение за свое будущее.

Исследование Т. О. Зинченко выявило в этом плане интересные данные [6]. Так, в частности, было показано, что уровень сформированности отношения к здоровью у девочек выше, чем у мальчиков, по всем шкалам всего спектра исследовательского поля. В частности, как у девочек, так и у мальчиков отмечаются средние значения по эмоциональной и практической шкалам, низкие значения — по познавательной шкале и шкале поступков. Кроме того, уровень самооценки по шкале здоровья незначительно выше у мальчиков, в отличие от девочек, соответствующая значению. Наиболее выраженной разницей результатов при этом отмечается по шкале счастья. В частности, девочки значимо чаще ($p \leq 0,01$) оценивают себя как самых счастливых. По данным других авторов Д. Н. Исаева и И. К. Шаца [21], практически все мальчики считают, что их здоровье зависит прежде всего от них самих и врачей, тогда как большинство девочек увязывают свое здоровье с биологическими факторами: темпами развития и созревания, «природой» и т. п.

Сформировавшиеся представления обуславливают и поведенческий репертуар детей в больнице. Мальчики чаще сопротивляются диагностическим и лечебным манипуляциям, причем большая часть из них не признается в этом, заявляя, что «они ничего не боятся». Девочки же, наряду со страхами, связанными с больницей, отмечают обычные «женские» страхи — тараканов, темноту, мышей, но при этом внешне спокойнее переносят процедуры. Они чаще интересуются, задавая вопросы, причинами, лечением и исходом болезни. При этом они высказывают собственные опасения. Значимость здоровья у девочек по данным Т. О. Зинченко [6] немного ниже, чем у мальчиков, но, несмотря на это, ранг здоровья в гендерных группах имеет среднее значение. Практически все девочки боятся прежде всего за свое будущее, мальчики в основном тревожатся за свое здоровье и здоровье родителей.

Согласно данным И. К. Шаца [17], все дети доброжелательно, чутко относятся к другим больным, но девочки проявляют больше сострадания к окружающим, часто подражают врачам и медицинским сестрам. Мальчики стремятся к общению со сверстниками

и младшими детьми, девочки тянутся к старшим.

Особенности эмоциональной сферы и личностного развития детей с заболеваниями

Другим аспектом исследуемой проблемы является анализ и выявление особенностей эмоциональной сферы и личностного развития детей с различными, в частности, хроническими соматическими заболеваниями. Известно, что состояние здоровья ребенка, его восприятие, осознание и переживание болезни воздействуют на развитие его личности, проявляются в своеобразии формирования самооценки, ценностей и интересов, развития эмоциональной и коммуникативной сферы.

Интересным в этом плане является исследование Ю. Е. Куртановой [4, 14, 15], посвященное выявлению гендерных различий в осознании своего заболевания у детей, не страдающих и страдающих соматическими, а именно нефрологическими заболеваниями, муковисцидозом и лимфостазом, а также исследование Е. В. Щетининой [18, 19], анализирующей особенности эмоциональной сферы детей с проблемами развития, вызванными минимальными поражениями мозга, а именно гипертензионно-гидроцефальным синдромом. В процессе формирования внутренней картины здоровья у детей без соматической патологии отмечается общая тенденция: чем старше дети, тем чаще они отмечают значимость психологического состояния человека в сохранении здоровья. Под нефрологическими заболеваниями понимаются заболевания мочевыводящей системы, такие как пиелонефрит, гломерулонефрит, цистит. Данные заболевания развиваются, как правило, вследствие врожденной аномалии мочевыводящих путей [2]. В настоящее время имеется много исследований, посвященных нефрологическим заболеваниям. Так, например, Л. Д. Зикеева, проведя клинико-психологический анализ невротических наложений на основное заболевание при хронических заболеваниях почек у взрослых, показала ведущую роль невротических депрессивных расстройств, которые проявлялись в виде депрессивно-ипохондрического, тревожно-депрессивного и астенодепрессивного типов реакций. Т. Н. Муладжанова, исследуя изменение личности больных хронической

почечной недостаточностью, находящихся на лечении гемодиализом, показала, что биологические особенности хронической почечной недостаточности — массивная и длительная интоксикация — приводят к изменению динамики психических процессов, к снижению операционально-технических возможностей пациентов, инертности психической деятельности, тугоподвижности мыслительных процессов. Центральным психологическим механизмом изменения личности у больных хронической почечной недостаточностью является перестройка иерархии мотивов по типу выдвижения в качестве ведущего — мотива «сохранения здоровья». Отношение к болезни является одним из условий изменения мотивационной сферы личности.

Муковисцидоз — наследственное заболевание, при котором поражаются клетки экзокринных желез. У больного выделяется густая слизь, которая закупоривает кишечные железы, выводной проток поджелудочной железы и бронхи. Муковисцидоз можно считать самым тяжелым заболеванием из исследуемых по прогнозу лечения, это заболевание с самой низкой продолжительностью жизни. В России она равняется 16 годам, а максимальная продолжительность жизни этих больных — около 30 лет [2].

По результатам исследования влияния муковисцидоза на личностное развитие и психосоциальную адаптацию, выполненного рядом авторов (С. Пиатова, Д. Боголепова, О. Карабанова, Н. Каширская, Н. Капранов), была выявлена сильная амбивалентность самооценки. У испытуемых отмечалось большое внимание и интерес к другим членам семьи, понятие «мать» ассоциировалось с «будущим». Подростки с муковисцидозом проявляли трудности в общении с детьми того же возраста, хотя отношения с ними развивались в положительном русле. У испытуемых прослеживалось изменение перспективы времени: наблюдалось повышенное внимание к прошлому, несмотря на то, что отношение к нему было негативным; будущее рассматривалось с большой тревогой, красивым, но недоступным. К тому же подростки с муковисцидозом проявляли сильное негативное отношение к болезни, они пытались быть активными для того, чтобы избежать мысли о ней. ■

*Окончание статьи
читайте в следующем номере.*

Вегетативная дисфункция у пациентов с рефлекторным болевым мышечно- тоническим синдромом на поясничном уровне

Т. Л. Визило¹, доктор медицинских наук, профессор

А. Д. Визило

А. Г. Чеченин, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Полукарова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО НГИУВ МЗ РФ, Новокузнецк

Резюме. У пациентов с острым болевым рефлекторным мышечно-тоническим синдромом пояснично-крестцовой локализации выявлена дисрегуляция вегетативной нервной системы. Применение флупиртина малеата, имеющего сочетание анальгетического и миорелаксирующего эффекта, безопасно и может быть рекомендовано для лечения этой группы пациентов.

Ключевые слова: болевой синдром, купирование боли, анальгетический эффект, миорелаксирующий эффект.

Abstract. Patients with acute pain reflectory muscular tonic syndrome of the lumbosacral localization demonstrated the autonomic nervous system dysregulation. Use of maleate flupirtine, combination of analgesic and myorelaxing effect, is effective and safe and can be recommended for the treatment of this group of patients.

Keywords: pain syndrome, fast relief of pain, analgesic effect, muscle-relaxing effect.

Боли в пояснично-крестцовой области — одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью, они существенно снижают работоспособность и качество жизни.

Пациенты с острой и хронической болью отличаются подходом к диагностике и лечению, а также прогнозом на восстановление трудоспособности и выздоровление. Острой считается боль продолжительностью до 6 недель, хронической — более 12 недель; боль длительностью от 6 до 12 недель считается подострой. Острая боль в спине в отличие от хронической имеет благоприятный для выздоровления прогноз, в то время как полное выздоровление при хронической боли наблюдается редко, что может быть связано с недостаточной изученностью механизмов ее формирования и, соответственно, недостаточной эффективностью существующих методов лечения [1, 2].

Диагностический поиск при боли в спине целесообразно проводить, первоначально исключая потенциально опасные заболевания вертебрального и невертебрального происхождения (опухолевое, травматическое, воспалительное поражение позвоночника, остеопороз и заболевания внутренних органов). Особое внимание необходимо обращать на отсутствие связи боли с движением, сохранение ее в ночное время, наличие в анамнезе злокачественного новообразования, ВИЧ-инфекции, применение иммунодепрессантов, глюкокортикоидов, снижение массы тела, лихорадку, ночной гипергидроз, возраст дебюта болевого синдрома моложе 20 и старше 50 лет. Такие симптомы требуют незамедлительного параклинического, в том числе нейровизуализационного, обследования [3].

При интерпретации данных нейровизуализации нужно учитывать, что выраженность рентгенологических проявлений остеохондроза позвоночника не соотносится с локализацией, характером, интенсивностью и длительностью болевого синдрома. Патологические изменения анатомических структур позвоночника сохраняются при купировании болевого синдрома. Поэтому наличие дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника не должно определять ни лечебную, ни экспертную тактику [4, 5].

При болевом синдроме пояснично-крестцовой локализации ноцицептивный механизм боли связан с раздражением ноцицепторов в спазмированных мышцах, иннервируемых ветвями синуввертебрального нерва, а также в наружных слоях поврежденного диска и окружающих его тканях. Невропатический компонент болевого синдрома связан с повреждением и ирритацией нервных волокон корешка вследствие его компрессии, воспаления, отека, ишемии, демиелинизации и аксональной дегенерации [6]. С патофизиологической точки зрения острая боль относится к процессам дисрегуляции с расстройством структурно-функционального гомеостаза, метаболизма и функций. Однако эти нарушения, как правило, транзиторные и исчезают при прекращении патологического процесса. При хронизации боли возникает дисрегуляторная патология, характеризующаяся устойчивым нарушением функции, выходящим за рамки поврежденных структур и не исчезающим после ликвидации повреждения, при этом она сама становится эндогенной причиной развития новой патологии на организменном уровне [7, 8]. Патогенетической основой дисрегуляции при боли в спине являются агрегаты взаимодействующих гиперактивных нейронов с нарушенными тормозными свойствами и повышенной возбудимостью, возникающие вследствие деафферентации структур,

¹ Контактная информация: vizilo@yandex.ru

осуществляющих проведение и обработку ноцицептивных сигналов на разных уровнях в результате воздействия алгогенов (гистамин, серотонин, аденозинтрифосфат, лейкотриены, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли и др.), и выделение из пресинаптических терминалей С-афферентов возбуждающих аминокислот, нейрокининов и оксида азота. В результате усиления ноцицептивного афферентного потока происходит N-метил-D-аспартат-зависимое увеличение концентрации внутриклеточного кальция и активация фосфолипазы A2, которая стимулирует образование свободной арахидоновой кислоты и синтез простагландинов в нейронах, что в свою очередь дополнительно повышает возбудимость нейронов спинного мозга. Совокупность нейропластических изменений в системе регуляции болевой чувствительности приводит к образованию нового динамического состояния — патологической алгической системы, являющейся основой формирующегося патологического синдрома [9].

Лечение острой боли в спине должно быть направлено на максимально быстрое избавление пациента от мучительных болей во избежание хронизации болевого синдрома, что происходит в результате перестройки периферической и центральной нервной системы, при длительном существовании болевых импульсов от мышц, связок, фасеточных суставов и других структур позвоночника [10, 11]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — основные лекарственные средства, назначаемые для снижения интенсивности болевого синдрома, и «золотым стандартом» среди них является диклофенак натрия, хотя нет доказательств того, что какой-нибудь НПВП явно эффективнее других [12]. Несомненным преимуществом диклофенака является многообразие лекарственных форм, включающих таблетки, раствор для парентерального введения, суппозитории, формы, используемые для локальной терапии (мази, кремы, гели, спрей), что создает удобства при подборе индивидуальной дозы и способа применения препарата у разных больных. Таблетированные формы диклофенака выпускаются в различных дозировках. Дозу и способ введения препарата для каждого пациента устанавливают индивидуально с учетом тяжести заболевания. Средняя рекомендуемая доза для взрослых — 150 мг/сут.

Для лечения болевых синдромов в 1970-х годах немецким фармацевтом W. von Bebenburg был синтезирован флупиртина малеат — новый неопиодный анальгетик центрального действия, относящийся к классу триаминопиридинов [13]. Флупиртина малеат — безопасный анальгетик класса селективных активаторов нейрональных калиевых каналов (SNEPCO — Selective Neuronal Potassium Channel Opener), с анальгезирующим, миорелаксирующим и нейропротективным действием. Анальгезирующее действие обусловлено преимущественно его непрямым антагонизмом с NMDA-рецепторами. В терапевтических дозах препарат способствует открытию потенциалнезависимых калиевых каналов, что приводит к стабилизации мембранного потенциала нервной клетки. Влияние на ток ионов калия опосредовано воздействием препарата на систему регуляторного G-белка [14]. Это вызывает угнетение активности NMDA-рецепторов и, как следствие, блокаду нейрональных ионных каналов кальция, снижение внутриклеточного тока ионов кальция, угнетение возбуждения нейрона в ответ на ноцицептивные стимулы. В результате нарушается формирование ноцицептивной сенситизации (болевого чувствительности) и феномена «wind up» — увеличения нейронального ответа на повторные болевые стимулы. Это предотвращает усиление боли и переход ее в хроническую форму, а при уже имеющемся хроническом болевом

синдроме способствует его уменьшению. Установлено модулирующее влияние флупиртина на перцепцию боли через нисходящую норадренергическую систему [15]. По мнению ряда исследователей, флупиртина малеат по выраженности болеутоляющего действия можно поместить между парацетамолом, кодеином и трамадолом, с одной стороны, морфином и метадонном — с другой [16]. Миорелаксирующее действие обусловлено воздействием на поперечно-полосатую мускулатуру, эффект реализуется благодаря блокированию передачи возбуждения на мотонейроны и промежуточные нейроны спинного мозга. В значительной степени миорелаксирующий эффект может быть опосредован стимуляцией ГАМК-рецепторов [17]. Флупиртина малеат снимает региональный мышечный спазм, связанный с болью, но при этом не влияет на общий мышечный тонус и не снижает мышечную силу. Миорелаксирующий эффект препарата является ценным дополнением к анальгезирующему действию препарата, так как большинство болевых синдромов сопровождаются мышечным спазмом. Преимуществом препарата являются нейропротективные свойства, обусловленные существованием антагонизма по отношению к NMDA-рецепторам и блокированием «глутамат-кальциевого каскада», ингибированием процессов апоптоза [18]. Флупиртина малеат не вызывает привыкания, поскольку обезболивающее действие препарата не связано с взаимодействием с системой опиатных и бензодиазепиновых рецепторов [19]. Не было получено доказательств развития привыкания или зависимости даже при длительном применении препарата у животных [20]. Флупиртина малеат с 1986 г. применяется в Федеративной Республике Германии, и за период 1986–1990 годов не были выявлены проблемы, связанные с привыканием. После прекращения приема препарата у пациентов, получавших его около года, симптомы абстиненции не определялись [21]. Безопасность флупиртина в отношении ulcerогенного влияния на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта объясняется тем, что механизм его действия не связан с метаболизмом арахидоновой кислоты и подавлением синтеза простагландинов [22]. Применение флупиртина также не сопряжено с такими осложнениями применения НПВП, как агранулоцитоз, панцитопения и синдром Лайелла [23, 24].

В ряде клинических исследований была показана высокая эффективность препарата при острых и хронических болевых синдромах. Назначение флупиртина малеата в разовой дозе 100 мг приводило к более выраженному анальгетическому эффекту по сравнению с диклофенаком натрия (50 мг) у больных с послеоперационными болями после ортопедических вмешательств, особенно когда имелась необходимость в назначении препарата несколько раз в течение дня [25]. Наиболее масштабным исследованием по оценке анальгетического действия, нормализации мышечного тонуса, а также переносимости флупиртина в лечении острой и хронической боли, ассоциированной с мышечным напряжением, является открытое мультицентровое исследование, выполненное в Германии G. Mueller-Schwefe. В исследовании приняло участие 7806 пациентов, страдающих различными вариантами мышечно-скелетной боли в спине, шее, головной болью напряжения и миофасциальным болевым синдромом другой локализации. Уже на первой неделе применения препарата пациенты отмечали значительное снижение ($p < 0,01$) интенсивности боли с продолжающимся ее снижением в ходе дальнейшего лечения. Улучшение было более выраженным и клинически развивалось быстрее в случаях острого заболевания по сравнению с пациентами с хронической

болью ($p < 0,01$). Клинически существенная и статистически значимая ($p < 0,01$) эффективность флупиртина в отношении нормализации тонуса выявлена для всех исследованных патологий. Анальгетический эффект наступал от 45 мин до 2 ч после приема и сохранялся в течение 4–6 ч, причем при использовании препарата в течение полугода и более продолжительность его действия увеличивалась. На протяжении курса лечения не только не возникало необходимости в увеличении суточной дозы препарата, но, напротив, имелась тенденция к ее снижению. Кроме уменьшения выраженности болей, происходила нормализация мышечного тонуса, отмечалось достоверное улучшение качества жизни больных. Нежелательные лекарственные реакции наблюдались у небольшого числа пациентов и включали головокружение (19% случаев), депрессию (10%), нарушение сна (10%), тремор (6%), гипергидроз (6%), астению (5%), тошноту (4%), головную боль (4%) и двигательное беспокойство (3%). Препарат не оказывал влияния на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и системную гемодинамику. В популяции пациентов с болевыми синдромами частота нежелательных лекарственных реакций флупиртина малеата не превышала 1% [26]. Есть данные о большей эффективности препарата в дозе 400–600 мг/сут по сравнению с трамadolом (50 мг/сут) при болях у онкологических больных. Наибольший эффект отмечен у пациентов, которым ранее не назначались анальгетики. Общая частота нежелательных лекарственных реакций у этой категории больных составила 6% [27].

Острая и хроническая боль влияет на состояние неспецифических структур мозга, дестабилизация которых клинически выражается в дисрегуляции вегетативной нервной системы (ВНС). ВНС выполняет функцию регулирующего механизма, ее парасимпатическая часть, как более ранняя с точки зрения эволюционного процесса, связана с поддержанием гомеостаза. Симпатический отдел участвует в процессах адаптации человека. Несогласованность вегетативной регуляции возникает при избыточной стимуляции чувствительных и других афферентных волокон, в ответ ВНС стремится восстановить гомеостаз. Проведение афферентного сигнала по центральному звену болевой системы формирует адекватную реакцию сенсорного сигнального аппарата. Длительное воздействие повреждающего фактора приводит к устойчивой деполяризации нейронов, сенситизации болевой системы, что влечет за собой патофизиологические, биохимические изменения [28]. Болевая и вегетативная системы являются двумя компонентами нейросенсорной системы и играют важнейшую роль в адаптации организма. Современный мультидисциплинарный подход к изучению патогенеза и лечения болевых синдромов предусматривает комплексную оценку всех составляющих болевой ощущения, позволяет установить устойчивость регулирования ВНС, ее роль в развитии клинических проявлений. Мы представляем оригинальное клиническое наблюдение, в котором оценили психовегетативный статус пациентов до и после лечения обезболивающими препаратами разных фармацевтических групп.

Цель исследования: изучить функциональное состояние ВНС и психоэмоциональные нарушения у пациентов с рефлекторным болевым мышечно-тоническим синдромом на поясничном уровне на фоне медикаментозной коррекции болевого синдрома.

Материалы и методы исследования

Обследовано 40 пациентов (24 мужчины и 16 женщин), в возрасте от 24 до 53 лет (средний возраст $42,3 \pm 9,6$ года),

страдающих рефлекторным мышечно-тоническим синдромом с острой болью в спине. В исследование были включены пациенты с длительностью болевого синдрома не более 6 недель. Критериями включения в исследование были: наличие экстравертебрального (преимущественно мышечно-тонические и нейроциркуляторные изменения в ягодичных, грушевидной и ишиокруральных мышцах) и вертебрального (нарушение статики и динамики пояснично-крестцового отдела позвоночника, болезненность при пальпации позвоночно-двигательного сегмента) синдромов. Критерии исключения из исследования: наличие опухолевого, инфекционно-воспалительного или иного заболевания позвоночника; компрессия спинного мозга; другие сопутствующие неврологические заболевания; соматические заболевания (тяжелые заболевания печени, сердечно-сосудистой системы, легких или почек, декомпенсированный сахарный диабет, онкологические заболевания). Из исследования также исключались пациенты с болевыми синдромами другого генеза, обострением хронических или наличием острых соматических заболеваний, пациенты, принимающие другие препараты с анальгетическим или психотропным действием. Всем пациентам был проведен неврологический и вертеброневрологический осмотр. В процессе осмотра определялось соответствие критериям отбора, выявлялись мышечно-скелетные нарушения и оценивалась выраженность болевого синдрома. Оценка болевого синдрома проводилась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Эмоциональный статус пациентов оценивался по шкале депрессии Бека и шкале тревожности Спилбергер–Ханина, позволяющей определить уровень личностной и реактивной тревожности, тесно связанный с вегетативной дисфункцией. Для диагностики вегетативной дисфункции, кроме клинического неврологического исследования, применялись вегетативные тесты (А. М. Вейн, 2001), позволяющие определить уровень субъективных и объективных вегетативных симптомов. Исследование вегетативной сферы включало: исследование исходного вегетативного тонуса (использован «Вопросник для выявления признаков вегетативных изменений», «Схема исследования для выявления признаков вегетативных нарушений», индекс Кердо); исследование вегетативного обеспечения деятельности (пробы положения (орто- и клиностатическая), физические и умственные нагрузки). Перед началом и по окончании курса лечения для оценки безопасности препаратов был проведен забор крови на общий и биохимический анализ (показатели функции печени и почек): АСТ, АЛТ, креатинин крови. Нейровизуализация (рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография) проводилась по показаниям для исключения травматической, воспалительной, онкологической этиологии болевого синдрома, а также определялись дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела без наличия грыжевого выпячивания межпозвонкового диска.

Пациенты были разделены на две группы по 20 человек. В обеих группах пациентам проводилась лечебная физкультура, массаж, мануальная терапия и иглорефлексотерапия. В основной группе пациентам дополнительно назначался флупиртин малеат внутрь по 100 мг (1 капсула) 3 раза в день в течение 10 дней, группа сравнения получала диклофенак в кишечнорастворимой оболочке по 50 мг 3 раза в сутки. Группы больных существенно не различались по возрасту ($43,3 \pm 9,1$ и $42,7 \pm 9,5$ года) и исходной выраженности болевого синдрома по ВАШ ($6,7 \pm 0,9$ и $6,6 \pm 0,8$ балла). Оценка переносимости осуществлялась как врачом, так и пациентом

по следующим критериям: хорошая (полное отсутствие клинических признаков развития побочных явлений на фоне приема препарата), удовлетворительная (наличие незначительных жалоб, не приводящих к отмене препарата), неудовлетворительная (вынужденная отмена препарата вследствие побочных явлений). Побочные действия препарата оценивались также и по изменению лабораторных показателей.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association, WMA) (в редакции 2000 г. с разъяснениями, данными на генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации в Токио, 2004 г.), с Правилами качественной клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского Союза 2001/20/ЕС и требованиями национального российского законодательства. Протокол исследования одобрен Комитетом по этике ГБОУ ДПО «Новокузнецкий ГИУВ» МЗ РФ; процедуры рассмотрения и одобрения исследования соответствовали требованиям национального законодательства. Каждый больной подписал «Информированное согласие» на участие в исследовании.

При оценке различий качественных показателей использовался Хи-квадрат Пирсона, достоверность различий абсолютных и относительных показателей оценивалась с использованием критериев Манна–Уитни, Крускалла–Уоллеса. Различия между параметрами сравнения $M \pm m$ считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

До лечения у всех пациентов 1-й и 2-й групп определялся мышечно-тонический синдром в длинных мышцах спины, напряжение грушевидной мышцы и ее болезненность при пальпации со стороны болевого синдрома. Также у всех обследованных пациентов определялись анталгические приемы и позы. Выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ у пациентов 1-й группы составляла $5,7 \pm 1,2$ балла, у пациентов 2-й группы $5,6 \pm 0,9$ балла. Вегетативная дисфункция наблюдалась у 62,5% пациентов. Клинически были выявлены признаки вегетативной дисрегуляции, проявляющиеся яркочерным стойким дермографизмом, наличием сосудистого «ожерелья», гипергидрозом ладоней и стоп, колебаниями артериального давления, наличием склонности к тахикардии, дискинезией желудочно-кишечного тракта, диссомническими расстройствами, гипервентиляционным синдромом и элементами «панических атак». При исследовании исходного вегетативного тонуса симпатико-тонический вегетативный тип определен у 52,5% пациентов, у 25% — ваготония, у 22,5% — нормотония. Определение вегетативной реактивности (при подсчете вегетативного индекса Кердо) позволило выявить гиперсимпатико-тонический тип реактивности у 57,5% больных. Коэффициент Хильдебранта у всех пациентов был в пределах нормы, что свидетельствовало об отсутствии расщепления в деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем. При проведении клиноортостатической пробы у 32,5% обследованных определено недостаточное обеспечение вегетативной деятельности. Выраженность вегетативной дисфункции по субъективным критериям (верхняя граница нормы — 15 баллов) была равна $28,2 \pm 4,9$. По объективным показателям (верхняя граница нормы — 25 баллов) средний балл составил $34,4 \pm 7,5$. Большая выраженность субъективной оценки вегетативной дисфункции (превышение по сравнению с нормой в три раза), чем по объективным показателям, возможно, была связана с большой ролью эмоционально-

ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

- Годовая подписка на журнал «Лечащий Врач»
- Книга Издательства «Практическая медицина» на выбор*

Стоимость пакета
1800 руб.

* Полный перечень ЗДЕСЬ
[www.lvrach.ru /special /book](http://www.lvrach.ru/special/book)

СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ
ДЕТСКАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ

Чтобы подписаться по данной программе, пришлите заявку с названием выбранной книги на e-mail: esergeeva@ok.ru с пометкой «Подписной пакет для студентов и преподавателей».

Цена действительна до 31 декабря 2015 г.

16+

личностных особенностей в клиническом оформлении заболевания. Анализ тревожности по тесту Спилбергера–Ханина показал умеренный уровень реактивной тревоги ($37,1 \pm 4,1$) у обследованных пациентов, что достоверно превышало норму. У наблюдавшихся пациентов симптомов депрессии клинически и по шкале Бека выявлено не было.

На фоне проводимой терапии у пациентов обеих групп был достигнут хороший анальгетический эффект: выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ у пациентов 1-й группы уменьшилась с $5,7 \pm 1,2$ балла до $1,5 \pm 0,4$ балла, у пациентов 2-й группы — с $5,6 \pm 0,9$ баллов до $1,9 \pm 0,6$ балла. Купирование алгического синдрома сопровождалось нормализацией вегетативных функций в обеих группах. Выраженность вегетативной дисфункции по субъективным критериям после курса лечения в 1-й группе — $19,1 \pm 2,7$; во 2-й группе — $21,1 \pm 1,8$. По объективным показателям после лечения в 1-й группе средний балл составил $25,6 \pm 2,7$; во 2-й группе — $26,6 \pm 3,8$. На фоне уменьшения болевого синдрома снизился и показатель реактивной тревожности по тесту Спилбергера–Ханина: $24,4 \pm 2,9$ в 1-й группе и $25,1,1 \pm 2,6$ во 2-й группе. В группе пациентов, принимающих диклофенак, наблюдались побочные эффекты в виде желудочно-кишечных расстройств: тошнота — у 4 пациентов, анорексия — у 1; из-за выраженной диареи 2 человека были вынуждены прекратить прием препарата. В группе пациентов, принимающих флупиртина малеат, в ходе исследования каких-либо побочных действий отмечено не было. После проведенного курса лечения уровни исследованных лабораторных показателей (ферментов печени (АСТ, АЛТ), креатинина, гемоглобина крови) достоверно не изменились и остались в пределах нормы в обеих группах, что может быть расценено как отсутствие нежелательных лекарственных реакций препаратов на функцию печени, почек и кровь.

Полученные результаты сопоставимы с исследованием клинической эффективности референтного флупиртина малеата при хроническом болевом синдроме в нижней части спины [29], которое показало, что флупиртин является хорошей альтернативой при лечении хронического болевого синдрома и эффективность анальгетической терапии тем более выражена, чем раньше начата.

Выводы

Таким образом, у пациентов с острым болевым рефлекторным мышечно-тоническим синдромом пояснично-крестцовой локализации выявлена дисрегуляция вегетативной нервной системы, которая способна усиливать, «эмоционально окрашивать» и пролонгировать во времени боль. Адекватное и своевременное купирование острой боли позволит повысить эффективность проводимого лечения, уменьшает проявления вегетативной дисрегуляции и предотвращает развитие хронического болевого синдрома. Флупиртина малеат хорошо переносится пациентами без значимых нежелательных лекарственных реакций. С учетом высокой безопасности препарата, имеющего сочетание анальгетического и миорелаксирующего эффекта, его можно рекомендовать как эффективное средство лечения пациентов с алгическим мышечно-тоническим синдромом на поясничном уровне. ■

Литература

- Алексеев В. В., Баринев А. Н., Кукушкин М. Л. и др. Боль: руководство для врачей и студентов / Под ред. Н. Н. Яхно. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 303 с.
- Данилов Ан. Б., Данилов Ал. Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М., 2014. 591 с.
- Подчуфарова Е. В., Яхно Н. Н. Боль в спине. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2013. 368 с.

- Левин О. С. Современные подходы к диагностике и лечению боли в спине. М., 2006. 62 с.
- Nygaard O. P., Mellgren S. I., Osterud B. The inflammatory properties of contained and noncontained lumbar disc herniation // Spine. 1997. Vol. 22. P. 2484–2488.
- Алексеев В. В. Диагностика и лечение острых поясничных болей // Consilium Medicum. 2009. Т. 11, № 2. С. 42–46.
- Кукушкин М. Л. Неврогенные болевые синдромы: патофизиология, особенности клинической картины, принципы терапии // Consilium Medicum. 2005. Т. 7, № 2. С. 127–129.
- Крыжановский Г. Н. Общая патофизиология нервной системы. М.: Медицина, 1997. 350 с.
- Кукушкин М. Л., Решетняк В. К. Дисрегуляторные механизмы патологической боли // Дисрегуляторная патология / Под ред. Г. Н. Крыжановского. М.: Медицина, 2002. С. 616–634.
- European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care // Eur. Spine J. 2006. Vol. 15, Suppl. 2. P. 169–191.
- Koes B. W., van Tulder M., Lin C. W. et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care // Eur. Spine J. 2010. Vol. 19, № 12. P. 2075–2094. Doi: 10.1007/s00586–010–1502-y.
- Van Tulder M., Scholten R., Koes B., Deyo R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low-back pain // The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006. Is. 1.
- Bebenburg W. von, Thiel K., Engel J., Sheldrick W. S. Synthese und Molekülstruktur des konstitutionell neuartigen analgetikum Flupirtin // Chem. Z. 1981. Vol. 105. P. 77–81.
- Kornhuber J., Bleich S., Wiltfang J. et al. Flupirtine shows functional NMDA receptor antagonism by enhancing Mg^{2+} block via activation of voltage independent potassium channels // J. Neural. Transm. 1999. Vol. 106, № 9–10. P. 857–867.
- Szelenyi I., Nickel B., Borbe H. O., Brune H. Mode of antinociceptive action on flupirtine in the rats // Br. J. Pharmacol. 1989. Vol. 97. P. 835–842.
- Friedel H. A., Fitton A. Flupirtin. A review of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in pain states // Drugs. 1993. Vol. 45. P. 548–569.
- Weiser T., Szelenyi I., Nickel B., Weinrich M. In vitro and in vivo findings about the muscle relaxing properties of flupirtine // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1992. Vol. 246, Suppl. 1. P. R22.
- Perovic S., Pialoglou P., Schroder H. C. et al. Flupirtine increases the levels of glutathione and Bcl-2 in hNT (human Ntera/D1) neurons: mode of action of the drug-mediated anti-apoptotic effect // Eur. J. Pharmacol. 1996. Vol. 317, № 1. P. 157–164.
- Engel J. Flupirtine — a new central acting analgesic with unique chemical structure // Postgrad. Med. 1987. Vol. 63, Suppl. 3. P. 15–17.
- Wörz R. Flupirtine in chronic myofascial pain conditions // Fortschr. Med. 1991. Vol. 109, № 6. P. 158–160.
- Herrmann W. M., Hiersemenzel R., Aigner M. et al. Long-term tolerability of Flupirtine // Fortschritte der Medizin. 1993. Vol. 111, № 15. P. 3–13.
- Darius H., Shror K. The action of Flupirtine on prostaglandine formation and platelets aggregation in vitro // Arzneimittelforschung. 1985. Vol. 35. P. 55–59.
- Sitzer G. Einfachblindstudie mit Flupirtine gegen Acetylsalicylsäure bei Patienten mit Spinalen Wurzelreizsyndrom // Orthop. Traumatol. 1991. Vol. 6. P. 37–44.
- Herrmann W. M., Hiersemenzel R., Aigner M. et al. Long-term tolerance of flupirtine. Open multicenter study over one year // Fortschr. Med. 1993. Vol. 111, № 15. P. 266–270.
- Mastroradi P., D'Onofrio M., Scanni E. et al. Analgesic activity of flupirtine maleate: a controlled double-blind study with diclofenac sodium in orthopaedics // J. Internal. Med. Res. 1988. Vol. 16. P. 338–348.
- Mueller-Schwefe G. Flupirtine in Acute and Chronic Pain Associated with Muscle Tension. Results of a Postmarketing Surveillance Study // Fortschr. Med. 2003. Vol. 121. P. 3–10.
- Lüben Von V., Müller H., Lobisch M. et al. Behandlung von Tumorschmerzen mit Flupirtin // Fortschritt Ther. 1994. Band 19. S. 34–38.
- Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. А. М. Вейна. М.: МЕДпресс-информ, 2001. 368 с.
- Эрдес III. Эффективность каталолон (флупиртина) у пациентов с болями в нижней части спины // Врач. 2007. № 5. С. 56–59.

Анализ нарушений сексуальной функции у лиц, страдающих хроническими кожными заболеваниями (псориазом и нейродермитом)

Н. Д. Кибрик, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Добаева¹, кандидат медицинских наук

ФГБУ «ФМИЦПН им. В. Н. Сербского» МЗ РФ, Москва

Резюме. Проведено исследование пациентов с псориазом и нейродермитом для определения степени влияния хронических кожных заболеваний на сексуальную активность. Лечение-реабилитационные мероприятия включали в себя психотерапию и фармакотерапию сексуальных дисфункций и кожного заболевания.

Ключевые слова: хронические дерматозы, сексуальные дисфункции, психические расстройства, лечение-реабилитационные мероприятия.

Abstract. Patients with psoriasis and neurodermatitis were examined in order to define the level of influence of chronic skin disease. The treatment and rehabilitation measures include psychotherapy, pharmacotherapy of sexual dysfunction and the skin disease.

Keywords: chronic dermatitis, sexual dysfunction, mental disorders, treatment and rehabilitation.

В настоящее время отмечается неуклонный рост заболеваемости хроническими дерматозами, особенно атопическим дерматитом и псориазом, которые в структуре кожных заболеваний занимают до 46,5% [1–3, 4]. Это обусловлено ухудшением экологической обстановки, химизацией промышленности и сельского хозяйства, загрязнением окружающей среды и ростом психотравмирующих факторов.

Кожа является, частично, видимой частью тела и носителем важной части свойств индивидуума, которые оцениваются окружающими как привлекательные или непривлекательные. Наличие кожных высыпаний негативно сказывается на личности в целом, особенно если они концентрируются в определенных, коммуникативно очень значимых областях: лицо, женская грудь, гениталии, руки. Характерно, что именно здесь локали-

зуются все явления самонаблюдения, завышенных представлений и гиперощущений.

Кожа является индикатором не только физического, но и душевного здоровья человека (кожа и нервная система развиваются из одного зачатка — эктодермы), она выполняет многозначные психологические функции, являясь органом контакта с окружающей средой, органом выражения волнения, страха, радости, стыда (американские авторы характеризуют кожу как «соматическую область эксгибиционизма»), органом, создающим впечатление у смотрящих на нее, действующим на окружающих положительно своей красотой, и, наоборот, органом чувства, с помощью которого ощущаются тепло, холод, боль, зуд, жжение, сексуальные импульсы.

Дерматологи признают, что игнорирование эмоциональных факторов при кожных патологических процессах лишает эффективности терапевтическую помощь не менее чем у 40% больных по данным A. Rook, D. S. Wilkinson (1975); не менее чем у 66% по данным M. E. Obermayer (1955);

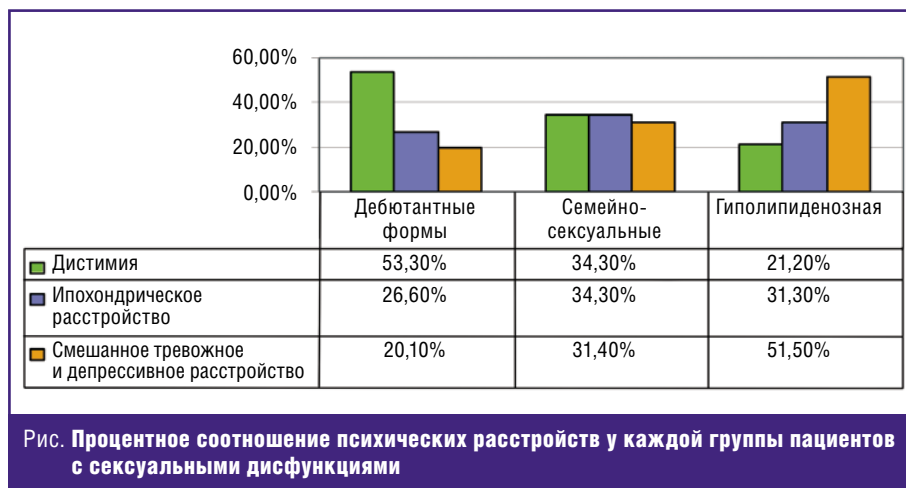
у около 80% по данным R. S. Medansky, R. M. Handler (1981).

Особая проблема — сексуальные дисфункции у лиц, страдающих хроническими дерматозами, трудно поддающимися лечению и имеющими ярко выраженную кожную патологию.

Материалы и методы исследования

В отделе сексопатологии Московского НИИ психиатрии МЗ РФ на протяжении 3 лет было обследовано 98 пациентов (52 мужчины и 46 женщин) с хроническими дерматозами в возрасте от 18 до 40 лет, для определения степени влияния кожной патологии на сексуальную жизнь. Из них 54 (55,1%) человека страдали псориазом и 44 (44,9%) пациента страдали атопическим дерматитом. Все включенные в исследование пациенты подвергались углубленному дерматологическому, психопатологическому и сексологическому обследованию. Клинический материал собирался по индивидуальной карте сексологического обследования, разработанной Г. С. Васильченко (1967) [5]. В работе применялся клинико-психопатологический,

¹ Контактная информация:
dona19@mail.ru



клинико-сексологический, анамнестический, катamnестический метод, а также метод тестирования ММРІ, по Гамильтону и др.

Для квалификации степени тяжести атопического дерматита и оценки эффективности лечения нами использовалась стандартная международная система SCORAD (Scoring atopic dermatitis) [6]. Для оценки показателей качества жизни у 54 больных псориазом до и после лечения использовали стандартную медико-социологическую анкету DLQI (ДИКЖ, вариант Finlay для дерматологических больных, адаптированный в русской версии) [1].

Результаты

В работе проведен анализ клинических проявлений сексуальных дисфункций у лиц, страдающих хроническими дерматозами. Средний возраст обследованных больных составлял $28 \pm 2,16$ года, свидетельствующий, что в группу исследования вошли пациенты молодого и среднего возраста, когда проблема выбора партнера в сексуальной жизни достаточно актуальна.

Больные связывали свои проблемы со снижением трудоспособности, наличием проблем в сфере межличностных и профессиональных отношений, частыми обострениями дерматоза и связанным с ними вынужденным лечением в стационаре, что привело к смене прежней работы или даже уходу с нее не по своей воле у 32 (32,7%) обследуемых.

63 (64,3%) обследованных не состояли в браке или не имели постоянного партнера ($p < 0,05$), что свидетельствует о наличии проблем во взаимоотношениях с лицами противоположного пола. Причем большинство обследованных связывали проблемы в личной жизни с наличием у них хронического

дерматоза. Во время беседы удалось выяснить, что среди причин развода или расставания с партнером отмечаются частые конфликтные ситуации, несовместимость характерологических черт, постоянное недовольство своим внешним видом, замкнутость, избегание социальных контактов.

Анализ анамнестических данных выявил ряд неблагоприятных факторов, с которыми больные связывали возникновение обострений заболевания. Психотравмирующие ситуации разной природы играли одну из решающих ролей в дебюте и обострении хронических кожных заболеваний. На первом месте из психотравмирующих ситуаций идут семейно-сексуальные проблемы, которые приводят к началу кожного заболевания в 25,4% случаев и к рецидиву в 69,3% ($p < 0,01$).

Клиническая картина сексуальных дисфункций у пациентов с псориазом и нейродермитом несколько варьировала в зависимости от наличия в преморбиде или развившегося на фоне кожной патологии того или иного психического расстройства.

По результатам исследования в психопатологической структуре обследованных, расстройств психического регистра обнаружено не было; расстройства же непсихического уровня включали в себя: дистимию, выявленную у 36 (36,75%) человек, ипохондрическое расстройство у 30 (30,6%) обследованных и смешанное тревожное и депрессивное расстройство у 32 (32,7%) больных.

Анализ нарушений сексуальной функции у лиц, страдающих хроническими дерматозами, позволяет объединить расстройства в группы (рис.):

1. Дебютантные формы сексуальных расстройств.

2. Семейно-сексуальные дисгармонии.
3. Гиполипидемия.

Согласно данным, приведенным в табл. 1, дебютантные формы сексуальных расстройств наблюдались у 30 человек (30,6%), из них 19 мужчин (63,3%) и 11 женщин (36,7%), проявляются преимущественно фобическими расстройствами, связанными у мужчин с ожиданием сексуальной неудачи, а у женщин коитофобией. У большинства пациентов (78,1%) отмечается задержка психосексуального развития, проявляющаяся в особенностях полового поведения, его внешних проявлениях и сущности, в задержке формирования психосексуальных ориентаций. Состояние социальной депривации, сознание собственной неполноценности приводило к формированию проблем сексуального общения. Средний возраст первой сексуальной попытки составил $22,9 \pm 1,23$ года. Неуверенность в своих силах, тревожные опасения перед неудачей полового акта, стойкие навязчивые опасения половой слабости, страх перед близостью приводят к возникновению коитофобии. Пациенты предпринимали попытки к сближению, заранее сомневаясь в своих сексуальных возможностях. Этому также способствовали отдельные неудачи в половой жизни, связанные с ситуационным ослаблением адекватных эрекций, незнанием техники полового акта, превратным представлением о норме половой активности, психотравматизацией со стороны партнера, где подчеркивается наличие косметического дефекта кожи. У пациентов этой группы выявлены психические расстройства в виде дистимии (53,3%), ипохондрического расстройства (26,6%), смешанного тревожного и депрессивного расстройства (20,1%).

Семейно-сексуальные дисгармонии были выявлены у 35 (35,7%) исследуемых. В этой группе преобладали пациенты более старшего возраста — от 27 до 40 лет, из них 14 (40%) мужчин и 21 (60%) женщина. Сексуальная дисгармония связана с дезадаптацией пары в виде ухудшения межличностных отношений и отсутствия сексуального удовлетворения обоих партнеров. Трудности взаимного приспособления в паре заключались в том, что, несмотря на продолжительность совместной жизни, они часто не могли найти относительного равновесия в сфере установок и потребностей как личных,

Таблица 1

Распределение лиц с хроническими дерматозами в зависимости от сексуальной дисфункции

Сексуальные дисфункции	Псориаз		Нейродермит	
	Абс.	%	Абс.	%
Дебютантная форма	14	14,3%	16	16,3%
Семейно-сексуальная дисгармония	23	23,5%	12	12,2%
Гиполибидемия	17	17,4%	16	16,3%

Таблица 2

Сравнительные результаты комплексной терапии сексуальных дисфункций у лиц, страдающих хроническими дерматозами

Сексуальные дисфункции	Группы пациентов									
	1		2		3		4		Всего	
	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.
Дебютантная форма	63,3	19	26,6	8	6,7	2	3,3	1	100	30
Семейно-сексуальные дисгармонии	48,6	17	28,6	10	17,1	6	5,7	2	100	35
Гиполибидемия	36,4	12	27,3	9	24,2	8	12,1	4	100	33

Примечание. 1 — полная редукция симптоматики; 2 — частичная редукция симптоматики; 3 — терапия оставлена при положительной динамике; 4 — терапия оставлена без эффекта.

так и своего партнера, а также в рамках ситуаций, в которых они находятся. Это выразилось в негативной оценке партнера и негативных установках по отношению к нему, а также в недовольстве партнерством в целом. Больные предъявляли жалобы на собственную непривлекательность вследствие поражения кожных покровов, осознанное стремление избежать предстоящий сексуальный контакт, который представляется нежелательным из-за невозможности обнажаться. Также обращает на себя у данной группы пациентов нарушение оргастической функции, характеризующееся снижением степени сексуального удовлетворения, вплоть до блокировки его, так что половой контакт в целом сопровождается отрицательными эмоциями и переживается как крайне неприятный. У женщин подобные расстройства проявлялись в виде аноргазмии, которую некоторые авторы квалифицируют как мнимую половую холодность. Согласно Matussek (1959), это обусловлено осознанными психическими факторами. В данном случае это невозможность забыть о высыпаниях на поверхности кожного покрова, избавиться от страха навязчивых мыслей, переживаний по поводу негативной реакции партнера на этот косметический недостаток. Конфликт между партнерами играл существенную роль в семейно-сексуальных дисгармониях, что создавало условия для

формирования аноргазмии у женщин и эректильной дисфункции у мужчин. У пациентов этой группы выявлены психические расстройства в виде дистимии (34,3%), ипохондрического расстройства (34,3%), смешанного тревожного и депрессивного расстройства (31,4%).

Гиполибидемия — снижение сексуального влечения наблюдалось у 33 пациентов (33,7%), из них 19 (57,6%) мужчин и 14 (42,4%) женщин, обусловленное отсутствием уверенности в своей сексуальной привлекательности и сниженным настроением, а также часто возникающим физическим переутомлением, связанным с рецидивами кожного заболевания.

У некоторых больных со снижением либидо можно выявить предваряющее его динамическое течение сексуальных невротических расстройств с помощью тестов (ММРІ, секс-теста, Люшера). Отмечалась динамика сексуальных нарушений, которые манифестировали расстройствами эрекции или эякуляции. В последующем при присоединении аффективной патологии отмечалось снижение либидо.

Снижение либидо у пациенток данной группы характеризовалось отсутствием стремления к сексуальным контактам, отсутствием соответствующих сексуальных реакций при половом контакте. Основную роль в этом играли такие причины, как

страх, стыд из-за непривлекательности своего тела, раздражительность и недовольство своим внешним видом, косметическими дефектами, которые не только наносят ущерб сексуальности, но и не позволяют говорить на эти темы. У данной группы выявлены психические расстройства в виде дистимии (21,2%), ипохондрического расстройства (27,3%), смешанного тревожного и депрессивного расстройства (51,5%).

Основным принципом лечебного подхода являются:

- 1) этапность лечебно-реабилитационных мероприятий;
- 2) комплексный характер, направленный на все звенья патогенеза сексуального расстройства;
- 3) индивидуализация терапевтических усилий с учетом соматического состояния, возрастной нормы и социокультурального уровня.

Первый этап лечебно-реабилитационных мероприятий предполагал формирование правильного представления о физиологической норме сексуальных проявлений и причинах возникновения полового расстройства и коррекцию масштаба переживаний по поводу кожного заболевания и сексуальную ресоциализацию (восстановление партнерских связей).

Второй этап реабилитационных мероприятий это фармакотерапия. Традиционное лечение включало в себя назначение антигистаминных

средств, энтеросорбентов. Наружно назначались жирные индифферентные крема. По показаниям, в период островоспалительных проявлений, на определенные очаги наносили кортикостероидные кремы и мази. Наряду с традиционным лечением применялась психофармакотерапия с применением антидепрессантов, нейролептиков, транквилизаторов и адаптогенов.

Таким образом, установление синдромальной квалификации психических расстройств у лиц, страдающих хроническими дерматозами, в частности псориазом и нейродермитом, определило спектр применения психотропных средств. Психотропные препараты назначались как в виде монотерапии, так и в комбинациях. Выбор препаратов и их доза диктовались прежде всего структурой и степенью тяжести психического расстройства. Мы старались назначать препараты в минимально эффективных дозировках, при необходимости дозировку повышали в указанных пределах. Учитывая сложность и комплексность психопатологических расстройств, несколько чаще назначались комбинации препаратов.

Заключительным этапом лечебно-реабилитационных мероприятий является реадaptация отношений в паре, направленная на оптимальное взаимодействие сексуальных партнеров, способствующая предотвращению возникновения дисгармоничных отношений в дальнейшем.

Следует подчеркнуть, что по нашим наблюдениям симптоматическое медикаментозное лечение у сексологических больных лишь тогда полностью приносило ожидаемый результат, когда оно тщательно психотерапевтически опосредовалось и применялось в комплексном лечении, учитывающем все поврежденные звенья регуляции половых функций, исключительную индивидуальность и парность сексуальных проявлений.

При анализе результатов терапии (табл. 2) выявилось, что терапевтический эффект был выше у пациентов с дебютными формами сексуальных дисфункций: 89,9% (63,3% и 26,6% больных с полной или частичной редукцией симптоматики соответственно). Пациенты из группы семейно-сексуальных дисгармоний отмечали восстановление и значительное улучшение сексуальной активности в 77,2% (48,6% и 28,6%), что статисти-

чески значимо ($p < 0,01$). Тяжелее всего редуцировала симптоматика в группе со снижением сексуального влечения — 63,7% (36,4% — полная редукция симптоматики и 27,3% — частичная редукция симптоматики), $p < 0,05$.

Для объективизации динамики кожного процесса мы провели сравнительный расчет индекса SCORAD для каждой формы атопического дерматита у наблюдаемых больных до и после терапии.

После психокорректирующей терапии показатели SCORAD достоверно регрессировали до $23,6 \pm 2,51$ при диссеминированном варианте ($p < 0,01$), до $32,21 \pm 2,25$ при диффузном ($p < 0,05$), а среднее значение индекса достоверно снизилось до $27,91 \pm 4,76$ ($p < 0,01$).

Таким образом, на фоне комплексного лечения индекс SCORAD достиг более низких показателей, что статистически значимо ($p < 0,05$).

Показатели и динамика дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) под влиянием проводимой терапии

У 54 пациентов, страдающих псориазом, характеризующимся обильно шелушащимися папулами, получавших лечение различными психотропными препаратами в сочетании с дерматологическими препаратами, при обследовании до лечения ДИКЖ составил $25,1 \pm 0,18$, а после лечения средний балл по показателю ДИКЖ снизился до $8,1 \pm 0,12$, что статистически значимо ($p < 0,01$).

Характер корреляционных связей между клиническими и психосоматическими параметрами

Помимо этого проведенный корреляционный анализ между клиническими показателями хронических дерматозов, индексируемый с помощью SCORAD и ДИКЖ, и психопатологическими особенностям (по данным ММПИ, теста Гамильтона) выявил ряд достоверных зависимостей ($p < 0,05$). Выраженность кожного процесса (зуд, экскориации, папулы) прямо коррелировала со степенью выраженности депрессии ($r = 0,73$), тревоги ($r = 0,66$).

Таким образом, выявленные коррелятивные связи между клиническими и психопатологическими параметрами позволяют судить об их взаимной роли в патогенезе и общей клиниче-

ской картине хронических дерматозов.

Также интерес представляли собой корреляционные соотношения в процессе психокорректирующей терапии. Динамика показателей теста Гамильтона прямо коррелировала с динамикой регресса кожного процесса. Таким образом, на фоне психотропной терапии показатели тревоги прямо коррелировали со снижением индекса SCORAD ($r = 0,65$) и со снижением ДИКЖ ($r = 0,71$, $p < 0,05$).

Заключение

Полученные данные позволяют дополнить представления о клинических особенностях сексуальных расстройств у лиц, страдающих псориазом и атопическим дерматитом. Выявление факторов, способствующих возникновению и развитию рецидивов дерматозов и сексуальной патологии, может способствовать профилактике подобных расстройств, ранней их диагностике и более эффективному лечению. Знание причин возникновения и особенностей течения дерматозов и сексуальных дисфункций может быть использовано врачами различных специальностей (гинекологами, дерматологами, урологами, венерологами) в целях профилактики, диагностики этих расстройств и своевременного направления больных за квалифицированной сексологической помощью. ■

Литература

1. Кочергин Н. Г. Основные аспекты патогенеза, клиники и современной терапии атопического дерматита. Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2001.
2. Скрипкин Ю. К. Нейродерматозы (вопросы этиологии, патогенеза и терапии). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1964.
3. Тамирова О. Е., Сарафанова Е. А. Распространенность аллергодерматозов среди детей Свердловской области. Тезисы республиканской конференции. Екатеринбург, 1995. С. 9–10.
4. Stemberger M., Bofinger F. Cooperation between dermatology and psychosomatic medicine // Z Hautkr. 1990, 65, 5, 454–459.
5. Васильченко Г. С. Частная сексopatология. Т. I. М., 1983.
6. Кунгуров Н. В., Герасимова Н. Л., Кохан М. М., Базарный В. В. Типы течения и иммунологические особенности атопического дерматита. Матер. науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию кафедры кожн. и вен. бол-ней ММСИ. М., 2000. С. 18.

Рациональная фармакотерапия ОРВИ у детей.

Способ снижения высокой лекарственной нагрузки

В. А. Булгакова, доктор медицинских наук

ФГБНУ НЦЗД МЗ РФ, Москва

Резюме. Рассмотрены подходы к лечению острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ) у детей с применением противовирусного и иммуномодулирующего лечения, что позволяет сократить продолжительность и тяжесть симптомов ОРВИ и уменьшить потребность в дополнительных лекарственных средствах, в т. ч. в антибиотиках.

Ключевые слова: острые респираторно-вирусные инфекции, ОРВИ, дети, лечение, противовирусный препарат, иммуномодулирующий препарат.

Abstract. The article highlights the approaches to treatment of acute respiratory viral infections (ARVI) in children, using antiviral and immunomodulating treatment, which allows to reduce duration and severity of ARVI symptoms and lessen the need of additional medications? Including antibiotics.

Keywords: acute respiratory viral infections, ARVI, children, treatment, antiviral preparation, immunomodulating preparation.

Инфекции верхних дыхательных путей представляют собой наиболее распространенные острые заболевания, а также характеризуются высоким риском осложнений у детей [1, 2]. Ежегодно только в США с осложненным течением острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и гриппа госпитализируются в среднем около 20 тыс. детей (<http://www.cdc.gov/flu/>). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от ОРВИ и их осложнений в мире ежегодно умирают 4 млн детей в возрасте до 5 лет (<http://www.who.int/>). Респираторные инфекции наносят существенные экономические потери. Большинство результатов эпидемиологических исследований свидетельствуют, что среднее число острых респираторных инфекций у детей в возрасте младше 5 лет составляет до 5–6 раз в год и около 3–4 раз в год — у детей старшего возраста [3].

Наряду с эпидемиологическими причинами, в т. ч. высокой динамикой передачи инфекции в детских коллективах, детский организм сам по себе предрасполагает к высокой заболеваемости: и по причине отсутствия иммунного опыта, и в связи с особенностями анатомического строения, физиологических процессов. В отличие от взрослых, у детей недостаточно сформирована способность быстрого интерферонного ответа на воздействие вирусной инфекции, что приводит к более высо-

кой антигенной нагрузке, снижены возможности адаптивного звена иммунного ответа. Повреждающее действие вирусов реализуется как путем непосредственного воздействия на слизистую оболочку дыхательных путей, так и опосредованно, путем воздействия на иммунную систему. Вирусы снижают барьерную функцию, способствуют окклюзии дыхательных путей, снижению газообмена и развитию дыхательной недостаточности. Известны аллергизирующие эффекты как самих вирусов, так и продуктов их распада. Вирусная инфекция является триггером для формирования аллергических болезней органов дыхания. Вследствие инфекционного воспаления, вызванного вирусными патогенами, может присоединиться или активироваться бактериальная инфекция, в т. ч. сапрофитная [4]. Частые респираторные инфекции способствуют снижению иммунорезистентности организма, срыву компенсаторно-адаптационных механизмов, нарушениям функционального состояния организма (особенно органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, вегетативной нервной системы) и раннему развитию хронической патологии [5]. Склонность к рецидивирующим инфекциям респираторного тракта на фоне угнетения иммунных реакций характерна для детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах [6, 7].

В то же время, несмотря на редкость в целом в популяции первичных иммунодефицитов, некоторые из парциальных иммунодефицитов, например, селективный дефицит иммуноглобули-

на А (IgA) или дефицит маннозосвязывающего лектина, встречаются чаще и клинически могут проявляться склонностью к рецидивирующим респираторным инфекциям [8].

Проблема нерационального использования лекарств

Серьезной проблемой последних лет является нерациональное применение лекарственных средств и полипрагмазия — назначение нескольких препаратов одному и тому же больному, что подвергает организм чрезмерной медикаментозной нагрузке [9–10]. Эта негативная тенденция современной клинической практики актуальна в первую очередь с точки зрения безопасности для детей и пациентов с коморбидными состояниями [11]. По определению Всемирной организации здравоохранения, рациональное использование лекарственных средств (ЛС) — это такое их применение, когда больные получают препараты в соответствии с клинической необходимостью, в дозах, отвечающих индивидуальным потребностям, на протяжении адекватного периода времени и с наименьшими затратами для себя и общества (http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/ru/). Эксперты Всемирной организации здравоохранения к наиболее распространенным видам нерационального использования ЛС относят:

- одновременное назначение больному большого количества препаратов (полипрагмазия);
- неадекватное использование антибактериальных препаратов, часто при небактериальных инфекциях;

- чрезмерное применение инъекций в случаях, когда для лечения более подходят пероральные формы препаратов;
- несоблюдение положений клинических руководств при назначении препаратов;
- неправильное применение препаратов (самолечение), в том числе рецептурных.

Избыточное и необоснованное назначение лекарственных средств особенно характерно при лечении острых респираторных инфекций (ОРИ). Вследствие ограниченных возможностей этиотропной терапии лечение пациентов с ОРВИ преимущественно симптоматическое и направлено главным образом на устранение основных проявлений болезни. Разнообразие спектра клинических проявлений побуждает врачей купировать каждый симптом ОРИ (головная боль, боль в горле, ринит, кашель, лихорадка и т. д.), что неизбежно влечет за собой высокую медикаментозную нагрузку: число препаратов, назначаемых при ОРИ, в 70% случаев достигает трех и более [12].

В последние годы лечение ОРИ осложняется проблема резистентности возбудителей к противомикробным препаратам, в т. ч. вирусов гриппа к противовирусным химиопрепаратам [13, 14]. В настоящее время большинство назначений антибактериальных препаратов, особенно у детей, совершается в амбулаторной практике, при этом в половине случаев всех назначений антибиотиков является необоснованным [15]. Антибиотики широко применяются при ОРВИ (среднем остром отите, остром тонзиллите), хотя известно, что этиологическая значимость бактериальной инфекции при этих состояниях незначительна [16].

Кроме антибиотиков, для лечения ОРИ часто назначают иммуномодулирующие препараты и средства симптоматической терапии. Результаты фармакоэпидемиологического исследования показывают, что для лечения одного эпизода ОРИ у детей дошкольного возраста в 84% случаев назначают иммуномодулирующие препараты, в 64% — антибактериальные, в 42,4% случаев — жаропонижающие средства [17]. При этом у детей с рецидивирующими ОРИ лекарственная нагрузка значительно выше, чем у эпизодически болеющих детей: жаропонижающие средства этим детям назначают в 2,4 раза, антибактериальные препараты — в 1,8 раза чаще.

Респираторные вирусы

Причиной высокой острой респираторной заболеваемости также являются многообразие и специфичность циркулирующих респираторных патогенов.

Возбудители ОРВИ — это представители разных вирусных семейств. Кроме вируса гриппа, самого опасного и распространенного патогена, это большая группа респираторных вирусов: аденовирусы, которые характеризуются весьма широким тканевым тропизмом, вследствие чего могут вызвать разнообразный спектр клинических проявлений, особенно у людей с ослабленной иммунной системой; респираторно-синцитиальный (РС) вирус, который оказывает едва ли не решающее действие на дальнейшее развитие иммунной системы у детей, являясь триггером развития атопической бронхиальной астмы; вирусы парагриппа; риновирусы, включающие более 100 серотипов. В последние годы в этиологической структуре респираторных инфекций появились новые варианты вирусов: метапневмовирус, бокавирус, коронавирусы, энтеровирус, возрос удельный вес герпесвирусов и атипичных возбудителей [18–21].

Долевое участие различных возбудителей в структуре ОРИ неравнозначно в течение года. Для ОРВИ негриппозной этиологии характерна активность на протяжении всего календарного года при небольших колебаниях в осенние и весенние месяцы. Для вирусов же гриппа четко определена сезонность — появление и активное распространение в зимне-весенние месяцы года [1, 3].

Для противостояния иммунной системе вирусы используют различные механизмы иммуносупрессии, способствуя при этом снижению резистентности организма к воздействию других патогенов. Установлено длительное (до 4–6 недель) обнаружение респираторных вирусов в эпителиоцитах носоглотки и мононуклеарных клетках крови после перенесенной ОРИ, особенно у детей, склонных к частой респираторной заболеваемости [22]. Более чувствительные современные методы лабораторной диагностики, в частности метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволили обнаружить выделение вирусов из носоглотки в течение 3–4 недель после начала респираторной инфекции [23], но респираторные вирусы также определялись и у детей без клинических проявлений болезни, что авторы связали с перенесенной ранее инфекцией, субклиническим течением вирусной инфекции или периодом продromы

ОРИ [24]. Известно, что персистенция вирусов вызывает снижение иммунной реактивности и способствует развитию бактериальной инфекции.

Современные молекулярно-диагностические тесты значительно увеличили наше понимание о роли вирусов в развитии не только инфекций верхних, но и нижних отделов дыхательных путей, в т. ч. при внебольничной пневмонии (ВП) [25]. Вирусные респираторные инфекции и прежде всего эпидемический грипп рассматриваются как ведущий фактор риска инфекционного воспаления легких, являясь своеобразным проводником бактериальной инфекции. Однако результаты исследований последних лет указывают на то, что заболеваемость вирусной пневмонией ранее была недооценена и составляет сегодня примерно 40% эпизодов ВП у детей и 25% у взрослых [26]. По данным зарубежной и отечественной литературы, при вирусных ВП у детей наиболее часто выявляются РС-вирус, риновирусы, метапневмовирус человека, бокавирус человека, вирусы парагриппа, гриппа [27, 28]. У взрослых вирусы являются предполагаемыми возбудителями в трети случаев ВП, в основном это вирусы гриппа, риновирусы и коронавирусы. Для детей характерна микствирусная инфекция, в трети случаев у детей имеются признаки вирусно-бактериальной коинфекции [29].

Влияние патогенных факторов вирусной инфекции возрастает при повторных ОРИ, способствуя хроническому течению инфекционно-воспалительного процесса и развитию продолжительного иммунного дисбаланса, а нередко — иммунных нарушений [5]. Поэтому при выборе медикаментозной терапии преимущественными качествами лекарственного препарата являются способность как избирательного подавления репродукции широкого спектра респираторных вирусов без существенного нарушения жизнедеятельности клеток макроорганизма, так и восстановления сниженной иммунной защиты, уменьшения риска вторичных инфекций [30].

Противовирусная терапия

Противовирусная терапия играет важную роль в лечении вирусных инфекций, ее проведение обеспечивает не только клиническую эффективность, но и эпидемиологическую безопасность пациента. Противовирусные препараты дополняют вакцинацию в борьбе с вирусной инфекцией. Они могут применяться для медикаментозной или экстренной профилактики вирусной инфекции (отдель-

но или совместно с вакцинами), а также в терапевтических целях. Этиотропные лекарственные средства обеспечивают элиминацию возбудителя болезни, эпидемиологическую безопасность больного и, таким образом, выполняют не только лечебную, но и профилактическую функцию. В стратегическом плане этиотропная терапия является перспективным способом лечения больных гриппом и гриппоподобными заболеваниями (ОРВИ).

Противовирусные препараты — терапевтические средства, оказывающие непосредственное прямое воздействие на репликацию вируса, т.е. их действие направлено на определенную вирус-специфическую мишень в цикле размножения патогена [31]. Они включают в себя целый спектр лекарственных агентов: небольшие молекулы (например, амантадин), пептиды, антитела (например, паливизумаб).

Несмотря на огромные усилия по разработке противовирусных препаратов против различных респираторных вирусных инфекций, этиотропных препаратов в прямом понимании для лечения респираторных инфекций вирусной этиологии не так много, как антибиотиков. По понятной причине преимущественно разрабатывались противогриппозные препараты.

Основными классами противовирусных препаратов для профилактики и лечения гриппа, мишенью которых являются М2-протонные каналы вириона вируса гриппа А и мембранные рецепторы нейраминидазы и гемагглютинин вирусов гриппа А и В, являются:

- Амантадин, разработанный в 1960-х гг., и римантадин, которые, блокируя М2-каналы вириона вируса гриппа А, препятствуют заражению клетки. В настоящее время препараты этой группы не рекомендуются Всемирной организацией здравоохранения для применения из-за высокой распространенности резистентных к ним штаммов вируса [31]. Кроме того, они не активны в отношении вируса гриппа В.
- Занамивир и осельтамивир были разработаны в 1990-х гг. как ингибиторы мембранного рецептора нейраминидазы, ответственной за выход дочерних вирионов из клетки и распространение гриппозной инфекции. Эти препараты эффективны против вирусов гриппа А и В, широко применяются во всем мире. Однако в последние годы также появились публикации о выявлении в ряде стран устойчивости вирусов гриппа, например, к осельтамиви-

ру [31]. В настоящее время за рубежом лицензированы новые препараты этой группы: ланинамивир — аналог занамивира, который также вводят путем ингаляции, но однократно сразу всю терапевтическую дозу (Япония); перамивир для внутривенного введения, который обладает сопоставимой активностью как с занамивиром, так и с осельтамивиром, но вводится однократно (лицензирован в Японии, Корее, США).

- В третий класс противовирусных препаратов входит ингибитор слияния (фузии) умифеновир, мишенью которого является мембранный рецептор вирусов гриппа А и В — гемагглютинин (<http://www.isirv.org/site/index.php/influenza>). Препарат препятствует слиянию липидной оболочки вируса с клеточной мембраной, нарушая репликацию вирусов на ранних стадиях заражения (разрешен для лечения и профилактики гриппа в России, Китае и ряде других стран).

Клинический эффект противогриппозных препаратов максимален, когда противовирусное лечение назначается в ранние сроки болезни, особенно в течение первых 48 часов. Применение противогриппозных химиопрепаратов рекомендуется как можно раньше для любого пациента с подтвержденным или подозреваемым гриппом и безоговорочного риска осложнений гриппа. В группу повышенного риска относят [30, 31]: детей в возрасте младше 5 лет; взрослых в возрасте 65 лет и старше; независимо от возраста — лиц с хроническими заболеваниями дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем, болезнями почек, печени, гематологическими и метаболическими расстройствами, ожирением; неврологическими расстройствами или нарушениями развития нервной системы; пациентов с иммунодефицитом различного генеза; детей и подростков, длительно принимающих ацетилсалициловую кислоту; пациентов, находящихся в учреждениях длительного ухода; беременных женщин или женщин, находящихся в послеродовом периоде (в течение 2 недель после родов).

Сегодня высказываются мнения, особенно с учетом складывающейся в последние годы эпидситуации, о том, что противовирусные средства при гриппе и гриппоподобных заболеваниях должны применяться шире, чем это считается целесообразным: спрогнозировать вариант течения болезни и его исход по первым при-

знакам у детей невозможно, и независимо от преморбидного состояния всем пациентам следует сразу же назначать этиотропную терапию, эффективно, как известно, при максимально раннем начале [31]. Результаты исследований и данные наблюдений показывают, что раннее применение противовирусной терапии сокращает продолжительность лихорадки и симптомов гриппа, а также снижает риск осложнений (например, отита у детей раннего возраста, пневмонии и дыхательной недостаточности) [32]. Раннее противовирусное лечение госпитализированных пациентов сокращает продолжительность госпитализации и снижает смертность [33, 34].

Широким спектром активности в отношении многих ДНК- и РНК-содержащих вирусов обладает рибавирин. Препарат активен против вирусов гриппа А и В, РС-вируса, метапневмовируса, а также герпесвирусов. Однако в педиатрической практике из-за высокой токсичности его используют только в виде ингаляций через небулайзер при тяжелых поражениях органов дыхания (бронхиолите, пневмонии) у детей с серологически подтвержденной РС-вирусной инфекцией, относящихся к группе риска по летальному исходу (врожденный порок сердца, иммунодефицит, бронхолегочная дисплазия), на фоне тяжелого муковисцидоза или легочной гипертензии. В связи с высоким риском развития серьезных побочных эффектов (бронхоспазма, брадикардии, остановки сердца и дыхания) рибавирин применяют только в условиях специализированных отделений реанимации и интенсивной терапии [35].

Для лечения ОРВИ, особенно при рецидивирующих респираторных и герпесвирусных инфекциях, интерес представляют лекарственные молекулы, обладающие многоцелевым — противовирусным и иммуномодулирующим действием [36]. С одной стороны, такие препараты обладают универсальными прямыми противовирусными эффектами, подавляя репликацию как РНК-, так и ДНК-содержащих вирусов, с другой — одновременно стимулируют иммунологические реакции макроорганизма, необходимые для разрешения инфекционно-воспалительного процесса.

Среди терапевтических молекул с многоцелевыми эффектами интерес представляет Изопринозин — синтетическое производное пурина, обладающее противовирусным действием и иммуномодулирующей активностью.

Инозин пранобекс

Механизм действия

В международной анатомо-терапевтической-химической классификации лекарственных средств (АТС) инозин пранобекс включен в группу иммуномодуляторов (L) и противомикробных противовирусных препаратов (J) для системного использования. В Российской Федерации Изопринозин (оригинальный препарат инозина пранобекса) зарегистрирован как иммуномодулирующее средство с противовирусным действием, разрешен для применения в педиатрической практике (Регистрационный номер П № 015167/01–290411). В отличие от препаратов инозина пранобекса с другими торговыми наименованиями Изопринозин имеет показания для лечения ОРВИ и гриппа, указанные в инструкции.

Противовирусная активность инозина пранобекса определяется его влиянием на репликацию вирусов и модуляцией иммунного ответа [37–42]. Прямой противовирусный эффект инозина пранобекса обусловлен способностью его молекулы связываться с рибосомами пораженных вирусом клеток, что замедляет синтез вирусной матричной РНК (мРНК) и приводит к угнетению репликации как РНК-, так и ДНК-геномных вирусов, что объясняет широкий этиологический спектр действия препарата [38]. Инозин пранобекс индуцирует продукцию лимфоцитами интерферонов I типа, обладающих противовирусными эффектами, что определяет его опосредованное противовирусное действие [39].

Противовирусная активность инозина пранобекса была показана по отношению к вирусам гриппа типов А (в том числе и к пандемическому А (H1N1) pdm 2009) и В, парагриппа-3, энтеровируса, коронавируса, рабдовирусов и герпеса в опытах на животных и клеточных культурах [40, 41, 43–47]. Высокую противовирусную активность проявил препарат по отношению к пандемическому штамму вируса гриппа А/Минск/ (H1N1)/94/09 в клеточной культуре MDCK [48].

Установленная ранее противовирусная активность инозина пранобекса в отношении вирусов, вызывающих острые респираторные инфекции (аденовирус, вирусы парагриппа, РС-вирус, гриппа А и В), подтверждена исследованиями, проведенными в НИИ гриппа (Санкт-Петербург, 2008–2009) [49].

Стимулируя дифференцировку Т-лимфоцитов в цитотоксические Т-клетки и Т-хелперы, а также повы-

шая продукцию лимфокинов, препарат способствует выработке ИЛ-1, ИЛ-2, ИФН-γ. Инозин пранобекс повышает функциональную активность НК-клеток; усиливая хемотаксис макрофагов и фагоцитоз, потенцирует морфофункциональную состоятельность нейтрофилов и моноцитов [50–52]. В то же время, стимулируя дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и повышая продукцию антител, препарат нормализует гуморальный иммунитет; при этом происходит повышение концентрации IgG, IgA и IgM, а также поверхностных маркеров комплемента и вируснейтрализующих антител. Таким образом, активизируя функцию иммунокомпетентных клеток, инозин пранобекс еще и опосредованно подавляет синтез вирусной РНК, что сопровождается ингибированием вирусной репродукции. Иммуномодулирующий эффект молекулы инозина пранобекса может служить фактором, снижающим вероятность развития резистентности патогена к лекарственному средству.

Инозин пранобекс относится к малотоксичным веществам и характеризуется хорошей переносимостью. По данным фармакомониторинга препарата, среди побочных эффектов, связанных с его приемом, отмечались головные боли и головокружение, зуд, тяжесть в области желудка, которые встречались редко и купировались при отмене препарата [53]. При длительном приеме (более 2 нед) может наблюдаться повышение концентрации мочевой кислоты в крови и моче, которое возвращается к норме после прекращения лечения.

Для лечения ОРВИ Изопринозин назначают из расчета 50 мг/кг в сут, разделенных на 3–4 приема в течение всего острого периода болезни (от 5 до 10 сут); детям (с 3 лет) — по 1 таблетке на 10 кг массы тела в сут.

Клиническая эффективность при ОРВИ

Данные публикаций по изучению эффективности инозина пранобекса у детей с неблагоприятным преморбидным фоном и рецидивирующими респираторными инфекциями свидетельствуют, что применение препарата при ОРВИ снижает степень тяжести и продолжительность болезни; сокращает рецидивы и осложнения респираторных инфекций [54–59]. Важным результатом применения инозина пранобекса является отмечаемое во всех исследованиях уменьшение потребности в дополнительном назначении антибиотиков и других лекарственных средств, что важно в плане снижения чрезмерной

лекарственной нагрузки при лечении респираторных инфекций.

Согласно результатам клинических исследований, применение инозина пранобекса при гриппоподобных заболеваниях сокращает продолжительность и степень выраженности симптомов заболевания (лихорадочного периода, интоксикации, катаральных симптомов в носоглотке). Показано уменьшение продолжительности болезни и купирование симптомов заболевания через 48–72 часа после приема препарата детьми в возрасте от 1 месяца до 12 лет при ОРВИ (ринофарингит, острый ринофарингит). У пациентов, принимавших препарат, температура была невысокой и держалась не более двух суток, общие симптомы исчезали за 1–2 суток [54].

Установлена эффективность включения инозина пранобекса в комплексную терапию пневмонии, осложнившей течение гриппа у подростков 15–18 лет: уменьшались продолжительность интоксикационного и респираторного синдромов, сокращалась длительность болезни, сроки пребывания пациентов в стационаре ($p < 0,05$). Клиническое улучшение сопровождалось положительной динамикой иммунного ответа, в частности, повышалось содержание ИФН-α и ИФН-β [57].

Применение инозина пранобекса при ОРВИ детьми с atopической бронхиальной астмой способствовало более легкому течению болезни (уменьшению длительности интоксикации и катаральных явлений), более быстрой элиминации вирусных агентов и снижению вирусной нагрузки, предотвращало развитие осложнений и обострения симптомов астмы [58].

Изучение клинической эффективности препарата у детей при ОРВИ со среднетяжелого течения показало, что при приеме инозина пранобекса наблюдается сокращение основных симптомов болезни в большинстве случаев уже на 2–3 сутки терапии по сравнению с группой детей, не получавших противовирусного лечения [60]. При этом уже на 2-е сутки лечения в 85% случаев отмечалось снижение температурной реакции до нормальных значений, у 85% детей исчезали проявления ринита, у 75% — ларинготрахеобронхита и у 60% детей влажного продуктивного кашля. В то же время, по данным авторов, у детей, находящихся на симптоматическом лечении, эти симптомы исчезали на 3-й день лечения лишь в 50% случаев, а остальным пациентам требовалось дополнительное

Ну почему?

Почему я отпустила
ее без куртки?

И вот заболела – опять ОРВИ
и куча лекарств?..



назначение лекарственных препаратов. По результатам исследования установлена сопоставимость эффективности 3-дневного с 5-дневным курсом противовирусной терапии, что, однако, не может служить основанием для сокращения курса приема препарата, прописанного действующей инструкцией.

Результаты сравнительной оценки противовирусной терапии эпизода ОРВИ препаратами инозина пранобекса (Изопринозин) и римантадина (Орвирем) у часто болеющих детей показали эффективность этиотропной терапии. Однако у пациентов, получавших Изопринозин (1-я группа — основная), гипертермия купировалась на 1,9 суток быстрее, вялость исчезала на 1,7 суток раньше, снижение аппетита — на 1,5 суток быстрее, чем у больных, получавших Орвирем (2-я группа — сравнения), и пациентов без противовирусной терапии (3-я группа — контрольная). В 1-й группе пациентов отмечено достоверное уменьшение продолжительности катаральных симптомов: гиперемии в зеве на 2 дня; кашля — на 1,6 дня ($p < 0,05$) и среднетяжелого состояния — на 1,9 дня ($p < 0,05$). Применение инозина пранобекса способствовало более быстрому исчезновению клинических симптомов ОРВИ и сокращению продолжительности стационарного лечения пациентов на 2 дня ($p < 0,05$). У больных 1-й группы отмечена нормализация уровня С-реактивного белка и индекса лейкоцитарной интоксикации к 5-му дню лечения, у детей 2-й группы в эти же сроки зарегистрирована лишь тенденция к снижению данных показателей и достоверное отличие с показателями 1-й ($p < 0,05$) и контрольной ($p < 0,05$) групп [61].

Метаанализ клинической и иммунологической эффективности инозина пранобекса при респираторных инфекциях у пациентов со сниженной иммунной резистентностью по результатам 10 опубликованных исследований, включавших данные 2534 человек (дети и взрослые), также подтвердил его эффективность [62]. Показано снижение частоты новых эпизодов ОРИ при профилактическом режиме применения препарата, снижение степени тяжести и укорочение длительности проявления ОРИ вирусной этиологии при его использовании в лечебном режиме с одновременным восстановлением морфофункциональной потенции иммунной системы.

Заключение

Полиэтиологичность ОРВИ, способность вирусной инфекции подавлять

различные звенья иммунной защиты, повышенная медикаментозная нагрузка на организм ребенка при лечении ОРВИ ставят перед лечащим врачом задачу по подбору лекарственных средств, обладающих, по возможности, комбинированным действием: (противовирусным и иммуномодулирующим). Инозин пранобекс — это препарат многоцелевого влияния: кроме направленного этиотропного действия, он обладает иммуномодулирующим эффектом. Применение препарата позволяет сократить продолжительность и тяжесть симптомов ОРВИ, восстановить подавленный вирусной инфекцией иммунитет, а также уменьшить потребность в дополнительных лекарственных средствах (в т. ч. антибиотиках). Инозин пранобекс обладает минимальным числом побочных эффектов, что дает возможность широкого применения препарата. ■

Литература

- European Respiratory Society (ERS) Handbook of Paediatric Respiratory Medicine. Editors Ernst Eber, Fabio Midulla. 1 st. Edition. 2013; 207–214.
- Goka E. A., Valley P. J., Mutton K. J., Klapper P. E. Single, dual and multiple respiratory virus infections and risk of hospitalization and mortality // *Epidemiol Infect.* 2015; 143 (1): 37–47. doi: 10.1017/S0950268814000302.
- Heikkinen T., Järvinen A. The common cold // *Lancet.* 2003; 361: 51–59.
- Tregoning J. S., Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology // *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23 (1): 74–98. doi: 10.1128/cmr.00032–09.
- Самсыгина Г. А., Коваль Г. С. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе // *Журн. им. Г. Н. Сперанского.* 2010; 89 (2): 137–45.
- Ильина С. В., Киклевич В. Т., Савилов Е. Д. Иммунный ответ при острых респираторных инфекциях у детей, протекающих на фоне техногенного загрязнения окружающей среды // *Сибирский медицинский журнал.* 2001; 26 (51): 63–67.
- Куприна Н. П., Кокорева С. П., Аралова Е. В. Влияние экологических факторов на состояние здоровья часто болеющих детей и особенности их иммунного ответа // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2008; 4: 32–35.
- Кондратенко И. В. Первичные иммунодефициты // *Медицинская иммунология.* 2005; 7 (5–6): 467–476.
- McGavock H. Prescription-related illness — a scandalous pandemic // *Journal of Evaluation in Clinical Practice.* 2004; 10 (4): 491–497.
- Сычев Д. А., Отделенов В. А., Данилина К. С., Аникин Г. С., Арсланбекова С. М. Межлекарственные взаимодействия и полипрагмазия в практике врача // *Врач.* 2013; 5: 5–9.
- Федоров А. М., Саломова С. Р. Полипрагмазия в педиатрии // *Педиатрическая фармакология.* 2009; 6 (5): 107–109.
- Дворецкий Л. И. Лечение больных острыми респираторными заболеваниями: есть ли альтернатива полипрагмазии? // *Consilium Medicum.* 2008; 10 (10): 10–14.
- Rudan I., Boschi-Pinto C., Biloglav Z., Mulholland K., Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull // World Health Organ.* 2008; 86 (5): 408–416. doi: 10.2471/BLT.07.048769.
- CDC. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011; 60 (No. RR-1).
- Землякова Э. И., Шакирова Э. М., Сафина Л. З. Экспертный анализ лечения острых респираторных инфекций участковыми педиатрами // *Практическая медицина.* 2012; 7: 121–125.
- Nokso-Koivisto J., Hovi T., Pitkäranta A. Viral upper respiratory tract infections in young children with emphasis on acute otitis media. *Internat // J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2006; 70: 1333–1342. doi: 10.1016/j.ijporl.2006.01.013.
- Иванова И. Е., Карпова Т. Н., Сергеева И. Н., Козлова И. Н. Оценка рациональности лечения эпизода ОРЗ у часто и эпизодически болеющих детей // *Здравоохранение Чувашии.* 2013; 4 (36): 22–26.
- Van den Hoogen B. G., de Jong J. C., Groen J., Kuiken T., de Groot R., Fouchier R. A., Osterhaus A. D. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease // *Nat. Med.* 2001; 7 (6): 719–724.
- Schildgen O. Human bocavirus: lessons learned to date // *Pathogens.* 2013; 2 (1): 1–12. doi: 10.3390/pathogens2010001.
- Яцышина С. Б., Коновалов А. В., Магкоева З. Г., Прадед М. Н., Шелковская Л. П., Перевозчиков Л. А., Андреева М. М., Горелов А. В. Лабораторная диагностика в оценке заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями в эпидемическом сезоне 2010–2011 гг. // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2013; 1: 34–38.
- Булгакова В. А., Зубкова И. В. Хламидийная и микоплазменная инфекции при atopической бронхиальной астме у детей // *Инфекционные болезни.* 2008; 6 (3): 56–60.
- Замахина Е. В., Фомина В. Л., Кладова О. В., Е. П. Бутакова, Базанова А. С., Легкова Т. П., Учайкин В. Ф. Клинико-патогенетическое значение персистенции респираторных вирусов у часто болеющих ОРЗ детей // *Педиатрия.* 2009; 87 (3): 42–47.
- Nokso-Koivisto J., Kinnari T., Lindahl P., Hovi T., Pitkäranta A. Human picornavirus and coronavirus RNA in nasopharynx of children without concurrent respiratory symptoms // *J. Med. Virol.* 2002; 66 (3): 417–420.

Все дети болеют!



ИЗОПРИНОЗИН

БЫСТРОЕ И БЕРЕЖНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
без лишней медикаментозной нагрузки



Реклама

TEVA

20 лет в России.
Улучшая здоровье
людей, мы делаем
их счастливыми

За дополнительной информацией обращаться: **Общество с ограниченной ответственностью «Тева»**
Россия, 115054, Москва, ул. Валуевская, дом 35 | Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235/36 | www.teva.ru |
Группа компаний «Тева»: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» | ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm |
инозин пранобекс, таблетки 500 мг | возможны побочные действия. необходимо ознакомиться с инструкцией
FIRE-ISOped-AD-110215-MEDIA-1184-100216

24. Jansen R.R., Wieringa J., Koekkoek S.M., Visser C.E., Pajkrt D., Molenkamp R., Jong M.D., Schinkel J. Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: toward defining clinically relevant cutoff values // J.Clin. Microbiol. 2011; 49 (7): 2631–2636.
25. Pavia A. T. Viral Infections of the Lower Respiratory Tract: Old Viruses, New Viruses, and the Role of Diagnosis // Clinical Infectious Diseases. 2011; 52 (4): S284–289.
26. Ruuskanen O., Lahti E., Jennings L. C., Murdoch D. R. Viral pneumonia // Lancet. 2011; 377 (9773): 1264–1275.
27. Juvén T., Mertsola J., Wäris M., Leinonen M., Meurman O., Roivainen M., Eskola J., Saikku P., Ruuskanen O. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children // Pediatric Infectious Dis. J. 2000; 19 (4): 293–298.
28. Ким С. С., Спичак Т. В., Яцышина С. Б., Катосова Л. К., Прадед М. Н., Зубкова И. В. Лабораторная диагностика в педиатрии // Вопросы диагностики в педиатрии. 2012; 4 (4): 21–15.
29. Левина А. С., Бабаченко И. В., Шарипова Е. В. и др. Этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей в зависимости от возраста // Пульмонология. 2014; 5: 62–66.
30. Киселева О. И., Ершов Ф. И., Быков А. Т., Покровский В. И. Пандемия гриппа 2009/2010: противовирусная терапия и тактика лечения. СПб, 2010. 97 с.
31. CDC. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011; 60 (No. RR-1).
32. Колбин А. С., Иванюк А. Б., Харчев А. В. Осельтамивир в педиатрической практике (мировой опыт применения) // Педиатрическая фармакология. 2008; 5 (6): 16–21.
33. Афанасьева О. И., Королева Е. Г., Дриневский В. П., Головачева Е. Г., Милькинт К. К., Никитина Е. А., Афанасьева В. С. Отягощенный преморбидный фон как фактор риска неблагоприятного течения гриппа у детей // Детские инфекции. 2011; 10 (4): 25–28.
34. Wong K. K., Jain S., Blanton L., Dhara D., Brammer L., Fry A. M., Finell L. Influenza-Associated Pediatric Deaths in the United States, 2004–2012 // Pediatrics. Published online October 28, 2013. doi: 10.1542/peds.2013–1493.
35. Таточенко В. К. Лечение острых респираторных заболеваний у детей // Лечащий Врач. 2005; 7: 50–55.
36. Булгакова В. А. Иммуномодуляция в современной терапии респираторных инфекций // Российский педиатрический журнал. 2015; 18 (3): 45–53.
37. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Derentowicz P., Czerwińska-Kartowicz I., Jastrzebska-Janaszek K., Wacławek J., Wawrzyniak Z. M., Siwińska-Golebiowska H. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex // Pol. Merkur. Lekarski. 2005; 19 (111): 379–382.
38. Gordon P., Brown E. R. The antiviral activity of Isoprinosine // Can. J. Microbiol. 1972; 18 (9): 1463–1470.
39. Kozma D., Pokhodziej I. V., Drosz A., Molnar E. Isoprinosine® vs. α -interferon in viral infections of the upper respiratory tract. Presented at a Roundtable Symposium on Immunology, Hungarian Immunology Congress. Szeged, Hungary. 1989.
40. Ohnishi H., Kosuzume H., Inaba H., Okura M., Morita Y., Mochizuki H., Suzuki Y. Mechanism of host defense suppression induced by viral infection: mode of action of inosiplex as an antiviral agent // Infect. Immun. 1982; 38 (1): 243–250.
41. Khakoo R. A., Watson G. W., Waldman R. H., Ganguly R. Effect of inosiplex (Isoprinosine) on induced human influenza A infection // J. Antimicrob. Chemother. 1981; 7: 389–397.
42. Cohen A. L., Antonini G. M., Stefano J. C. et al. Clinical study of different viral diseases treated with the syrup dosage form of metisoprinol // La Prensa Medica Argentina. 1973; 60: 267–278.
43. Muldoon R. L., Mezny L., Jackson G. Effect of IsoprinosineR against influenza and some other viruses causing respiratory diseases. Antimicrob // Agents Chemother. 1972; 2: 224–228.
44. Ghram A., Reddy P. G., Blecha F., Minocha H. C. Effects of bovin respiratory disease viruses and Isoprinosine on bovin leukocyte fuction in vitro // Vet. Microbiol. 1989; 20 (4): 307–314.
45. Mulcahy G., Quinn P. J., Hannan J. The effect of Isoprinosine and levamisole on factors relevant to protection of calves against respiratory disease // J. Vet. Pharmacol. Ther. 1991; 14 (2): 156–169.
46. Савинова О. В., Борейко Е. И., Амурсьева Т. В., Кишкурно Е. П. Противовирусное действие гропринозина в отношении энтеровируса ЕСНО-6. Достижения медицинской науки Беларуси. <http://www.med.by/dmn/book.php.book=07–34–4>.
47. Siwicki A. K., Pozet F., Morandi M. et al. In vitro Effect of Methisoprinol on salmonid rhabdoviruses replication // Bull. Vet. Inst. Pulawy 2002; 46: 53–58.
48. Сергиенко Е. Н., Шмелева Н. П., Германенко И. Г., Грибкова Н. В. Грипп у детей: клинико-эпидемиологические особенности и новые возможности терапии // Мед. новости. 2009; 11: 2–4.
49. Осидак Л. В., Зарубаев В. В., Образцова Е. В., Эрман Е. С., Дриневский В. П. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей // Детские инфекции. 2008; 4: 35–41.
50. Stenzel T., Tykátowski B., Smiatek M., Koncicki A., Kwiatkowska-Stenzel A. The effect of different doses of methisoprinol on the percentage of CD4+ and CD8+ T-lymphocyte subpopulation and the antibody titers in pigeons immunised against PPMV-1 // Pol. J. Vet. Sci. 2011; 1 (3): 367–371.
51. Hersey P., Bindon C., Bradley M., Hasic E. Effect of Isoprinosine on interleukin 1 and 2 production and on suppressor cell activity in poke weed in mitogen stimulated cultures of B and T cells // Int. J. Immunopharm. 1984; 6 (4): 321–328.
52. Petrova M., Jelev D., Ivanova A., Krastev Z. Isoprinosine affects serum cytokine levels in healthy adults // J. Interferon Cytokine Res. 2010; 30 (4): 223–228.
53. Campoli-Richards Deborah M., Sorkin Eugene M., Heel Rennie C. Inosine Pranobex: A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy // Drugs. 1986; 32 (5): 383–424.
54. Lo Lacono F., Angello D., Malizia R., Balsamo M. Metisoprinol in the treatment of certain diseases of the upper respiratory tract in children // Aggiornamento Pediatrico. 1982; 33 (1–2): 85–90.
55. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A., Derentowicz P., Siwińska-Golebiowska H. The study on therapeutic efficacy of inosine pranobex in children // Pol. J. Food Nutr. Sci. 2004; 13/54 (Suppl. 2): 33–36.
56. Симованья Э. Н., Бадальянц Э. Е., Сизякина Л. П., Лебедево А. А., Денисенко В. Б., Ким М. А. Совершенствование программы лечения острых респираторных инфекций у детей // Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (1): 83–90.
57. Исаков В. А., Беляева Т. В., Афанасьева О. И. Оптимизация противовирусной терапии гриппа у детей и взрослых // Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 136–140.
58. Булгакова В. А., Балаболкин И. И., Седова М. С., Шмакова С. Г., Зубкова И. В., Королькова Е. Л. Клинико-иммунологическая эффективность применения инозина пранобекс при острых респираторных инфекциях у детей с атопической бронхиальной астмой // Педиатрическая фармакология. 2010; 7 (3): 98–105.
59. Košťirák R. Recurrent respiratory tract infections in childhood // Pediatr. Prax. 2011; 12 (4): 138–142.
60. Шамшова О. В., Бойцов В. П. Опыт применения различных курсов препарата инозин пранобекс в терапии ОРВИ и гриппа у детей // Лечащий Врач. 2013; 8: 92–95.
61. Чудакова Т. К., Михайлова Е. В., Шведова Н. М. Эффективность противовирусной терапии острых респираторных вирусных инфекций у часто болеющих детей // Вопросы практической педиатрии. 2015; 10 (1): 58–63.
62. Елисеева М. Ю., Царев В. Н., Масихи К. Н., Осидак Л. В., Баринский И. Ф., Царева Т. В., Мынбаев О. А. Эффективность вспомогательной иммунотерапии у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей: систематический обзор и метаанализ применения инозина пранобекса при ОРВИ // РМЖ. 2010; 18 (5): 313–320.

Статья создана при поддержке компании ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35
Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235
www.teva.ru
ISPR-RU-00078-DOK-PHARM-05102017

Ожирение в детском и пубертатном периоде: этиопатогенез, осложнения, лечение

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор
А. А. Накула

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

Резюме. В статье освещены вопросы физиологии жировой ткани, механизмы контроля энергетического баланса. Представлены результаты последних эпидемиологических и генетических исследований, взгляды на этиологию, патогенез, осложнения и лечение ожирения у детей.

Ключевые слова: ожирение, жировая ткань, гормоны, дети, осложнения, лечение.

Abstract. The article highlights the problems of physiology of adipose tissue, mechanisms of energy balance control. The results of recent epidemiological and genetic studies, views on the etiology, pathogenesis, complications and obesity treatment were presented.

Keywords: obesity, adipose tissue, hormones, children, complications, treatment.

Ожирение — многофакторное заболевание, связанное с избыточным отложением жировой ткани, сопровождающееся многочисленными метаболическими и нейрогуморальными нарушениями, изменениями функции органов и систем. В норме у человека в организме постоянно поддерживается баланс энергии.

Избыточное поступление энергии или снижение ее затраты приводит к увеличению массы тела и развитию ожирения. Исследование баланса различных тканей организма показало, что тощая масса и костные ткани остаются практически без изменений, а увеличение массы тела при ожирении или ее снижение при голодании происходит за счет снижения жировой ткани.

Известно, что даже небольшое превышение массы при ожирении (на 10%) ведет к повышению смертности на 20 и более процентов за счет увеличения сердечно-сосудистой патологии, заболеваемости сахарным диабетом, болезнями пищеварительной системы и опорно-двигательного аппарата [1].

Физиология жировой ткани

Жировая ткань формируется на четвертом месяце развития эмбриона. В основном она состоит из адипоцитов (жировые клетки), основная часть которых находится в подкожной клетчатке и вокруг жизненно важных органов. Состояние жировой клетчатки зависит от количества адипоцитов и их размеров.

В течение первых лет жизни происходит активный рост количества (гиперплазия) и размеров (гипертрофия) адипоцитов. К пубертатному периоду окончательно формируется их количество, которое индивидуально для каждого человека.

Жировые клетки на 85% состоят из триглицеридов, которые синтезируются из пищевых жиров и в такой форме сохраняются в организме. Триглицериды при расщеплении являются источником энергии и составляют почти 90% всех запасов энергии в организме. Они необходимы для репродуктивной функции и других физиологических процессов.

Энергетические запасы гликогена и белка составляют незначительную часть и служат для быстрого получения энергии (стресс, физические нагрузки).

Функции жировой ткани:

- накопление энергетического запаса (в одном кг жира содержится 8750 ккал);
- окружает внутренние органы и желудочно-кишечный тракт, защищая их от механических сотрясений и травм;
- выполняет функцию теплозащитного слоя;
- накапливает жирорастворимые витамины (A, D, E, K);
- выполняет эндокринную функцию.

Разделяют три слоя жировой ткани: под кожей, под мышечной тканью (стратегический запас), внутри брюшной полости (вокруг внутренних органов).

У мужчин жировая ткань распределена равномерно, более плотная и составляет 15–20% массы тела.

У женщин подкожно-жировой слой толще, а жиры откладываются в молочных железах, тазовой области и бедрах.

Жировая ткань состоит из белых и бурых адипоцитов.

Бурая жировая ткань служит для согревания организма, вырабатывая тепло. Она содержит больше капилляров, а окислительная способность митохондрий в 20 раз выше, чем у белого жира, результатом чего является образование большего количества тепла. Ее много у грудных детей, что позволяет им адаптироваться к новым условиям жизни.

Белая жировая ткань преобладает у взрослых. Ее основная метаболическая роль заключается в контроле процесса запасания и освобождения жира.

В адипоцитах бурого жира липиды находятся в виде множества мелких капель, а в адипоцитах белого жира в виде единичной крупной капли.

Жировая ткань обладает высокой метаболической активностью. В ней непрерывно совершаются интенсивные процессы обмена веществ, такие как синтез и гидролиз липидов, синтез жирных кислот, в том числе из углеводов, их эстерификация в триглицериды или нейтральный жир, депонирование и расщепление их с образованием жирных кислот, использование последних для энергетических целей.

Процесс отложения жира в адипоцитах происходит двумя путями: захват триглицеридов из плазмы и липогенез из глюкозы. Триглицериды в плазме присутствуют в составе липопротеидных частиц. Для того чтобы жиры попали в адипоциты, последние продуцируют фермент липопротеинлипазу, которая гидролизует триглицериды до свободных жирных кислот. Захват адипоцитом свободных жирных кислот происходит

¹ Контактная информация:
smirnov-web@mail.ru

с участием специфического переносчика [2].

Активность липопротеинлипазы в жировой ткани регулируется инсулином, т. е. инсулин стимулирует и захват, и накопление циркулирующих жиров в жировой ткани.

Другой механизм отложения жиров в жировой ткани это превращение глюкозы и других углеводов в жиры, которое контролируется и регулируется при активном участии инсулина. В физиологических условиях одна треть пищевой глюкозы используется на синтез эндогенного жира, у больных с ожирением до двух третей.

Жиромобилизующая липаза осуществляет гидролиз триглицеридов, обеспечивает поступление в кровь неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) с последующим их использованием в качестве энергетического материала. Липаза адипоцитов гормонозависима, кроме адреналина ее активируют норадреналин, соматотропный гормон (СТГ), адренокортикотропный гормон (АКТГ). Высокий уровень инсулина подавляет активность липазы.

Итак, инсулин, с одной стороны, способствует отложению жира в жировой клетчатке, но одновременно блокирует его мобилизацию.

В обычных условиях в организме поддерживается баланс энергии. У человека с нормальным обменом веществ, не страдающего ожирением, липопротеинлипаза и липаза, будучи достаточно активными, в известной мере уравнивают процессы липогенеза и липосинтеза [3].

В отличие от подкожного жира, который составляет примерно 75% от всей жировой ткани и является основным хранилищем липидов, абдоминальный жир в настоящее время рассматривается как активный гормонопродуцирующий орган, секретирующий большое количество факторов (адипокины) с разнообразными эффектами. Они участвуют в регуляции энергетического баланса, сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы и др. [4].

При увеличении массы жировой ткани (особенно висцеральной) содержание практически всех адипокинов возрастает. К ним относятся: лептин, адипонектин, грелин, ингибитор активатора плазминогена-1, резистин, противовоспалительные цитокины (интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α)), эстрогены, кортизол, ангиотензиноген и др.

Центральные механизмы контроля энергетического баланса

Чувство удовольствия от приема пищи является мощным орексигенным стимулом, который обеспечивается опиоидной, дофаминергической и серотонинергической системами. Во время приема вкусной пищи уровень дофамина мезолимбической системы повышается. Антагонисты дофамина снижают аппетит.

В регуляции энергетического баланса в организме координирующее место принадлежит гипоталамусу. В нем содержатся пептидные системы, регулирующие постоянство массы организма. Один пул нейронов, стимулирующий аппетит, продуцирует нейропептид Y (НПУ) и агутин-подобный белок (АПБ).

Другой, подавляющий пищевой стимул, секретирует проопиомеланокортин (ПОМК). Из последнего образуются альфа-меланоцитстимулирующий гормон (α-МСГ), АКТГ. α-МСГ участвует в пигментации кожи, а через рецепторы меланокортинов (MC3R и MC4R) вызывает снижение чувства голода, активирует использование жиров в энергетическом обмене и тормозит избыточное накопление жировых запасов [2].

Эти группы нейронов получают информацию о состоянии энергетического баланса через орексины.

Одним из первых открытых орексинов, который регулирует массу тела, является лептин. Он относится к группе гормонов подкожной жировой клетчатки и действует на центры насыщения и голода в гипоталамусе, контролируя массу тела путем снижения синтеза и высвобождения НПУ, вызывающего чувство голода. Лептин связывается в нейронах гипоталамуса с рецептором лептина (LEPR) и активирует экспрессию различных генов, в том числе гена ПОМК.

Пик секреции лептина приходится на полдень, минимальный на ночное время. Лептин важен как сигнальный фактор репродуктивной системы.

У детей в препубертатный период уровень лептина повышается параллельно увеличению массы тела, достигая максимума в период полового развития. Лептин можно рассматривать как один из пусковых факторов, инициирующих половое созревание.

Адипонектин повышает чувствительность тканей к инсулину, снижает поступление свободных жирных кислот в печень и стимулирует их окисление, способствуя сокращению продукции глюкозы печенью, а также синтеза триглицеридов липопротеидов очень низкой плотности.

Секреция адипонектина при ожирении существенно снижена, но может развиваться адипонектинрезистентность.

Резистин — гормон инсулинорезистентности. Он угнетает инсулин, т. е. является антагонистом инсулина. Однако у людей зависимость уровня резистина и инсулинорезистентность не выявила однозначной зависимости.

Грелин — орексигенный гормон, который вырабатывается в желудке, играет важную роль в регуляции голода, стимулируя прием пищи. Свое действие он оказывает через гипоталамус, влияя положительно на энергетический обмен [4].

Проблема ожирения

Проблема избыточной массы и ожирения во всех странах приобретает характер неинфекционной эпидемии. Порядка миллиарда людей страдают от избыточного веса. Согласно прогнозу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) уже в этом десятилетии избыточная масса тела будет регистрироваться у 2,3 млрд людей, а у примерно 700 млн — ожирение.

В 2009 г. по данным Всемирной организации здравоохранения в мире насчитывалось до 30 млн детей и подростков с избыточной массой, а 15 млн имели ожирение. Аналогичная тенденция с избыточной массой и ожирением у детей и подростков имеет место в России. По статистическим данным в разных регионах РФ число детей с избыточной массой составило от 5,5% до 11,8%, а детей, больных ожирением, около 5,5% [5].

Ожирение в настоящее время рассматривают как социально значимое заболевание. В большинстве случаев неконтролируемое детское и подростковое ожирение сохраняется и прогрессирует во взрослом периоде.

Бурное нарастание ожирения во всех возрастных группах людей в большей степени связано с изменением образа жизни: снижение двигательной активности (компьютеризация, автомобилизация, урбанизация), изменение характера питания (переедание) и т. д.

Но роль наследственных факторов не подлежит сомнению. В последние годы насчитывают 430 генов, маркеров, связанных с ожирением.

Диагноз ожирения

Диагноз «ожирение» не сложен, т. к. избыточное отложение жира очевидно при первом же осмотре ребенка. Однако до настоящего времени продолжают поступать в стационар и актив-

но обращаться в поликлинику дети, у которых имеется значительная степень ожирения или те или иные осложнения. Начальные же степени ожирения, которые поддаются лечению, длительно не вызывают тревогу у родителей и детей. Французские авторы классифицируют ожирение своеобразно: 1-я степень — вызывает зависть, 2-я — удивление, 3-я — смех, 4-я — сожаление.

Существуют многочисленные классификации ожирения у детей. В связи с патоморфозом этого заболевания они модифицируются. С практической точки зрения удобна классификация ожирения, предложенная В.А. Петерковой и О.В. Васюковой, 2013 г. [6].

1. По этиологии выделяют следующие виды ожирения:
 - простое (конституционально-экзогенное, идиопатическое);
 - гипоталамическое;
 - ожирение при нейроэндокринных заболеваниях;
 - ожирение ятрогенное;
 - моногенное ожирение;
 - синдромальное ожирение.
2. По наличию осложнений и коморбидных состояний:
 - нарушение углеводного обмена;
 - неалкогольная жировая болезнь печени;
 - дислипидемия;
 - артериальная гипертензия;
 - сахарный диабет 2-го типа и др.
3. По степени ожирения (индекс массы тела (ИМТ)):
 - SDS ИМТ 2,0–2,5 — 1-я степень;
 - SDS ИМТ 2,6–3,0 — 2-я степень;
 - SDS ИМТ 3,1–3,9 — 3-я степень;
 - SDS ИМТ > 4 — морбидное (крайняя степень ожирения).

В норме ИМТ у мальчиков и у девочек находится в пределах от 15 до 85 перцентили, избыточная масса от 85 до 95 перцентили, а свыше 95 — ожирение.

По характеру течения ожирение может быть быстро прогрессирующим (8–10 кг в год), медленно прогрессирующим (5–6 кг в год), стабильным (одинаковое превышение на значительном протяжении времени), регрессирующим.

Избыточное накопление жировой ткани может быть равномерным, что характерно для алиментарного ожирения. Различно патологическое накопление жировой ткани: жир откладывается преимущественно на ягодицах, внизу живота и на бедрах (гиноидное ожирение); большее количество жира откладывается на плечах, грудной клетке и на животе (андроидное ожирение). Избирательное избыточное отложение

жира типично для эндокринной патологии [7].

В настоящее время с точки зрения генетики можно выделить несколько форм ожирения: моногенное ожирение, генетические синдромы, ассоциированные с ожирением, и простое ожирение, характеризующееся полигенным наследованием.

Среди всех форм ожирения простая встречается в 85–90% случаев с полигенным типом наследования. Конституциональный фактор является ведущим в генезе данной формы заболевания. В семьях детей с данным типом ожирения тучность встречается в 100%, в то время как среди семей, где дети здоровы, тучность составляет лишь 15%.

Известно, что если родители имеют нормальный вес, то ожирение у детей возникает в 8–10%, а если у одного ожирение, то 40% детей имеют эту патологию, если оба родителя с ожирением, то 80% детей страдают тучностью.

Генетическая предрасположенность к конституционально-экзогенному ожирению может быть связана с центральной дисрегуляцией энергетического баланса, с увеличением количества адипоцитов и повышенной метаболической активностью последних.

Количество жировых клеток зависит от генетического фактора, а размер адипоцитов зависит от алиментарного фактора. Существуют многочисленные пептиды и рецепторные системы, центральные и периферические, которые повышают или понижают аппетит. Нарушение этих пептидов может способствовать нарушению пищевого поведения.

Избыточное питание в критических периодах, когда увеличивается количество адипоцитов (первые 6–12 месяцев после рождения и период полового развития), приводит к увеличению размеров адипоцитов [8].

Простая форма конституционально-экзогенного ожирения, которая встречается почти у 90% пациентов, выявляется уже в возрасте до одного года. Чаще степень ожирения 1–2 степени, распределение подкожно-жирового слоя равномерное, течение медленно прогрессирующее или стабильное. В летнее время характерно похудение. В пубертатный период мальчики нередко худеют, а девочки, наоборот, полнеют. Самочувствие остается удовлетворительным. Жалоб у большинства нет. Только при тщательном опросе у некоторых пациентов удается выявить непостоянные, умеренно выраженные жалобы на утомляемость, потливость, раздражительность.

Гипоталамическое ожирение периода полового созревания (пубертатно-юношеский базофилизм, пубертатно-юношеский диспитуитаризм) возникает при дисфункции гипоталамуса [8]. Отличие от других вариантов нейроэндокринных форм ожирения — это обратимость клинических проявлений у большинства больных.

В развитии этой формы ожирения может иметь значение комбинация различных факторов. Хронические инфекции, хронические интоксикации (хроническая очаговая инфекция носоглотки), черепно-мозговые травмы, психические травмы, конфликтная обстановка в семье, переедание. Но решающим фактором является пубертатный период, в котором происходит интенсивный рост гипоталамуса, активизируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система.

В результате дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы возникает избыточная продукция тех или иных тропных гормонов (АКТГ, ГТГ, СТГ, ТТГ). В клинике чаще выявляются признаки гиперпродукции АКТГ и ГТГ.

Жалобы разнообразные: головная боль, тучность, утомляемость, боль в области сердца, жажда, нарушение сна, неутолимый голод.

У многих избыточная полнота отмечается с детства, но в 11–13 лет подростки резко прибавляют в весе. Дети выглядят старше своих лет (бурное формирование вторичных половых признаков, склонность к высокоростности (чаще у мальчиков)). Костный возраст опережает на 1–5 лет.

Распределение подкожно-жирового слоя чаще равномерное, но может преобладать на животе, груди, лобке, ягодицах, на задней поверхности шеи. Реже встречается кушингоидный тип ожирения. У юношей нередко феминное ожирение с преимущественным отложением жировых масс на груди (ложная гинекомастия). Оволосение на лице скудное, кожа нежная. Может быть некоторая задержка полового развития, которая в дальнейшем восстанавливается без лечения. Мышечная система хорошо развита. Формирование вторичных половых признаков у девочек начинается в срок, но протекает быстро. Лицо круглое, полное, румяное.

Кожа мраморно-цианотическая (особенно на бедрах и ягодицах), полосы растяжения (стрии) — розовые, яркие, затем бледнеют.

Вегетативные нарушения проявляются в виде лабильности артериального

давления с склонностью к повышению, субфебрилитета, приглушенности тонов сердца, брадикардии.

Возможны изменения настроения с преобладанием психопатологических расстройств: страх, тревога, нарушение сна, депрессия, астения.

Алиментарное ожирение встречается редко. Развивается постепенно при усиленном кормлении или при обычном питании, но при ограничении двигательной активности (парезы, параличи). При других типах ожирения прибавка в весе может быть связана с избыточным питанием или гиподинамией.

Перечисленные формы входят в группу первичного (простого) ожирения. Вторичное ожирение менее распространенное, но более тяжелое, является симптомом других заболеваний.

Гипоталамическое (диэнцефальное) ожирение развивается в результате поражения гипоталамуса и ствола мозга вирусной инфекцией, черепно-мозговой травмы или инсульта, опухолевого процесса, поражение гипоталамо-гипофизарной системы имеет весьма вариативную клинику. Ожирение развивается вскоре после вышеозначенных причин, быстро прогрессирует. На фоне активного нарастания веса появляются неврологические знаки: многочисленные жалобы, энурез, снижение слуха, эпилептические судороги, отставание в росте и т. д. [6].

Одновременно появляется дисфункция желез внутренней секреции (гипофиза, щитовидной железы, надпочечников, половых желез), вегетативные расстройства (нарушение терморегуляции, сосудистого тонуса, сердца, желудочно-кишечного тракта и др.). Изменяется самочувствие, появляются многочисленные жалобы.

Эндокринное ожирение встречается при гиперкортицизме, гипотиреозе, гипофизарном нанизме, поликистозе яичников, инсулиноме и др.

В этих случаях представлена развернутая клиника основного заболевания. Избирательное избыточное отложение жира типично для эндокринной патологии [7].

Ятрогенное ожирение развивается при длительной иммобилизации больного, долгом приеме лечебных препаратов (кортикостероидов, антидепрессантов и др.).

В настоящее время выявлены редко встречающиеся (до 5%) моногенные формы ожирения, которые представляют собой доминирующий фенотипический признак. Мутации гена лептина и его рецептора, гена проопиомелано-

кортина (РОМС), гена меланокортиновых рецепторов 4-го типа (MC4R). Эти гены приводят к развитию ожирения. Данные гены кодируют гормоны и их гипоталамические рецепторы лептин-меланокортиновых путей, которые участвуют в регуляции аппетита.

Для моногенных форм ожирения характерно раннее проявление заболевания, быстро прогрессирующее течение, гиперфагия, морбидный характер ожирения.

Для врожденного дефицита РОМС типично быстро прогрессирующее морбидное ожирение и надпочечниковая недостаточность, связанная с неопределяемым количеством АКТГ в крови. Такие дети рождаются своевременно с нормальной массой тела. Паратрофия нарастает к 3–4 месяцу жизни, параллельно появляются клинические признаки надпочечниковой недостаточности, связанные с дефицитом АКТГ, предшественником которой является РОМС, симптомами гипогликемии. У части детей с врожденным дефицитом РОМС волосы на голове рыжие (дефицит МСГ), кожа бледная [2].

Наиболее изучена у человека с ранним дебютом ожирения мутация меланокортиновых рецепторов 4-го типа (MC4R). Для этой формы типично сочетание ожирения, ранней инсулинорезистентности, высокий линейный рост.

Высокая частота мутаций в MC4R может определяться сохранением у пациента с ожирением репродуктивной функции, что и способствует передаче мутации из поколения в поколение [9].

Врожденный дефицит лептина редкий синдром. Мутация гена лептина, снижающая его выработку, индуцирует морбидное ожирение, инсулинорезистентность, снижение секреции гормонов передней доли гипофиза и иммунодефицит. Мутантный лептин теряет способность оказывать свое действие на гипоталамус. Возможна заместительная терапия рекомбинантным лептином.

У детей рано выявляется тяжелое ожирение, они чаще болеют острыми респираторными заболеваниями, уровень сыровоточного лептина высокий.

Идентифицировать мутации в гене лептина, рецептора лептина, гена РОМС, рецептора меланокортина MC4R можно в генетических лабораториях [5].

Молекулярные механизмы участия многих генов и белков в регуляции пищевого поведения пока находятся в стадии интенсивного изучения.

К синдромальным формам ожирения, которые встречаются не часто, относятся врожденные заболевания, характеризующиеся многочисленными пороками развития. Например, синдром Алстром, Лоуренса–Муна–Бидля, Прадера–Вилли, Ангельмана и др. Ожирение развивается в разные периоды детства и варьируется в широком диапазоне: от легкой до тяжелой степени. Патогенез развития ожирения этой группы больных не установлен, лечение представляет большие трудности [5].

Для самых распространенных форм ожирения, вероятно, характерно полигенное наследование, являющееся результатом взаимодействия тех или иных средовых факторов на генетическую экспрессию, через эпигенетические механизмы [9].

Эпигенетика — новое направление генетики, которая постулирует, что существуют особые механизмы, позволяющие лучше приспосабливаться и изменяться по отношению к повреждающему фактору. Функция метилирования заключается в активации/инактивации гена. Метилирование приводит к подавлению активности гена, а деметилирование — к его активации.

Эпигенетические механизмы не вызывают структурной перестройки ДНК, влияют на активность генов через присоединение или отщепление ацетилированных групп, ремоделирование хроматина, регулирование на уровне РНК либо других маркеров на внешние воздействия. Изменение на эпигенетическом уровне носит индивидуальный характер [10].

Итак, внешние факторы ожирения могут регулировать активность наших генов без повреждения генетического кода.

Существующие кандидаты в гены ожирения отражают многочисленные стороны нарушения энергетического обмена. Показано, что существуют многочисленные пептиды и рецепторные системы, центральные и периферические, которые повышают или понижают аппетит. Нарушение этих пептидов может способствовать нарушению пищевого поведения.

Осложнения

На начальном этапе простого ожирения (1–2 степень) пациенты могут жаловаться на слабость, усталость, потливость, жажду. Со стороны сердечно-сосудистой системы — непостоянное повышение или снижение артериаль-

ного давления. В этот период лечение ожирения наиболее эффективно.

С прогрессированием ожирения, с увеличением возраста детей появляются осложнения или спутники заболевания. Это нарушение углеводного обмена, жировой гепатоз, вторичный гипоталамический синдром, артериальная гипертензия, задержка полового развития главным образом у мальчиков или, наоборот, ускоренное половое созревание. У девочек может развиваться синдром гиперандрогенемии. «Спутниками» ожирения являются нарушения опорно-двигательного аппарата (плоскостопие, спондилолистез, дегенеративно-дистрофические изменения связочного аппарата, болезнь Блаунта). Со стороны кожи выявляются стрии, гиперпигментация, фолликулит [11].

При длительном положительном балансе энергии инсулин повышает экспрессию SREPP-1 и активируется система PPAR-гамма. Эти две системы увеличивают экспрессию ключевых ферментов, вовлеченных в отложение жира, приводя к гиперплазии и гипертрофии адипоцитов [2].

Длительно существующий повышенный уровень жирных кислот в крови нарушает чувствительность тканей к инсулину и может нарушать процесс секреции инсулина В-клетками.

Тяжелые формы ожирения вызывают у больного серьезные психические сдвиги.

В последнее десятилетие ожирение, сопровождающееся коморбидными состояниями, систематизируют под термином «метаболический синдром (МС)».

Согласно современным представлениям в основе патогенеза МС лежит первоначальная инсулинорезистентность и сопутствующая гиперинсулинемия у людей с избыточной массой висцерального жира, что вызывает развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена, артериальную гипертензию (АГ).

Продолжаются попытки систематизации критериев МС у взрослых. К глобальным критериям МС относят сахарный диабет 2-го типа, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность и гиперинсулинемию. Сопутствующие признаки — АГ, абдоминально-висцеральное ожирение, атерогенная дислипидемия, микроальбуминурия. Помимо основных выделяют дополнительные критерии МС: уровень лептина, адипонектина, липопротеидов

низкой плотности, фибринолитические и факторы свертывания и др. [12].

В детском возрасте критерии диагностики метаболического синдрома достаточно четко не разработаны [13]. Для подростков рекомендуется переработанная для взрослых классификация МС, которая предполагает наличие абдоминального ожирения (ИМТ > 85), АГ (систолическое или диастолическое АД > 95 перцентили), гипергликемия (глюкоза натощак > 6,1 ммоль/л, постпрандиальный уровень — > 7,8 ммоль/л), гипертриглицеридемия (> 95 перцентили), снижение холестерина ЛПВП < 5-й перцентили).

Другие авторы считают необоснованным выделение МС в качестве самостоятельной нозологической единицы. Метаболические проявления связаны с фазностью течения конституционально-экзогенного ожирения и являются осложнением последнего [8].

Обследование

1. Тщательно собрать анамнез: рост, вес при рождении, начальные проявления ожирения. Отягощенность ближайших родственников по ожирению.
2. Антропометрические данные: рост, вес, распределение подкожно-жирового слоя, ИМТ, окружность талии, бедер, АД, кожные изменения, половое развитие.
3. Биохимический анализ крови: ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, общий холестерин, ферменты (АЛТ, АСТ).
4. Гликемия натощак, глюкозотолерантный тест.
5. Гормональный профиль: инсулин, С-пептид; по показаниям ТТГ, Т4, кортизол.
6. Ультразвуковое исследование печени, поджелудочной железы, почек и надпочечников.
7. Для оценки жировой массы используется биоимпедансометрия.
8. Молекулярно-генетические исследования.
9. Консультация специалистов: диетолога, врача лечебной физкультуры и др. [6].

Лечение

Важное место при организации лечения ожирения отводится диете. Пища должна быть разнообразной, с достаточным количеством витаминов и минеральных веществ. Она не должна содержать острых блюд, приправ, закусок, усиливающих аппетит.

Приготовление пищи должно быть паровое или отварное, овощи желательно

в сыром виде (салаты, винегреты и т. д.). Ограничиваются или исключаются легкоусвояемые углеводы. Уменьшается также количество жиров (до 70%), в основном за счет животных. Животные жиры на 50% замещают растительными.

Важно, чтобы диета была сбалансирована. Ограничение легкоусвояемых углеводов и животных жиров должно компенсироваться увеличением в диете белка.

Из пищи рекомендуется исключить такие продукты, как хлеб, мучнистые изделия, картофель, сладости. Должны преобладать овощные блюда, нежирные молочные продукты, овощи и фрукты, богатые клетчаткой. Последние обеспечивают чувство насыщения и препятствуют переходу углеводов в жиры.

Диета при ожирении должна быть гипокалорийной. Снижение калорийности способствует мобилизации жира из депо — тормозит липосинтез. Калорийность снижается на 200–600 ккал в сутки, что при ожирении 1-й степени составляет 10–20% от суточного рациона, при 2-й степени — 30%, 3-й степени — 40–50%. Снижение калорийности достигается за счет ограничения углеводов и жиров.

При любой степени ожирения ребенку вначале назначается диета, соответствующая его физиологической норме. Уже назначение этой диеты при ожирении будет являться ограничением, т. к. большинство пациентов употребляет значительно больше пищи, чем полагается по возрасту.

Через несколько недель адаптации ребенка переводят на гипокалорийную диету.

Не следует резко ограничивать ребенка в еде и быстро переходить от одной диеты к другой. Это может приводить к слабости, головной боли и другим неприятным ощущениям [8].

Перевод ребенка с одной диеты на другую должен контролироваться врачом, который устанавливает время адаптационного периода, ориентируясь на общее состояние больного, динамику падения веса, оценивая метаболические показатели (липиды, углеводный обмен и др.).

На ранних стадиях развития ожирения легче и быстрее удается нормализовать изменения обмена веществ, получить падение веса. В этих случаях адаптационный период составляет 1–3 недели.

У больных со 2-й и 3-й степенью ожирения адаптацию следует увеличить до 3–6 недель. Распределение калорийности в течение суток при ожирении отличается от такового при физиологи-

ческой диете. В первой половине суток преобладают процессы липолиза (распада жира), а с 18–20 часов ускоряются процессы липосинтеза (особенно ночью). Учитывая это, в первую половину дня на завтрак и обед больные должны получать до 75% всех калорий суточного рациона.

Необходимым условием диетотерапии ожирения является соблюдение режима питания. Больные ожирением, как правило, имеют извращенный ритм питания, едят редко, мало потребляют еды утром и много во вторую половину дня и поздно вечером.

Редкие и обильные приемы пищи ведут к увеличению объема желудка и кишечника, усиливают всасывание жиров и углеводов. При ожирении рекомендуется замедленный темп еды, 5- или 6-разовый прием пищи. Это уменьшает чувство голода и способствует ощущению насыщения.

Разгрузочные дни могут проводиться у детей старшего возраста не чаще одного раза в неделю. Суточная калорийность пищи составляет 600–800 ккал. Назначают фрукты и молочные продукты (яблоки, творог, кефир). Абсолютно противопоказано лечение ожирения у детей голодом, т.к. в организме усиливаются катаболические процессы, что может привести к угнетению роста и нарушению созревания организма ребенка.

Соблюдение диеты при ожирении способствует снижению веса в среднем на 1 кг в неделю. Нарушение пищевого режима даже в течение одного дня быстро нивелирует результат.

Двигательная активность наряду с диетой является важнейшим лечебным фактором ожирения. Физические нагрузки повышают интенсивность обмена веществ и ускоряют мобилизацию жира [14].

Необходимо исключить послеобеденный отдых, заменив его ходьбой. Широко должны быть использованы лечебная физкультура, спорт. Выбор лечебных комплексов определяется степенью и фазой ожирения. Предпочтение отдается упражнениям, уменьшающим нагрузку на ноги (упражнения сидя, лежа, на шведской стенке), плавание, лыжи, велосипед. Физическую нагрузку следует увеличивать постепенно под постоянным контролем врача.

Может быть использован массаж, гидромассаж, различного рода души (бальнеотерапия). Эти процедуры улучшают периферическое крово- и лимфообращение. Однако существенное падение веса массаж не вызывает, поэтому должен использоваться в комплексе с другими

методами лечения ожирения. Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья Всемирной организации здравоохранения 2010 г. (назначение гипокалорийной диеты, двигательная активность на фоне гиперинсулинемии у больных ожирением) часто вызывают острое чувство голода. У ряда детей это состояние снимается назначением частых приемов пищи [14].

При выявлении нарушений углеводного обмена (гиперинсулинемия, инсулинорезистентность) рекомендуется применение бигуамидов, но у больных старше 10 лет. Препараты метформина (Глюкофаж, Сиофор) назначают по 500 мг 1–2 раза в сутки. При назначении антигипертензивной терапии препаратами выбора являются ингибиторы АПФ (Капотен, Ренитек — применяются с периода новорожденности), обладающие нефро- и кардиопротективным эффектом.

Для похудения у подростков (старше 12 лет) рекомендуется препарат орлистат. Препарат при приеме внутрь ингибирует желудочную и панкреатическую липазу. Нарушается расщепление экзогенных жиров, уменьшается их всасывание в желудочно-кишечном тракте. При регулярном применении масса тела уменьшается. Орлистат назначается по 1 капсуле (120 мг) 3 раза в день перед приемом пищи. Длительность от 3 до 12 месяцев [6].

Наряду с необходимостью снижения массы тела, детям и подросткам с ожирением необходима психологическая поддержка для коррекции психоэмоционального статуса и улучшения качества жизни.

Бариатрическая хирургия (хирургические методы лечения ожирения) у детей и подростков с морбидным ожирением в нашей стране запрещена. Больные с ожирением должны наблюдаться эндокринологом и педиатром. Лечение ожирения это длительный процесс, оно должно проводиться в течение ряда лет и считается эффективным, если вызывает стабильное снижение веса или его нормализацию.

Лечение ожирения — трудная задача, и даже 1-я и 2-я степень успешно лечатся лишь тогда, когда семья и сам ребенок прониклись сознанием его необходимости. Этому способствует «школа ребенка с лишним весом». Основной задачей ее является создание мотивации к лечению, формирование и поддержание рационального образа жизни ребенка, психологическая реабилитация, развитие навыков самоконтроля.

Профилактика ожирения — это рациональное питание ребенка в течение всей жизни. Недопустимо перекармливание детей, особенно в семьях с отягощенной по ожирению наследственностью. Контролировать вес ребенка следует не только на первом году жизни, но и в последующие годы. Врач должен разъяснить родителям, что наследственность не фатальность, велико влияние факторов внешней среды, на которые можно воздействовать. ■

Литература

1. World Health Organisation: Global Health Risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. 2009. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/index.html.
2. Генри М. Кроненберг и соавт. Ожирение и нарушение липидного обмена / Пер. с англ. под ред. И. И. Дедова, Г. Ф. Мельниченко. М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. 264 с.
3. Эндокринология и метаболизм. Т. 2 / Под ред. Ф. Фелинга, Дж. Бакстера, А. Е. Бродуса, Л. А. Фромена. Пер. с англ. М.: Мед., 1985. 416 с.
4. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Бутрова С. А. Жировая ткань как эндокринный орган // Ожирение и метаболизм. 2006, № 1, с. 6–13.
5. Петеркова В. А. Ожирение у детей и подростков // Доктор.ру. 2010, № 1, с. 10–16.
6. Васюкова О. В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков. М.: Институт детской эндокринологии ЭНЦ, 2013. 18 с.
7. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремлевская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Руководство. М.: Медицина, 2002. 752 с.
8. Картелишев А. В., Румянцев А. Г., Смирнова Н. С. Ожирение у детей и подростков. Причины и современные технологии терапии и профилактики. М.: Изд. «Бином», 2013. 280 с.
9. Романцова Т. И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины // Ожирение и метаболизм. 2011, № 1, с. 5–19.
10. Frieling H., Bleich S., Otten J. et al. Epigenetic down-regulation of atrial natriuretic peptide but not vasopressin mRNA expression in females with eating disorders is related to impulsivity // Neuropsychopharmacology. 2008. V. 33. P. 2605–2609.
11. Щербак М. Ю., Порядина Г. И. Современный взгляд на проблему ожирения у детей и подростков // Педиатрия. Т. 91, № 3, с. 122–130.
12. Мамедов М. Н. Метаболический синдром — больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения. М.: 2006. 48 с.
13. Бокова Т. А. Метаболический синдром у детей. Учебное пособие. М., 2013. 21 с.
14. Prevention and Treatment of Pediatric Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Based on Expert Opinion // JCEM. 2008; 93 (12); 4576–4599.

Препараты висмута – фармакологические основы клинического эффекта

С. В. Оковитый¹, доктор медицинских наук, профессор

Д. Ю. Ивкин, кандидат биологических наук

ГОУ ВПО СПХФА МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Соединения висмута нашли широкое применение в современной гастроэнтерологии, а наиболее часто используемым препаратом среди них является висмута трикалия дицитрат. Он обеспечивает защиту слизистой от воздействия различных повреждающих факторов и позволяет преодолевать устойчивость *H. pylori* к антибиотикам.

Ключевые слова: висмута препараты, висмута трикалия дицитрат, висмута субцитрат коллоидный, висмута механизм действия.

Abstract. Bismuth-based drugs are widely used in modern gastroenterology. Among them the most commonly used is bismuth subcitrate potassium. It protects the mucosa from the effects of various damaging factors, and anti-*Helicobacter* activity allows to overcome resistance of *H. pylori* to antibiotics, increasing the efficiency of pharmacotherapy.

Keywords: bismuth-based drugs, bismuth subcitrate potassium, bismuth mechanism of effect.

Висмут (Bi) — относительно редкий элемент, обладающий не только металлическими свойствами, но и характеристиками, близкими к полупроводникам и изоляторам, поэтому иногда классифицируется как полуметалл или металлоид.

Bi (III) легко гидролизует в водных растворах и имеет высокое сродство к кислороду, азоту и серосодержащими лигандам, Bi (V) является мощным окислителем в водном растворе и неустойчив в биологических системах [1].

Препараты висмута

Соединения висмута вошли в медицинскую практику со времен средневековья, а первый научный доклад о содержащем висмут препарате для лечения диспепсии был сделан в 1786 г. [1]. На сегодняшний день самое широкое применение соединения висмута нашли в гастроэнтерологии, а наиболее часто используемыми среди них являются висмута субсалицилат и коллоидный субцитрат (висмута трикалия дицитрат, ВТД) [2, 3] (табл. 1).

Висмута субсалицилат во многих странах используется в качестве безрецептурного препарата для быстрого купирования изжоги, тошноты и диареи.

Коллоидный висмута субцитрат нашел применение в первую очередь для лечения заболеваний, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией, а также как пленкообразующий гастропротектор. Именно этот препарат представляет наибольший интерес с точки зрения фармакологических свойств и клинического применения.

Перспективным представляется применение радионуклидов висмута (например, ²¹³Bi) для диагностики и лечения различных опухолей — лимфом, лейкомии [4, 5].

Висмута трикалия дицитрат

Взаимодействие со слизистой

На поверхности слизистой ВТД образует гликопротеин-висмутовые комплексы, по сути представляющие собой диффузионный барьер для HCl, который усиливается за счет дополнительного повышения вязкости пристеночной слизи [6, 7]. Этот процесс является pH-зависимым и ослабевает по мере повышения

pH [8]. Если при нейтральном pH ВТД преимущественно находится в коллоидном состоянии, формируя структуры $[Bi_6O_4(cit)_4]^{6-}$ и $[Bi_{12}O_8(cit)_8]^{12-}$, то при pH < 5 он быстро образует трехмерные полимерные преципитаты оксихлорида и цитрата висмута, оптимум образования которых наблюдается при pH ≈ 3,5 [6, 9].

Распределение ВТД по слизистой желудка является неравномерным — значительная часть его обнаруживается в области дна язвы, а остальная распределяется по неповрежденной слизистой [10]. В области поврежденной слизистой преципитаты имеют значительно большие размеры и формируют своеобразную «полимерную пленку», что, как предполагается, обеспечивает более выраженный защитный эффект [4]. Считается, что благодаря отрицательному заряду микропреципитаты висмута особенно активно осаждаются на пораженных участках слизистой, имеющих из-за большого количества белков положительный заряд. Образующиеся микропреципитаты могут проникать в микроворсинки и путем эндоцитоза попадать в клетки эпителия [11].

Одновременно под влиянием ВТД происходит перераспределение продукции муцинов — уровень кислых муцинов, повышенный в пораженном эпителии, снижается при одновременном возрастании количества нейтральных муцинов [12].

Влияние на активность пепсина

Исследования *in vitro* показали, что ВТД присуща антипепсиновая активность. В концентрации 25 и 50 г/л препарат (после преинкубации с желудочным соком при pH = 4) ингибировал протеолитическую активность пепсина (при pH = 2) соответственно на 29% и 39% [13]. У пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки ВТД (120 мг 4 раза/день) уменьшал как базальную, так и стимулированную продукцию пепсина более чем на 30% [14].

Предполагается, что эти эффекты опосредованы как непосредственной инактивацией пепсина вследствие образования комплексов с висмутом, так и снижением активности главных клеток [15].

Связывание желчных кислот

Феномен связывания желчных кислот ВТД был описан после исследований *in vitro*, и до настоящего времени его клиническая значимость до конца не определена. Тем не менее, при pH = 2 ВТД связывает различные желчные кислоты, особенно гликохенодеоксихоловую (до 50%), резко теряя эту активность при pH = 4 [16].

¹ Контактная информация: okovityy@mail.ru

Таблица 1

Сравнительная характеристика соединений висмута, применяемых при различной патологии ЖКТ

Соединение	Растворимость	% содержания Вi	Абсорбция	МИК (<i>H. pylori</i>), мг/л	Основные показания к применению	Регистрация в РФ
Вi субкарбонат	Не растворим в воде	80–82,5	Очень низкая	Н.д.	Желудочные расстройства	–
Вi субнитрат		72–79		> 128–400	СРК, желудочные расстройства, запор	+ (в составе Викаира, Викалина)
Вi алюминат		54,4		?	Желудочные расстройства	–
Вi субсалицилат		56,5–60		64	Диарея путешественников, хеликобактерная инфекция	–
Вi ранитидина цитрат	Растворим в воде	50	Низкая	16	ЯБЖ и ДПК, неязвенная диспепсия, хеликобактерная инфекция	–
Вi трикалия дицитрат (субцитрат коллоидный)		52,5		4–12,5		+ (Де-Нол, Новобисмол)
Вi субгаллат	Жирорастворим	46–53	Высокая	32	Установленный калоприемник (улучшение консистенции стула и запаха)	В РФ разрешено ректальное применение в составе Анестезола

Примечание. МИК — минимальная ингибирующая концентрация; СРК — синдром раздраженного кишечника; Н.д. — нет данных; ЯБЖ — язвенная болезнь желудка; ДПК — двенадцатиперстная кишка.

Влияние на продукцию простагландинов и бикарбоната

Этот компонент механизма действия рассматривается как важный в реализации гастропротекторного действия ВТД и ускорении заживления язвенного дефекта. Дозозависимое увеличение продукции простагландина E_2 было показано в экспериментальных и клинических исследованиях [17, 18]. Так, у больных с язвенным поражением слизистой желудка после трех недель терапии ВТД концентрация простагландина E_2 в слизистой антрального отдела желудка увеличивалась на 54%, а в слизистой двенадцатиперстной кишки на 47% [18].

Одновременно с секрецией простагландинов возрастает и простагландинзависимая продукция бикарбоната, что увеличивает буферную емкость слизи [19, 20]. Этот эффект значительно снижается под влиянием нестероидных противовоспалительных средств.

Влияние на ультраструктуру слизистой

В исследовании М.Г. Moshal и соавт. (1979) у больных с язвой двенадцатиперстной кишки применение ВТД в течение шести недель приводило к эпителизации дефекта с формированием нормального эпителия без изменения структуры микроворсинок (в отличие от циметидина) [21]. Предполагается, что наряду с действием классически описываемых фармакологических эффектов висмута, обеспечивающих защиту и восстановление слизистой, ускорению репарации эпителия в зоне язвенного дефекта способствует предохранение висмутом эпидермального фактора роста от гидролитического разрушения [17].

Наряду с этим обсуждается способность ВТД стимулировать мембранный Ca^{2+} -чувствительный рецептор (CaSR), активируемый в норме внеклеточным Ca^{2+} и обеспечивающий повышение внутриклеточного Ca^{2+} , MAP-киназной активности и, в итоге, пролиферацию эпителиальных клеток слизистой желудка [22].

В экспериментальных исследованиях на слизистой толстой кишки мышей показана способность ионов Вi (III) за счет антагонизма с ионами Fe (III) подавлять активность неамидированного гастринина и, таким образом, возможность снижения избыточной гастрин-обусловленной пролиферации клеток [23].

Антихеликобактерная активность

Бактерицидное действие ВТД имеет очень важное значение. Под действием ионов висмута *H. pylori* теряет способность к адгезии, снижается подвижность микроорганизма,

происходит вакуолизация и фрагментация клеточной стенки, подавление ферментных системы бактерий, т. е. достигается бактерицидный эффект (в отношении как вегетативных, так и кокковых форм *H. pylori*) [24–26]. Этот эффект при монотерапии ВТД хотя и незначителен (находится в пределах 14–40%), но не подвержен развитию резистентности и резко потенцируется при одновременном назначении с антибиотиками.

Висмут проникает в *H. pylori*, преимущественно локализуясь в области клеточной стенки микроорганизма. Он активно взаимодействует с нуклеотидами и аминокислотами, пептидами и белками *H. pylori*. Хотя молекулярные механизмы антихеликобактерного действия соединений висмута изучены не полностью, ясно, что основными мишенями в микроорганизме все же являются белковые молекулы (в том числе ферменты). Экспрессия примерно восьми белков подвергается *up-* или *down-*регуляции при действии ионов висмута [27, 28].

J.R. Lambert и P. Midolo сформулировали основные молекулярные механизмы антихеликобактерного действия препаратов висмута [29], впоследствии дополненные другими исследователями [27]:

- 1) блокада адгезии *H. pylori* к поверхности эпителиальных клеток;
- 2) подавление различных ферментов, продуцируемых *H. pylori* (уреаза, каталаза, липаза/фосфолипаза, алкилгидропероксидредуктаза и др.), и трансляционного фактора (Ef-Tu);
- 3) прямое взаимодействие с белками теплового шока (HspA, HspB), нейтрофил-активирующим белком (NapA), нарушение структуры и функции других белков;
- 4) нарушение синтеза АТФ и других макроэргов;
- 5) нарушение синтеза, структуры и функции клеточной стенки и функции мембраны;
- 6) индукция свободнорадикальных процессов.

Одним из механизмов антибактериального действия ионов висмута является их взаимодействие с комплексом клеточной стенки/гликокаликса, имеющимся у некоторых микроорганизмов (в том числе у *H. pylori*), с вытеснением двухвалентных катионов Mg^{2+} и Ca^{2+} , необходимых для построения полисахаридных цепочек. При этом происходит локальное ослабление участков гликокаликса и выпирание клеточной стенки/мембраны через образовавшиеся «окна», что приводит к наруше-

нию функционирования микроорганизма и может активировать аутолитические процессы, приводящие к его гибели [30].

Предполагается, что попадание висмута в *H. pylori* опосредуется через железотранспортные пути, а проникнув, он взаимодействует с участками связывания Zn (II), Ni (II) и Fe (III) белков и ферментов, нарушая их функцию [31, 32]. Например, связывание ионов висмута с малыми цитоплазматическими белками Hrp и Hrp1 приводит к резкому нарушению их детоксицирующей и аккумулирующей функции «хранилища» для ионов Ni [33].

H. pylori характеризуется необычной версией шаперонина GroES (т. е. HrpGroES), который обладает уникальным C-концом, богатым гистидином, цистеином и имеющим три металл-связывающих остатка (с Zn (II)), что обеспечивает сворачивание полипептидных цепей с формированием четвертичной структуры белка. Висмут-содержащие препараты прочно прикрепляются на этом сайте, вытесняя связанный цинк и, следовательно, вызывая резкое нарушение функции шаперонина HrpGroES [34].

Препараты висмута, проникая в *H. pylori*, способны индуцировать мощный окислительный стресс в микроорганизме, что приводит к торможению деятельности многих ферментов в целом. Потенцируется проокислительное действие подавлением активности тиоредоксина и алкилгидропероксидредуктазы (TsaA) микроорганизма [27, 28].

Ингибирование таких важных для микроорганизма ферментов, как протеаза и уреазы, является доказанным фактом в развитии антихеликобактерного эффекта ВТД [4]. В минимальной ингибирующей концентрации ВТД подавляет общую протеазную активность микроорганизма примерно на 87% [28].

Большое внимание привлекает взаимодействие висмута с ферментами цикла трикарбоновых кислот микроорганизма (фумаратредуктазы, фумаразы), обеспечивающего образование ряда биохимических прекурсоров (α -кетоглутарат, сукцинил-КоА, оксалоацетат) и работающего как источник образования АТФ. В результате уменьшается продукция макроэргов и подавляются многие энергозависимые процессы (в том числе репаративные, двигательные), что отражается, например, на скорости колонизации микроорганизмом различных отделов желудка [35, 36]. Потенцируется этот эффект блокадой локализованного в микробной стенке/мембране дитиольного фермента Na^+/K^+ -АТФазы, с которым ионы Вi образуют стабильный комплекс [24].

В качестве еще одной ферментной мишени препаратов висмута рассматривается алкогольдегидрогеназа, участвующая в продукции ацетальдегида, который, секретирясь микроорганизмом, оказывает подавляющее действие на локальные защитные факторы слизистой, ингибируя секрецию белка и нарушая связывание пиридоксальфосфата с зависимыми ферментами [37].

Важное значение имеет также подавление висмутом активности фосфолипаз С и A_2 *H. pylori* [38, 39]. В качестве новых мишеней для антихеликобактерного действия ВТД обсуждаются S-аденозилметионинсинтаза, альдолаза, фруктозобисфосфат и протеин S6 30S-субъединицы рибосомы [39].

Фармакокинетика ВТД

После перорального приема ВТД концентрация висмута в слизи желудка и слизистой сохраняется в пределах трех часов, после чего резко падает вследствие нормального обновления слизи [40]. Несмотря на то, что небольшая часть микропреципитатов ВТД может проникать в микроворсинки и путем эндоцитоза попадать в клетки эпителия, точные механизмы транспорта висмута в системный кровоток до настоящего вре-

мени неизвестны. Однако очевидно, что этот процесс происходит преимущественно в верхнем отделе тонкой кишки [41].

Биодоступность препаратов висмута низкая и у ВТД составляет 0,2–0,5% от введенной дозы [42, 43]. H_2 -гистаминоблокаторы и ингибиторы протонной помпы могут увеличивать этот показатель [44]. После попадания в кровь препарат больше чем на 90% связывается с белками плазмы.

Измерение концентрации висмута в крови и моче после курсового применения ВТД в дозе 360 мг/сут в течение 4–6 недель показало большую вариабельность этого показателя. Так, концентрация висмута в крови варьировала от 9,3 до 17,7 мкг/л и выходила на плато примерно к 4-й неделе применения препарата [45]. В отдельных исследованиях были зафиксированы более высокие уровни препарата в крови (33–51 мкг/л), однако это не сопровождалось развитием побочных эффектов [46, 47]. Концентрация висмута в крови, как и площадь под фармакокинетической кривой, выше в том случае, если препарат принимается утром, по сравнению с ранним вечерним приемом [48].

В исследованиях на животных показано, что преимущественное накопление препарата происходит в почках и в значительно меньшей концентрации он обнаруживается в легких, печени, мозге, сердце и скелетной мускулатуре [49].

Особенности метаболизма и элиминации висмута изучены недостаточно. Период полувыведения висмута из крови и мочи у пациентов с интоксикацией составляет соответственно 5,2 и 4,5 дня [50]. У здоровых добровольцев и пациентов с гастритом клиренс составляет примерно 22–102 мл/мин (медиана 55 мл/мин) и $\text{T}_{1/2}$ около 5 дней ($\text{T}_{1/2}$ β до 21 дня), что свидетельствует о тканевом депонировании препарата и его медленной мобилизации оттуда [51]. На выведение препарата оказывает влияние функция почек, и при ее ухудшении почечный клиренс препарата может снижаться. Некоторые фармакокинетические показатели ВТД приведены в табл. 2.

Клиническая эффективность ВТД

ВТД является важным компонентом клинических схем антихеликобактерной терапии либо в составе традиционной квадротерапии, либо в качестве дополнительного компонента тройной терапии первой линии, что дает прирост эффективности эрадикации на 15–20% [52, 53, 54]. В первую очередь, это обусловлено способностью ВТД преодолевать резистентность *H. pylori* к антибиотикам (особенно к кларитромицину), а не собственной бактерицидной активностью препарата висмута [55–57]. Интерес представляет также включение ВТД в схемы последовательной антихеликобактерной терапии [58].

Безопасность ВТД

Несмотря на статус тяжелого металла, висмут и его соединения считаются нетоксичными, в отличие от расположенных рядом в периодической таблице мышьяка, сурьмы, свинца и олова. Нетоксичность соединений висмута объясняется преимущественно за счет их нерастворимости в нейтральных водных растворах и биологических жидкостях и крайне низкой биодоступностью. Большинство соединений висмута являются даже менее токсичными, чем хлорид натрия [59].

A. C. Ford и соавт. в рамках метаанализа, проведенного по публикациям баз MEDLINE и EMBASE, включающего 35 рандомизированных контролируемых исследований и 4763 пациента, пришли к выводу, что терапия язвенной болезни желудка с использованием препаратов висмута безопасна и хорошо переносится. Наиболее часто встречающимся побочным эффектом является потемнение стула за счет образования сульфида висмута [60].

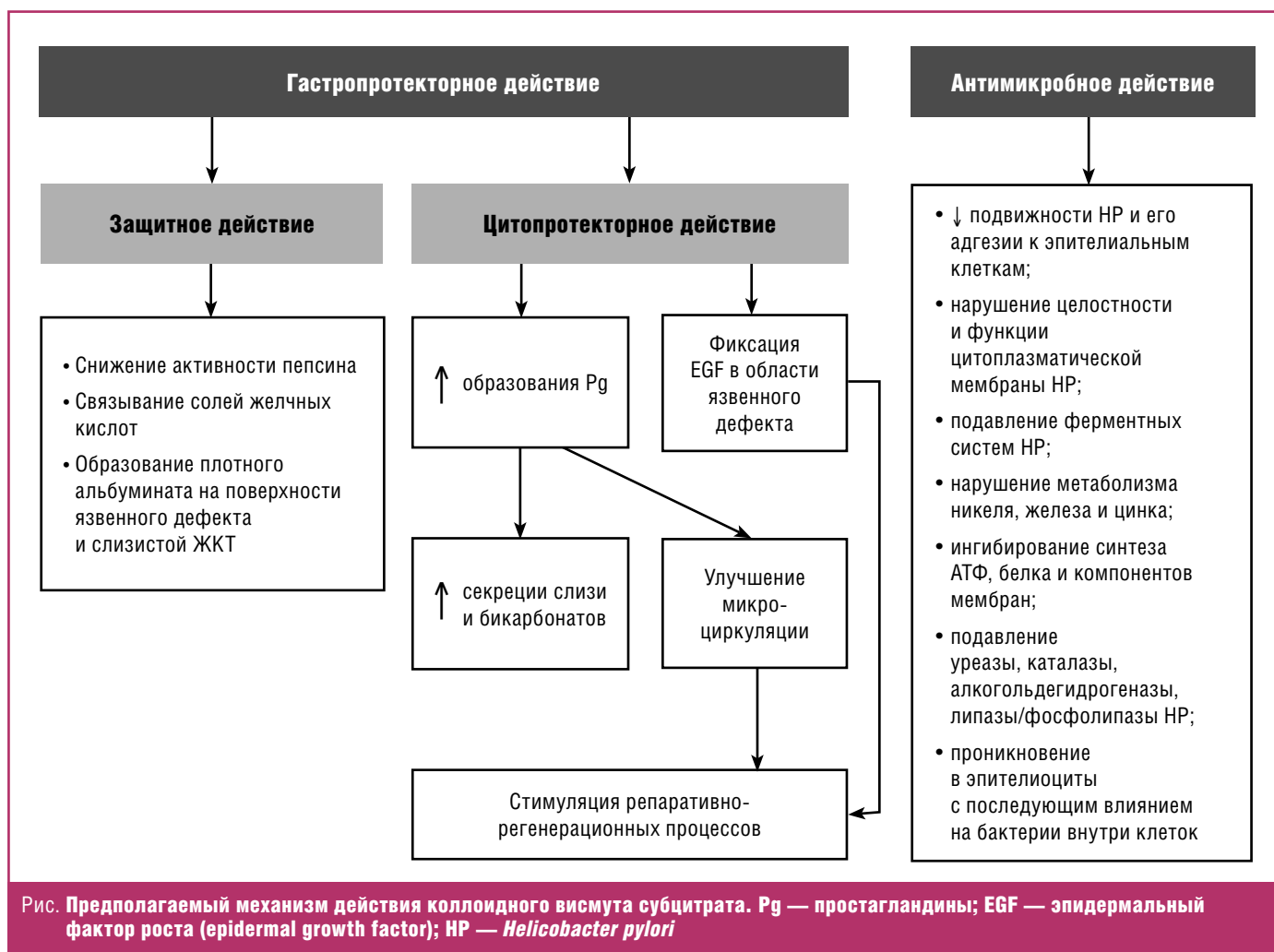


Таблица 2

Фармакокинетика ВТД после приема 420 мг препарата (эквивалентно 120 мг Bi_2O_3)

Показатель	Средний	При приеме натощак	При приеме после еды	При приеме омепразола (20 мг 2 раза в день 6 суток)	Без приема омепразола
$C_{\max}$, нг/мл	22	16,7	1,7	25,5	8,1
$T_{\max}$, ч	0,2	0,6	3,5		
AUC, нг·ч/мл	47	56,5	18,4	108,9	48,5

У очень небольшой части больных может встречаться легкое кратковременное повышение уровня трансаминаз, однако оно исчезает после окончания курса терапии. Высокие дозы ВТД, применяемые длительное время, теоретически могут быть причиной развития энцефалопатии, однако зафиксировано очень небольшое число таких поражений центральной нервной системы. Наиболее манифестное, но обратимое проявление висмутовой энцефалопатии описано у мужчины, получившего два 28-дневных курса ВТД с приемом 600 мг препарата 4 раза в день и принимавшего периодически по 240 мг/сут в течение двух лет [61].

Заключение

Уникальность ВТД состоит в том, что он сочетает в себе свойства гастропротекторного и антибактериального препарата.

Его многокомпонентный механизм действия обеспечивает защиту слизистой от воздействия различных повреждающих факторов, а антихеликобактерная активность позволяет преодолеть устойчивость *H. pylori* к антибиотикам, повышая эффективность фармакотерапии. В общем виде совокупность отдельных компонентов механизма действия препарата представлена на рис.

Новые направления создания препаратов висмута для лечения гастроэнтерологических заболеваний включают разработку висмут-содержащих наноструктур (bismuth-containing nanoparticles, Bi NPs). Так, созданный препарат нанотрубок висмута субкарбоната обладает мощным действием в отношении *H. pylori* (50% ингибирование в концентрации 10 мкг/мл) [62], а Bi NPs потенциально активен против грамотрицательных микроорганизмов, включая *P. aeruginosa* [63].

Наночастицы висмута в МИК 0,5 ммоль/л способны полностью подавлять формирование биопленки *S. mutans*, что сравнимо с эффектом применения хлоргексидина [64]. В работе тех же авторов водный коллоид наночастиц Bi_2O_3 со средним размером 77 нм эффективно угнетал рост и образование биопленок *C. albicans*, не проявляя цитотоксичности [65]. Делаются попытки синтеза висмут-фторхинолоновых комплексов, активных в отношении фторхинолон-резистентных штаммов микроорганизмов [66].

Исчерпывающие сведения по современным направлениям медицинской химии соединений висмута можно найти в обзоре J. A. Salvador и соавт. [67]. ■

Язва? Гастрит?

НОВОБИСМОЛ®

висмута трикалия дицитрат



Показания:

- хронический гастрит и гастродуоденит
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (в т.ч. ассоциированные с *Helicobacter pylori*)
- функциональная диспепсия, не связанная с органическими заболеваниями ЖКТ

Производитель субстанции – «5Н Плюс Любек» Гмбх, Германия

Информация для специалистов здравоохранения
РУ: ЛП-001879; ЗАО ФП «Оболенское», Соответствует требованиям GMP



Литература

1. Yang N., Sun H. Biological chemistry of antimony and bismuth / Biological chemistry of arsenic, antimony and bismuth / Sun H. (Ed.). Singapore: John Wiley & Sons Ltd., 2011. 400 p.
2. Li W., Jin L., Zhu N. et al. Structure of colloidal bismuth subcitrate (CBS) in dilute HCl: unique assembly of bismuth citrate dinuclear units ($[\text{Bi}(\text{cit})_2\text{Bi}]^{2-}$) // J Am Chem Soc. 2003. Vol. 125, № 4. P. 2408–2409.
3. Andrews P. C., Deacon G. B., Forsyth C. M. et al. Towards a structural understanding of the anti-ulcer and anti-gastritis drug bismuth subsalicylate // Angew Chem Int Ed Engl. 2006. Vol. 45, № 34. P. 5638–5642.
4. Mendis A. H. W., Marshall B. J. Helicobacter pylori and bismuth / Biological chemistry of arsenic, antimony and bismuth / Sun H. (Ed.). Singapore: John Wiley & Sons Ltd., 2011. 400 p.
5. Morgenstern A., Bruchertseifer F., Apostolidis C. Bismuth-213 and Actinium-225 — generator performance and evolving therapeutic applications of two generator-derived alpha-emitting radioisotopes // Current Radiopharmaceuticals. 2012. Vol. 5, № 3. P. 221–227.
6. Lee S. P. A potential mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate; diffusion barrier to hydrochloric acid // Scand J Gastroenterol. 1982. Vol. 17, Suppl. 80. P. 17–21.
7. Turner N. C., Martin G. P., Marriott C. The influence of native porcine gastric mucus gel on hydrogen ion diffusion: the effect of potentially ulcerogenic agents // J Pharm Pharmacol. 1985. Vol. 37, № 11. P. 776–780.
8. Tasman-Jones C., Maher C., Thomsen L. et al. Mucosal defences and gastroduodenal disease // Digestion. 1987. Vol. 37, Suppl. 2. P. 1–7.
9. Williams D. R. Analytical and computer simulation studies of a colloidal bismuth citrate system used as an ulcer treatment // J Inorg Nucl Chem. 1977. Vol. 39, № 4. P. 711–714.
10. Soutar R. L., Coghill S. B. Interaction of tripotassium dicitrato bismuthate with macrophages in the rat and in vitro // Gastroenterology. 1986. Vol. 91, № 1. P. 84–93.
11. Coghill S. B., Hopwood D., McPherson S., Hislop S. The ultrastructural localisation of De-Nol (colloidal tripotassium dicitrato-bismuthate — TDB) in the upper gastrointestinal tract of man and rodents following oral and instrumental administration // J Pathol. 1983. Vol. 139, № 2. P. 105–114.
12. Hollanders D., Morrissey S. M., Mehta J. Mucus secretion in gastric ulcer patients treated with tripotassium dicitrato bismuthate (De-Nol) // Br J Clin Pract. 1983. Vol. 37, № 3. P. 112–114.
13. Roberts N. B., Taylor W. H., Westcott C. Effect of cyclo-alkyl lactamimides upon amylase, lipase, trypsin and chymotrypsin // J Pharm Pharmacol. 1982. Vol. 34, № 6. P. 397–400.
14. Baron J. H., Barr J., Batten J. et al. Acid, pepsin, and mucus secretion in patients with gastric and duodenal ulcer before and after colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) // Gut. 1986. Vol. 27, № 5. P. 486–490.
15. Wieriks J., Hespe W., Jaitly K. D. et al. Pharmacological properties of colloidal bismuth subcitrate (CBS, De-Nol) // Scand J Gastroenterol. 1982. Vol. 17, Suppl. 80. P. 11–16.
16. Stiel D., Murray D. J., Peters T. J. Uptake and subcellular localisation of bismuth in the gastrointestinal mucosa of rats after short term administration of colloidal bismuth subcitrate // Gut. 1985. Vol. 26, № 4. P. 364–368.
17. Hall D. W. R., van de Hoven W. E. Protective properties of colloidal bismuth subcitrate on the gastric mucosa // Scand J Gastroenterol. 1986. Vol. 21, Suppl. 122. P. 11–13.
18. Estela R., Feller A., Backhouse C. et al. Effects of colloidal bismuth subcitrate and aluminum hydroxide on gastric and duodenal levels of prostaglandin E2 // Rev Med Chil. 1984. Vol. 112, № 10. P. 975–981.
19. Konturek S. J., Bilski J., Kwiecien N. et al. De-Nol stimulates gastric and duodenal alkaline secretion through prostaglandin dependent mechanism // Gut. 1987. Vol. 28, № 12. P. 1557–1563.
20. Crampton J. R., Gibbons L. C., Rees W. D. Effect of certain ulcer-healing agents on amphibian gastroduodenal bicarbonate secretion // Scand J Gastroenterol. 1986. Vol. 21, Suppl. 125. P. 113–118.
21. Moshal M. G., Gregory M. A., Pillay C., Spitaels J. M. Does the duodenal cell ever return to normal? A comparison between treatment with cimetidine and denol // Scand J Gastroenterol. 1979. Vol. 14, Suppl. 54. P. 48–51.
22. Gilster J., Bacon K., Marlink K. et al. Bismuth subsalicylate increases intracellular Ca^{2+} , MAP-kinase activity, and cell proliferation in normal human gastric mucous epithelial cells // Dig Dis Sci. 2004. Vol. 49, № 3. P. 370–378.
23. Kovac S., Loh S. W., Lachal S. et al. Bismuth ions inhibit the biological activity of non-amidated gastrins in vivo // Biochem Pharmacol. 2012. Vol. 83, № 4. P. 524–530.
24. Beil W., Bierbaum S., Sewing K. F. Studies on the mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate. I. Interaction with sulphhydryls // Pharmacology. 1993. Vol. 47, № 2. P. 135–140.
25. Wagner S., Beil W., Mai U. E. et al. Interaction between Helicobacter pylori and human gastric epithelial cells in culture: effect of antiulcer drugs // Pharmacology. 1994. Vol. 49, № 4. P. 226–237.
26. Stratton C. W., Warner R. R., Coudron P. E., Lilly N. A. Bismuth-mediated disruption of the glycocalyx-cell wall of Helicobacter pylori: ultrastructural evidence for a mechanism of action for bismuth salts // J Antimicrob Chemother. 1999. Vol. 43, № 5. P. 659–666.
27. Ge R. G., Sun H. Z. Bioinorganic chemistry of bismuth and antimony: target sites of metallodrugs // Acc Chem Res. 2007. Vol. 40, № 4. P. 267–274.
28. Ge R. G., Sun X., Gu Q. et al. A proteomic approach for the identification of bismuth-binding proteins in Helicobacter pylori // J Biol Inorg Chem. 2007. Vol. 12, № 6. P. 831–842.
29. Lambert J. R., Midolo P. The actions of bismuth in the treatment of Helicobacter pylori infection // Aliment Pharmacol Ther. 1997. Vol. 11, Suppl. 1. P. 27–33.
30. Stratton C. W., Warner R. R., Coudron P. E., Lilly N. A. Bismuth-mediated disruption of the glycocalyx-cell wall of Helicobacter pylori: ultrastructural evidence for a mechanism of action for bismuth salts // J Antimicrob Chemother. 1999. Vol. 43, № 5. P. 659–666.
31. Tsang C. N., Ho K. S., Sun H., Chan W. T. Tracking Bismuth anti-ulcer drug uptake in single Helicobacter pylori cells // J Am Chem Soc. 2011. Vol. 133, № 19. P. 7355–7357.
32. Xia W., Li H., Sun H. Functional disruption of HypB, a GTPase of Helicobacter pylori, by bismuth // Chem Commun (Camb). 2014. Vol. 50, № 13. P. 1611–1614.
33. Li H., Sun H. Recent advances in bioinorganic chemistry of bismuth // Curr Opin Chem Biol. 2012. Vol. 16, № 1–2. P. 74–83.
34. Cun S., Sun H. A zinc-binding site by negative selection induces metallodrug susceptibility in an essential chaperonin // Proc Natl Acad Sci USA. 2010. Vol. 107, № 11. P. 4943–4948.
35. Baer W., Koopmann H., Wagner S. Effects of substances inhibiting or uncoupling respiratory-chain phosphorylation of Helicobacter pylori // Zentralbl Bakteriol. 1993. Vol. 280, № 1. P. 253–258.
36. Pitson S. M., Mendz G. L., Srinivasan S., Hazell S. L. The tricarboxylic acid cycle of Helicobacter pylori // Eur J Biochem. 1999. Vol. 260, № 1. P. 258–267.
37. Jin L., Szeto K. Y., Zhang L. et al. Inhibition of alcohol dehydrogenase by bismuth // J Inorg Biochem. 2004. Vol. 98, № 8. P. 1331–1337.
38. Otlecz A., Romero J. J., Lichtenberger L. M. Effect of ranitidine bismuth citrate on the phospholipase A2 activity of Naja naja venom and Helicobacter pylori: a biochemical analysis // Aliment Pharmacol Ther. 1999. Vol. 13, № 7. P. 875–881.
39. Tsang C. N., Bianga J., Sun H. et al. Probing of bismuth antiulcer drug targets in H. pylori by laser ablation-inductively coupled plasma mass spectrometry // Metallomics. 2012. Vol. 4, № 3. P. 277–283.
40. Lambert J. R., Yeomans N. D. Campylobacter pylori — gastroduodenal pathogen or opportunistic bystander? // Aust N Z J Med. 1988. Vol. 18, № 4. P. 555–556.
41. Coghill S. B., Hopwood D., McPherson S., Hislop S. The ultrastructural localisation of De-Nol (colloidal tripotassium dicitrato-bismuthate-TDB) in the upper gastrointestinal tract of man and rodents following oral and instrumental administration // J Pathol. 1983. Vol. 139, № 2. P. 105–114.
42. Treiber G., Gladziwa U., Ittel T. H. et al. Tripotassium dicitrato bismuthate: absorption and urinary excretion of bismuth in patients with normal and impaired renal function // Aliment Pharmacol Ther. 1991. Vol. 5, № 5. P. 491–502.
43. Phillips R. H., Whitehead M. W., Lacey S. et al. Solubility, absorption, and anti-Helicobacter pylori activity of bismuth subnitrate and colloidal bismuth subcitrate: In vitro data do not predict In vivo efficacy // Helicobacter. 2000. Vol. 5, № 3. P. 176–182.
44. Nwokolo C. U., Prewett E. J., Sawyerr A. M. et al. The effect of histamine H2-receptor blockade on bismuth absorption from three ulcer-healing compounds // Gastroenterology. 1991. Vol. 101, № 4. P. 889–894.
45. Lee S. P. Studies on the absorption and excretion of tripotassium dicitrato-bismuthate in man // Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1981. Vol. 34, № 2. P. 359–364.

КАЛЕНДАРЬ
СОБЫТИЙНОВЫЙ
IX НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«СОВРЕМЕННАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ. ПРОБЛЕМЫ
И РЕШЕНИЯ»

6 ноября, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9
(Здание Правительства Москвы)
ИнфоМедФармДиалог
Тел.: (495) 797-6292
www.imfd.ru

XIV МОСКОВСКАЯ АССАМБЛЕЯ
«ЗДОРОВЬЕ СТОЛИЦЫ»

19–20 ноября, Москва, ул. Новый Арбат,
д.36/9 (Здание Правительства Москвы)
ИнфоМедФармДиалог
Тел.: (495) 797-6292
www.imfd.ru

ЯНВАРЬ
X ЮБИЛЕЙНЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ
КОНГРЕСС ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ
МЕДИЦИНЕ

19–22 января, Москва, Рэдиссон Славянская
Гостиница и Деловой Центр (пл. Европы, 2)
МЕДИ Экспо
Тел.: (495) 721-8866
www.reproductive-congress.ru

ФЕВРАЛЬ
ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ
12-Я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА
А.М.ВЕЙНА

5–6 февраля, Москва, Кутузовский проспект,
2/1, стр.1, конгресс парк гостиницы
«Рэдиссон Роял».
www.veinconference.paininfo.ru

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

12–14 февраля, Москва, ЦМТ,
Краснопресненская набережная, д. 12
Союз педиатров России
Тел.: (499) 134-1308
www.pediatr-russia.ru

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

реклама

46. Hamilton I., Worsley B. W., O'Connor H. J., Axon A. T. R. Effects of tripotassium dicitrato bismuthate (TDB) tablets or cimetidine in the treatment of duodenal ulcer // Gut. 1983. Vol. 24, № 12. P. 1148–1151.
47. Dekker W., Dal Monte P. R., Bianchi Porro G. et al. An international multi-clinic study comparing the therapeutic efficacy of colloidal bismuth subcitrate coated tablets with chewing tablets in the treatment of duodenal ulceration // Scand J Gastroenterol. 1986. Vol. 21, Suppl. 122. P. 46–50.
48. Nwokolo C. U., Gavey C. J., Smith J. T. et al. The absorption of bismuth from oral doses of tripotassium dicitrato bismuthate // Aliment Pharmacol Ther. 1989. Vol. 3, № 1. P. 29–39.
49. Wieriks J., Hesse W., Jaitly K. et al. Pharmacological properties of colloidal bismuth subcitrate (CBS, DE-NOL) // Scand J Gastroenterol. 1982. Vol. 17, Suppl. 80. P. 11–16.
50. Allain P., Chaleil D., Emile J. L'elevation des concentrations de bismuth dans les tissus des malades intoxiques // Therapie. 1980. Vol. 35, № 3. P. 303–304.
51. Froome P. R., Wan A. T., Keech A. C. et al. Absorption and elimination of bismuth from oral doses of tripotassium dicitrato bismuthate // Eur J Clin Pharmacol. 1989. Vol. 37, № 5. P. 533–536.
52. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Рос. журн. гастроэнтерологии гепатологии, колопроктологии. 2012. № 1. С. 87–89.
53. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (Пятое московское соглашение) // Эксперимент. клин. гастроэнтерол. 2013. № 5. С. 3–11.
54. Маев И. В., Самсонов А. А., Коровина Т. И. и др. Висмута трикалия дицитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии // Эксперимент. клин. гастроэнтерол. 2012. № 8. С. 92–97.
55. Williamson R., Pipkin G. A. Does bismuth prevent antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori*? // *Helicobacter pylori*. Basic Mechanisms to Clinical Cure 1998/Ed. by R. H. Hunt, G. N. J. Tytgat. Dordrecht; Boston; London: Kluwer Acad. Publ., 1998. P. 416–425.
56. Yoon J. H., Baik G. H., Kim Y. S. et al. Comparison of the eradication rate between 1-nd 2-week bismuth-containing quadruple rescue therapies for *Helicobacter pylori* eradication // Gut Liver. 2012. Vol. 6, № 4. P. 434–439.
57. Sun Q., Liang X., Zheng Q. et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication // *Helicobacter*. 2010. Vol. 15, № 3. P. 233–238.
58. Uygun A., Ozel A. M., Sivri B. et al. Efficacy of a modified sequential therapy including bismuth subcitrate as first-line therapy to eradicate *Helicobacter pylori* in a Turkish population // *Helicobacter*. 2012. Vol. 17, № 6. P. 486–490.
59. Salvador J. A., Figueiredo S. A., Pinto R. M., Silvestre S. M. Bismuth compounds in medicinal chemistry // Future Med Chem. 2012. Vol. 4, № 11. P. 1495–1523.
60. Ford A. C., Malfertheiner P., Giguere M. et al. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis // World J Gastroenterol. 2008. Vol. 14, № 48. P. 7361–7370.
61. Weller M. P. I. Neuropsychiatric symptoms following bismuth intoxication // Postgraduate Medical Journal. 1988. Vol. 64, № 750. P. 308–310.
62. Chen R., So M. H., Yang J. et al. Fabrication of bismuth subcarbonate nanotube arrays from bismuth citrate // Chem Commun. 2006. Vol. 21. P. 2265–2267.
63. Pelgrift R. Y., Friedman A. J. Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance // Adv Drug Deliv Rev. 2013. Vol. 65, № 13–14. P. 1803–1815.
64. Hernandez-Delgadillo R., Velasco-Arias D., Diaz D. et al. Zerovalent bismuth nanoparticles inhibit *Streptococcus mutans* growth and formation of biofilm // Int J Nanomedicine. 2012. Vol. 7. P. 2109–2113.
65. Hernandez-Delgadillo R., Velasco-Arias D., Martinez-Sanmiguel J. J. et al. Bismuth oxide aqueous colloidal nanoparticles inhibit *Candida albicans* growth and biofilm formation // Int J Nanomedicine. 2013. Vol. 8. P. 1645–1652.
66. Shaikh A. R., Giridhar R., Megraud F., Yadav M. R. Metalloantibiotics: synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of bismuth-fluoroquinolone complexes against *Helicobacter pylori*. 2009. Acta Pharm. 59, 259–271.
67. Salvador J. A., Figueiredo S. A., Pinto R. M., Silvestre S. M. Bismuth compounds in medicinal chemistry // Future Med Chem. 2012. Vol. 4, № 11. P. 1495–1523.



Оптимизация лечения остеоартроза

М. С. Светлова, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВПО ПГУ, Петрозаводск

Резюме. Представлены данные о механизмах антиартрозного действия хондроитина сульфата и глюкозамина, а также протеинового стандартизованного экстракта из морских организмов. Сделан вывод о возможности оптимизации лечения остеоартроза при комплексном применении препаратов с различными механизмами действия.

Ключевые слова: остеоартроз, клинические показатели, качество жизни, последовательная терапия.

Abstract. The data on the mechanisms of anti-arthritis effect of chondroitin sulfate and glucosamine were presented, as well as protein standardized extract of sea organisms. It was concluded that it is possible to optimize osteoarthritis treatment by complex use of preparations with different mechanisms of effect.

Keywords: osteoarthritis, clinical indicators, quality of life, consecutive therapy.

Широкий интерес к проблеме лечения остеоартроза (ОА) обусловлен высокой распространенностью этого заболевания суставов, его ведущей ролью среди причин нетрудоспособности и значительными финансовыми затратами на лечение, инвалидизацию, временную нетрудоспособность больных. В настоящее время существенно изменились подходы к терапии ОА в связи с полученными новыми данными о патогенезе этого хронического заболевания суставов. ОА — это не просто дегенеративное заболевание, связанное с естественными процессами старения организма. Доказана воспалительная природа ОА. Именно воспаление является причи-

ной симптомов ОА и его прогрессирования.

Механизм, посредством которого воспаление участвует в деградаци хряща, — выработка провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины отвечают за повышенный синтез и экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММП), разрушающих суставной хрящ. Они синтезируются в синовиальной оболочке, а затем диффундируют в суставной хрящ через синовиальную жидкость. Провоспалительные цитокины активируют хондроциты (ХЦ), которые также, в свою очередь, способны вырабатывать провоспалительные цитокины. В пораженных ОА суставах роль эффектора воспаления играют главным образом клетки синовиоциты макрофагального типа секретируют протеазы и медиаторы воспаления. Среди них в патогенезе

ОА в наибольшей мере задействованы ИЛ-1 (одна из его форм, ИЛ-1 β), в меньшей степени ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-17, лейкоцитарный ингибирующий фактор [1, 2]. В ХЦ ИЛ-1 β способен увеличивать синтез не только ММП, но и минорных коллагенов, например, I и III типов, а также уменьшать синтез коллагенов II и IX типов, гиалуроновой кислоты и протеогликанов (ПГ). ИЛ-1 β также стимулирует активные формы кислорода, нарушает процессы апоптоза ХЦ, активирует синтез такого медиатора воспаления, как простагландин E2 [3, 4]. Начавшись, процесс разрушения суставного хряща непрерывно прогрессирует, приближая момент инвалидизации больного.

Таким образом, современная патогенетическая терапия должна быть длительной, практически непрерывной, воздействующей на различные звенья патогенеза ОА, что позволит не толь-

ко снизить выраженность симптомов заболевания, но сдерживать прогрессирующие процессы разрушения хряща.

В настоящее время лечение ОА предусматривает как немедикаментозные методы (лечебная физкультура, снижение массы тела, физиотерапия, иглорефлексотерапия и др.), так и назначение лекарственных препаратов. Современные принципы комплексного медикаментозного лечения ОА включают использование симптом-модифицирующих средств замедленного действия. Эффект этих препаратов наступает не сразу, однако в отличие от широко применяемых при ОА нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) антиартрозные препараты замедленного действия не только значительно уменьшают болевой синдром, но и могут изменять структуру хрящевой ткани, сдерживать прогрессирование патологического процесса.

Существуют различные способы введения препаратов вышеназванной группы (пероральный, внутримышечный, внутрисуставной).

К препаратам, вводить которые необходимо внутримышечно и внутрисуставно, относится Алфлутоп. Алфлутоп — инъекционный препарат, содержащий в качестве активного ингредиента протеиновый стандартизованный экстракт с выраженной антигиалуронидазной активностью, полученный из морских организмов. Алфлутоп принадлежит к группе хондропротекторов, обеспечивающих стабильность хряща путем улучшения метаболизма ХЦ.

Механизм действия Алфлутопа обусловлен блокадой антигиалуронидазной активности при стимуляции синтеза гиалуроновой кислоты, усилением репаративных процессов в хрящевой ткани. Антигиалуронидазная активность и синтез гиалуроновой кислоты объясняют спектр фармакологического действия Алфлутопа: противовоспалительную, трофическую, регенеративную активность [5]. Курсы лечения Алфлутопа целесообразно повторять с интервалом 6 месяцев.

Однако, как уже было сказано выше, лечение ОА должно быть непрерывным, длительным, практически пожизненным, воздействующим на различные механизмы патогенеза заболевания [6].

Отличными от Алфлутопа механизмами действия обладают хондроитин сульфат (ХС) и глюкозамин (ГА).

ГА и ХС являются естественными метаболитами хрящевой ткани.

ГА является аминомоносахаридом, в организме он используется ХЦ как исходный материал для синтеза ПГ, глюкозаминогликанов и гиалуроновой кислоты. ХС образуется из ГА. Крупная полианионная молекула ХС является важной частью структуры хряща и определяет его физико-химические свойства, а также служит основой для синтеза гиалуроновой кислоты [7]. Эти два средства являются наиболее изученными и с позиций доказательной медицины.

Механизмы влияния сульфатированных глюкозаминогликанов на обмен хряща следующие:

- подавление активности ферментов, разрушающих хрящ;
- подавление биосинтеза медиаторов воспаления;
- повышение биосинтеза компонентов матрикса;
- подавление синергического действия ферментов и кислородных радикалов;
- подавление апоптоза;
- замещение в структуре ПГ;
- регуляция пролиферации ХЦ;
- улучшение микроциркуляции в субхондральной кости и синовиальной ткани;
- маскирование вторичных антигенных детерминант и подавление хемотаксиса;
- ингибирование синтеза супероксидных радикалов макрофагами;
- снижение активности лизосомальных ферментов, образования NO;
- снижение содержания в синовиальной жидкости ИЛ-1;
- стабилизация вновь образованными ПГ клеточных мембран [6–8].

При одновременном приеме ХС и ГА происходит синергизм их действия, поскольку оба препарата обладают противовоспалительной активностью. Они также оказывают анаболический эффект на метаболизм хрящевой ткани и тормозят в ней катаболические процессы, моделируют важнейшие функции ХЦ в поврежденном хряще. Однако существуют некоторые особенности механизмов действия этих двух солей. Так, ХС оптимизирует состав синовиальной жидкости, а ГА самостоятельно стимулирует выработку ХС [9, 10]. В связи с этим в лечении ОА наибольшую популярность приобрели комбинированные препараты, содержащие как ХС, так и ГА. Наиболее изученным, безусловно, является Терафлекс.

ХС и ГА имеют огромную доказательную базу эффективности при ОА.

Исследования последних лет были направлены на изучение симптоматического и возможного структурно-модифицирующего эффекта препаратов. Так, В. Zegels и соавт. оценили эффективность ХС в лечении ОА коленных суставов, а также сравнили влияние на выраженность боли в суставах различных режимов назначения ХС (результаты представлены в 2012 г.). В исследование вошли 353 пациента с гонартрозом. Все больные были разделены на три группы: пациенты 1-й группы принимали ХС в течение 6 месяцев по 1200 мг в сутки однократно, 2-й — по 400 мг ХС три раза в сутки, контрольная группа получала плацебо. В динамике оценивали выраженность симптомов ОА по альгофункциональному индексу Лекена. Через 6 месяцев наблюдения авторы сделали вывод о более высокой эффективности ХС по сравнению с плацебо (индекс Лекена снизился в 1-й и 2-й группах с 11,9 и 11,2 до 7,8 и 7,5 баллов соответственно, а в контрольной группе с 11,2 до 9,7 балла, $p = 0,0001$). Оба режима назначения ХС были одинаково эффективны [11].

Интересные данные были представлены в 2013 г. J. Martel-Pelletier и соавт. В проведенное ими исследование вошли 600 больных ОА коленных суставов. Пациенты были разделены на две группы. 300 больных 1-й группы получали либо только НПВП, либо НПВП в сочетании с ГА, или ХС, или комбинацией ХС и ГА. 2-я группа лечилась ХС, или ГА, или комбинацией ХС и ГА, часть больных 2-й группы не получали никакого лечения по поводу ОА. Исследователи оценили динамику симптомов ОА на протяжении двух лет наблюдения, а также рентгенологическое прогрессирование заболевания и объем суставного хряща с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). В данном исследовании ХС, ГА, их комбинация не только не уступали НПВП по влиянию на боль, скованность, нарушение функции в суставах, но и продемонстрировали структурно-модифицирующий эффект. Как через год, так и через два года наблюдения авторы констатировали более медленные темпы снижения рентгенсуставной щели ($p = 0,02$ и $p = 0,06$ через год и два года соответственно) в группах, принимавших ХС, или ГА, или комбинацию ХС и ГА по сравнению с группой НПВП и группой без лечения. Через два года наблюдения объем суставного хряща

по данным МРТ был достоверно больше в группах ХС, ГА и комбинации ХС и ГА ($p = 0,06$) [12].

Исследования последних лет продемонстрировали сопоставимую с НПВП и даже более выраженную противовоспалительную активность ГА и ХС. Изучены многочисленные патогенетические эффекты этих веществ при ОА. Показано, что ХС, а также комбинация ХС и ГА более активно снижают уровень сосудистого эндотелиального фактора роста, продукцию синовиоцитами тромбоспондина-1, секрецию фосфолипазы-2, повышают продукцию гиалуроновой кислоты, ингибируют синтез синовиоцитами, клетками субхондральной кости провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ, которые играют важную роль в развитии и прогрессировании ОА [13, 14].

Эффективность комбинации ХС и ГА в сравнении с НПВП оценили М. Hochberg и соавт. Данные многоцентрового рандомизированного исследования были представлены на конгрессе Международного общества по изучению остеоартроза (The Osteoarthritis Research Society International, OARSI) в апреле 2014 г. в Париже. В исследовании приняли участие 42 европейских центра в Испании, Франции, Польше, Германии, рандомизированы 606 пациентов с симптомным ОА, с сильной болью в коленных суставах. 1-я группа больных получала комбинацию ХС и ГА гидрохлорида (ГАГ) (1200 мг ХС и 1500 мг ГАГ три раза в сутки), 2-я — 200 мг целекоксиба в сутки. За пациентами обеих групп наблюдали на протяжении 6 месяцев, оценивали выраженность боли в коленных суставах с помощью индекса WOMAC. Через 4 месяца был несколько более эффективным целекоксиб, однако через 6 месяцев лечения различия в значениях индекса WOMAC отсутствовали в группах больных, получавших комбинацию ГАГ/ХС или целекоксиб. Авторы сделали вывод о равноценной эффективности при ОА коленных суставов вышеуказанных лекарственных препаратов [15].

М. Fransen и соавт. в 2014 г. представили данные двухлетнего двойного слепого рандомизированного исследования, в котором больные ОА коленного сустава были разделены на четыре группы, получавшие соответственно либо только ХС, либо только ГА, либо комбинацию ХС и ГА. Группа сравнения получала плацебо. Авторы

оценили не только влияние лечения на симптомы ОА, но и болезнью-модифицирующий эффект различных видов терапии (оценивали темпы сужения рентгенсуставной щели). В результате было показано, что комбинация ХС и ГА обладала наиболее выраженными обезболивающими свойствами, и только она достоверно замедлила темпы сужения рентгенсуставной щели через 2 года наблюдения [16].

Таким образом, комбинация ХС/ГА (Терафлекс) значительно уменьшает боль, улучшает функцию суставов, при этом не вызывает побочных эффектов, хорошо переносится больными. При усилении болей в суставах целесообразно применение (в течение 3 недель по две капсулы 2 раза в сутки) препарата Терафлекс Адванс, в состав которого помимо ГА и ХС входит ибупрофен, с последующим переходом на Терафлекс. Ибупрофен является безопасным стандартом НПВП с коротким периодом полураспада (меньше 6 часов), который не кумулируется и приводит к быстрому анальгетическому эффекту. Эффект комбинации ибупрофена с ГА признан синергическим, причем анальгезирующий эффект данной комбинации обеспечивает в 2,4 раза меньшая доза ибупрофена [17, 18].

Исходя из сказанного выше, целесообразно предположить, что сочетанное применение антиартрозных препаратов с различными механизмами действия и путями введения (применять А курсами раз в 6 месяцев, а между курсами А — Терафлекс Адванс (при наличии умеренной боли) с переходом на Терафлекс) способно оптимизировать лечение и добиться лучших результатов при ОА. ■

Литература

1. Королев А. П., Цурко В. В. Роль цитокинов в развитии остеоартроза // Врач. 2004. № 5. С. 59–61.
2. Barksby H. E. Interleukin-1 in combination with oncostatin MUp regulates multiple genes in chondrocytes: implications for cartilage destruction and repair // Arthritis and Rheumatism. 2006. Vol. 54. № 2. P. 540–550.
3. Насонов Е. Л. Интерлейкин-1 и его роль в патологии человека // Тер. архив. 1997. № 12. С. 112–117.
4. Benito M. J. Sinovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis // Ann Rheum Dis. 2005. Vol. 64. № 9. P. 1263–1267.
5. Гроппа Л., Мынзату И., Карасева М. и др. Эффективность алфлутона у больных деформирующим остеоартрозом // Клинич. ревматология. 1995. № 3. С. 20–22.
6. Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M. et al. Glucosamine sulphate use and delay of progression of knee osteoarthritis // JAMA and archives journals. 2002. № 14. P. 2113–2123.
7. Bruyere O., Pavelka K., Rovati L. C. et al. Glucosamine sulphate reduces osteoarthritis progression in postmenopausal with knee osteoarthritis: evidence from two 3-year studies // Menopause. 2004. Vol. 11. № 2. P. 138–143.
8. Chu S. C., Yang S. F., Lue R. M. et al. Glucosamine sulfate suppresses the expressions of urokinase plasminogen activator and inhibitor and gelatinases during the early stage of osteoarthritis // Clin. Chim. Acta. 2006. № 372. P. 167–172.
9. Glucosamine for osteoarthritis. Systematic review // Evidence-Based Healthcare & Public Health. 2005. № 9. P. 322–331.
10. Лула А. М. Современная фармакотерапия остеоартроза // Terra Medica. 2005. Т. 1. № 37. С. 3–9.
11. Zegels B., Crozes P., Reginster J. Y. Equivalence of single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double-blind placebo controlled study // Osteoarthritis and cartilage. 2012, 21, 22–27.
12. Martel-Pelletier J., Rouville C., Raynauld J.-P. The long-term effects of SYSADOA treatment on knee osteoarthritis symptoms and progression of structural changes: participants from the osteoarthritis initiative progression cohort // Osteoarthritis and cartilage. 2013, 21, S63–S312.
13. Martel-Pelletier J., Mineau F., Montell E. et al. Effect of chondroitin sulfate on the factors involved in synovial inflammation // Osteoarthritis and cartilage. 2012, 20, S54–S296.
14. Wu W., Pasierb M. Physiological concentrations of glucosamine sulfate and glucosamine HCL can downregulate IL-1, kinins and MMPs in human osteoarthritic chondrocytes // Osteoarthritis and cartilage. 2012, 20, S54–S296.
15. Hochberg M. C., Martel-Pelletier J., Monfort J. et al. Randomized, double-blind, multicenter, non inferiority clinical trial with combined glucosamine and chondroitin sulfate vs celecoxib for painful knee osteoarthritis // Osteoarthritis and cartilage. 2014, 22, S7–S56.
16. Fransen M. et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens // Ann Rheum Dis. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203954. Published Online First 6 January 2014.
17. Tallarida R. J., Cowan A., Raffa R. B. Antinociceptive synergy, additivity, and subadditivity with combinations of oral glucosamine plus nonopioid analgesics in mice // J. Pharmacol Exp Ther. 2003. Nov. 307 (2). P. 699–704.

ТЕРАФЛЕКС®

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА¹



Терафлекс® Адванс 2 капсулы содержат:

- глюкозамина сульфат – 500 мг
- хондроитина сульфат натрия – 400 мг
- ибупрофен – 200 мг



Терафлекс®

- глюкозамина гидрохлорид – 500 мг
- хондроитина сульфат натрия – 400 мг

20 дней

90 дней

Терафлекс® Адванс №60

2 капсулы 3 раза в сутки²

утро



день



вечер



Терафлекс® №100

Терафлекс® №100

2 - 3 капсулы в сутки³



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс® Адванс. Состав: В одной капсуле содержится глюкозамина сульфат 250 мг, хондроитина сульфат натрия 200 мг, ибупрофен 100 мг. Показания к применению: Остеоартроз крупных суставов, остеохондроз позвоночника, сопровождающиеся умеренным болевым синдромом. Противопоказания: Гиперчувствительность к любому из ингредиентов, входящих в состав препарата. Гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП в анамнезе; эрозивно-язвенные заболевания органов желудочно-кишечного тракта (в том числе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит); «аспириновая» астма; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (в том числе гипокоагуляция), геморрагические диатезы; желудочно-кишечные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния; беременность, период лактации; детский возраст до 12 лет. С осторожностью: Пожилой возраст, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, цирроз печени с портальной гипертензией, печеночная и/или почечная недостаточность, нефротический синдром, гипербилирубинемия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в анамнезе), гастрит, энтерит, колит, заболевания крови неясной этиологии (лейкопения и анемия), бронхиальная астма, сахарный диабет. При непереносимости морепродуктов (креветки, моллюски) вероятность развития аллергических реакций на препарат возрастает. Побочное действие: При использовании препарата Терафлекс® Адванс: возможны тошнота, боль в животе, метеоризм, диарея, запор, аллергические реакции, эти реакции исчезают после отмены препарата. Следует учитывать возможность развития побочных реакций, связанных с присутствующим в препарате ибупрофеном. Подробная информация о побочных действиях в полной инструкции по применению. Отпуск из аптек. Без рецепта. Рег. Уд. ЛС-002678. Производитель: Салмел, Инк., Чикаго, США. 1580 Саус Милуоки Авеню, 415, Либертивилл, Иллинойс 60048, США.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс®. Состав: В одной капсуле содержится глюкозамина гидрохлорид 500 мг, хондроитина сульфат натрия 400 мг. Показания к применению: Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника: остеоартроз I – III стадии, остеохондроз. Противопоказания: Гиперчувствительность, тяжелая хроническая почечная недостаточность, беременность, период лактации, возраст до 15 лет. С осторожностью: сахарный диабет, склонность к кровотечениям, бронхиальная астма. Побочное действие: Терафлекс® хорошо переносится пациентами. Возможны нарушения функции со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в эпигастрии, метеоризм, диарея, запор), головокружение, головная боль, боль в ногах и периферические отеки, сонливость, бессонница, тахикардия, аллергические реакции. Отпуск из аптек. Без рецепта. Рег. Уд. ПН015287/01. Производитель: Салмел, Инк., Чикаго, США. 1580 Саус Милуоки Авеню, 415, Либертивилл, Иллинойс 60048, США.

Реклама. LRUCC.08.2014.0476

¹Лыгина Е.В., Мирошкин С.В., Якушин С.С. Хондропротекторы в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника // РМЖ. Неврология. Психиатрия № 10, 2014

²Инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс® Адванс.

³Инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс®.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ЗАО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2.,
тел.: 8 (495) 231 12 00, факс: 8 (495) 231 12 02



Метаболизм костной ткани и остеопороз

М. И. Шупина, кандидат медицинских наук

Г. И. Нечаева¹, доктор медицинских наук, профессор

Д. В. Шупин

Е. В. Надей

А. А. Семенкин, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. Рассмотрены подходы к выбору средств для профилактики и лечения потерь костной ткани, восстановления ее структуры и качества. Применяемый препарат должен способствовать синтезу коллагена, формированию костного матрикса, его минерализации и, соответственно, увеличению плотности и прочности кости.

Ключевые слова: женщины, постменопауза, остеопороз, потери костной ткани, лечение.

Abstract. Approaches to selecting the methods of prevention and treatment of bone tissue losses, restoration of its structure and quality, were considered. The used preparation must contribute to collagen synthesis, formation of bone matrix, its mineralization, and, respectively, increase of the bone density and strength.

Keywords: women, post-menopause, osteoporosis, bone tissue losses, treatment.

Остеопороз (ОП) — прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники (качества) костной ткани, что приводит к хрупкости костей и повышению риска переломов. ОП — самое распространенное заболевание костной ткани: остеопоротические переломы отмечается у половины всех женщин, находящихся в периоде постменопаузы, а также у мужчин старших возрастных групп [1]. Очевидно, что рано начатые активные профилактические мероприятия у значительной части населения могут существенно повлиять на распространенность, прогрессирование и исходы заболевания, а также снизить риск переломов. В связи с этим изучение различных лекарственных препаратов и методов, применяемых для профилактики ОП, приобретает особый смысл.

Кость — специализированная разновидность соединительной ткани, состоящая из клеток и межклеточного вещества. В течение всей жизни основные функции костной ткани, такие как жесткость и гибкость, снижаются, поскольку с возрастом наблюдаются повреждение матрикса и потеря минералов. В противовес указанным проявлениям, в кости осуществляется ремоделирование — процесс, направленный на самостоятельное обновление

и сохранение скелета как структурного и функционального органа.

Основными клетками костной ткани, функциями которой регулируется гомеостаз кости, являются остеобласты, остеокласты и остеоциты. Основной функцией остеобластов является создание органического межклеточного матрикса кости, остеоида. Остеобласты синтезируют и выделяют в окружающую среду фибриллы коллагена, протеогликаны и гликозаминогликаны. Наряду с этим остеобласты активно синтезируют и выделяют во внеклеточное пространство значительное количество глицерофосфолипидов, способствующих связыванию Ca^{2+} и участвующих в процессах минерализации. Клетки сообщаются между собой через десмосомы, которые позволяют проходить Ca^{2+} и цАМФ. Они также обеспечивают непрерывный рост кристаллов гидроксиапатитов и выступают в качестве посредников при связывании минеральных кристаллов с белковой матрицей.

В ходе формирования кости некоторые остеобласты оказываются замурованными в толщу матрикса и становятся остеоцитами. Остеоциты контактируют друг с другом через отростки, являются основными компонентами в сформировавшейся костной ткани. Основная функция остеоцитов — поддержание нормального состояния костного матрикса и баланса кальция и фосфора в организме.

Остеокласты — клетки, выполняющие функцию разрушения кости; развиваются из стволовой кроветвор-

ной клетки и являются специализированными макрофагами. В процессе ремоделирования кости резорбтивный стимул запускает процесс привлечения остеокластов к участку кости. Прикрепившись к кости, остеокласты продуцируют множество протеолитических ферментов и формируют полость в кальцинированном матриксе. Таким образом, они осуществляют непрерывный процесс резорбции и обновления костной ткани, обеспечивая необходимый рост и развитие скелета, структуру, прочность и упругость.

Важнейшим компонентом костной ткани является межклеточное вещество — уникальный комплекс органических и неорганических компонентов, заполняющих пространство между клетками. Минерализованный матрикс костной ткани поддерживает структуру скелета и под координирующим влиянием остеобластов и остеокластов обеспечивает резервуар как ионов, так и факторов роста, которые высвобождаются в процессе метаболизма.

Органический межклеточный матрикс костной ткани представлен семейством коллагеновых белков. Состав кости необычен тем, что фактически в ней представлен только коллаген I типа (90%), хотя наряду с коллагеном I типа в кости все же присутствуют следы других типов коллагена, таких как V, XI, XII. Скорее всего, что эти типы коллагена принадлежат другим тканям, которые и находятся в костной ткани, но не входят в состав

¹ Контактная информация:
profnechaeva@yandex.ru

костного матрикса. Например, коллаген V типа обычно обнаруживается в сосудах, которые пронизывают кость. Коллаген XI типа находится в хрящевой ткани и может соответствовать остаткам кальцифицированного хряща. Коллагеновые фибриллы в кости строго ориентированы в соответствии с распределенной функциональной нагрузкой на кость, что обеспечивает упругость и эластичность кости. Веретенообразные и пластинчатые кристаллы гидроксиапатита находятся на коллагеновых волокнах, в их пределах и в окружающем пространстве. Как правило, они ориентированы в том же направлении, что и коллагеновые волокна.

Неколлагеновая часть матрикса (10%) представлена основным веществом (витамином К-зависимыми глютамилпротеинами (остеокальцином), матричными протеинами, остеопонтином, остеонектином, фибронектином, фосфопротеидами, сиалопротеидами, а также протеогликанами).

Минеральные вещества, которыми пропитан органический матрикс, представлены главным образом кристаллами гидроксиапатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Кроме того, в кости обнаружены ионы Mg^{2+} , Na^+ , K^+ , SO_4^{2-} , HCO_3^- , гидроксильные и другие ионы, которые могут принимать участие в образовании кристаллов.

Важно подчеркнуть, что ОП является результатом уменьшения органического матрикса кости, а вовсе не плохой кальцификацией костной ткани. При ОП существенно снижается скорость образования остеоида, необходимого для формирования кости. Поэтому при планировании профилактических мероприятий чрезвычайно важно учитывать потенциальную возможность препаратов, наряду с адекватной минерализацией, оказывать влияние на синтез органического матрикса.

Разумеется, качественная структура и прочность кости, ее эффективное функционирование и своевременное самообновление возможны лишь при адекватной обеспеченности макро- и микроэлементами, которые, подобно кальцию и витамину D, принимают непосредственное участие в биохимических процессах костной ткани [2–5]. Магний, медь, цинк, марганец, бор, являясь кофакторами ферментов, регулируют синтез костного матрикса, его минерализацию, а также равномерный рост, гибкость и прочность костной ткани. Известно, что

дефицит этих веществ замедляет формирование костной массы в детстве и подростковом возрасте, способствует ее ускоренной потере в пожилом возрасте. Соответственно, дефицит любого из известных минеральных веществ в организме препятствует успешной терапии и профилактике нарушений структуры кости [6, 7].

Одним из основных минералов, играющих важную роль в формировании и поддержании структуры костной ткани, является кальций. Поскольку кальций не производится в организме, то для поддержания оптимальной концентрации он должен регулярно поступать извне. Причем желательно, чтобы его поступление в организм обеспечивалось за счет натуральных молочных продуктов, молока и его производных (кефира, простокваши, ряженки, йогурта, творога, сыра). Вместе с тем биодоступность кальция из пищи составляет порядка 30%, причем с высокой индивидуальной вариативностью. Более того, у лиц пожилого возраста нередко имеет место непереносимость молочных продуктов, связанная со снижением концентрации лактазы в желудочном соке, что приводит к низкому потреблению кальция.

Согласно эпидемиологическим исследованиям, среди женщин в возрасте старше 45 лет, проживающих в мегаполисах, непереносимость молока встречается с частотой 25,0–34,0%. При этом достаточное потребление кальция с продуктами питания имеет место менее чем у 5% женщин [8]. Фактически содержание кальция в пищевом рационе постменопаузальных женщин не соответствует рекомендованным нормам. Очевидно, что обеспечение должного уровня потребления кальция возможно лишь при условии дополнительного регулярного назначения медикаментозных препаратов.

Витамин D — основной регулятор активной абсорбции кальция в организме. Витамин D относят к группе жирорастворимых витаминов. Хотя в отличие от всех других витаминов он биологически не активен. В активную, гормональную, форму он превращается за счет двухступенчатой метаболизации в организме и оказывает многообразные биологические эффекты за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, локализованными в ядрах клеток тканей и органов. Другое дело — активный метаболит витамина D. Он действует как истин-

ный гормон, хотя в научной литературе его традиционно называют витамином D [9, 10].

Природная форма витамина D — витамин D₂ (эргокальциферол) поступает в организм человека в относительно небольших количествах — не более 20–30% от потребности. В основном из злаковых растений, рыбьего жира, сливочного масла, маргарина, молока, яичного желтка и др. В организме витамин D₂ метаболизируется с образованием производных, обладающих сходным с метаболитами витамина D₃ действием.

Еще одна природная форма витамина D — витамин D₃, или холекальциферол, является ближайшим аналогом витамина D₂, но его синтез мало зависит от поступления извне. Холекальциферол образуется в организме позвоночных животных, в том числе амфибий, рептилий, птиц и млекопитающих, в связи с чем играет значительно большую роль в процессах жизнедеятельности человека, чем поступающий в небольших количествах с пищей витамин D₂. В организме витамин D₃ образуется из находящегося в дермальном слое кожи предшественника (7-дегидрохолестерина) под влиянием коротковолнового ультрафиолетового облучения спектра В (УФ–В/солнечного света, длина волны 290–315 нм) при температуре тела в результате фотохимической реакции раскрытия В-кольца стероидного ядра и термоизомеризации, характерной для секостероидов [9, 10].

В последующем поступивший с пищей и/или образовавшийся в организме в процессе эндогенного синтеза витамин D подвергается реакции 25-гидроксилирования в печени. Важно, что гидроксилирование витамина D₃ в печени представляет собой полностью субстратзависимый процесс, который протекает весьма быстро и ведет к повышению уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Уровень этого вещества отражает как образование витамина D в коже, так и его поступление с пищей, в связи с чем может использоваться как маркер статуса витамина D [9, 10].

Вторая реакция гидроксилирования 25(OH)D, с образованием наиболее важной, качественно и количественно значимой активной гормональной формы — 1 α ,25-дигидроксивитамина D₃ (1 α ,25(OH)₂D₃), называемой также D-гормоном, кальцитриолом, протекает уже в основном в почках, в клет-

ках проксимальных отделов канальцев коры почек при участии фермента 1α -гидроксилазы (CYP27B1). Этот процесс строго регулируется рядом эндогенных и экзогенных факторов. Во-первых, регуляция синтеза $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почках является непосредственной функцией паратиреоидного гормона (ПТГ), на концентрацию которого в крови, в свою очередь, по механизму обратной связи оказывают влияние как уровень самого активного метаболита витамина D_3 , так и концентрация кальция и фосфора в плазме крови. Во-вторых, активация синтеза 1α -гидроксилазы и реакции 1α -гидроксилирования зависит от половых гормонов (эстрогенов и андрогенов), кальцитонина, пролактина, гормона роста (через ИПФР-1) и др. В-третьих, ингибирующее влияние на активность 1α -гидроксилазы оказывают глюкокортикостероидные гормоны, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и ряд его синтетических аналогов. Фактор роста из фибробластов (FGF23), секретируемый в клетках кости, вызывает образование натрий-фосфат-котранспортера, который действует в клетках почек и тонкого кишечника, оказывает тормозящее влияние на синтез $1,25$ -дигидроксивитамина D_3 . На метаболизм витамина D оказывают влияние и некоторые лекарственные средства, например, противоэпилептические препараты.

Основными реакциями, в которых участвует D -гормон, являются абсорбция кальция в желудочно-кишечном тракте и его реабсорбция в почках. D -гормон усиливает кишечную абсорбцию кальция в тонком кишечнике за счет взаимодействия со специфическими PBD. Об эффективности данного механизма свидетельствует тот факт, что без участия витамина D лишь 10–15% пищевого кальция и 60% фосфора абсорбируются в кишечнике. Взаимодействие между $1\alpha,25$ -дигидроксивитаминном D_3 и PBD повышает эффективность кишечной абсорбции Ca^{2+} до 30–40%, т.е. в 2–4 раза, а фосфора — до 80%. Сходные механизмы действия D -гормона лежат в основе осуществляемой под его влиянием реабсорбции Ca^{2+} в почках.

В костях $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ связывается с рецепторами на кость-формирующих клетках — остеобластах, вызывая повышение экспрессии ими лиганда рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL). Рецептор-активатор

ядерного фактора κB (RANK), являющийся рецептором для RANKL, локализованным на преостеокластах, вызывает RANKL, что вызывает быстрое созревание преостеокластов и их превращение в зрелые остеокласты. В процессах костного ремоделирования зрелые остеокласты резорбируют кость, что сопровождается выделением кальция и фосфора из минерального компонента (гидроксиапатита) и обеспечивает поддержание уровня кальция и фосфора в крови. В свою очередь, адекватный уровень кальция (Ca^{2+}) и фосфора необходим для нормальной минерализации скелета [11–13].

Многочисленные исследования показали, что назначение препаратов кальция и/или витамина D способствует уменьшению потери костной ткани [14–19]. У женщин в поздней постменопаузе с низким употреблением пищевого кальция прием кальция предотвращает потерю костной ткани в позвоночнике [20, 21]. В свою очередь, назначение добавок кальция лицам старше 60 лет приводит к снижению потери костной массы в области бедра среди белых мужчин и женщин в возрасте моложе 72 лет [22]. Эффект назначения цитрата кальция на минеральную плотность кости (МПК) у женщин в раннем (до 5 лет) и среднем (от 5 до 10 лет) постменопаузальном периоде в течение двух лет проявлялся в виде прироста МПК в поясничном отделе на 1%, наряду со значимым снижением МПК на 2,4% в группе, получавшей плацебо [23]. Метаанализ 9 рандомизированных клинических исследований с общей выборкой более 50 тыс. человек, в 6 из которых сравнивалось комбинированное лечение витамином D (400 или 700–800 МЕ/сут) и кальцием с группами плацебо или без лечения, продемонстрировал достоверное снижение риска перелома бедра на 18% (RR 0,82 [95% ДИ 0,71–0,94], $p = 0,0005$) и риска внепозвоночных переломов на 12% (RR 0,88 [95% ДИ 0,78–0,99], $p = 0,036$) в группах, получавших комбинированную терапию, по сравнению с группами без добавок [24]. В исследованиях, где применялся витамин D в дозе 700–800 МЕ/сут, эффект на риск перелома бедра был выше, чем при приеме 400 МЕ (21% и 18% соответственно). Соответственно, в исследованиях, в которых пациенты получали только витамин D или плацебо (4 РКИ с общей численностью 9083 пациента), не было получено снижения риска внепозвоночных переломов как при при-

менении дозы 400 МЕ (RR 1,14 [95% ДИ 0,87–1,49]), так при использовании 700–800 МЕ (RR 1,04 [95% ДИ 0,75–1,46]), что подтверждает ранее представленные данные о том, что витамин D без добавления кальция не снижает риск переломов [24].

Магний

Известно, что 60–65% магния находится именно в скелете и от обеспеченности костей магнием зависит обмен кальция и витамина D . Являясь структурным компонентом значительного числа ферментов, магний образует кристаллы с фосфатами, принимает участие в росте и стабилизации кристалла гидроксиапатита — структурной единицы минерального компонента костной ткани [25, 26]. Магний регулирует секрецию паратгормона (ПГ), повышает чувствительность клеток-мишеней к ПГ и витамину D , стимулирует действие кальцитонина. Длительное во времени нарушение соотношения Mg/Ca в сторону дефицита магния сопровождается замедлением обменных процессов в кости. Специальные магний-дефицитные диеты, сопровождающиеся уменьшением сыровоточной концентрации магния, способствуют системной потере костной массы, снижению толщины надкостницы, характерным изменениям провоспалительных маркеров и маркеров резорбции кости. Уже по истечении достаточно короткого срока (4 недели), магний-дефицитная диета приводит к значимому снижению содержания минеральных веществ кости ($p < 0,001$). Даже слабо выраженный диетарный дефицит магния (например, 50% от рекомендованного суточного потребления магния) в течение нескольких месяцев приводит к формированию начальных стадий ОП. Более высокое значение отношения Mg/Ca в питании, соответственно, сопровождается замедлением возрастных потерь костной массы у пожилых женщин [27], меньшей частотой ОП [28]. У женщин в постменопаузе дополнительный прием магния в течение 12 месяцев способствует как минимум стабилизации или даже некоторому увеличению МПК, чего не наблюдается у лиц, не компенсирующих диетарный дефицит магния [29]. Обогащение пищевого рациона магнием сопряжено с повышенной МПК не только у женщин, но и у мужчин. Так, при исследовании когорты из 2038 человек 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, потребление магния с пищей положительно ассоциировалась с более высокой МПК [30]. Несомненным достоинством магния является профилактика депонирования металлов, оказывающих токсическое воздействие на кость (кадмия, свинца).

Медь

Являясь кофактором лизилоксидазы — ключевого фермента, ответственного за образование внутри- и межмолекулярных поперечных связей (сшивок) в волокнах костного коллагена, медь обеспечивает механическую прочность кости. Соответственно, именно дефицит меди и связанное с этим нарушение формирования сшивок коллагена способствует нарушению роста, остеогистогенеза и хрупкости костей [31], а также тяжелой патологии легких и сердечно-сосудистой системы [32]. Дефицит меди способствует нарушению такого механического свойства кости, как устойчивость к скручиванию и угловой деформации [31–33]. Сниженная концентрация меди в сыворотке крови у пожилых женщин коррелирует с низкой МПК [33].

Марганец

К эффектам долгосрочного дефицита марганца в рационе питания относят увеличение резорбции, снижение плотности и массы костей. Марганец активирует многие ферменты, в том числе марганец-зависимые гликозилтрансферазы и костную щелочную фосфатазу, что служит указанием на его участие в оссификации. Восстановление марганца в диете способствует восстановлению нормальной структуры кости и увеличению МПК [34].

Бор

Основными эффектами бора являются экскреция кальция с мочой, повышение уровня витамина D в крови, улучшение ассимиляции кальция костной тканью посредством нормализации гормонального фона [35, 36]. Известно, что бор дозозависимо влияет на процессы дифференцировки стромальных клеток костного мозга, способствует синтезу коллагена и костного матрикса, белков остеогенеза — остеокальцина ($p < 0,05$) [37–39], остеопонтина,

сиалопротеина кости (ген BSP), белка Runx2 и других [40].

Цинк

Цинк — непосредственный участник синтеза органического матрикса. Являясь структурным компонентом значительного числа ферментов (более 400), участвует в дифференцировке остеобластов, контролирует синтез инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), коллагена [41–44]. Соответственно, длительный дефицит Zn приводит к нарушению синтеза ДНК и метаболизма белка, что ведет к нарушению синтеза органического матрикса.

Связь между обеспеченностью остеотропными микроэлементами, характеристикой костной ткани и возможностью коррекции дефицита потребления с помощью лекарственных средств, в состав которых входят соли кальция и микроэлементы, продемонстрирована в многочисленных исследованиях последних лет, выполненных в разных возрастных группах. Одним из наиболее изученных препаратов, рекомендованных для профилактики метаболических нарушений костной ткани, связанных с дефицитом микроэлементов, является Кальцецин Адванс [45–49].

Так, при обследовании подростков недостаточное содержание бора, меди, марганца и цинка в волосах положительно ассоциировалось со снижением МПК. При этом назначение подросткам препарата Кальцецин Адванс по 1 таблетке 2 раза в сут (соответственно 1000 мг кальция, 400 МЕ холекальциферола, 80 мг магния, 15 мг цинка, 2 мг меди, 3,6 мг марганца и 500 мкг бората натрия в сутки) на протяжении 8–12 мес привело к существенной динамике не только концентрации микроэлементов, но и МПК [45].

В исследовании продолжительностью 24 месяца показано повышение МПК в постменопаузе у женщин, принимавших Ca в сочетании с цинком, медью и марганцем, в то время как у женщин, принимавших только Ca, или только микроэлементы, или только плацебо, показано уменьшение МПК, при этом уменьшения риска переломов выявлено не было [46].

Применение Кальцецина Адванс у постменопаузальных женщин с остеопенией (Т-критерий в L1–L4 и/или шейке бедра от –1,5 до –2,5 SD) в дозировке по 1 таблетке 2 раза в сут (соответственно 1000 мг кальция, 400 МЕ холекальциферола, 80 мг магния, 15 мг цинка, 2 мг меди, 3,6 мг марган-

ца и 500 мкг бората натрия в сутки) по сравнению с группой, получившей только рекомендации по питанию, обнаружило отсутствие снижения МПК в течение года, тогда как в контрольной группе она уменьшилась во всех исследуемых зонах [47].

Применение Кальцецина Адванс постменопаузальными женщинами, имеющими два и более фактора риска развития ОП на протяжении 52 недель, сопровождалось сохранением исходной МПК или ее повышением (прирост костной массы составил в среднем 3,55%) [48].

Эффективность препарата Кальцецин Адванс сравнивалась с различными видами лечебно-профилактических вмешательств у женщин с остеопенией в проспективном 3-летнем многоцентровом клиническом исследовании, выполненном в трех российских центрах профилактики ОП из Москвы, Ярославля, Иркутска. В группе пациенток, получавших Кальцецин Адванс (по 1 таблетке 2 раза в сут), по сравнению с группой, получившей только рекомендации по коррекции питания, уже через 12 мес наблюдалось уменьшение болевых ощущений и улучшение ежедневной активности. Наряду с этим МПК в основной группе оставалась стабильной [49].

Таким образом, при выборе средств для профилактики и лечения потерь костной ткани, восстановления ее структуры и качества необходимо использовать препараты, которые наряду с восполнением дефицита потребления остеотропных микроэлементов, участвующих в жизненно важных метаболических процессах организма, способствуют синтезу коллагена, формированию костного матрикса, его минерализации и, соответственно, увеличению плотности и прочности кости. ■

Литература

1. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. 3rd edition, July 2004. www.icsi.org.
2. De Francisco A. L., Rodriguez M. Magnesium — its role in CKD // *Nephrologia*. 2013; 33 (3): 389–399 doi.
3. Swaminathan R. Nutritional factors in osteoporosis // *Int J Clin Pract*. 1999; 53 (7): 540.
4. 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.
5. 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.
6. 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. Vol. 41 (4). P. 225–249.
7. Lakkhar 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. Vol. 65 (4). P. 405–420.
8. Торопцова Н. В., Никитинская О. А., Беневоленская Л. И. Профилактика первичного остеопороза с помощью различных препаратов кальция // *Научно-практическая ревматология.* 2005; 1: 36–39.
9. Дамбахер М. А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D: мысли, которые приходят в голову. Basel: Eular Publishers, 1996. 139 p.
10. Шеварц Г. Я. Витамин D, D-гормон и альфа-кальцидол: молекулярно-биологические и фармакологические аспекты // *Остеопороз и остеопатии.* 1998. № 3. С. 2–7.
11. Holik M. F. Vitamin D deficiency // *New. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. P. 266–281.
12. Forman J. P., Giovannucci E., Holmes M. D. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D level and risk of incidents hypertension // *Hypertension.* 2007. Vol. 49. P. 1063–1069.
13. Vervloet M. G., Twisk J. W. Mortality reduction by vitamin D receptor activation in end-stage renal disease: a commentary on the robustness of current data // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. № 3. P. 703–706.
14. Shea B., Wells G. et al. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women (Cochrane review) // *Cochrane Library.* 2004.
15. Cumming R. G., Nevitt M. C. Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women // *J. Bone Mineral. Res.* 1997, V. 12: 1321–1329.
16. Nordin B. E. C. Calcium and Osteoporosis // *Nutrition.* 1997, V. 13: 664–686.
17. Baksgaard L., Andersen K. P., Hyldstrup L. Calcium and vitamin D supplementation increases spinal BMD in healthy, postmenopausal women // *Osteoporosis Int.* 1998, 8, 225–260.
18. Devine A., Prince R. L., Dhalival S. S. et al. Results of a 5 Year Double Blinded, Placebo Controlled Trial of Calcium Supplementation (CAIFOS): Bone Density Outcomes // *J. Bone Miner. Res.* 2004, SA 416.
19. Gillespie W. J., Avenell A., Henry D. A. et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue I, 2004.
20. Dawson-Hughes B., Dallal G. E., Krall E. A. et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women // *N. Engl. J. Med.* 1990; 323 (13): 878–883.
21. Dawson-Hughes B., Harris S. S., Krall E. A. et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older // *N. Engl. J. Med.* 1997; 337 (10): 670–676.
22. McCabe L. D., Martin B. R., McCabe G. P. et al. Dairy intakes affect bone density in the elderly // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80 (4): 1066–1074.
23. Ruml L. A., Sakhaee K., Peterson R. et al. The effect of calcium citrate on bone density in the early and mid-postmenopausal period: a randomized placebo-controlled study // *Am J Ther.* 1999. V. 6. P. 303–311.
24. Boonen S., Lips P., Bouillon R. et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with Vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials // *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 1415–1423.
25. Lakkhar 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.
26. Baksgaard L., Andersen K. P., Hyldstrup L. Calcium and vitamin D supplementation increases spinal BMD in healthy, postmenopausal women // *Osteoporosis Int.* 1998, 8, 225–260.
27. Rude R. R. Magnesium deficiency; a possible risk factors for osteoporosis. In: Burckhard P., Dowson-Hughes B., Heaney R. P., eds. *Nutritional aspects of osteoporosis.* San Diego: Academic Press, 2001. 263–271.
28. Swaminathan R. Nutritional factors in osteoporosis // *Int J Clin Pract.* 1999; 53 (7): 540.
29. Sojka J. E., Weaver C. M. Magnesium supplementation and osteoporosis // *Nutr. Rev.* 1995; 53: 71–74.
30. 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.
31. 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 // *Osteoporosis Int.* 2010; 21 (10): 1761–1768.
32. Smoliar V. I., Biniashvskii E. V. Effect of copper deficiency on growth and bone tissue formation // *Vopr Pitan.* 1988; (6): 28–32.
33. 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): 708–771.
34. Lowe N. M., Fraser W. D., Jackson M. J. Is there a potential therapeutic value of copper and zinc for osteoporosis? // *Proceedings of the Nutrition Society.* 2002; 61: 181–185.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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): 419–427 doi.
39. 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): 306–315.
40. 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.
41. Yamaguchi M., Fukagawa M. Role of zinc in regulation of protein tyrosine phosphatase activity in osteoblastic MC3 T3-E1. 2005.
42. Lai Y. L., Yamaguchi M. Effects of copper on bone component in the femoral tissues of rats: anabolic effect of zinc is weakened by copper // *Biol Pharm Bull.* 2005; 28: 2296–2301.
43. Yamaguchi M., Osishi H., Suketa Y. Stimulatory effect of zinc on bone formation in tissue culture // *Biochem Pharmacol.* 1987; 36: 4007–4012.
44. Yamaguchi M., Oishi H., Suketa Y. Zinc stimulation of bone protein synthesis in tissue culture. Activation of aminoacyl-tRNA synthetase // *Biochem Pharmacol.* 1988; 37: 4075–4080.
45. Захарова И. Н., Творогова Т. М., Воробьева А. С., Кузнецова О. А. Микроэлементоз как фактор формирования остеопении у подростков // *Педиатрия.* 2012. Т. 91. № 1. С. 68–75.
46. Saltman P. D., Strause L. G. The role of trace minerals in osteoporosis // *J. Am. Coll. Nutr.* 1993. Vol. 12. № 4. P. 384–389.
47. Никитинская О. А., Торопцова Н. В., Беневоленская О. А. Фармакологическая профилактика первичного остеопороза // *РМЖ.* 2008. Т. 16. № 6. С. 3–8.
48. Лила А. М., Мазуров В. И. Роль Кальцемина аванс в профилактике постменопаузального остеопороза (результаты 12-месячного клинического исследования) // *РМЖ.* 2007. Т. 15. № 26. С. 1991–1996.

Диабетическая стопа:

современные принципы комплексного лечения

О. В. Галимов, доктор медицинских наук, профессор

В. О. Ханов, доктор медицинских наук, профессор

Р. Р. Сайфуллин

Т. Р. Ибрагимов¹

Г. Р. Валиева

В. П. Окроян

ГБОУ ВПО БГМУ МЗ РФ, Уфа

Резюме. В статье представлены наши принципы комплексного лечения диабетической стопы. Проводилась ангиография с баллонной ангиопластикой и стентированием артерий нижних конечностей, применялись комбинированные перевязочные материалы и использовались ортопедические изделия для разгрузки стопы.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, комплексный подход, баллонная ангиопластика, реваскуляризация.

Abstract. The article represents our principles of complex treatment of diabetic foot. Angiography was performed with balloon angioplasty and stenting of lower extremity arteries, combined dressings and orthopedic products applied for relief of the foot were used.

Keywords: diabetic foot Syndrome, integrated approach, balloon angioplasty, revascularization.

Синдром диабетической стопы (СДС) является одной из важнейших проблем, требующих качественного подхода в лечении, как медикаментозного, так и хирургического. Согласно официальным статистическим данным, в России в 2011 г. зарегистрировано 3,27 млн больных сахарным диабетом [1, 2]. Однако реальная численность в 3–4 раза превышает зарегистрированную, достигая 10 млн человек [3, 4].

Заболеваемость и смертность больных сахарным диабетом от сердечно-сосудистых заболеваний в 5 раз выше, поражение магистральных артерий нижних конечностей в 3–5 раз чаще, а частота критической ишемии в 5 раз выше, чем в остальной популяции. Сахарный диабет — полиэтиологическое заболевание, и факторы, способствующие развитию его осложнений, требуют вовлечения всех современных профилактических, диагностических и лечебных возможностей [5, 6].

Пациенты и методы исследования

Нами проведен анализ результатов лечения 201 пациента с нейроишемической формой СДС, разделенных на две группы: основная (n = 69), пациентам которой проводился комплекс лечебных мероприятий, включающий ангиографию с чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластикой и стентированием артерий, применение комбинированных перевязочных материалов и использование ортопедических изделий для разгрузки стопы; и контрольная, где осуществлялся ретроспективный анализ лечения 132 пациентов, которым проводилась стандартная терапия с использованием медикаментозных средств для компенсации углеводного обмена, выполнение некрэктомии и наложение марлевых повязок с водорастворимыми мазями.

Среди исследуемых пациентов было 158 (78,6%) женщин и 43 (21,4%) мужчины. Возраст больных был от 43 до 74 лет, а средний возраст составил $62,5 \pm 11,2$ года. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. В экстренном порядке в отделение доставлено 63 (31,3%) пациента, в плановом —

138 (68,7%). Время от начала проявлений заболевания до поступления в стационар составило от 1 до 3 месяцев (в среднем $38,4 \pm 17,1$ дня). Сахарный диабет на момент госпитализации был компенсирован у 17 (8,5%) пациентов (уровень гликемии 9–11 ммоль/л), субкомпенсирован у 21 (10,4%) и декомпенсирован у 163 (81,1%). Следует отметить, что длительность заболевания при нейроишемической форме в 119 (59,2%) случаях была более 10 лет. Чаще всего трофические язвы приходились на возраст 50–59 и 60–69 лет — 24,4% и 40,3% случаев соответственно, величина лодыжечно-плечевого индекса не превышала 0,6, также у подавляющего большинства наблюдалась диабетическая сенсомоторная полинейропатия со снижением болевой чувствительности.

Пациенты, вошедшие в исследование, имели следующие сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь (80,1%), ишемическая болезнь сердца (66,7%), ретинопатия (41,8%), цереброваскулярные заболевания (30,3%), инфаркт миокарда в анамнезе (21,9%), хроническая почечная недостаточность (14,4%), нарушение сердечного ритма (11,9%).

¹ Контактная информация:
vrachic88@mail.ru

Таблица 1

Локализация трофических язв при различных проявлениях СДС

Локализация трофических язв	Всего
На подошвенной поверхности стоп в области проекции дистальных головок плюсневых костей	112 (55,7%)
На подошвенной поверхности стоп в пяточной области и области свода стопы	64 (31,9%)
На дистальных фалангах и между пальцами стопы	14 (6,9%)
На тыльной поверхности стопы	11 (5,5%)
Итого	201

Таблица 2

Распределение больных по глубине поражения

Стадия по Вагнеру	Абс.	%
Отсутствие язвы	3	1,5
1-я степень	23	11,4
2-я степень	127	63,3
3-я степень	30	14,9
4-я степень	18	8,9

Таблица 3

Структура выполненных реваскуляризирующих операций

Уровень поражения	Вид вмешательства				
	Баллонная ангиопластика	Стентирование	Чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика + стент	Открытые операции	Без операции
Передняя большеберцовая артерия	8 (11,6%)	7 (10,1%)	2 (2,9%)	1 (1,4%)	
Подвздошная артерия	13 (18,8%)	1 (1,4%)	8 (11,6%)	4 (5,8%)	1 (1,4%)
Бедренная артерия и артерии стопы	15 (21,7%)	—	4 (5,8%)	2 (2,9%)	3 (4,4%)
Всего	36 (52,2%)	8 (11,6%)	14 (20,3%)	7 (10,1%)	4 (5,8%)

По локализации трофических язв выявлено следующее: при сохранной пульсации на задней большеберцовой артерии и артерии тыла стопы в основном локализация язв соответствует местам наибольшего давления на подошвенной поверхности, а на наиболее дистальных участках стопы при ослабленной пульсации или ее отсутствии (табл. 1).

Глубина и степень инфицирования язв по Вагнеру (Wagner) в большинстве случаев соответствовала 2–3 степени (табл. 2). Степень язв по Вагнеру коррелировала с частотой язв в анамнезе ($r = 0,68$, $p < 0,001$), длительностью и размерами язвенного дефекта ($r = 0,47$ и $r = 0,39$ соответственно, $p < 0,01$).

Бактериологическое исследование материала из инфицированных язв показало, что основными возбудителями инфекционного процесса у больных обеих групп являлись

стафилококки — 65,2% пациентов, реже — грамотрицательные микроорганизмы. Высеивались стафилококки, стрептококки и другие микроорганизмы, как в монокультуре, так и в ассоциации.

Для оперативного восстановления магистрального кровотока главным критерием отбора считали наличие критической ишемии конечности с поражением тканей стопы без вовлечения костно-суставного аппарата конечности.

После проведенной ангиографии, из 69 пациентов с язвенно-некротическими поражениями стоп и критической ишемией условия для реваскуляризации были выявлены у 65 пациентов (94,2%). У остальных 4 пациентов (5,8%) условий для реваскуляризации не выявлено и лечение заключалось в медикаментозной терапии, что уменьшало шансы сохранения конечности и предотвращения высокой ампутации.

В случае флегмоны стопы ее дренирование и резекционные операции на стопе выполнялись до реваскуляризации. В случае сухого некротического процесса на стопе без риска развития флегмоны вначале выполнялась реваскуляризирующие, а затем резекционные операции на стопе.

Консервативное лечение пациентов с СДС включало: препараты α -липоевой кислоты, витамины группы В, антиоксиданты, инфузии солевых растворов, анальгетики, по показаниям — сердечные и гипотензивные препараты. Дополнительно назначались лекарственные средства, направленные на улучшение реологических свойств крови, дезагреганты и антикоагулянты (под контролем глазного дна каждые 10 дней). Использовали также препарат Актовегин, рекомендуемый в стандартах лечения пациентов с диабетической полинейропатией от 28 декабря 2012 г.

№ 1577н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при диабетической полиневропатии». Актовегин использовался в дозировках 1000–2000 мг в/в капельно в течение 10–14 дней, далее по 1–2 таблетке 3 раза в день 1–2 месяца. Применялась иммуномодулирующая терапия с использованием препарата Ликопид.

Первичные хирургические обработки ран были выполнены 13 (18,8%) пациентам, поступившим в экстренном порядке, в течение первых суток. При появлении признаков инфицирования назначался антибиотик широкого спектра действия, чаще всего цефалоспоринового ряда. Далее антибиотикотерапия осуществлялась с учетом антибиотикограммы.

Лечение 6 (8,7%) пациентов проводилось без антибиотикотерапии, так как не было признаков инфицирования и имелись отрицательные результаты бактериологического исследования. Для поддержания уровня гликемии в пределах 6,0–9,0 ммоль/л натощак и 9–10 ммоль/л через 2 часа после еды, больных переводили на дробное введение инсулина короткого действия. При тяжелых случаях проводили комбинированное введение инсулина (внутривенно и подкожно) под контролем уровня гликемии. Коррекция схемы гипогликемической терапии потребовалось 63 (91,3%) больным.

После некрэктомии в первой фазе раневого процесса использовали обработку такими антисептиками, как йодовидон, диоксидин, хлоргексидин, мирамистин. Перекись водорода использовалась лишь при значительном количестве отделяемого.

При наличии большого количества некротических масс первые сутки использовали повязки с протеолитическими ферментами: трипсином, химотрипсином, мазью Ируксол с наложением современных сорбирующих повязок. Во второй фазе раневого процесса использовались комбинированные гидрофильные повязки, а также разработанный в клинике «Способ лечения длительно незаживающих ран, послеоперационных ран и рубцовой ткани» (положительное решение на заявку на изобретение РФ).

Данный способ лечения осуществляется следующим образом: проводят обработку поверхности раны, затем наносят гель по всей площади дефекта кожи. В его состав входит: действующее вещество — ксимедон

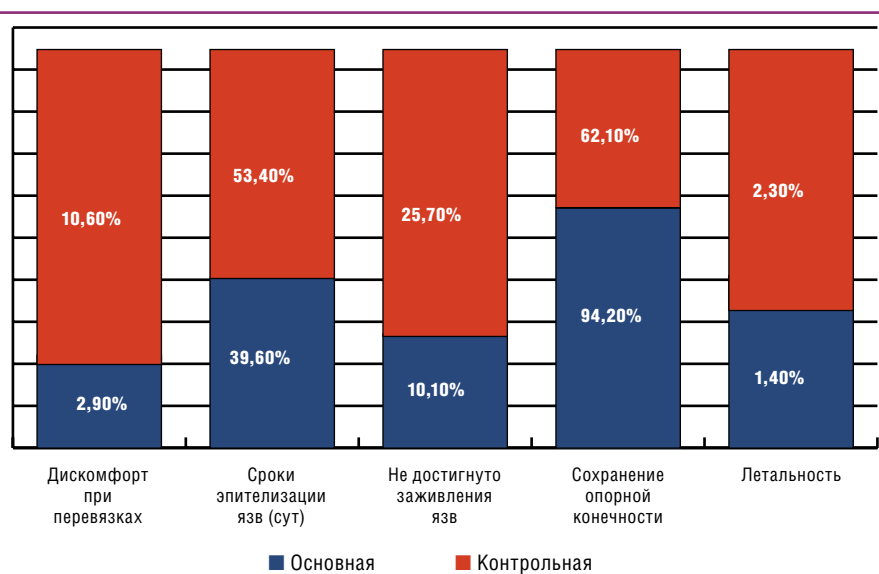


Рис. 1. Сравнительные результаты лечения в стационаре (основные показатели) ($p < 0,05$)

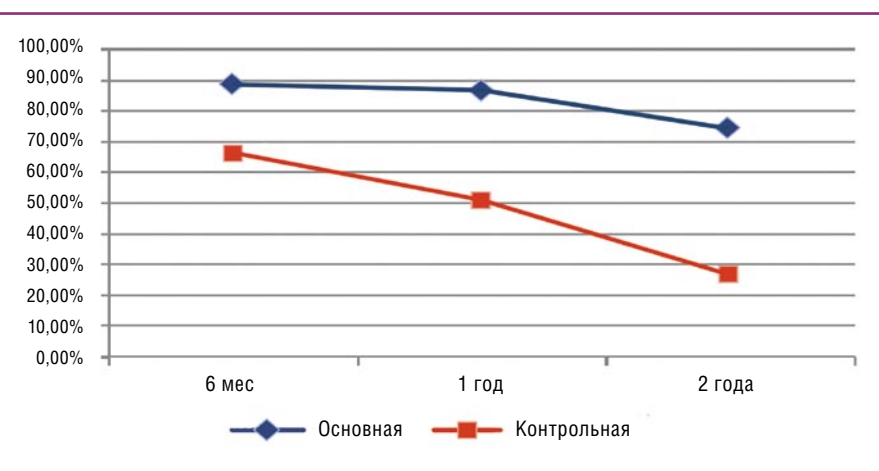


Рис. 2. Сравнительная характеристика количества сохранения опорной функции конечности в различные сроки после реваскуляризации

(гидроксиэтилдиметилдигидропиридин), гелеобразователь — каррагинан, стабилизатор — аубазидан и консервант — экстракт грейпфрутовых косточек. Данные компоненты разрешены для медицинского применения. После этого с помощью ультразвукового электрода производится облучение области раны по лабильной методике работы в импульсном режиме 4 мс, при частоте 830 кГц, интенсивности 0,3–0,7 Вт/см². Меняя мощность ультразвуковой волны, воздействуем на структуры ткани на различной глубине. Продолжительность процедуры составляет от 10 до 25 минут, а курс лечения 8–12 процедур. Предлагаемый способ прошел апробацию в Клинике БГМУ, отмечено положительное терапевтическое действие. Отрицательных побочных явлений не наблюдалось.

Показаниями для баллонной ангиопластики и стентирования передней большеберцовой артерии считали стенозы 60% и более. Баллонная ангиопластика предшествовала имплантации стента в 2 (2,9%) случаях, когда стеноз достигал 80% и более. Прямое стентирование было выполнено в 7 (10,1%) случаях. Антеградный доступ при выполнении эндоваскулярных вмешательств на подколенной артерии использовался в 5 (7,2%) случаях. Баллонная ангиопластика выполнена 13 (18,8%) пациентам. В 8 (11,6%) случаях баллонная ангиопластика была дополнена стентированием и в 1 (1,4%) выполнено прямое стентирование.

Исключительно баллонная ангиопластика была проведена в 15 (21,7%) случаях. При выявлении диссекции интимы 4 (5,8%) пациентам проведено



стентирование с использованием коронарных стентов.

При технической невозможности выполнения рентгенэндоваскулярных вмешательств выполнены открытые реваскуляризирующие вмешательства. Структура вмешательств представлена в табл. 3.

Важную роль в лечении диабетической стопы и заживлении раневого дефекта играет разгрузка пораженной конечности. Силиконовые ортопедические стельки применялись у 13 (18,8%) пациентов во вторую и третью фазу раневого процесса, 11 из них констатировали уменьшение болей при ходьбе; ортопедическая обувь использовалась у 17 (24,6%) больных, усиление болей отмечалось у 4 из 17 человек, уменьшение у 6, остальные же не отметили разницы по сравнению с обычной обувью.

Результаты и обсуждение

Положительная динамика течения раневого процесса в раннем послеоперационном периоде сопровождалась повышением $TspO_2$ до значений 35–40 мм рт. ст. Использование реваскуляризирующих методик позволило достичь заживления раневого дефекта после однократной некрэктомии в 25 (43,1%) случаях, в то время как в контрольной группе этот показатель составил 21 (15,9%).

С высокой долей достоверности ($p < 0,001$) выявлены различия между количеством сохраненных конечностей после реваскуляризации в контрольной и основной группах. При этом достоверных различий между количеством сохраненных конечностей

без реваскуляризации не выявлено ($p = 0,502$) (рис. 1). За изучаемый период в стационаре умерло 3 (2,3%) пациента контрольной группы и 1 (1,4%) пациент основной. Всем четверым были выполнены высокие ампутации нижней конечности.

Применение современных комбинированных коллагеновых покрытий, реваскуляризации конечности и разгрузки стопы в период реабилитации позволило достоверно уменьшить число больных основной группы, перенесших ампутацию нижней конечности на уровне бедра ($x = 6,186$; $p = 0,013$). Достоверно увеличилось число больных, которым для достижения заживления раны стопы потребовалось проведение одной некрэктомии ($x = 19,038$; $p < 0,001$). Соответственно меньшим оказалось число больных, которым выполнили несколько этапных операций ($x = 5,153$; $p = 0,023$). Таким образом, это позволило уменьшить сроки лечения в среднем на $13,8 \pm 2,2$ суток.

В отдаленном периоде (от 6 мес до 2 лет) результаты оценены у 51 (73,9%) больного основной группы и у 59 (44,7%) контрольной. После выписки из стационара отмечено, что у пациентов, использовавших разгрузку стопы и ортопедические стельки, рецидивы трофических язв были у 2 (3,9%) больных, а у тех, кто не следовал рекомендациям по уходу за стопой, рецидивы отмечены у 7 (13,7%) человек.

В течение года после рентгенэндоваскулярных вмешательств отсутствие рецидива ишемии нижних конечностей отмечено у 33 (64,7%) больных. Полная проходимость восстановлен-

ного сегмента артериального русла была сохранена у 29 (56,9%) больных.

Динамика сохранения опорной функции конечности и летальности на протяжении последующих двух лет после реваскуляризации представлена на рис. 2 и 3.

Выводы

1. Предложенный комплексный подход с применением современных комбинированных коллагеновых покрытий, реваскуляризации конечности и разгрузки стопы в период реабилитации позволил уменьшить сроки пребывания в стационаре.
2. При соблюдении пациентами необходимых рекомендаций данный метод позволяет избежать развития рецидива критической ишемии в отдаленные сроки, способствует повышению выживаемости пациентов в ближайшие 2 года, улучшает качество жизни.
3. Баллонная ангиопластика зарекомендовала себя как эффективный способ лечения критической ишемии нижних конечностей. Данная методика является подчас единственным способом сохранения конечности. ■

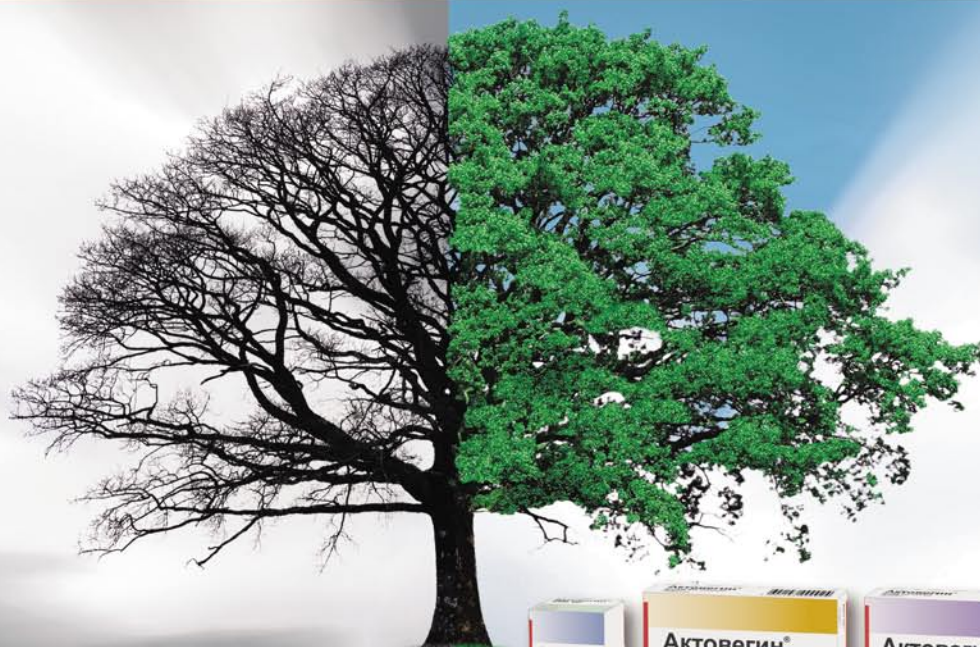
Литература

1. Галимов О. В., Ханов В. О., Иванов А. В. и др. Комплексный подход в терапии больных с синдромом диабетической стопы // Хирург. 2014, № 3, с. 80–85.
2. Morbach S., Furchert H., Gröbblinghof et al. Long-Term Prognosis Of Diabetic Foot Patients And Their Limbs: Amputation And Death Over The Course Of A Decade // Diabetes Care. 2012; 35 (10): 2021–2027.
3. Гавриленко А. В., Котов А. Э., Лоиков Д. А. Результаты лечения критической ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом // Анналы хирургии. 2013, № 6, с. 48.
4. Шумков О. А., Любарский М. С., Алтухов И. А. и др. Реализация мультидисциплинарного подхода к лечению синдрома диабетической стопы: роль ангиохирурга // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2013, № 11, с. 9–15.
5. Князевская Е. Э., Яхина В. В. Эндоваскулярные технологии в лечении больных с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2014, № 4, с. 4.
6. Удовиченко О. В., Коротков И. Н., Герасименко О. А. Доступность и эффективность реваскуляризирующих вмешательств у амбулаторных больных с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы // Эндокринная хирургия. 2011, № 2, с. 39–48.



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Нейрометаболический препарат патогенетического действия для 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)**

Сокращенная информация по применению:

Регистрационные номера: ЛС-001323 от 26.02.2006; П N014635/03 от 19.12.2007; П N014635/02 от 14.03.2008; П N014635/01 от 26.02.2008. **Торговое название препарата:** Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки покрытые оболочкой.

Показания к применению: Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, деменция, черепно-мозговая травма). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). **Только для инфузий и инъекций:** заживление ран. Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. **Только для раствора для инъекций и инфузий:** декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью:** **Только для таблеток:** сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. **Только для раствора для инъекций и для инфузий:** гиперхлоремия, гипернатриемия, сахарный диабет (для инфузий в р-ре декстрозы). **Способ применения и дозы:** **Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250–500 мл (1000–2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т.ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200–2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. **Для инфузий и инъекций:** скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь 1–3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяются индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: октябрь 2015.

Реклама

Кефалогематома как результат осложнения родов?

С. Б. Керчелаева¹, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Тягунова, кандидат медицинских наук

О. В. Кузнецова, кандидат медицинских наук

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

Резюме. Проведен ретроспективный анализ 375 историй родов пациенток, родивших детей с кефалогематомами. Выявлено, что матери, родившие детей с кефалогематомами, были серьезноотягощены соматически и гинекологически, имели осложнения в предыдущих беременностях и неблагоприятное течение настоящей беременности.

Ключевые слова: кефалогематома, своевременные роды, кесарево сечение, длительный безводный промежуток, непрямые антикоагулянты.

Abstract. We made a retrospective analysis of 375 delivery histories of patients, who gave birth to children with cephalohematoma. Also we analyzed the health of those newborns and their neonatal period. We found that mothers of children with cephalohematoma had serious somatic and gynecological pathologies and complications during previous pregnancies, adverse course of the current pregnancy.

Keywords: cephalohematoma, timely delivery, cesarean section, long anhydrous period, hemostasis.

Несмотря на то, что раньше в акушерстве и неонатологии существовало упорное мнение, что основной причиной образования кефалогематом у новорожденных является осложненное течение родов, сегодня проводимые наблюдения и исследования опровергают данный факт, и мы все больше убеждаемся в том, что не всегда процесс родов может быть причиной образования кефалогематом [1]. За последние десятилетия серьезно изменились подходы и тактика ведения родов, и, казалось бы, случаи данного осложнения должны уменьшиться, но частота встречаемости кефалогематом особо не меняется, по некоторым данным даже имеет место тенденция к повышению. По данным отечественных авторов, количество кефалогематом колеблется от 0,9% до 3,2% случаев [2, 3]. По результатам зарубежных исследователей, процент кефалогематом составляет от 1% до 4% случаев [4, 5]. В связи с чем проблема кефалогематом в акушерской и педиатрической практике остается актуальной.

Под кефалогематомой подразумевается повреждение мягких тканей головки плода в процессе родов. Механизм данного осложнения заключается в том, что во время прохождения головки плода по родовому каналу смещение мягких тканей влечет за собой надкостницу. Движение сухожильного шлема вместе с кожей вызывает натяжение фиброзных волокон, соединяющих его с надкостницей. При механическом воздействии мелкие сосуды надкостницы не выдерживают растяжения и сдавления и повреждаются с последующим излитием крови в поднадкостничное пространство с образованием кефалогематомы [6]. Как уже упоминалось раньше, сегодня в литературных источниках появляется все больше сведений о том, что причина образования кефалогематомы заключается не только в патологическом течении родов [7]. Отмечено, что зачастую кефалогематомы, особенно отсроченно диагностируемые и отсроченно нарастающие, выявляются при нарушениях в свертывающей системе новорожденного, как индивидуальных, так и развившихся на фоне нарушений в свертывающей системе матери [8–10].

Материалы и методы исследования

Нами был проведен ретроспективный анализ 386 историй родов, осложнившихся кефалогематомами, и историй развития новорожденного. Роды произошли на базе ЦПСИР ДЗМ г. Москвы, филиала № 1 «Родильный дом № 10» в 2012–2014 гг. Из исследования были исключены 11 случаев преждевременных родов, в связи с возможностью других механизмов, ответственных за развитие кефалогематом. В оставшихся 375 случаях роды произошли при сроке беременности 37,5–41 неделя. Количество родов за это время в родильном доме составило 12601 случай.

Целью данного исследования явилось изучение характера течения родов, закончившихся рождением детей с кефалогематомой, для определения наиболее значимой причины возникновения кефалогематом.

Результаты исследования

Все 375 историй родов были тщательно проанализированы. Возраст беременных, родивших детей с кефалогематомами, колебался от 16 до 42 лет. Средний возраст составил $28 \pm 0,4$ года. Надо сказать, что паци-

¹ Контактная информация:
Ksb65@mail.ru

ентки из данной группы социально благополучны, 343 (91,7%) пациентки регулярно наблюдались в женских консультациях г. Москвы и ближайшего Подмосковья. Обменные карты стран ближнего зарубежья имели 8 (2,1%) пациенток. У 10 (2,5%) пациенток не имелось обменной карты, однако они пришли в родильный дом с результатами основных анализов, и только 14 (3,5%) пациенток не наблюдались в женской консультации и прошли с диагнозом «не обследована». Изучая анамнез родильниц, мы пришли к заключению, что пациентки, родившие детей с кефалогематомами, были серьезно соматически отягощены. Так, например, варикозной болезнью страдали 60 (16,0%) пациенток, 52 (13,8%) в анамнезе имели хроническую артериальную гипертензию, 11 (2,9%) — пролапс митрального клапана с регургитацией. У 37 (9,8%) пациенток имели место хронический гастрит, холецистит. В 37 (9,8%) случаях диагностирована патология мочевыводящих путей — хронический пиелонефрит и мочекаменная болезнь. Нарушение жирового обмена II и III степени диагностировано у 78 (20,8%) беременных. Реже встречались патология щитовидной железы (6%), хронический бронхит (5%), посттравматическая энцефалопатия (1,9%). В 42 (11,2%) случаях была диагностирована тромбофилия наследственного генеза, причем все пациентки получали низкомолекулярный гепарин в дозе 0,3–0,6 мг/кг практически до родоразрешения. Стоит отметить, что 242 (64,5%) из наблюдавшихся в женской консультации пациентки получали курсами антиагреганты по различным показаниям. В литературе высказывается мнение о том, что профилактическое рутинное назначение в женской консультации или самостоятельный прием беременными таких препаратов, как ацетилсалициловая кислота, антиагреганты (Трентал, Курантил), и даже поливитаминов длительными курсами может влиять на свертывающую систему и способствовать образованию кефалогематом [11]. Стоит подумать в данных случаях, не явилось ли назначение в женской консультации данных препаратов в определенной степени фактором риска, и напомнить основную заповедь при проведении фармакотерапии беременной женщине: всегда оценивать потенциальную пользу и потенциаль-

ный вред при назначении лекарственных препаратов.

Из гинекологических заболеваний в анамнезе в данной группе встречались воспалительные заболевания органов малого таза — у 26%, дисфункция яичников репродуктивного периода — у 19%, синдром поликистозных яичников — у 7%, доброкачественные опухоли яичников — у 5%, папилломавирусная, герпесвирусная инфекция — у 4%, миома матки — у 3%, бесплодие в анамнезе — у 4% пациенток. Таким образом, большая часть пациенток из анализируемой группы имела гинекологическую патологию в анамнезе.

При изучении паритета данных пациенток было выявлено, что 127 (33,8%) имели искусственные аборт в анамнезе в ранние сроки беременности, самопроизвольные аборт, неразвивающиеся беременности. Преждевременные роды в анамнезе имели 11 (2,9%) пациенток, запоздалые роды 4 (1%) пациентки. Первородящих было 161 (42,9%) из анализируемой группы, из них юными были — 11 (2,9%) беременных, первые роды после 30 лет предстояли 30 (8%) пациенткам. Повторнородящих было 214 (57,0%) пациенток, причем вторые роды были у 176 (46,9%) пациенток, у 23 (6,1%) — роды были третьи, у 15 (4%) — четвертые. Таким образом, мы можем сделать вывод, что среди матерей, родивших детей с кефалогематомами, преобладали повторнородящие.

Нами было очень тщательно проанализировано течение настоящей беременности. Данная беременность протекала без осложнений только у 90 (24,0%) пациенток. В остальных случаях имелись отклонения от нормального течения беременности. Наиболее часто встречающимися осложнениями были различные формы преэклампсии на фоне хронической артериальной гипертензии. Данное осложнение имело место в 173 (46,1%) наблюдениях. Кроме того, у 60 (16,0%) пациенток течение настоящей беременности осложнилось острой респираторной вирусной инфекцией с подъемом температуры тела выше 37,5 °C в разные сроки беременности. Угроза прерывания беременности наблюдалась у 153 (40,8%) в первом и втором триместрах беременности, плацентарная недостаточность разной степени выраженности во втором и третьем триместрах беременно-

сти — у 30 (8%), гестационный пиелонефрит — у 23 (6,1%), многоводие — у 15 (4%), анемия в течение беременности — у 52 (13,8%) пациенток. Особый контингент пациенток имел тромбофилию наследственного и приобретенного генеза в 42 (11,2%) случаях, которые получали низкомолекулярный гепарин в течение всей беременности. Таким образом, у пациенток данной группы имелось отягощенное течение беременности.

Следуя мнению, что основной причиной образования кефалогематом у новорожденных является патологическое течение родов, мы очень тщательно проанализировали течение данных родов. Через естественные родовые пути были родоразрешены 319 (84,8%) пациенток. В 56 случаях, что составило 14,9%, пациентки были родоразрешены оперативно, из них в 47 случаях операцией кесарева сечения, в 7 — вакуум-экстракцией аппаратом «KIWI», 2 — наложением выходных акушерских щипцов.

По данным литературы, частота встречаемости кефалогематом при родоразрешении путем операции кесарева сечения составляет 0,3% [11]. Чаше всего среди причин кесарева сечения преобладают клинически узкий таз и упорная вторичная слабость родовой деятельности [1]. В нашей подборке в 27 случаях из 47 (57,4%) среди пациенток, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, у 16 (34,0%) пациенток показанием явился клинически узкий таз, у 11 (23,4%) — упорная первичная и вторичная слабость родовой деятельности, здесь можно думать о том, что причиной образования кефалогематомы могло быть долгое стояние головки в одной плоскости малого таза.

Остальные случаи гораздо интереснее для анализа. Так, в 4 (8,5%) случаях показаниями для оперативного родоразрешения были преждевременное излитие околоплодных вод у возрастных первородящих с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. В плановом порядке оперированы 6 (12,7%) пациенток, из них в 4 случаях кесарево сечение произведено по поводу миопии высокой степени с изменениями на глазном дне, в 1 случае пациентка получала низкомолекулярный гепарин в дозе 0,6 до доношенной беременности по поводу тромбофилии наследственного генеза. У ребенка — кефалогематомы на обеих теменных костях.

В 1 (2,0%) случае плановое кесарево сечение произведено по поводу чисто ягодичного предлежания в сочетании с крупными размерами плода. Во время беременности данная пациентка длительными профилактическими курсами получала Курантил в дозе 150 мг в сутки.

В 1 (2,0%) случае показанием к операции явился доношенный срок беременности, несостоятельный рубец на матке, по данным ультразвукового исследования, после операции кесарева сечения.

В 10 случаях (21,0%) пациентки оперированы по поводу различных форм преэклампсии и «незрелых родовых путей», при сроке беременности от 37 до 38 недель. Таким образом, далеко не всегда можно объяснить появление кефалогематомы при кесаревом сечении погрешностями операции, травматичным извлечением плода, долгим стоянием головки в одной плоскости, длительным безводным промежутком. Среди иностранных авторов бытует мнение о том, что при кесаревом сечении, при отсутствии травматичного извлечения плода, кефалогематома может быть связана с разницей внутриматочного и атмосферного давления [5, 12].

В 7 случаях (1,8%) роды закончились операцией вакуум-экстракции плода аппаратом «KIWI», в связи с упорной вторичной слабостью родовой деятельности, в 2 случаях (0,5%) — наложением выходных акушерских щипцов в связи с острой гипоксией плода.

Продолжительность родов у обследованных пациенток колебалась от 5 часов 25 минут до 13 часов 40 минут, средняя продолжительность родов составила 7 часов 20 минут $\pm$ 1 час 15 минут. Стоит отметить, что 61% родов (229 случаев) имели продолжительность от 6 до 10 часов, средняя продолжительность родов составила 8 часов $\pm$ 45 минут. Таким образом, в большинстве случаев роды не были ни стремительными, не затянутыми.

Было отмечено, что у 86 (22,9%) пациенток имело место раннее излитие околоплодных вод, у 41 (10,9%) преждевременное излитие околоплодных вод. Таким образом, 34% всех анализируемых родов начинались с несвоевременного излития околоплодных вод. Безводный промежуток у обследованных нами пациенток колебался от 65 минут до 12 часов 50 минут, средняя продолжительность безво-

дного промежутка составила 8 часов 40 минут $\pm$ 45 минут. В 22,9% случаев безводный промежуток был менее 3 часов, в 10,9% случаев продолжительность безводного промежутка составила более 9 часов.

В родах у 60 (16%) пациенток диагностирована хроническая внутриутробная гипоксия плода. У 2 (0,5%) пациенток отмечалась дискоординированная родовая деятельность.

Для обезболивания родов применяли метод эпидуральной анестезии в 113 (30,1%) наблюдениях, в 15 (4,0%) случаях применялись наркотические анальгетики. Таким образом, у 34,1% пациенток, родоразрешившихся через естественные родовые пути, использовалось обезболивание (спазмолитики), что тоже благоприятствовало незатягиванию процесса родов.

Только в 2% случаях эпидуральная анестезия была произведена при сохраненном цервикальном канале, в остальных случаях при открытии маточного зева на 2–4 см.

Нас интересовало время, прошедшее от момента получения эффекта при эпидуральной анестезии до рождения плода, поскольку слишком быстрые или, наоборот, затянутые роды могут быть причиной образования кефалогематом. Такие особенности имелись в 15% случаев родов, где использовалась эпидуральная анестезия. Причем в 5% случаев роды произошли менее чем за 4 часа после получения эффекта от анестезии, в 10% более чем за 8 часов от получения эффекта от анестезии.

У 168 (44,8%) пациенток имело место рассечение промежности (эпизио- или перинеотомия), у 23 (6,1%) разрыв промежности 1–2 степени, у остальных пациенток, родоразрешившихся через естественные родовые пути, целостность промежности была не нарушена. Кровотечение в раннем послеродовом периоде отмечалось у 13 (3,4%) пациенток. Количество кровопотери колебалось от 635 мл до 1000 мл, средний уровень кровопотери составил 780 ± 100 мл.

При кардиотокографии выявлены следующие особенности: в 23,4% случаях имелись ранние децелерации с началом второго периода родов, в 4,3% случаях — децелерации типа *dir 0*. В 2,5% случаях — тахикардия при сохраненной вариабельности кардиотокограммы, в 1,4% — брадикардия. В 1 (0,2%) наблюдении нами был отмечен saltatory ритм. В остальных

68,2% случаев кардиотография была нормальной.

Обращают на себя внимание еще две особенности. Первая — определенная сезонность родов, осложнившихся образованием кефалогематом. Большинство детей — 57% с кефалогематомами родились в осенне-зимний сезон, что вполне можно связать с увеличивающимся в этот период количеством преэклампсии. Кроме того, имеются определенные гендерные различия: большинство новорожденных с кефалогематомами — новорожденные мужского пола (60%).

Вес детей при рождении колебался от 2550 г до 4840 г, средний вес составил 3650 ± 130 г. Максимальное количество новорожденных — 247 (65,8%) — родились с весом 3400–3600 г, 82 (21,8%) имели при рождении вес более 4000 г, и 46 (12,2%) новорожденных весили менее 2800 г, все они вошли в группу детей с синдромом задержки роста плода.

Все новорожденные оценивались по шкале Апгар. У 2 (0,5%) новорожденных состояние при рождении было оценено на 5–6 баллов, на фоне острой гипоксии плода, 113 (30,1%) — на 7–8 баллов, 211 (56,2%) новорожденных были оценены на 8–9 баллов, 49 (13,0%) — на 9–10 баллов.

Кефалогематомы локализовались у 233 (62,1%) новорожденных на правой теменной кости, у 90 (24,0%) — на левой. У 45 (12,0%) новорожденных затронуты были обе теменные кости, и в 7 (1,8%) — затылочные кости.

Диагноз «кефалогематома» был выставлен у 88% новорожденных в 1–2 сутки жизни. У 12% новорожденных имела место отсроченная на трое суток диагностика кефалогематом.

По данным некоторых авторов, запоздалое возникновение или нарастание кефалогематомы, формирование двух и более кефалогематом у ребенка говорят о серьезных нарушениях в свертывающей системе самого новорожденного [3, 8, 9].

Среди всех обследованных нами новорожденных с кефалогематомой, у 45 (12,0%) имело место сочетание другой соматической патологии: переломы ключицы в 10 (2,6%) случаях, причем в 1 из них в сочетании с парезом Эрба. Все эти новорожденные имели массу 4000 г и более. В 14 (3,7%) случаях был диагностирован синдром задержки роста плода I–II степени. В 10 (2,6%) случаях диагностирован синдром угне-

тения центральной нервной системы, в 2 (0,5%) случаях — интранатальная асфиксия. У 10 (2,6%) новорожденных были диагностированы желтухи: у 6 — выраженная физиологическая желтуха, у 4 — конъюгационная. Кроме того, у 6 новорожденных встречались общий отечный синдром, дефект межжелудочковой перегородки, транзиторная гипогликемия, врожденный вывих тазобедренного сустава. Гипоспадия наблюдалась в 3 случаях. По 1 разу встречались дефект костной ткани, нарастающая водянка оболочек яичка, хроническая внутриутробная гипоксия плода в сочетании с гидроцефально-гипертензионным синдромом, острая дыхательная недостаточность в сочетании с аспирационным синдромом, врожденный сифилис. У 12 (3,2%) новорожденных кефалогематомы сочетались с вентрикуломегалией.

В другие стационары для дальнейшего лечения были переведены 24 (6,4%) ребенка.

В большинстве случаев кефалогематомы рассасывались самостоятельно, дополнительные вмешательства потребовались только у 16% новорожденных. Всем новорожденным с кефалогематомами, выписывавшимся домой из родильного дома, были даны направления на консультацию хирурга на 11–14 сутки жизни. При дополнительном обследовании были выявлены 2 новорожденных, у которых кефалогематома сочеталась с переломом теменной кости. Обоим новорожденным проводилась консервативная терапия, с положительным эффектом. При этом стоит отметить, что один из этих новорожденных после неосложненных родов через естественные родовые пути, второй — после кесарева сечения, произведенного до начала родовой деятельности у пациентки с тяжелой преэклампсией, гепатозом. Стоит отметить, что, по данным зарубежных авторов, линейные переломы костей черепа, ассоциированные с кефалогематомой, встречаются в 5% случаев односторонних кефалогематом и в 18% случаев билатеральных кефалогематом [12, 13, 14].

Подводя итог нашей работы, еще раз остановимся на полученных нами данных. Пациентки, родившие детей с кефалогематомами, чаще всего обследованы. Более того, в женской консультации они получали многократные курсы антиагрегантов или антикоагулянтов, чаще всего для профилактики тромбоэмболических осложнений или

в комплексе лечения различных форм преэклампсии, синдрома задержки развития плода. Большинство из них — повторнородящие, с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Роды часто осложнялись несвоевременным излитием вод.

Профилактические мероприятия, направленные для снижения количества кефалогематом, должны начинаться с женской консультации. Прежде всего, это планирование беременности и подготовка к ней, профилактика осложнений и заболеваний у женщин во время беременности. Любые препараты, включая витамины, антиагреганты и антикоагулянты, должны назначаться по строго определенным показаниям. Профилактическое назначение антикоагулянтов и антиагрегантов должно уйти в прошлое. Несмотря на то, что несвоевременное излитие околоплодных вод имело место только в 34% наблюдений, длительный безводный промежуток отмечался в небольшом проценте — 10,9%, и все-таки амортизационной функции плодного пузыря никто не отменял. Мы рекомендуем отказаться от практики «ранней, рутинной» амниотомии, если нет объективных показаний для амниотомии, лучше роды вести с целым плодным пузырем до 8 см открытия маточного зева, при отсутствии кровотечения произвести амниотомию не поздно и при полном открытии маточного зева.

Детям с кефалогематомами, в особенности родившимся от матерей с преэклампсией, с наследственными и приобретенными факторами тромбофилии, следует проводить более углубленное обследование: расширенная коагулограмма, биохимический анализ крови, рентгенологическое исследование костей черепа в связи с вероятностью наличия линейной травмы костей черепа, ассоциированной с кефалогематомой. ■

Литература

1. Тихонова Т. К., Шанина Т. Б. Причины и механизмы возникновения кефалогематом у новорожденных // Педиатр. 2011, № 4, с. 4–11.
2. Георгиева О. А. Кефалогематома и родовая черепно-мозговая травма/Проблемы восстановительной медицины: Материалы межрегиональной конференции. Воронеж, 2003. С. 68–69.
3. Сафронова Л. Е. Изучение факторов риска фор-

мирования кефалогематом у новорожденных в современных условиях: автореферат дис. ... к.м.н. Челябинск, 2009. 22 с.

4. Chang H. Y., Chiu N. C., Huang F. Y., Kao H. A., Hsu C. H., Hung F. Y. Infected cephalohematoma of newborns: Experience in a medical center in Taiwan // Paediatr Intern. 2005; 47 (3): 274–277.
5. Menkes J. H., Sarnat H. B., Maria B. L. Child Neurology, 7 th edition. 2005: 367–368.
6. Георгиева О. А., Шоломов И. И., Верижникова Е. В. Клиническая картина, обследование и лечение новорожденных с родовой черепно-мозговой травмой, осложненной кефалогематомой / Современные аспекты диагностики и лечения заболеваний нервной системы: материалы Всероссийской конференции, посвященной 80-летию со дня рождения засл. деятеля науки РСФСР докт. мед. наук, проф. Е. И. Бабиченко. Саратов, 2004. С. 94–95.
7. Chadwick L. M., Pemberton P. J., Kurincuk J. J. Neonatal subgaleal haematoma: associated risk factors, complications and outcome // Paediatr Child Health. 1996; 32 (3): 228–232.
8. Нейман Е. Г., Титова С. В., Прокопцева Н. Л., Чикунев В. В., Исаханян А. А., Ишоева Т. П., Арутюнян Н. Н., Жалнина И. Н., Колмакова Н. Ю., Каученкова Н. В., Белокрылова Л. Г. Особенности системы гемостаза у новорожденных с кефалогематомами. В кн.: Современные проблемы анестезиологии и интенсивной терапии. Красноярск: ООО Электробыттехника, 2014. С. 187–192.
9. Суворова А. В., Абраменко Л. И., Курдеко И. В. Патология системы гемостаза у новорожденных // Возможности диагностики и коррекции. Учебное пособие для врачей (педиатров, неонатологов, реаниматологов и детских хирургов). Барнаул, 2004.
10. LeBlanc C. M. A., Allen U. D., Ventureyra E. Cephalhematomas revisited — when should a diagnostic tap be performed? // Clin Pediatr. 1995; 34 (2): 86–89.
11. Чернуха Е. А., Комиссарова Л. М., Ананьев Е. В. Травматические повреждения плода при кесаревом сечении и меры их профилактики // Акушерство и гинекология, 2009, № 4, с. 62–64.
12. Paul S. P., Edate S., Taylor T. M. Cephalhematoma- a benign condition with serious complications: case report and literature review // Infant. 2009; 5 (5): 146–148.
13. Chen M. H., Yang J. C., Huang J. S., Chen M. H. MRI features of an infected cephalhaematoma in a neonate // J Clin Neurosci. 2006; 13 (8): 849–852.
14. Huang C. S., Cheng K. J., Huang C. B. Infected cephalohematoma complicated with meningitis: report of one case // Acta Paediatr Taiwan. 2002; 43 (4): 217–219.

Опыт лечения артериальной гипертензии I степени низкими дозами блокатора рецепторов ангиотензина II

А. Г. Бурмагина

А. Ю. Николаев, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Малкоч¹, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Резюме. Представлены результаты исследования распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек и эффективность лечения низкими дозами блокатора рецепторов ангиотензина II у мужчин трудоспособного возраста с артериальной гипертензией I степени.

Ключевые слова: артериальная гипертензия I степени, хроническая болезнь почек, метаболический синдром, блокатор рецепторов ангиотензина II, валсартан.

Abstract. The article represents the results of the study of the prevalence of risk factors of cardiovascular diseases and chronic kidney disease, as well as the efficiency of treatment with low doses of angiotensin II receptor blockers in men of productive age with 1st degree arterial hypertension.

Keywords: arterial hypertension, chronic kidney disease, metabolic syndrome, angiotensin II receptor blocker, valsartan.

Артериальная гипертония (АГ) является широко распространенной патологией, повышающей риск развития угрожающих жизни состояний. Поэтому разработка комплексных лечебных мероприятий, включая лекарственную терапию, на ранних стадиях АГ является перво-степенной задачей [1]. Необходимость назначения антигипертензивных препаратов больным с АГ I степени при высоком сердечно-сосудистом риске не вызывает сомнения, однако на вопрос об эффективности и целесообразности антигипертензивной терапии у пациентов с АГ I степени при низком и умеренном сердечно-сосудистом риске нет однозначного ответа [2]. Актуальность данной проблемы обусловлена тем, что даже «мягкая» систолическая гипертензия ускоряет прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) [3].

АГ I степени диагностируется при показателях артериального давления (АД) 140–159/90–99 мм рт. ст. Несмотря на достаточную условность этих границ, их выделение важно для принятия решений о дальнейшей лечебно-диагностической тактике и профилактике осложнений, особенно учитывая непрерывный характер связи между

АГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и ХБП [4]. Проведенные в последние годы мультицентровые исследования (VALUE, ASCOT-BPLA, INVEST, ACCORD) убедительно продемонстрировали снижение риска сердечно-сосудистых и почечных поражений при достижении целевого АД ниже 140/90 мм рт. ст. [5–8].

Транзиторный характер повышения АД и неспецифичность проявлений АГ I степени, особенно в молодом возрасте, затрудняют диагностику и приводят к несвоевременному назначению антигипертензивных препаратов. Кроме того, при лечении лиц молодого возраста не всегда отдается предпочтение метаболически нейтральным препаратам, которые отличаются хорошей переносимостью, обладают наибольшим спектром побочных эффектов и наиболее предпочтительны у этой категории пациентов [9].

Цель настоящего исследования заключалась в уточнении распространенности факторов риска ССЗ и ХБП у мужчин трудоспособного возраста с АГ I степени и оценке у них антигипертензивного и органопротективных эффектов блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) в дозе 40–80 мг.

Материалы и методы исследования

Обследован 41 пациент (мужчины трудоспособного возраста) от 29 до 56 лет

(средний возраст $43,2 \pm 7,7$ года) с впервые выявленной первичной нелеченной АГ I степени. В исследование не включались лица с АГ I степени очень высокого риска, АГ II–III степеней и АГ, ассоциированной с клиническими состояниями (сахарный диабет 1-го и 2-го типов, острое нарушение мозгового кровообращения, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность); первичными заболеваниями почек; симптоматическими АГ.

Всем участникам проводилось суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ) с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Лабораторные исследования включали в себя: определение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), креатинина сыворотки крови, мочевой кислоты, уровня инсулина крови с расчетом индекса инсулинорезистентности НОМА (Homeostatic Model Assessment), концентрации С-реактивного белка (СРБ) крови. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Кокрофта–Голта с приведением на стандартную поверхность тела по формуле Дюбуа (2002), оценивалась мочевиная экскреция альбумина (МЭА) и суточная экскреция мочевой кислоты.

¹ Контактная информация: malkoch@mail.ru

Таблица 1

Динамика показателей суточного АД-мониторирования и структурно-функциональных изменений миокарда на фоне терапии БРА

Показатель	Валсартан 40 мг, n = 26		Валсартан 80 мг, n = 15	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Среднесуточное САД, мм рт. ст., М ± m	139,8 ± 5,1*	131,9 ± 5,6*	148,5 ± 7,5**	130,3 ± 6,0**
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст., М ± m	86,3 ± 5,5*	79,4 ± 3,9*	89,5 ± 6,5**	80,4 ± 5,7**
НД дневного САД, %, М ± m	47,9 ± 17,4*	24,4 ± 14,8*	59,9 ± 25,2**	31,3 ± 17,7**
НД дневного ДАД, %, М ± m	41,4 ± 20,5*	23,3 ± 14,3*	54,5 ± 21,5*	30,5 ± 14,7**
НД ночного САД, %, М ± m	59,2 ± 23,5*	24,9 ± 17,2*	56,3 ± 21,3**	31,3 ± 20,9**
НД ночного ДАД, %, М ± m	35,0 ± 22,8	26,6 ± 19,9	46,0 ± 20,1**	28,5 ± 14,5
Профиль АД: Dipper, n (%)	13 (50)	15 (57,7)	7 (46,7)	10 (66,7)
Non-dipper, n (%)	13 (50)	11 (42,3)	6 (53,3)	5 (33,3)
Over-dipper, n (%)	0	0	1	0
Hight-peaker, n (%)	0	0	0	0
ИММЛЖ, г/м ² , М ± m	105,2 ± 12,7*	102,2 ± 11,6*	107,7 ± 4,2**	102,9 ± 9,1**
Диастолическая дисфункция миокарда, n (%)	11 (42,3)	7 (26,9)	10 (66,7)	6 (40)

Примечание. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; НД — нагрузка давлением; ИММЛЖ — индексированная масса миокарда левого желудочка.

P < 0,05: * до и после лечения в группе валсартан 40 мг; ** до и после лечения в группе валсартан 80 мг (использован критерий Вилкоксона).

Таблица 2

Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне терапии БРА

Показатель	Валсартан 40 мг, n = 26		Валсартан 80 мг, n = 15	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОТ, см, М ± m	105,1 ± 8,6	104,2 ± 8,1	109,7 ± 5,1	108,9 ± 5,1
< 94 см, n (%)	2 (7,7)	2 (7,7)	0	0
94–102 см, n (%)	10 (57,7)	15 (57,7)	2 (13,3)	3 (20)
> 102 см, n (%)	15 (34,6)	9 (34,6)	13 (86,7)	12 (80)
ИМТ, кг/м ² , М ± m	29,2 ± 3,7	28,5 ± 3,7	32,1 ± 3,8	31,2 ± 2,4
Ожирение I ст.	8 (30,8)	9 (34,6)	2 (13,3)	2 (13,3)
Ожирение II ст.	8 (30,8)	7 (26,9)	7 (46,7)	12 (80)
Ожирение III ст.	1 (3,8)	2 (7,7)	3 (20)	0
рСКФ, мл/мин, М ± m	86,6 ± 17,9	85,9 ± 14,6	98,4 ± 23,2	97,1 ± 21,3
> 110 мл/мин, n (%)	0	0	5 (33,3)	4 (26,7)
90–110 мл/мин, n (%)	12 (46,1)	13 (50)	4 (26,7)	6 (40)
60–90 мл/мин, n (%)	14 (53,9)	13 (50)	6 (40)	5 (33,3)
< 60 мл/мин	0	0	0	0
МЭА, мг/сут, М ± m	19,1 ± 16,6*	14,9 ± 11,5*	28,0 ± 19,5**	21,0 ± 11,4**
0–10 мг/сут, n (%)	11 (42,3)	15 (57,7)	3 (20)	4 (26,7)
11–29 мг/сут, n (%)	11 (42,3)	9 (39,6)	5 (33,3)	8 (53,3)
30–299 мг/сут, n (%)	4 (15,4)	2 (7,7)	7 (46,7)	3 (20)
ОХС, ммоль/л, М ± m	5,9 ± 0,9	5,8 ± 0,6	6,0 ± 0,7	5,9 ± 0,7
> 5,6 ммоль/л, n (%)	15 (57,7)	15 (57,7)	9 (60)	10 (66,7)
ТГ, ммоль/л, М ± m	2,2 ± 1,3	2,0 ± 0,8	2,4 ± 1,0	2,0 ± 0,5
> 1,7 ммоль/л, n (%)	12 (46,1)	13 (50)	11 (73,3)	9 (60)
ХС ВП, ммоль/л, М ± m	1,3 ± 0,27	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,23	1,3 ± 0,3
ХС НП, ммоль/л, М ± m	3,7 ± 0,7	3,5 ± 0,6	3,6 ± 0,6	3,3 ± 0,6
ХС ОНП, ммоль/л, М ± m	1,0 ± 0,6	0,9 ± 0,3	1,2 ± 0,6	1,1 ± 0,3
> 1,00 ммоль/л, n (%)	11 (42,3)	10 (38,5)	9 (60)	8 (53,3)
НОМА-IR, М ± m	3,4 ± 1,9*	2,9 ± 1,2*	3,7 ± 2,1	3,2 ± 1,5
0–2,7, n (%)	11 (42,3)	13 (50)	8 (53,3)	7 (46,7)
2,7–4, n (%)	9 (39,6)	11 (42,3)	1 (6,6)	4 (26,7)
более 4, n (%)	6 (18,1)	2 (4,4)	6 (40,1)	4 (26,6)
Суточная экскреция мочевой кислоты, мкмоль/сут, М ± m	4872,4 ± 1114,7*	4509,8 ± 972,3*	4972,1 ± 1559,7	4711,0 ± 944,9
Гиперурикозурия, n (%)	13 (50)	8 (30,8)	8 (53,3)	5 (33,3)
СРБ, мг/л, М ± m	5,7 ± 3,7	4,3 ± 2,2	6,3 ± 3,5**	3,8 ± 1,8**

Примечание. ОТ — окружность талии; ИМТ — индекс массы тела; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; МЭА — мочевая экскреция альбумина; ОХС — общий холестерин; ХС НП — холестерин низкой плотности; ТГ — триглицериды; ХС ВП — холестерин высокой плотности; ХС ОНП — холестерин очень низкой плотности; СРБ — С-реактивный белок.

P < 0,05: * до и после лечения в группе валсартан 40 мг; ** до и после лечения в группе валсартан 80 мг (использован критерий Вилкоксона).

Стадию ХБП определяли согласно рекомендациям K/DOQI (2006).

Всем пациентам в качестве антигипертензивной терапии назначался блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) — валсартан, в стартовой дозе 40 мг в сутки. Перед началом терапии БРА проводилась

оценка всех клинических и лабораторных показателей. Затем через 1, 3, 6 и 9 месяцев от начала терапии во время промежуточных осмотров оценивалась эффективность и безопасность применения валсартана с увеличением, при необходимости, дозы препарата в два раза (до 80 мг

в сутки) для достижения целевого уровня АД менее 140/90 мм рт. ст.

Таким образом, через 1 месяц от начала терапии доза валсартана была увеличена 13 пациентам, через 3 месяца — еще 2 пациентам. В зависимости от дозы валсартана все пациенты были разделены

на две группы: 1-я группа (26 человек) получала валсартан в дозе 40 мг в сутки, 2-я группа (15 человек) — 80 мг в сутки. Через 12 месяцев от начала терапии проводилось полное клинико-лабораторное обследование всем испытуемым, антигипертензивный эффект оценивался по показателям СМАД.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования выявлены следующие модифицируемые факторы риска ССЗ и ХБП: у 39% пациентов — табакокурение, у половины пациентов — повышенное потребление соли, у половины — гиподинамия (аэробные физические нагрузки менее 3 часов в неделю). За время наблюдения образ жизни тестируемых не изменился, следовательно, значимо не влиял на результаты терапии.

Абдоминальное ожирение (окружность талии (ОТ) более 94 см) выявлено у 95% исследуемых, из них у 63,4% — ОТ более 102 см. По индексу массы тела (ИМТ) преобладало ожирение II степени (36,5%), I степени — 24,4%, III степени — 9,7%. У большинства отмечались нарушения липидного профиля: превышение ОХС более 5,6 ммоль/л — у 23 пациентов (56%), ТГ более 1,7 ммоль/л — у 33 (80%), ХС ОНП более 1,00 ммоль/л — у 20 (48,7%). Повышенный индекс инсулинорезистентности НОМА-IR (более 2,7) выявлен у 21 обследуемого (51,3%), что закономерно, учитывая значительную долю пациентов с ожирением.

Низкий сердечно-сосудистый риск, рассчитанный по системе SCORE, констатирован у 9 человек (21,9%), умеренный — у 20 человек (48,8%), высокий — у 12 человек (29,3%).

По данным СМАД повышение АД имело преимущественно систолический характер (среднесуточное САД $143,0 \pm 7,3$ мм рт. ст., среднесуточное диастолическое АД (ДАД) $86,5 \pm 6,0$ мм рт. ст.), что, по-видимому, объясняется молодым и средним возрастом пациентов, а также большой долей курящих, склонных к гиперсимпатикотонии. В динамике суточных колебаний АД обращала на себя внимание высокая частота пациентов со степенью ночного снижения АД «non-dipper», зарегистрированной у 46% обследуемых мужчин. ИММЛЖ ($103,3 \pm 13,2$ г/м²) при АГ I степени оказалась выше в сравнении с нормотензивными пациентами ($89,3 \pm 3$ г/м²) и при высоконормальной гипертензии $102,2 \pm 9,2$ г/м²) [10]. Увеличение ИММЛЖ отражает процессы

ремоделирования миокарда на фоне возросшей нагрузки на сердце из-за повышенного АД и объясняет развитие диастолической дисфункции миокарда, которая выявлялась у 21 нашего пациента (51%).

Поражение почек, развивающееся на фоне АГ, может длительно протекать латентно при нормальной или незначительно сниженной СКФ [11, 12]. На этих стадиях основной трудностью является выявление самой ХБП. Одним из основных маркеров раннего поражения почек при АГ является повышение мочевого экскреции альбумина (МЭА), также рассматриваемой в качестве маркера системной эндотелиальной дисфункции [13, 14]. Среди наших пациентов МЭА была повышена у 27 человек, в целом ее уровень составил $22,4 \pm 18,0$ мг/сутки (при оптимальном уровне до 10 мг/сутки). Прямая зависимость повышения МЭА от уровня АД демонстрировалась во многих исследованиях, в том числе в нашем предшествующем исследовании констатировано повышение МЭА до $20,3 \pm 3,8$ мг/сут при высоконормальном АД, тогда как у пациентов с нормальным АД она определялась на уровне $5,4 \pm 1,9$ мг/сутки [10].

На основании показателей СКФ и МЭА у 16 исследуемых (48,8%) была выявлена ХБП: 1-я стадия ХБП — у 7 человек (17%), 2-я стадия ХБП — у 9 (21,9%).

При проведении ассоциации различных факторов риска (ранговая корреляция по Спирмену) выявлены положительные корреляции ($p < 0,05$) между ОТ и индексом НОМА ($r = 0,48$), гиперурикозурией ($r = 0,47$) и МЭА ($r = 0,35$); между СКФ и возрастом ($r = 0,47$); между МЭА и ИМТ ($r = 0,35$), СРБ ($r = 0,20$) и среднесуточным САД ($r = 0,30$); между СРБ и ТГ ($r = 0,31$), ХС ОНП ($r = 0,33$); между ОТ и среднесуточным ДАД ($r = 0,37$); обратная корреляционная связь слабой силы между СКФ и гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) ($r = -0,26$), диастолической дисфункцией ЛЖ ($r = -0,25$).

Таким образом, у большинства исследуемых мужчин трудоспособного возраста с АГ I степени выявлялись метаболические нарушения (ожирение, нарушение липидного обмена, повышение индекса инсулинорезистентности, гиперурикемия), гипертрофия миокарда и диастолическая дисфункция, ХБП (1-й и 2-й стадии), патогенетически связанные между собой и повышенным АД.

В ходе лечения отмечалась хорошая переносимость БРА (валсартана), не было выявлено побочных эффектов

или осложнений терапии (лекарственной непереносимости, гипотензии, повышения калия и креатинина сыворотки крови).

В 1-й группе пациентов среднесуточное САД до начала терапии валсартаном составило $139,8 \pm 5,1$ мм рт. ст., тогда как во 2-й группе — $148,5 \pm 7,5$ мм рт. ст. (табл. 1). Через один год терапии валсартаном в 1-й группе пациентов, получавших препарат в дозе 40 мг в сутки, среднесуточное САД снизилось на 7,9 мм рт. ст. (5,7%, $p < 0,001$), а среднесуточное ДАД на 6,9 мм рт. ст. (8%, $p < 0,001$). Во 2-й группе пациентов, получавших валсартан в дозе 80 мг в сутки, среднесуточное САД снизилось на 18,2 мм рт. ст. (12,3%, $p < 0,001$), а среднесуточное ДАД — на 9,1 мм рт. ст. (10,2%, $p < 0,001$). В 1-й группе целевых значений САД удалось достичь у 21 пациента (80,7%), ДАД — у 20 (76,9%); во 2-й группе целевые значения САД получены у 12 больных (80%), ДАД — у 13 (86,6%). В ходе лечения выявлено достоверное снижение «нагрузки давлением» в обеих группах. В 1-й группе дневное САД снизилось на 23,5% ($p = 0,001$), дневное ДАД на 18,1% ($p = 0,003$), ночное САД на 34,3% ($p = 0,001$); во 2-й группе дневное САД снизилось на 28,6% ($p < 0,001$), дневное ДАД на 24% ($p = 0,005$), ночное САД на 25% ($p = 0,006$), ночное ДАД на 17,5% ($p = 0,018$). Количество пациентов с суточным ритмом «dipper» в 1-й группе увеличилось на 2 человека (15,3%), соответственно, количество пациентов с ритмом «non-dipper» уменьшилось на 2 (15,3%). Во 2-й группе количество пациентов с ритмом «dipper» увеличилось на 3 человека (42%), а с ритмом «non-dipper» снизилось на 1 (16%).

ИММЛЖ на фоне лечения валсартаном у пациентов 1-й группы снизился на 3 г/м² ($p = 0,01$) и составил $102,2 \pm 11,6$ г/м², во 2-й группе — на 5,3 г/м² ($p = 0,001$) и составил $102,9 \pm 9,1$ г/м². Показатели ИММЛЖ практически сравнялись в обеих группах на фоне терапии валсартаном, при том что до лечения в 1-й группе определялся ИММЛЖ $105,2 \pm 12,7$ г/м², а во 2-й — $107,7 \pm 4,2$ г/м² ($p = 0,09$). Вероятно, эти различия обуславливались более высоким значением ИМТ ($32,1 \pm 3,8$ кг/м во 2-й группе, против $29,2 \pm 3,7$ кг/м² в 1-й группе, $p = 0,02$) и более высокими цифрами АД, которые были нивелированы в ходе терапии. В 1-й группе на фоне терапии валсартаном число пациентов с диастолической дисфункцией миокарда снизилось на 15,4%, во 2-й — на 26,7% ($p < 0,05$), что коррелировало со снижением среднесу-

точного САД (на 7,9 и 18,2 мм рт. ст. соответственно). Эти данные соответствуют результатам исследования VALIDD, которое продемонстрировало, что наиболее значимое улучшение диастолической функции миокарда наблюдается при снижении САД более чем на 10 мм рт. ст. [15].

Таким образом, лечение БРА в течение одного года привело к достоверной и значимой нормализации АД у абсолютного большинства пациентов с АГ I степени, нормализации суточного ритма АД и снижению нагрузки на сердечную мышцу, что отразилось в нормализации состояния и функции миокарда.

Положительная динамика наблюдалась и в показателях МЭА. Так, среднее значение МЭА снизилось на 4,2 мг/сут ($p = 0,017$) в 1-й группе и на 7 мг/сут ($p = 0,028$) во 2-й группе. На фоне лечения число пациентов с МЭА более 30 мг/сутки снизилось в 2 раза (табл. 2). Отмечалось снижение СРБ ($6,3 \pm 3,5$ г/л до лечения и $3,8 \pm 1,8$ г/л после, $p = 0,034$) во 2-й группе и тенденция к снижению СРБ в 1-й группе ($5,7 \pm 3,7$ г/л и $4,3 \pm 2,2$ г/л, $p = 0,08$).

На фоне терапии БРА выявлялась тенденция к нормализации СКФ. Так, у пациентов с гипофильтрацией отмечено среднее повышение СКФ с $68,4 \pm 5,8$ до $71,3 \pm 7,1$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,21$), у пациентов с гиперфильтрацией — снижение средних значений СКФ со $130,2 \pm 5,2$ до $113,3 \pm 14,8$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,14$). Количество пациентов с гиперфильтрацией уменьшилось на 1, а с гипофильтрацией — на 2 человека, таким образом, СКФ нормализовалась у 12% из числа 25 пациентов с изначальными нарушениями.

Нами констатировано снижение индекса инсулинорезистентности при приеме валсартана: в 1-й группе НОМА-IR снизился с $3,4 \pm 1,9$ до $2,9 \pm 1,2$ ($p = 0,02$), во 2-й группе — с $3,7 \pm 2,1$ до $3,3 \pm 1,5$ ($p = 0,08$). Этот факт подтверждает влияние валсартана на PPAR-гамма (пероксисомальные) рецепторы, участвующие в регуляции метаболизма глюкозы посредством улучшения чувствительности периферических тканей к инсулину, особенно у лиц с первичной АГ [16]. В обеих группах выявлена тенденция к улучшению липидного профиля, причем более отчетливая во 2-й группе: уровень ТГ снизился на 0,4 ммоль/л ($p = 0,06$), ХС НП на 0,3 ммоль/л ($p = 0,12$). Однако в целом изменения НОМА-IR и показателей липидного обмена нельзя назвать значительными, что, вероятно, связано с сохранением пациентами прежнего

образа жизни и довольно высокой распространенностью ожирения в группах.

Выводы

1. Артериальная гипертензия I степени у мужчин трудоспособного возраста ассоциирована с высоким риском формирования ХБП, метаболическими нарушениями, гипертрофией и дисфункцией миокарда.
2. Пациентам с артериальной гипертензией I степени показана терапия низкими дозами блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) — в дозе 40 мг в сутки с возможным повышением до 80 мг в сутки до достижения нормотензии (менее 140/90 мм рт. ст.).
3. Применение блокатора рецепторов ангиотензина II в течение года позволяет у абсолютного большинства больных артериальной гипертензией I степени добиться нормализации артериального давления, снижения «нагрузки давлением», нормализации суточного профиля артериального давления, улучшения состояния и функционирования сердечной мышцы.
4. На фоне приема блокатора рецепторов ангиотензина II у значительной части больных артериальной гипертензией I степени отмечается улучшение показателей скорости гломерулярной фильтрации и снижение проявлений эндотелиальной дисфункции, включая почечную экскрецию альбумина.
5. Применение блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) оказывает положительный эффект по снижению инсулинорезистентности и нормализации липидного обмена, что позволяет рекомендовать его для комплексной терапии больных артериальной гипертензией I степени с метаболическим синдромом. ■

Литература

1. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz R., Redon J., Zanchetti A., Bohm M. et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESN) and the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESN/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. 2013. Vol. 31, № 7. P. 1281–1357.
2. Sipahi I., Swaminathan A., Natesan V., Debanne S. M. et al. Effect of antihypertensive therapy on incident stroke in cohorts with prehypertensive blood pressure levels: a meta-analysis of randomized controlled trials // Stroke. 2012. Vol. 43, № 2. P. 432–440.
3. Sarafidis P.A., Li S., Chen S.C. Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney diseases // Am. J. Med. 2008; 121: 332–340.
4. Mangia G., Fagard R., Narkiewicz R., Redon J.,

- Zanchetti A., Bohm M. et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ECN) and the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESN/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. 2013. Vol. 31, № 7. P. 1281–1357.
5. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial // Lancet. 2004. Vol. 363. P. 2022–2031.
6. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil I-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial // JAMA. 2003; 290: 2805–2816.
7. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., Wedel H. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // Lancet. 2005. Vol. 366. P. 895–906.
8. The ACCORD Study Group: effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus // N Engl J Med. 2010; 17: 1575–1585.
9. Конради А. О. Молодой и пожилой пациент с артериальной гипертензией: особенности лечения // Артериальная гипертензия. 2014. 20 (5): 406–414.
10. Бурмагина А. Г., Николаев А. Ю. Ассоциация предгипертензии с факторами риска хронической болезни почек, гипертонической болезни, атеросклероза // Клиническая нефрология. 2012. 5–6: 15–18.
11. Pontremoli R., Nicoletta C., Viazzi F. et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension // Am. J. Hypertens. 1998; 11 (4): 430–438.
12. Шарипова Г. Х., Чазова И. Е. Особенности поражения почек при артериальной гипертензии с наличием и отсутствием метаболического синдрома // Российский кардиологический журнал. 2008; 6: 1–10.
13. Bakris G.L. Microalbuminuria: what is? // Clin Hypertens. 2001; 3: 99–102.
14. Шишкин А. Н., Лындина М. Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия. 2008; 4: 315–319.
15. Solomon S.D., Janardhanan R., Verma A. et al. For the Valsartan In Diastolic Dysfunction (VALIDD) Investigators. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomized trial // Lancet. June 23, 2007; 369: 2079–2087.
16. The NAVIGATOR study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events // N. Eng. J. Med. 2010. Vol. 362, № 16. P. 1440–1490.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	03.11–01.12	1 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Аллергологи-иммунологи	02.11–30.11	1 мес
Клиническая фармакология в клинике внутренних болезней	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии, Москва	Врачи лечебных специальностей	26.10–23.11	1 мес
Дерматоонкология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	03.11–01.12	1 мес
Гинекологическая эндокринология	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии л/ф, Москва	Гинекологи	02.11–14.12	1,5 мес
Организация анестезиолого-реанимационной помощи и актуальные вопросы специальности	МГМСУ, кафедра анестезиологии и реаниматологии л/ф, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	02.11–28.11	1 мес
Фармакотерапия в гастроэнтерологии	МГМСУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии л/ф, Москва	Врачи лечебных специальностей	09.11–05.12	1 мес
Анестезиология и реаниматология (сертификационный цикл)	РНИМУ, кафедра анестезиологии и реаниматологии ФДПО, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	02.11– 27.11	1 мес
Гастроэнтерология (сертификационный цикл)	РНИМУ, кафедра гастроэнтерологии ФДПО, Москва	Гастроэнтерологи	09.11–18.12	1 мес
Диетология (сертификационный цикл)	РНИМУ, кафедра гастроэнтерологии ФДПО, Москва	Диетологи	09.11–18.12	1 мес
Клиническая неврология в общепольничной практике	РНИМУ, кафедра неврологии ФДПО, Москва	Неврологи, врачи общей практики, терапевты	09.11–04.12	
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии т/ф, Москва	Гастроэнтерологи	30.10–27.11	1 мес
Дерматовенерология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии т/ф, Москва	Дерматовенерологи	16.11–12.12	1 мес
Диетология	РМАПО, кафедра диетологии т/ф, Москва	Диетологи, терапевты, педиатры, гастроэнтерологи	20.11–17.12	1 мес
Кардиология	РМАПО, кафедра кардиологии т/ф, Москва	Кардиологи	28.10–09.12	1 мес

АЦЦ®. БЫСТРЕЕ КАШЛЯ



Сироп для детей



Рег. номер: ЛП-002668

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: АЦЦ® сироп 20 мг/мл. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ацетилцистеин (acetylcysteine). ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: заболевания органов дыхания, сопровождающиеся образованием вязкой трудноотделяемой мокроты: острые и хронические бронхиты, обструктивный бронхит, трахеит, ларинготрахеит, пневмония, абсцесс легкого, бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхолиты, муковисцидоз. Острые и хронические синуситы, воспаления среднего уха (средний отит). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к ацетилцистеину или другим компонентам препарата, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, беременность и период лактации, кровохарканье, легочное кровотечение, детский возраст до 2 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, бронхиальная астма, печеночная и/или почечная недостаточность, непереносимость гистамина (следует избегать длительного приема препарата), варикозное расширение вен пищевода, заболевания надпочечников, артериальная гипертензия. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: нечасто (>1/1000, <1/100) наблюдаются кожный зуд, сыпь, экзантема, крапивница, ангионевротический отек, снижение артериального давления, тахикардия; стоматит, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, шум в ушах. Кашель является одним из симптомов заболеваний органов дыхания, сопровождающихся вязкой трудноотделяемой мокротой. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: пациентам, соблюдающим диету, направленную на ограничение потребления натрия необходимо учитывать, что 1 мл сиропа содержит 41,02 мг натрия. При применении ацетилцистеина очень редко сообщалось о случаях развития тяжелых аллергических реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла. Возможны взаимодействия с другими средствами (см. соответствующий раздел инструкции). Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ.

Арлет®

Производство ОАО «Синтез» г. Курган

*Арлет® – первый отечественный
таблетированный амоксициллин/клавуланат*

Дозировки и формы выпуска:



*Арлет 500 мг
амоксицилина/125 мг
клавулановой кислоты
№14 таб. п/о*

*Арлет 875 мг
амоксицилина/125 мг
клавулановой
кислоты №14 таб. п/о*

Это бед – один Арлет!

Эксклюзивный поставщик препарата *Арлет®* - ООО «ПОЛЛО»

(3522) 46-26-13, 46-34-31 torg@pollo.ru