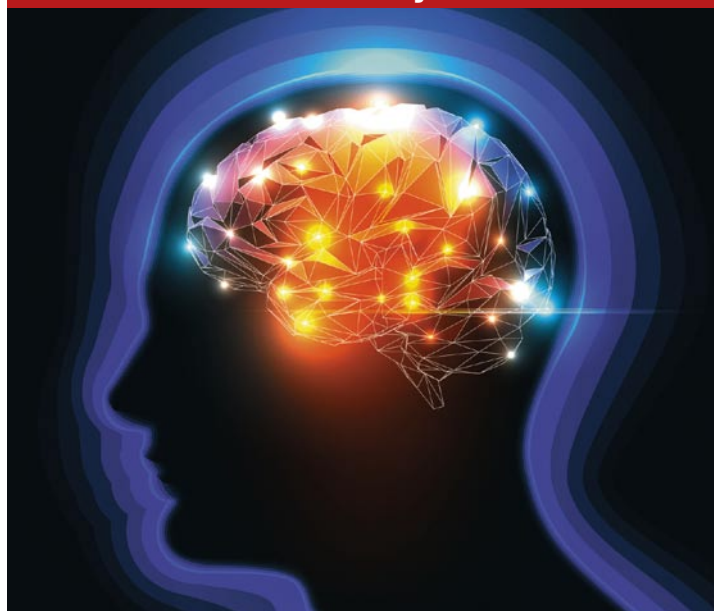


Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 5 2016

Симпозиум



ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

- Хроническая боль
- Инсомния
- Психические заболевания
- Нарушение сна и когнитивных функций
- Детский церебральный паралич
- Травматическая энцефалопатия
- Головокружение
- Сердечно-сосудистый континуум и хроническая ишемия головного мозга

Коллоквиум



ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

- Нерубцовые алопеции
- Плоские бородавки
- Онихомикозы
- Фолликулиты
- Обострение atopического дерматита
- Микозы кожи
- Плазмолифтинг в эстетической косметологии

Актуальная тема

- Пути повышения безопасности терапии НПВП • НПВП как причина обострения астмы и других респираторных заболеваний • Ювенильный артрит
- Микродозированная оральная контрацепция

Клинические исследования

- Функциональная диарея и синдром раздраженного кишечника с диареей
- Герпесвирусная инфекция • Эффективность и безопасность *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori*

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» 38300

«Каталог российской прессы» 99479

Экзодерил®

ЭКСПЕРТНАЯ ПОМОЩЬ
В БОРЬБЕ С ГРИБКОМ

Мощное комплексное решение для борьбы с грибком кожи и ногтя

Грибковые поражения кожи стоп часто сочетаются с грибком ногтей, поэтому рекомендуется использовать комплексный подход в лечении¹

Грибок ногтя



Грибок кожи



Раствор Экзодерил®

Капля глубоко проникает
по ногтевым каналам к очагу
поражения и убивает грибок²



Крем Экзодерил®

Действие на 3-х уровнях:
антимикотическое, антибактериальное,
противовоспалительное

Экзодерил® раствор – высокий клинический эффект
топической терапии онихомикоза
у пациентов с сопутствующей патологией³



Экзодерил® крем – более выраженный микологический эффект
при одинаковой противовоспалительной
и антибактериальной активности⁴



Развития резистентности после повторной экспозиции исследуемых штаммов к нафтифину (Экзодерил®) отмечено не было, и фунгицидная активность нафтифина в отношении основного возбудителя микоза ногтей и кожи T.Rubrum составила 100%⁵.

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3.
Тел.: +7 (495) 660-75-09 • www.sandoz.ru

SANDOZ
a Novartis company

RU1512414733, Рег. номера: П N011273/02, П N011273/01

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Экзодерил®. Торговое наименование: Экзодерил®. Международное непатентованное наименование: нафтифин. Лекарственная форма: раствор для наружного применения (РНП); крем для наружного применения (КНП). Показания к применению: грибковые инфекции кожи и кожных складок (tinea corporis, tinea inguinalis), в т.ч. межпальцевые микозы (tinea manuum, tinea pedum); грибковые инфекции ногтей (онихомикозы); кандидозы кожи; отрубевидный лишай; дерматомикозы (с сопутствующим зудом или без него). Только для РНП: Экзодерил® эффективен при лечении микозов, поражающих области кожи с гиперкератозом, а также в зонах роста волос. Противопоказания: гиперчувствительность к нафтифину, беременность и период лактации. Только для РНП: гиперчувствительность к пропиленгликолю, противопоказано нанесение препарата на раневую поверхность. Только для КНП: гиперчувствительность к бензиловому спирту или другим компонентам препарата. С осторожностью: детский возраст (опыт клинического применения ограничен). Способ применения и дозы: наружно. При поражении кожи Экзодерил® наносит 1 раз в день на пораженную поверхность кожи и соседние с ней участки (приблизительно 1 см здорового участка кожи по краям зоны поражения) после их тщательной очистки и высушивания. Длительность терапии при дерматомикозах – 2–4 недели (при необходимости – до 8 недель), при кандидозах – 4 недели. При поражении ногтей Экзодерил® наносит 2 раза в день на пораженный ноготь. Перед первым применением препарата максимально удаляют пораженную часть ногтя ножницами или пилкой для ногтей. Длительность терапии при онихомикозах – до 6 месяцев. Для предотвращения рецидива лечение следует продолжить в течение минимум 2 недель после исчезновения клинических симптомов. Побочные эффекты: в отдельных случаях могут наблюдаться местные реакции: сухость кожи, гиперемия кожи и жжение. Побочные эффекты носят обратимый характер и не требуют отмены лечения. Особые указания: препарат Экзодерил® не предназначен для применения в офтальмологии. Не следует допускать попадания препарата в глаза.

Раствор для лечения онихомикоза, крем – микоза кожи*.

* благодаря качественным характеристикам лекарственных средств.

Лькова С.Г. с соавт. РМЖ Дерматология Аллергология 2015;9: 486–91.

¹ Степанова Ж.В. Грибковые заболевания стоп. Лечащий врач 2003;3: 44–50.

² Сергеев А.Ю. с соавт. Новые концепции патогенеза, диагностики и терапии онихомикозов. Иммунология, аллергология, инфектология. 2007, 3, с. 9–16.

³ Бурова С.А. Опыт лечения онихомикозов кистей и стоп местными антимикотиками. Consilium Medicum. Дерматология 2015;1: 12–5.

⁴ Котрехова Л.Л. Нафтифина гидрохлорид в терапии микоза стоп, осложненного бактериальной инфекцией и протекающего с выраженной воспалительной реакцией. Вестник дерматологии и венерологии 2015;3:153–160.

⁵ Verma A. et al. Naftifine demonstrates potent fungicidal activity against the most common dermatophyte species with no evidence of resistance // J. Am. Acad. Dermatol. 2012, 4, AB119.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Лечащий Врач

№5 май 2016

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Ирина Ахметова, proektlv@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, 123056, Москва, а/я 82
© 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:
Объединенный каталог «Пресса России» — 38300
«Каталог российской прессы» — 99479

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпион»
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 .

**ОТКРЫТЫЕ
СИСТЕМЫ**
Open Systems Publications

ПРЕЗИДЕНТ
Михаил Борисов
ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР
Галина Герасина
КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР
Татьяна Филина



Уважаемые коллеги!

Май для всех граждан России — праздник победы над фашизмом, а значит — победы жизни над смертью, победы разума над мракобесием, победы добра над злом. В этой победе важную роль сыграли и военврачи. Именно от их профессионализма зависела жизнь и дальнейшая судьба раненых бойцов. Этот номер нашего журнала посвящается памяти тех, кто преодолевая усталость, голод и боль, спасали других. Медикам военных лет, о которых прекрасно сказал маршал Советского Союза И. Х. Баграмян: «То, что сделано советской военной медициной в годы минувшей войны, по всей справедливости может быть названо подвигом. Для нас, ветеранов Великой Отечественной войны, образ военного медика останется олицетворением высокого гуманизма, мужества и самоотверженности».

С праздником Победы!

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



Лечащий Врач

Medical Journal

Май 2016, № 5

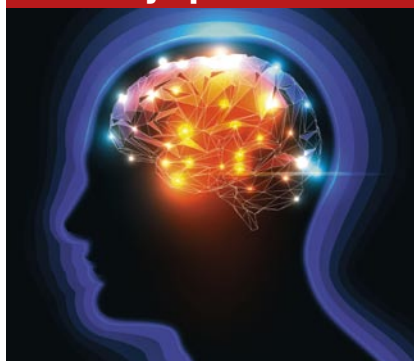
Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты 5

Achievements, developments, facts 5

Клинико-фармакологические особенности и преимущества трансдермального применения фентанила при сильной хронической боли/ М. В. Пчелинцев 7

Clinicopharmacological features and benefits of transdermal phentanyl application in strong chronic pain/ M. V. Pchelintsev 7

Инсомния как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний/ Е. С. Акарачкова, О. А. Громова, О. В. Котова 12

Insomnia as a risk factor for cardiovascular diseases/ E. S. Akarachkova, O. A. Gromova, O. V. Kotova 12

Опыт терапии психических заболеваний/ Г. М. Румянцева 16

Experience of therapy of mental diseases/ G. M. Rumyantseva 16

Нарушение сна и когнитивных функций как проявление хронической ишемии головного мозга и патогенетические основы их коррекции/ В. В. Фатеева, О. В. Колоколов, Н. Б. Захарова, А. Ю. Малеина, Т. П. Абрамова, А. В. Фисун, А. М. Колоколова, Н. С. Макаров 18

Disorders in sleep and cognitive functions as representations of chronic cerebral ischemia and pathogenic basis for their correction/ V. V. Fateeva, O. V. Kolokolov, N. B. Zakharova, A. Yu. Maleina, T. P. Abramova, A. V. Fisun, A. M. Kolokolova, N. S. Makarov 18

Детский церебральный паралич: ранняя диагностика и восстановительное лечение/ С. А. Немкова 24

Infantile cerebral palsy: early diagnostics and medical rehabilitation/ S. A. Nemkova 24

Травматическая энцефалопатия: клиника и лечение/ Т. Л. Визило, И. В. Власова, Е. Н. Харьковская, А. Д. Визило, А. Г. Чеченин, Е. А. Полукарова 28

Traumatic encephalopathy: clinic and treatment/ T. L. Vizilo, I. V. Vlasova, E. N. Kharkova, A. D. Vizilo, A. G. Chechenin, E. A. Polukarova 28

Головокружение в повседневной практике врача/ О. В. Зайцева, К. В. Оверченко, А. Ф. Хирнеткина 34

Giddiness in doctor's routine practice/ O. V. Zaitseva, K. V. Overchenko, A. F. Khimetkina 34

Сердечно-сосудистый континуум и хроническая ишемия головного мозга, есть ли повод для беспокойства?/ Н. И. Фисун, Т. В. Ткаченко, Е. В. Семенова 39

Cardiovascular continuum and chronic cerebral ischemia. Is there a reason to worry?/ N. I. Fisun, T. V. Tkachenko, E. V. Semenova 39

Под стекло 44

Under the glass 44

Динамика показателей трихоскопии и фототрихографии у больных нерубцовыми алопециями на фоне комплексного лечения/ А. А. Кубанов, Ю. А. Галлямова, О. А. Селезнева 45

Changes of parameters of trichoscopy and phototrichography in patients with non-cicatricial alopecia during the complex treatment/ A. A. Kubanov, Yu. A. Gallyamova, O. A. Selezneva 45

Плоские бородавки: особенности и возможности терапии/ Е. И. Юнусова, Л. А. Юсупова, Г. И. Мавлютова, З. Ш. Гараева 52

Flat warts: features and possibilities of therapy/ E. I. Yunusova, L. A. Yusupova, G. I. Mavlyutova, Z. Sh. Garaeva 52

Фармакоэкономические аспекты терапии онихомикозов/ М. В. Устинов 56

Pharmaco-economic aspect of onychomycosis therapy/ M. V. Ustinov 56

Коллоквиум

Colloquium



Актуальная тема Topical theme	Фолликулиты и резистентность к антибактериальной терапии: как лечить?/ Ю. К. Кузнецова, Ю. Ю. Файрузова, К. Ю. Кузнецова, Н. С. Сирмайс	60
	Folliculitis and resistance to antibacterial therapy. How to cope with resistance?/ Yu. K. Kuznetsova, Yu. Yu. Fairuzova, K. Yu. Kuznetsova, N. S. Sirmais	60
	Оптимизация лечения и профилактики обострений атопического дерматита с учетом основных патогенетических факторов/ А. В. Симонова, И. В. Кошелева, Л. И. Шадыжева	66
	Optimization of treatment and prevention of atopic dermatitis exacerbations in accordance with modern concepts of the principal pathogenetic factors/ A. V. Simonova, I. V. Kosheleva, L. I. Shadyzheva.	66
	Применение методов метаанализа эффективности антимикотических препаратов в лечении микозов кожи/ Е. В. Матушевская, Е. В. Свирщевская	70
	Application of metaanalysis methods for efficiency of anti-mycotic preparations in skin mycoses treatment/ E. V. Matushevskaya, E. V. Svirshevskaya.	70
	Плазмолifting в эстетической косметологии/ З. Ш. Гараева, Л. А. Юсупова, Г. И. Мавлютова, Е. И. Юнусова	75
	Plazmolifting in aesthetic cosmetology/ Z. Sh. Garaeva, L. A. Yusupova, G. I. Mavlyutova, E. I. Yunusova	75
	Нестероидные противовоспалительные препараты: оценка рисков и пути повышения безопасности терапии/ М. А. Ливзан, Е. А. Лялюкова, М. Б. Костенко	78
	Non-steroid anti-inflammatory preparations: risk assessment and ways of the therapy safety enhancement/ M. A. Livzan, E. A. Lyalyukova, M. B. Kostenko.	78
Клинические исследования Clinical trials	Нестероидные противовоспалительные препараты как причины обострения астмы и других респираторных заболеваний: диагностика и лечение (часть 2)/ Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Д. Ю. Кобзев, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова, И. Э. Михайлова	82
	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a cause of exacerbating (worsening) asthma and other respiratory diseases: diagnosis and treatment (part 2)/ N. G. Astafieva, I. V. Gamova, D. Y. Kobzev, E. N. Udovichenko, I. A. Perfilova, I. E. Michailova.	82
	Ювенильный артрит: особенности клинико-инструментальной картины и дифференциальной диагностики (часть 2)/ А. Н. Кожевников, Н. А. Поздеева, М. А. Конев, В. В. Селизов, А. В. Москаленко, К. А. Афоничев, Г. А. Новик	88
	Juvenile arthritis: clinical, instrumental picture and differential diagnosis (part 2)/ A. N. Kozhevnikov, N. A. Pozdeeva, M. A. Konev, V. V. Selizov, A. V. Moskalenko, K. A. Afonichev, G. A. Novik	88
	Микродозированная оральная контрацепция с дополнительными возможностями/ А. Л. Тихомиров	93
	Microdose oral contraception with the additional possibilities/ A. L. Tikhomirov	93
	Оценка эффективности оригинального комплексного препарата с патогенетическим действием при функциональной диарее и синдроме раздраженного кишечника с диареей: клиническое исследование/ И. А. Подъяпольская, В. О. Казанцева, И. А. Черноусова, В. В. Сущенко	96
	Efficiency assessment of the original complex drug with the pathogenetic effect in functional diarrhea and irritable bowel syndrome with diarrhea: the clinical study/ I. A. Podyapolskaya, V. O. Kazantseva, I. A. Chernousova, V. V. Suschenko	96
	Обоснованность применения интерферонотерапии при лечении герпесвирусной инфекции в дерматовенерологической практике/ О. А. Гизингер, М. А. Шеметова, О. Р. Зиганшин	101
	Validity of interferon-therapy application in treatment of herpes-viral infection in dermatovenerological practice/ O. A. Gizinger, M. A. Shemetova, O. H. Ziganshin	101
Alma mater	Эффективность и безопасность <i>Lactobacillus reuteri</i> DSMZ17648 у инфицированных <i>Helicobacter pylori</i>/ Д. С. Бордин, И. Н. Войнован, С. Г. Хомерики, О. Б. Янова, В. А. Ким, Е. В. Быстровская, К. В. Шишин	106
	Efficiency and safety of <i>Lactobacillus reuteri</i> DSMZ17648 in patients infected with <i>Helicobacter pylori</i>/ D. S. Bordin, I. N. Voinovan, S. G. Homeriki, O. B. Yanova, V. A. Kim, E. V. Bystrovskaya, K. V. Shishin.	106
	Последипломное образование	112
	Postgraduate education.	112

Редакционный совет / Editorial board

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. 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. Юшук/ N. D. Yuschuk, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии/ Editorial team:

М. Б. Анциферов/ M. B. Antsiferov (Москва)

Н. Г. Астафьева/ N. G. Astafieva (Саратов)

З. Р. Ахмедов/ Z. R. Akhmedov (Махачкала)

С. В. Бельмер/ S. V. Belmer (Москва)

Ю. Я. Венгеров/ Yu. Ya. Vengerov (Москва)

Н. В. Болотова/ N. V. Bolotova (Саратов)

Г. В. Волгина/ G. V. Volgina (Москва)

Ю. А. Галлямова/ Yu. A. Gallyamova (Москва)

Н. А. Геппе/ N. A. Geppe (Москва)

Т. М. Желтикова/ T. M. Zheltikova (Москва)

С. Н. Зоркин/ S. N. Zorkin (Москва)

Г. Н. Кареткина/ G. N. Karetkina (Москва)

С. Ю. Калинин/ S. Yu. Kalinchenko (Москва)

Е. Н. Климова/ E. N. Klimova (Москва)

Е. И. Краснова/ E. I. Krasnova (Новосибирск)

Я. И. Левин/ Ya. I. Levin (Москва)

М. А. Ливзан/ M. A. Livzan (Омск)

Е. Ю. Майчук/ E. Yu. Maichuk (Москва)

Д. Ш. Мачарадзе/ D. Sh. Macharadze (Москва)

С. Н. Мехтеев/ S. N. Mekhteev (С.-Петербург)

Ю. Г. Мухина/ Yu. G. Mukhina (Москва)

Ч. Н. Мустафин/ Ch. N. Mustafin (Москва)

А. М. Мкртумян/ A. M. Mkrtumyan (Москва)

С. В. Недогода/ S. V. Nedogoda (Волгоград)

Г. А. Новик/ G. A. Novik (С.-Петербург)

В. А. Ревякина/ V. A. Revyakina (Москва)

Е. Б. Рудакова/ E. B. Rudakova (Москва)

А. И. Синопальников/ A. I. Sinopalnikov (Москва)

А. С. Скотников/ A. S. Skotnikov (Москва)

В. В. Смирнов/ V. V. Smirnov (Москва)

Ю. Л. Солдатский/ Yu. L. Soldatsky (Москва)

Т. В. Сологуб/ T. V. Sologub (С.-Петербург)

Г. Д. Тарасова/ G. D. Tarasova (Москва)

Л. Г. Турбина/ L. G. Turbina (Москва)

Н. В. Торопцова/ N. V. Toroptsova (Москва)

Е. Г. Филатова/ E. G. Filatova (Москва)

Н. В. Чичасова/ N. V. Chichasova (Москва)

М. Н. Шаров/ M. N. Sharov (Москва)

В. Ю. Шило/ V. Yu. Shilo (Москва)

А. М. Шилов/ A. M. Shilov (Москва)

Л. Д. Школьник/ L. D. Shkolnik (Москва)

П. Л. Щербаков/ P. L. Scherbakov (Москва)

Л. А. Щеплягина/ L. A. Scheplyagina (Москва)

П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev (Москва)

Ведущие российские и международные эксперты расскажут молодым ученым об основах фармацевтики

Кластер биологических и медицинских технологий Фонда «Сколково», медико-биологическая компания Bayer и Открытый университет Сколково и НИТУ «МИСиС» запустили образовательную программу Pharma's cool-2016, посвященную исследованиям и разработкам новых лекарственных препаратов, основам коммерциализации препаратов, трендам и тенденциям современного биотехнологического рынка.

Программа Pharma's cool представляет собой серию лекций более чем 35 ведущих ученых и экспертов в области фармацевтики и медицины от введения в разработку новых лекарственных препаратов до защиты интеллектуальной собственности, регистрации лекарственных препаратов и коммерциализации научных проектов. Программа охватывает все этапы разработки инновационных лекарственных препаратов, их результаты и показатели успеха исследований.

Проект проходит при поддержке крупнейших мировых и российских фармацевтических компаний, а также при участии биотехнологических и исследовательских компаний. Лучшие выпускники программы по итогам тестирования получат возможность пройти стажировку в фармацевтических компаниях — партнерах проекта.

К. Каем, вице-президент, исполнительный директор кластера биологических и медицинских технологий Фонда «Сколково»: «Мы очень рады, что программа Pharma's cool пользуется потрясающим успехом как у молодых специалистов, так и привлекает серьезный интерес со стороны крупных отраслевых игроков. Для инновационного центра Сколково, для фармацевтической индустрии очень важно иметь такой кадровый потенциал, развивать и вдохновлять молодых ученых. Успехом нашей программы будут новые научные проекты, рабочие места, интеллектуальная собственность и новые открытия в области фармацевтики, которые будут претворены в жизнь и созданы слушателями нашей программы».

А. Егоров, исполнительный директор Открытого университета Сколково: «В этом году мы столкнулись с возросшим интересом студентов, аспирантов и молодых специалистов к программе Pharma's cool: притом что программы 2014 и 2015 года пользовались успехом и в общей сложности каждую из них посетило около 500 человек, в этом году эта цифра в регистрации была достигнута еще за неделю до старта программы! На сегодняшний день подтверждено к участию более 700 человек, и мы пока что не планируем закрывать регистрацию: новые участники еще смогут присоединиться к программе и на следующих мероприятиях. Мы очень надемся, что гостеприимная площадка МИСиС вместит всех желающих».

Специалисты СПб НИИ ЛОР приняли участие в XIX Съезде оториноларингологов России

Ведущие специалисты Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи Министерства здравоохранения Российской Федерации (СПб НИИ ЛОР) приняли участие в XIX Съезде оториноларингологов России — крупнейшем профессиональном мероприятии в области оториноларингологии, прошедшем в Казани.

В работе съезда приняло участие более чем 2000 специалистов из разных областей оториноларингологии. В течение четырехдневной программы состоялось отчетно-перевыборное собрание руководящих органов Российского общества оториноларингологов, а также была организована комплексная деловая программа.

«С момента создания Российского общества оториноларингологов в 1903 году в Санкт-Петербурге, было проведено уже восемь съездов. XIX Съезд общества поставил задачи развития специальности на ближайшие пять лет, — отметил президент Российского общества оториноларингологов, директор СПб НИИ ЛОР Ю. Янов. — Для участников съезда была предусмотрена насыщенная программа: научные заседания по всем направлениям нашей специальности, семинары и мастер-

классы, где своим опытом поделились ведущие оториноларингологи России, стран СНГ и Евросоюза».

Главный организатор съезда — СПб НИИ ЛОР — первое в России монопрофильное научно-исследовательское учреждение в области оториноларингологии и речи, основанное в 1930 году. Это ведущее федеральное медучреждение Минздрава РФ, занимающееся одновременно проблемами оториноларингологии и патологии речи.

В рамках программы сотрудники СПб НИИ ЛОР провели мастер-классы для участников съезда и выступили с докладами на специальной сессии, посвященной самой новой и высокотехнологичной теме оториноларингологии — кохлеарной имплантации (КИ) — комплексу мероприятий, направленному на восстановление слуха. В частности, доктор медицинских наук, отоларинголог В. Кузовков выступил с докладом о современных методах оптимизации хирургических подходов при КИ, которые были разработаны и успешно применяются в СПб НИИ ЛОР. Его коллега, доктор психологических наук и главный научный сотрудник института, один из самых известных специалистов по реабилитации после кохлеарной имплантации в России и Европе, автор уникальных пособий по реабилитации после КИ для пациентов и специалистов, И. Королева выступила с докладом о реабилитационных методиках развития восприятия речи и музыки пользователями кохлеарных имплантов.

Специалистам СПб НИИ ЛОР удалось сократить время кохлеарной имплантации до 30 минут, в то время как стандартной продолжительностью операции считается 2 часа. Во время операции в Институте пациент значительно меньше находится под наркозом, что играет важную роль для успешного постоперационного восстановления, что крайне важно для маленьких детей. Кроме того, объем оперативного вмешательства также на порядок меньше, что делает хирургию более щадящей.

Эпилепсия — не приговор, а жизнь по особым правилам

В преддверии Всемирного дня больных эпилепсией — «Фиолетового дня» — состоялась встреча с участием ведущих экспертов в области эпилептологии.

«Фиолетовый день» придумала девятилетняя К. Меган, страдающая от этого заболевания. Она сталкивалась с пренебрежением со стороны взрослых и сверстников, которые воспринимали ее состояние неадекватно, считая за легкую степень сумасшествия. Устав от подобного отношения, в 2008 г. К. Меган устроила «Фиолетовый день», чтобы рассказать окружающим о своей болезни, развеять мифы вокруг эпилепсии и оказать поддержку людям с данным диагнозом.

Эпилепсия — одно из самых распространенных хронических неврологических заболеваний. По данным ВОЗ, во всем мире такой диагноз имеют около 65 млн человек. В России зарегистрировано 352 000 пациентов с эпилепсией. Однако на самом деле людей с данным заболеванием может быть значительно больше. Несмотря на высокую распространенность эпилепсии, значительная часть населения осведомлена о ней очень плохо.

В. А. Карлов, профессор кафедры нервных болезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова (МГМСУ), заслуженный деятель науки РФ, чл.-корр. РАН, д.м.н.: «Эпилепсия — социально значимое неврологическое заболевание. Она значительно более распространена, чем болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и детский церебральный паралич, вместе взятые. Впрочем, главное отличие эпилепсии от вышеназванных патологий в том, что она потенциально излечима. В последнее время, с появлением на рынке новых препаратов, возможности врача значительно выросли». Следует отметить значительный вклад советских и затем российских ученых в понимание законов развития эпилепсии.

Так, в мировой практике достижение ремиссии (полное исчезновение приступов) при грамотном лечении возможно в 70% случаев. Однако в России этот показатель значительно ниже, что может быть обусловлено тем, что заболевание трудно диагностировать, пока пациент не обра-

тятся с жалобами к врачу, а многие люди скрывают свое состояние и, соответственно, не получают необходимого лечения. Пациенты опасаются стигматизации и дискриминации в обществе, сложностей в трудоустройстве, а также различных запретов, например, на вождение транспортных средств и др. Следует подчеркнуть, что у пациентов с эпилепсией риск внезапной необъяснимой смерти в 24 раза выше в сравнении с общей популяцией. Именно поэтому так важно своевременно обращаться к врачу и получать грамотное лечение. Большой вклад в образовательную деятельность внесла Российская противэпилептическая лига, которая в этом году отметила 105-летний юбилей с момента основания.

Г. Н. Авакян, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, председатель Российской противэпилептической лиги, заслуженный деятель науки РФ, профессор, д.м.н.: «Если пациент жалуется на такие симптомы, как потеря сознания, головокружение, судороги и др., ему необходимо пройти определенный комплекс обследований, включающий электроэнцефалографию, видеомониторинг и магнитно-резонансную томографию. Они позволяют врачу диагностировать эпилепсию и назначить специфическое лечение. Сегодня пациентам доступны препараты с уникальным множественным механизмом действия и удобным режимом приема (один раз в день), что значительно повышает приверженность терапии».

Обсуждены новые тенденции в дерматовенерологии

В Москве состоялся IX Международный форум дерматовенерологов и косметологов «Перспективы дерматовенерологии и косметологии XXI века — приоритет эффективности и персонализированной медицины». В ходе мероприятия специалисты из России и других стран обсудили актуальные проблемы дерматовенерологии, микологии, косметологии.

Согласно статистике, почти каждый пятый житель России страдает от грибка кожи или ногтей. По результатам общероссийского опроса населения «Омнибус», проведенного Исследовательским холдингом «Ромир» в августе 2015 г., в котором приняли участие 1500 человек, было выявлено, что 19% респондентов отметили наличие у себя грибка ногтя или кожи за последние 12 месяцев.

В рамках форума, при поддержке фармацевтической компании «Сандоз», состоялся сателлитный симпозиум «Дерматология: новые веяния и проверенные пути», который собрал около 70 медицинских специалистов из различных регионов России. Мероприятие прошло под председательством С. Г. Лыковой, доктора медицинских наук, профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заслуженного врача России и С. А. Буровой, доктора медицинских наук, профессора, вице-президента по медицинской микологии национальной Академии микологии.

На симпозиуме освещались вопросы, касающиеся диагностики, профилактики и лечения кожных заболеваний. С. Г. Лыкова выступила с докладом по вопросам дифференциальной диагностики, терапии и профилактики онихомикоза.

В ходе выступлений особое внимание экспертов было уделено вопросам применения лекарственных препаратов при профилактике и лечении кожных заболеваний в работе дерматологов, венерологов и косметологов.

«Одним из средств для лечения грибковой инфекции ногтей и кожи, обладающих наиболее благоприятным профилем эффективности и безопасности, считается препарат нафтифин. Молекула нафтифина активна в отношении грибка кожи и ногтей, а также обладает антибактериальным и противовоспалительным эффектом», — отметила С. А. Бурова.

Микозы кожи и ногтей относятся к разряду заболеваний, на которые большинство пациентов предпочитают не обращать внимание. Особенно в начальной стадии, когда излечить недуг возможно в самые короткие

сроки. Это часто приводит к развитию осложнений, которые увеличивают сроки терапии на долгие месяцы и могут приводить к необратимым изменениям. Наличие грибка кожи или грибка ногтей может являться предвестником или результатом различных системных заболеваний, в т. ч. сахарного диабета, иммунодефицитных состояний и пр.

Пациенты вдвое чаще стали записываться к врачу онлайн

В России доля пациентов, начинающих поиск врача с сайта-агрегатора, за последний год выросла почти в два раза. По данным Единого медицинского портала, если в 2014 г. рынок онлайн-записи на прием в частные клиники составлял порядка 400 млн рублей, то в 2015 г. объем этого рынка достиг 750 млн рублей. Такая динамика напрямую связана с количеством пациентов, записавшихся на прием к врачу онлайн. Потребители отказываются от привычки тратить время на звонки и самостоятельную обработку информации в пользу онлайн-агрегаторов.

«Похожий процесс смены парадигмы наблюдался семь лет назад в сфере гостиничного бизнеса, — рассказывает руководитель проекта Emportal.ru В. Митрофанов. — Если несколько лет назад доля онлайн-бронирования отелей не превышала 3%, то сегодня до 90% бронирования отелей происходит онлайн. Причем сам процесс давно переместился на профильные интернет-площадки».

Конечно, медицинский рынок имеет свою специфику, однако тренд увеличения доли онлайн-записи и онлайн-услуг будет нарастать и в медицинской сфере. Для пациентов онлайн-запись позволит существенно экономить личное время: согласно опросам, 77% больных предпочли бы заказывать, менять и отменять визит к врачу онлайн.

Несмотря на то, что в России подобные процессы стартовали заметно позднее, динамика развития онлайн-сервисов в области медицинских услуг у нас сопоставима. Своего рода тон, по мнению В. Митрофанова, задала госпрограмма построения системы онлайн-записи на прием к врачам госучреждений, которая хорошо прижилась в крупных городах: для рядового пользователя онлайн-запись кратко сократила временные затраты на посещение участкового терапевта.

Во многом эта тенденция связана с уровнем проникновения интернета (в России он уже сравним с развитыми странами), а также сменой поколений: экономически активное население страны выросло в эпоху интернета и уже привыкло воспринимать его как способ уменьшения самых разных транзакционных издержек. В рамках этой логики — удобного для пользователя интернет-сервиса — построена система Единого медицинского портала. Клиент за несколько кликов, исходя из различных параметров (профиль врача, отзывы, стоимость, расположение клиники и т. п.), может быстро подобрать врача и заказать время визита. При регистрации на портале он получает на бонусный счет 500 рублей, которые может потратить на оплату услуг клиник — участников программы: достаточно показать в регистратуре талон в распечатанном виде или на экране телефона.

Пока в области платных медицинских услуг соотношение онлайн-записи и других каналов коммуникаций (звонок в регистратуру или напрямую врачу) составляет 30 на 70. В России пациенты прежде всего используют интернет для поиска информации о клинике и враче. Так, по данным исследования Единого медицинского портала, с помощью интернета 12% клиник получают до 70% пациентов, около 50% клиник — до 50% пациентов. Однако после анализа найденной информации большинство пациентов предпочитает звонить и записываться напрямую. Причин этому несколько: привычка, желание общаться с живым человеком или отсутствие полноценной онлайн-записи и актуальной информации на сайте клиники или агрегатора. Однако по мере развития рынка здесь можно ожидать большие изменения. Клиники, заинтересованные в сокращении издержек и привлечении клиентов, будут активнее сотрудничать с интернет-сервисами, а пациенты — получать похожие бонусы в виде экономии времени и денег.

Клинико-фармакологические особенности и преимущества трансдермального применения фентанила при сильной хронической боли

М. В. Пчелинцев, кандидат медицинских наук

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

Резюме. Приведены данные по клинико-фармакологическим особенностям и возможностям применения фентанила в трансдермальной форме при хронической боли различного генеза. Обсуждаются конструктивные особенности и преимущества новой трансдермальной терапевтической системы с фентанилом.

Ключевые слова: хроническая боль, обезболивание, сильные опиоиды, анальгетики, наркотические анальгетики, фентанил, трансдермальные терапевтические системы.

Abstract. The data on clinicopharmacological features and possibilities of transdermal phentanyl application in chronic pain of different genesis were given. Constructive features and benefits of a new transdermal therapeutic system with phentanyl were discussed.

Keywords: chronic pain, pain relief, strong opioids, analgesics, narcotic analgesics, phentanyl, transdermal therapeutic systems.

На протяжении 30 лет рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), изданные в 1986 г., являются основным руководством в лечении боли у онкологических больных во всем мире. Эти принципы нашли отражение в современных руководствах по лечению боли, разрабатываемых профессиональными ассоциациями [1]. В рамках этих рекомендаций и руководств по рациональному лечению боли у онкологических больных принято выделять три ступени фармакотерапии обезболивающими препаратами (трехступенчатая лестница ВОЗ). При слабой боли (первая ступень терапии) применяют ненаркотические анальгетики или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), при усилении боли их дополняют «слабыми» опиоидными анальгетиками или небольшими дозами сильных опиоидов (вторая ступень терапии), при неэффективности этого лечения назначают более высокие дозы сильных опиоидов в комбинации с НПВП (третья ступень терапии). Наряду с анальгетическими препаратами применяются адъювантные средства, которые могут усиливать эффекты анальгетиков или корректировать развивающиеся при их применении нежелательные лекарственные реакции (НЛР). С этой целью применяются седативные, противорвотные, слабительные и другие препараты. Один из основных принципов лечения сильной хронической боли в рамках современных концепций заключается в использовании неинвазивных форм анальгетиков (таблетки, капсулы, трансдермальные терапевтические системы — ТТС). Из сильных опиоидов в неинвазивной лекарственной форме для лечения хронической боли в России сегодня зарегистрированы: таблетки и капсулы пролонгированного действия, содержащие морфина сульфат, комбинированный препарат Таргин, содержащий антагонист опиоидных рецепторов налуксон и мощный полусинтетический опиоид оксикодон, ТТС с фентанилом и бупренорфином. Трансдермальный путь введения сильных опиоидов рассматривается в руководствах по лечению хронической боли как весьма эффективный, безопасный и альтернативный энтеральному.

Трансдермальный путь введения лекарственных средств, в частности фентанила, имеет целый ряд особенностей и преимуществ, а именно:

- возможность эффективного применения при нарушении проходимости желудочно-кишечного тракта у пациента;
 - возможность избежать контакта препарата с кислой средой желудка;
 - отсутствие метаболизма препарата в печени после всасывания из желудочно-кишечного тракта и попадания в портальный кровоток (отсутствие «эффекта первого прохождения препарата через печень»);
 - возможность очень длительного (до трех суток и более), равномерного введения препарата в необходимой терапевтической дозе непосредственно в системный кровоток;
 - меньший риск развития НЛР вследствие отсутствия развития пиковых уровней концентрации препарата в крови сразу после введения (подобные пики характерны для лекарств, вводимых с помощью инъекций), колебаний концентраций препарата в течение всего срока аппликации лекарства на кожу, меньшее воздействие на периферические опиатные рецепторы в кишечнике;
 - локализация лекарства вне организма, а следовательно, возможность при необходимости прекращения дальнейшего его введения в организм путем удаления ТТС с кожи пациента;
 - простота использования, отсутствие необходимости участия медицинских работников в процедуре введения препарата.
- Наряду с преимуществами трансдермальный путь введения имеет и ряд недостатков:

- возможное развитие местного раздражения кожи и контактного дерматита;
- возможность отклеивания ТТС;
- зависимость проникновения препарата в организм от особенностей строения кожи пациента (толщина рогового слоя, слоя подкожно-жировой клетчатки), ее влажности, липидного слоя, целостности (отсутствия повреждений), места аппликации ТТС;
- достаточно длительные сроки проникновения через кожу и создания терапевтических концентраций препарата в плазме крови пациента, а следовательно, невозможность развития быстрого анальгетического эффекта после аппликации ТТС;
- достаточно высокая стоимость ТТС.

Таблица 1

Площади ТТС с фентанилом Дюрогезик Матрикс и Фендивия

Доза фентанила, выделяемая ТТС за час	Площадь ТТС Дюрогезик Матрикс, см ²	Площадь ТТС Фендивия, см
25 мкг/час	10	8,4
50 мкг/час	20	16,8
75 мкг/час	30	25,2
100 мкг/час	40	33,6

Таблица 2

Эквивалентные суточные дозы трансдермального фентанила (Фендивия) и энтерального морфина сульфата [10]

ТТС с фентанилом, мкг/час	ТТС с фентанилом, мг/сутки	Морфина сульфат, мг
25	0,6	30–90 (среднее 60)
50	1,2	91–150 (среднее 120)
75	1,8	151–210 (среднее 180)
100	2,4	211–270 (среднее 240)

Фармакокинетические аспекты функционирования ТТС заключаются в том, что после аппликации ее на кожу формируется система «ТТС—человек». Происходят и соотносятся два противоположно направленных процесса: с одной стороны — поступление лекарственного вещества (например, опиоида) из ТТС в кровь, проникновение его в органы, а с другой — клиренс за счет печеночного метаболизма и/или клубочковой фильтрации. Подача лекарства из ТТС характеризуется тремя этапами. Первый этап — возрастание концентрации лекарственного вещества в крови и тканях от нуля до стационарного уровня. Второй этап — установление стационарного уровня концентрации за счет сбалансированного в количественном плане поступления и клиренса препарата. Третий этап — преобладание клиренса препарата над его поступлением в организм, снижение концентрации лекарства в крови вследствие исчерпания подачи лекарственного вещества из ТТС или ее удаления с кожи пациента. Для лечения хронической боли во всем мире и в последние 10 лет в России наиболее широко используются ТТС с фентанилом [2]. Фентанил — синтетический опиоидный анальгетик, производное фенилпиперидина, был внедрен в клиническую практику в 1965 году, сначала в форме раствора для внутривенного введения. Препарат является преимущественным μ -агонистом опиатных рецепторов, оказывает очень сильное анальгетическое действие, в 90–100 раз и более превосходящее эффект морфина. Фентанил метаболизируется в печени, имеет выраженный эффект «первого прохождения», что делает нецелесообразным его использование внутрь в силу низкой системной биодоступности. Предпосылками для создания ТТС с фентанилом стали особенности химической структуры его молекулы, которая имеет низкий молекулярный вес (336,5 дальтон), высокую фармакологическую активность, выраженную липофильность. Молекула фентанила не метаболизируется ферментами кожи. Благодаря этим свойствам препарат хорошо проходит через кожу, создавая депо в роговом слое и подкожной жировой клетчатке с последующей абсорбцией в системный кровоток, минуя систему воротной вены. В результате не происходит «эффекта первого прохождения» препарата через печень. Биодоступность фентанила при трансдермальном введении составляет 92% [3]. В то же время имеющийся быстрый внутрипеченочный метаболизм препарата в печени позволяет избежать передозировки в условиях постоянного поступления фентанила в организм из ТТС через кожу в течение длительного времени.

За время своего применения ТТС проделали технологическую эволюцию. В 80-х годах XX века были предложены мембранные (резервуарные — «равиоли»/«ravioli systems») системы.

Они содержат резервуар, содержащий лекарственное средство (в том числе фентанил) в постоянной концентрации. В резервуаре лекарственное вещество находится в виде гомогенной или пастообразной суспензии (например, в жидком силиконе) или в виде раствора в способном к диффузии растворителе (алкилспирты и т. п.). Выделение лекарственного вещества осуществляется через полимерную мембрану, имеющую постоянную проницаемость по отношению к заключенному в резервуаре лекарственному веществу. Основным недостатком ТТС резервуарного типа является риск неконтролируемого выделения препарата при повреждении мембраны и/или резервуара. Эти системы ни в коем случае нельзя разрезать. Первые ТТС с фентанилом, которые применялись в России, были резервуарного типа. Их достаточно быстро вытеснили матриксные системы. Матриксные ТТС являются более прогрессивными с технологической точки зрения. Эти системы содержат лекарственное вещество, распределенное в полимерной пленке. Для крепления матриксной системы на коже может использоваться адгезив или сама матрица может состоять из адгезивного полимера, фиксирующегося на коже. Физико-химической основой функционирования матричной системы служит процесс низкоскоростной диффузии лекарства через вязко-полимерную среду путем обмена мест молекул лекарственного вещества (диффузанта) и молекул полимера (диффузионной среды матрицы). Как показывают сравнительные фармакокинетические исследования, скорость подачи и степень попадания лекарственного вещества в организм не выявляет принципиальной разницы между резервуарными и матриксными системами при более высокой технологичности и компактности последних [4–7].

Одной из ТТС с фентанилом матриксного типа, широко применяемой в России в последние годы, стала Фендивия. Данную систему отличают интересные конструктивные особенности, позволившие улучшить ее характеристики. За основу матрикса ТТС Фендивия взят силикон, в котором распределен фентанил в виде капель в сочетании с дипропиленгликолем. Эти капли равномерно распределены среди силиконового матрикса.

Такой состав матрикса обеспечивает очень высокую степень использования фентанила, содержащегося в ТТС, что позволяет снизить его содержание в ней по сравнению с другими матриксными системами примерно на треть. Наличие в матриксной системе ТТС Фендивия специальной мембраны (сополимер этилена и винилацетат) обеспечивает равномерный уровень высвобождения фентанила в течение 3 суток. Площадь ТТС Фендивия в зависимости от дозы заключенного в ней фентанила составляет 4,2 см² (доза 12,5 мкг/час), 8,4 см² (доза 25 мкг/час), 16,8 см² (доза 50 мкг/час), 25,2 см² (доза 75 мкг/час), 33,6 см² (доза 100 мкг/час). Соответственно в системах различной площади содержится 1,38, 2,75, 5,50, 8,25, 11,0 мг фентанила, которые обеспечивают длительную равномерную диффузию фентанила в организм пациента. ТТС Фендивия более компактна по площади, чем другая матриксная ТТС с фентанилом Дюрогезик Матрикс (табл. 1).

Соответственно площади ТТС Фендивия высвобождает в системный кровоток 12, 25, 50, 75 и 100 мкг фентанила в час. В результате в течение суток в организм пациента вводится 0,3 (300 мкг), 0,6 (600 мкг), 1,2 (1200 мкг), 1,8 (1800 мкг) и 2,4 мг (2400 мкг). Терапевтические концентрации фентанила в плазме крови носят дозозависимый характер и находятся в диапазоне 0,3–1,5 нг/мл. Время достижения терапевтической концентрации составляет 12–24 часа после аппликации системы, а максимальной концентрации — от 33,5 до 38 часов.

Анальгетический эффект Фендивии сохраняется 72 часа. Содержимое системы используется на 47% за первые 24 часа, на 68% через 48 часов и 94% после 72 часов применения. После удаления ТТС с кожи концентрация фентанила в плазме крови постепенно снижается.

Сравнительные исследования фармакокинетики и анальгетической эффективности ТТС Фендивия и ТТС Дюрогезик Матрикс продемонстрировали биоэквивалентность и терапевтическую эквивалентность этих систем [8, 9]. Для клинической практики это означает, что Фендивия может заменить Дюрогезик Матрикс без каких-либо негативных последствий для пациента как в плане терапевтической активности, так и переносимости. Как уже указывалось выше, фентанил примерно в 70–100 раз активнее «эталонного» перорального морфина сульфата, наиболее широко применяемого для лечения хронической боли в онкологии. В табл. 2 представлены дозовые соотношения для обоих препаратов, на которые необходимо ориентироваться при необходимости замены одного препарата на другой.

Следует помнить, что 30 мг энтерального морфина сульфата эквивалентны 15 мг энтерального оксикодона и 10 мг морфина гидрохлорида для инъекций. При переходе с энтеральных или инъекционных опиоидов на ТТС с фентанилом важно помнить о постепенности развития анальгетического эффекта после аппликации системы на кожу.

Поэтому нанесение первой ТТС на кожу совмещается с приемом последней дозы морфина сульфата медленного высвобождения или альтернативного опиоида.

За годы, прошедшие с момента регистрации и введения в клиническую практику ТТС с фентанилом, в многочисленных исследованиях была констатирована его эффективность и хорошая переносимость в лечении хронической боли онкологического генеза [11–17]. За рубежом наркотические анальгетики, в том числе ТТС с фентанилом, активно используются для лечения интенсивной хронической боли не только онкологического, но и неонкологического генеза. При лечении боли неонкологического генеза наибольший опыт применения ТТС с фентанилом сегодня получен при остеоартрите [18–22] и хронических болях в спине [23, 24]. Эти неонкологические заболевания часто протекают с очень выраженной хронической болью, которую не удается контролировать назначением НПВП, парацетамола, трамадола или их сочетанием. В проведенных работах показано, что трансдермальный фентанил демонстрировал хорошую эффективность — уменьшал интенсивность боли, которая оценивалась пациентами по визуально-аналоговой шкале, улучшал функциональные возможности пациентов, оценивавшиеся по шкале WOMAC, повышал качество жизни пациентов. Следует напомнить, что в Приказе Минздрава России № 1175 от 20 декабря 2012 года пункт 32 гласит, что «назначение и выписывание психотропных и лекарственных препаратов списков II и III производится пациентам с выраженным болевым синдромом любого генеза самостоятельно медицинским работником либо медицинским работником по решению врачебной комиссии (в случае принятия руководителем медицинской организации решения о необходимости согласования назначения с врачебной комиссией)».

Важно, что, в отличие от ненаркотических анальгетиков и НПВП, сильные опиоиды, в том числе с фентанилом, демонстрируют достаточно высокую эффективность не только при ноцицептивном типе боли, но и при нейропатическом ее варианте, который часто встречается у онкологических пациентов, а также у пациентов с ущемлениями корешка спинного мозга, с вирусными поражениями нервной системы (постгерпетическая невралгия, ВИЧ) и целым рядом других неонкологических заболеваний. Эффективное действие ТТС с фентанилом при лечении нейропатической боли было продемонстрировано в ряде доказательных исследований [25,

26]. Фендивия, как и другие ТТС с фентанилом, имеет типичные для сильных опиоидов НЛР, вызывая тошноту, запоры и сонливость. Медленное нарастание концентрации фентанила в крови делает крайне редкими случаи угнетения дыхания и гиповентиляции. При сравнительных исследованиях с другими сильными опиоидами, например морфина сульфатом, частота НЛР, вызываемых ТТС с фентанилом, была ниже, чем при использовании эквивалентных доз энтерального пролонгированного морфина сульфата. ТТС с фентанилом реже вызывают тошноту и рвоту, опиоид-индуцированные запоры у пациентов, последнее объясняется всасыванием фентанила через кожу и отсутствием воздействия на этапе всасывания, на μ -опиатные рецепторы в нервных сплетениях кишечника [27]. Риск развития психической зависимости при применении ТТС с фентанилом меньше по сравнению с опиоидами, вводимыми в инъекциях или внутрь. Так, в исследовании S.F. Butler с соавт. [28] был констатирован наименьший наркогенный потенциал ТТС с фентанилом в сравнении с другими препаратами группы. Технологии, используемые при изготовлении ТТС с фентанилом, также снижают риски диверсификации фентанила из систем в нелегальный оборот. Известно, что, получив доступ к наркотическим анальгетикам, используемым в легальном медицинском обороте, наркозависимые люди часто пытаются изготовить из таблеток или капсул кустарный раствор препарата для последующего внутривенного введения [29]. Это связано с тем, что именно при внутривенном струйном введении препарата наркозависимый испытывает все фазы опийного опьянения.

Естественно, что извлечение фентанила из матричной ТТС технически сложнее, чем изготовление кустарного раствора из энтеральных форм (таблетки, капсулы).

Кроме того, при попытках получить фентанил из ТТС и использовать его тем или иным путем с немедицинскими целями из-за очень большого количества фентанила в системе развиваются смертельные передозировки препарата. Эти случаи достаточно широко описаны в медицинской литературе [30, 31]. Достаточно высокая наркологическая безопасность, констатируемая при широком использовании в России и других странах мира, технологические особенности лекарственной формы явились основанием разрешения выписки ТТС с фентанилом на рецептурном бланке формы N 148–1/у-88. Данная норма была внесена в пункт 9 Приказа Минздрава России № 1175 от 20 декабря 2012 года Приказом Минздрава России № 386н от 30 июня 2015 года. Выписка ТТС с фентанилом на рецептурном бланке формы N 148–1/у-88 разрешена с 21 августа 2015 года. Это делает препарат более доступным для пациентов с сильной хронической болью различного генеза, так как облегчает его выписку для лечащих врачей. Рецептурный бланк формы N 148–1/у-88 с выпиской ТТС с фентанилом представлен на рис. Также в Федеральном законе РФ № 501-ФЗ от 31.12.2014 прописан прямой запрет требовать от пациентов и их родственников «возврат первичных упаковок и вторичных (потребительских) упаковок использованных в медицинских целях наркотических лекарственных препаратов и психотропных лекарственных препаратов, в том числе в форме трансдермальных терапевтических систем, содержащих наркотические средства, при выписке новых рецептов на лекарственные препараты, содержащие назначение наркотических лекарственных препаратов и психотропных лекарственных препаратов».

Таким образом, ТТС с фентанилом и в том числе широко применяемая сегодня в России ТТС Фендивия представляют высокотехнологичные лекарственные формы введения сильных опиоидов в организм, отличающиеся выраженной анальгетической эффективностью и достаточно высоким уровнем безопасности среди препаратов из группы сильных опиоидных анальгетиков. Эффективность ТТС с фентанилом подтверждают результаты

**Образец заполненного рецептурного бланка
формы 148-1/у-88**

Приложение № 2
к приказу Минздрава России
от 20 декабря 2012 г. № 1175н

РЕЦЕПТУРНЫЙ БЛАНК

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Идентификационный номер
медицинского учреждения
ОГРН 1047800000000
адрес: с. Оберон 1-е, д. 10
Тел./факс: 8 800 000 00 00

Код формы по ОКУД 3108805
Медицинская документация
Форма № 148-1/у-88
Утверждена приказом
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 20 декабря 2012 г. № 1175н

Серия №

Рецепт от 08 сентября 2015 г.
(дата выдачи рецепта)

(взрослый, детский - нужно подчеркнуть)

Ф.И.О. пациента Муромова Мария Ивановна
(полностью)

Возраст 65 лет

Адрес или № медицинской карты амбулаторного пациента 19-0039
(история развития ребенка)

Ф.И.О. лечащего врача Богаченко Евгений Александрович
(полностью)

Руб. Кол. Рп. Emplast. Fentanyl 25мкг/час
2 шт. по 10 (десяти) пластырей
с дозировкой на продолжительность
леч. один раз в 3 дня

Подпись и личная печать
лечащего врача

Срок действия в течение 15 дней

**Рис. Образец заполненного рецептурного бланка
формы 148-1/у-88 [32]**

значительного числа доказательных клинических исследований, проведенных с различными группами пациентов, страдавших интенсивной хронической болью. Широкое внедрение неинвазивных лекарственных форм сильных опиоидов, в том числе ТТС с фентанилом Фендивия, для лечения пациентов с интенсивной хронической болью различного генеза полностью отвечает международным рекомендациям, требованиям ВОЗ и значительно улучшает состояние и качество жизни больных. ■

Литература

- Caraceni A., Hanks G., Kaasa S. et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC // *Lancet Oncol.* 2012, Feb; 13 (2): e 58–68.
- Пчелинцев М. В., Абузарова Г. Р. Трансдермальные терапевтические системы с фентанилом при хронической боли // *Врач.* 2011, № 6. С. 39–42.
- Varvel J. R., Shafer S. L., Hwang S. S. et al. Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl // *Anesthesiology.* 1989; 43: 155–162.
- Freyhagen R., von Giesen H. J., Busche P. et al. Switching from reservoir to matrix systems for the transdermal delivery of fentanyl: a prospective, multicenter pilot study in outpatients with chronic pain // *J Pain Symptom Manage.* 2005, Sep; 30 (3): 289–297.
- Marier J. F., Lor M., Potvin D. et al. Pharmacokinetics, tolerability, and performance of a novel matrix transdermal delivery system of fentanyl relative to the commercially available reservoir formulation in healthy subjects // *J Clin Pharmacol.* 2006, Jun; 46 (6): 642–653.
- Marier J. F., Lor M., Morin J. et al. Comparative bioequivalence study between a novel matrix transdermal delivery system of fentanyl and a commercially available reservoir formulation // *Br J Clin Pharmacol.* 2007, Jan; 63 (1): 121–124.
- Sathyan G., Guo C., Sivakumar K. et al. Evaluation of the bioequivalence of two transdermal fentanyl systems following single and repeat applications // *Curr Med Res Opin.* 2005, Dec; 21 (12): 1961–1968.
- Kress H. G., Boss H., Delvin T. et al. Transdermal fentanyl matrix patches Matrifen and Durogesic DTrans are bioequivalent // *Eur. J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2010; 75: 225–231.
- Kress H. G., von der Laage D., Hoerauf K. H. et al. A Randomized, Open, Parallel Group, Multicenter Trial to Investigate Analgesic Efficacy and Safety of a New Transdermal Fentanyl patch Compared to Standart opioid Treatment in Cancer Pain // *J. of Pain and Symptom Management.* 2008; Vol. 36, № 3, 268–279.
- Elsner F., Radbruch L., Sabatowski R. et al. Switching opioids to transdermal fentanyl in clinical setting // *Schmerz.* 1999; 133: 273–278.
- Исакова М. Е. Адекватная терапия хронической боли в онкологии // *Сопроводительная терапия в онкологии.* 2007, № 1–2, с. 70–73.
- Исакова М. Е. Болевой синдром в онкологии. М.: Практическая медицина, 2011. 384 с.
- Новиков Г. А., Осипова Н. А. Лечение хронической боли онкологического генеза. Учебное пособие. М., 2005. 83 с.
- Новиков Г. А. Контроль симптомов в паллиативной медицине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 248 с.
- Каприн А. Д., Абузарова Г. Р., Хороненко В. Э. и др. Фармакотерапия хронического болевого синдрома у онкологических пациентов/Медицинская технология. 2015. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена. 48 с.
- Mystakidou K., Parpa E., Tsilika E. et al. Pain management of cancer patients with transdermal fentanyl: a study of 1828 step I, II, & III transfers // *J. Pain.* 2004; 5: 119–132.
- Skaer T. L. Transdermal opioids for cancer pain // *Health Qual. Life Outcomes.* 2006, Mar 31; 4: 24.
- Ананьева Л. П. Применение наркотических анальгетиков при лечении хронической неонкологической боли // *Русский медицинский журнал.* 2008, № 16, специальный выпуск.
- Пчелинцев М. В., Кубынин А. Н., Звартау Э. Э. Фармако-эпидемиологические показатели применения сильных опиоидов в Санкт-Петербурге и различия в подходах к их использованию при ревматических заболеваниях, сопровождающихся интенсивной хронической болью // *Современная ревматология.* 2010; № 2, с. 100–104.
- Каратеев А. Е. Международный опыт применения опиоидных анальгетиков в ревматической практике // *Современная ревматология.*
- Langford R., McKenna F., Ratcliffe S. et al. Transdermal Fentanyl for Improvement of Pain and Functioning in Osteoarthritis // *Arthritis&Rheumatism.* 2006, vol. 54, № 6, p. 1829–1837.
- Theoridis T., Waap I., Schwalen S. et al. Fentanyl — TTS in the treatment of pain caused by arthrosis // *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.* 2003, Mar-Apr; 141 (2): 217–222.
- Пчелинцев М. В., Кубынин А. Н., Звартау Э. Э. Фармако-эпидемиологические показатели применения сильных опиоидов в Санкт-Петербурге (в свете различий в подходах к использованию препаратов этой группы в России и мире // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика,* 2009; № 3–4, с. 47–52.
- Simpson R. K. Jr., Edmondson E. A., Constant C. F. et al. Transdermal fentanyl as treatment for chronic low back pain // *Pain Symptom Manage.* 1997, Oct; 14 (4): 218–224.
- Canneti A., Luzi M., Di Marco P. et al. Safety and efficacy of transdermal buprenorphine and transdermal fentanyl in the treatment of neuropathic pain in AIDS patients // *Minerva Anestesiol.* 2013, Aug; 79 (8): 871–883.
- Agarwal S., Polydefkis M., Block B. et al. Transdermal fentanyl reduces pain and improves functional activity in neuropathic pain states // *Pain Med.* 2007, Oct-Nov; 8 (7): 554–562.
- Tassinari D., Sartori S., Tamburini E. Adverse Effects of Transdermal Opiates Treating Moderate/Severe Cancer Pain in Comparison to Long-Acting Morphine: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature // *J. of Palliative Medicine.* 2008; Vol. 11, № 3: 492–501.
- Butler S. F., Benoit C., Budman S. H. et al. Development and validation of an Opioid Attractiveness Scale: a novel measure of the attractiveness of opioid products to potential abusers // *Harm Reduct J.* 2006, Feb 2: 3: 5.
- Пчелинцев М. В., Кубынин А. Н. Сочетание бупренорфина и налоксона в составе комбинированного анальгетика как способ уменьшения риска использования препарата в незаконном обороте // *Клиническая фармакология и терапия.* 2014. Т. 23. № 5. С. 80–83.
- Lilleng P. K., Mehlum L. I., Bachs L., Morild I. Deaths after intravenous misuse of transdermal fentanyl // *Forensic Sci.* 2004, Nov; 49 (6): 1364–1366.
- Tharp A. M., Winecker R. E., Winston D. C. Fatal intravenous fentanyl abuse: four cases involving extraction of fentanyl from transdermal patches // *Am J Forensic Med Pathol.* 2004, Jun; 25 (2): 178–181.
- Падалкин В. П., Николаева Н. М., Невзорова Д. В., Савва Н. Н. Информационные материалы для медицинских работников по вопросам назначения и выписывания наркотических и психотропных лекарственных препаратов, других препаратов для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету. М.: РУДН, 2015. 72 с.



- Усовершенствованная технология матричного фентанилового пластыря **3-го поколения**^{2,4}
- Оригинальная матрикс-контролирующая мембрана^{1,2}
- Удобство и простота применения¹⁻⁴
- Хорошо переносится пациентами^{5,6}
- Лёгкость перехода на Фендивию с других анальгетиков³
- **Широкий диапазон дозировок, включая низкодозированный пластырь 12,5 мкг/ч³**



ФЕНДИВИЯ™

трансдермальная терапевтическая система с фентанилом
72 ЧАСА КОНТРОЛИРУЕМОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

*Фактический внешний вид пластыря может отличаться от представленного в рекламе

1. Kress et al., Transdermal fentanyl matrix patches Matrifen and Durogesic DTrans are bioequivalent. Eu. J.Pharmaceut.Biopharma., 2010; 75; 225-231. 2. Marier JF et al. Pharmacokinetics, Tolerability, and Performance of Novel Matrix Transdermal Delivery System of Fentanyl to the Commercially Available Reservoir Formulation in Healthy Subjects. J. Clin. Pharmacol. 2006; 46; 642. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата Фендивия. 4. Tan HS and Pfister WR. Pressure-sensitive adhesives for transdermal drug delivery systems. Pest Vol. 2, No 2, Feb 1999. 5. Sabatowski R, Schwalen S, Rettig K et al. Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. J Pain Symptom Manage 2003; 25: 38-47. 6. Kress et al. A randomized, open, parallel group, multicenter trial to investigate analgesic efficacy and safety of a new transdermal fentanyl patch compared to standard opioid treatment in cancer pain. J. Pain, Symp. Man, 2008; 36: 268-279.

Торговое название препарата: Фендивия. **МНН:** фентанил. **Лекарственная форма:** трансдермальная терапевтическая система, дозировка 12,5 мкг/ч, 25 мкг/ч, 50 мкг/ч, 75 мкг/ч, 100 мкг/ч. **Показания к применению:** хронический болевой синдром сильной и средней выраженности, требующий обезболивания наркотическими анальгетиками: боли, вызванные онкологическим заболеванием; болевой синдром неонкологического генеза, требующий многократного обезболивания наркотическими анальгетиками (например, невропатические боли, артриты и артрозы, фантомные боли после ампутации конечностей). **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам; угнетение дыхательного центра, в том числе острое угнетение дыхания; раздраженная, облученная или поврежденная кожа в месте аппликации; возраст до 18 лет; препарат не следует применять для лечения острой или послеоперационной боли, тяжелые поражения ЦНС, одновременное применение ингибиторов МАО или прием в течение 14 дней после их отмены, диарея на фоне псевдомембранозного колита, токсическая диспепсия. **Способ применения и дозы:** препарат применяется трансдермально. Активное действующее вещество высвобождается в течение 72 часов. Необходимая дозировка фентанила подбирается индивидуально и должна оцениваться регулярно после каждого применения. Трансдермальный пластырь не следует делить или резать. **Подробное описание способа применения содержится в инструкции по применению. Побочное действие:** наиболее опасным побочным действием является угнетение дыхания. **Очень частые:** сонливость, гиперсомния, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, запор, потливость, зуд. **Частые:** непроизвольные мышечные сокращения, гипестезия, ощущение сердцебиения, зевота, ринит, боли в области живота, ксеростомия, диспепсия, кожная реакция в месте аппликации. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. С осторожностью:** при хронических заболеваниях легких; внутричерепной гипертензии; опухолях мозга; черепно-мозговых травмах; брадикардии; артериальной гипотензии; почечной и печеночной недостаточности; у пациентов с печеночной или почечной коликой, в том числе в анамнезе; желчно-каменной болезнью; гипотиреозом; у пожилых, истощенных и ослабленных пациентов; острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости до установления диагноза; общем тяжелом состоянии; доброкачественной гипертрофии предстательной железы; стриктурах мочеиспускательного канала; лекарственной зависимости; алкоголизме; суицидальной наклонности; гипертонии; одновременном приеме инсулина, глюкокортикостероидов, гипотензивных лекарственных средств. Препарат Фендивия относится ко II списку наркотических препаратов. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия, тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru. Рег. номер МЗРФ: ЛСР-005232/09 от 30.06.2009. **Информация для специалистов здравоохранения.** Дата выпуска: апрель 2016 г.

Инсомния как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

Е. С. Акарачкова*,¹, доктор медицинских наук

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

О. В. Котова*, кандидат медицинских наук

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

** ГБОУ ВПО ИвГМА МЗ РФ, Иваново

Резюме. Инсомния, как наиболее частая форма нарушений сна, является значимым и независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время коррекция инсомнии способствует успешной профилактике и лечению последних.

Ключевые слова: нарушения сна, инсомния, артериальная гипертензия, нон-дипперы, инсульт, цереброваскулярные заболевания.

Abstract. Insomnia as one of the most frequent forms of sleep disorders, is a significant and independent risk factor for development of cardiovascular diseases. At the same time, insomnia correction contributes to efficient prevention and treatment of the later.

Keywords: sleep disorders, insomnia, arterial hypertension, non-dippers, stroke, cerebrovascular diseases.

Инсомния — одна из ведущих амбулаторных жалоб. Трудности засыпания и поддержания сна — широко распространенная проблема и встречается не менее чем у 80% амбулаторных неврологических пациентов [1–2]. Благодаря многочисленным клиническим исследованиям доказана тесная связь между нарушениями сна, артериальной гипертензией и сердечно-сосудистыми событиями, такими как инфаркт миокарда и инсульт. Отмечается, что длительно существующий неудовлетворительный сон и инсомния могут вызвать или увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний. При этом важное значение придается вегетативной регуляции артериального давления и его суточной динамике. У здорового человека сон начинается с первой стадии медленного сна (non-REM-сон), которая длится 5–10 минут. Затем наступает 2-я стадия, которая продолжается около 20 минут. Еще 30–45 минут приходится на период 3–4 стадий. После этого спящий снова возвращается во 2-ю стадию медленного сна, после которой возникает первый эпизод быстрого сна, который имеет короткую продолжительность — около 5 минут. Вся эта последовательность называется циклом. Первый цикл имеет

длительность 90–100 минут. Затем циклы повторяются, при этом уменьшается доля медленного сна и постепенно нарастает доля быстрого сна (REM-сон), последний эпизод которого в отдельных случаях может достигать 1 часа. В среднем при полноценном здоровом сне отмечается пять полных циклов. Установлено, что у пациентов «нон-дипперов», т.е. тех, у кого отсутствует снижение артериального давления (АД) во время ночного сна или это снижение менее 10% от дневного, повышена активность центрального звена симпатической нервной системы, увеличено число пробуждений во время сна, уменьшена длина и глубина REM-сна и укорочена латенция фазы быстрого сна. У этих людей менее активна эндотелий-зависимая вазодилатация, и возможной причиной высокого давления рассматривается повреждение барорецепторной реакции. В итоге «нон-дипперы» склонны к нарушениям сна, характеризуются повышенной симпатической активностью во время сна и, как следствие, имеют высокий риск общей и сердечно-сосудистой смертности [3].

Исследования, проведенные более 15 лет назад, выявили, что подобный аномальный паттерн сна имел место у некоторых нормотензивных детей «нон-дипперов». Вероятно, аномальный профиль гемодинамики в цикле сон-бодрствование может быть определен еще до развития актуальной системной сосудистой резистентности [4].

Нарушения сердечного ритма во время сна у нормотензивных субъектов также определяют в последующем сердечно-сосудистые заболевания, поэтому раннее выявление нарушений сна позволяет проводить профилактические мероприятия. Например, выявление гипоксии во время сна, которая вызывает неадекватный ответ артериального давления во время сна, может быть использовано для прогнозирования сердечно-сосудистых проблем и последующего выбора терапевтической тактики [5].

Результаты большого клинического исследования, проведенного в Японии, с 24-часовым амбулаторным измерением артериального давления у 515 пациентов и параллельной магнитно-резонансной томографией (МРТ) головного мозга показали, что повышение пульсового давления во время сна и среднего АД при пробуждении, особенно в пожилом возрасте, являются независимыми предикторами инсульта у пожилых гипертоников. При этом влияние пульсового давления и среднего значения АД на риск инсульта отличается в разные фазы цикла сон-бодрствования. Так, увеличение пульсового давления на каждые 10 мм рт. ст. во сне независимо увеличивает риск инсульта на 43% (95% доверительный интервал [ДИ]: 16–75%, $p = 0,001$), при этом показатель среднего АД во время сна является не столь значимым. В то же время увеличение среднего АД на каждые 10 мм рт. ст. при

¹ Контактная информация:
nevrologus@mail.ru

пробуждении независимо увеличивает риск инсульта на 48% (95% ДИ: 21–81%, $p = 0,0002$), а уровень пульсового давления при пробуждении не является значимым фактором [6].

Благодаря обширным популяционным исследованиям (более 3000 пациентов) получены данные, которые свидетельствуют, что сокращение продолжительности сна (менее 6 часов) ассоциировано с повышенным риском гипертонии, особенно среди женщин [ОШ 1,66 (95% ДИ 1,09–2,53)], по сравнению с мужчинами [ОШ (0,9395% ДИ (0,62–1,41)], и сильнее у женщин в перименопаузе [ОШ (95% ДИ 3,25 (1,37–7,76)], чем у женщин в постменопаузе [ОШ 1,49 (95% ДИ 0,92–2,41)]. Выявленная связь не зависит от социально-экономического статуса, традиционных сердечно-сосудистых факторов риска и психиатрических сопутствующих заболеваний и сильнее у женщин в перименопаузе. В этой связи в последние годы обсуждается, что уменьшение продолжительности сна увеличивает риск развития гипертонии, что может приводить к развитию сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [7].

Благодаря параллельной оценке результатов суточного мониторинга АД и оценки эффективности ночного сна с помощью актиграфии было установлено, что у женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) достоверно выше ночное систолическое АД (САД) ($p = 0,05$), а также недостаточно его снижение в ночное время ($p = 0,017$), как и диастолическое АД (ДАД) ($p = 0,047$) и пульсового давления ($p = 0,01$), по сравнению с женщинами без ИБС. Многофакторный регрессионный анализ показал, что для женщин в перименопаузе при наличии ИБС увеличение возраста сопровождается недостаточным снижением АД в ночное время, что в свою очередь может увеличить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [8].

Важно отметить, что инсомния также может как быть прямым следствием самой болезни, так и быть вторичным проявлением, например, боли, депрессии, психологического стресса, других расстройств сна или эффектом лекарственных препаратов [9]. Инсомния негативно влияет на когнитивные и физические функции пациента, приводит к снижению работоспособности и увеличению дорожно-транспортных происшествий [10]. К настоящему времени доказано, что хронический дефицит сна — это мощный фактор риска развития висцерального ожирения, которое лежит в основе метаболического синдрома. С современ-

ной эпидемией ожирения тесно связан рост распространенности обструктивного и центрального апноэ сна, в свою очередь обструктивное апноэ сна повышает риск инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) [11].

Оценка данных 138 201 человека с помощью логистического регрессионного анализа выявила, что продолжительность сна связана с ожирением (ОШ 1,18, $p < 0,0005$), сахарным диабетом (ОШ 1,18, $p < 0,005$), инфарктом миокарда (ОШ 1,36, $p < 0,0005$), инсультом (ОШ 1,22, $p < 0,05$) и ишемической болезнью сердца (ОШ 1,59, $p < 0,0005$). Тем самым демонстрируется, что нарушения сна являются существенным фактором риска развития ожирения и его последствий, а также сахарного диабета, инфаркта миокарда, инсульта и ишемической болезни сердца. Это доказывает, что нарушения сна — потенциально модифицируемый фактор, которому необходимо уделять должное внимание, и своевременная коррекция нарушений сна может существенно снизить риск кардиометаболических последствий [12].

Таким образом, инсомния является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Учет коморбидного влияния инсомнии на сердечно-сосудистые заболевания и, наоборот, влияния последних на сон расширяет возможности для улучшения качества жизни и функционирования пациентов. Чтобы помочь пациенту с инсомнией, необходимо тщательно изучить его анамнез, выявить паттерн циркадного биологического ритма сон–бодрствование, по возможности опросить супруга (партнера), а также собрать семейный анамнез, так как более 30% лиц, страдающих инсомнией, имеют подобные нарушения среди близких, особенно среди женщин-родственников первой линии. При сборе анамнеза необходимо оценить субклинические психические расстройства, текущие схемы приема лекарственных препаратов и возможность их влияния на сон, предыдущий опыт лечения. Физикальное обследование позволит выявить сопутствующие заболевания, например, такие как аллергия или синдром обструктивного апноэ сна [10].

Актиграфия (в том числе с помощью персональных мобильных технологий, таких как смартфоны, фитнес-трекеры, смарт-часы) также является полезным диагностическим инструментом для оценки циркадного цикла сон–бодрствование. Для дифференциальной диагностики и измерения продолжительности сна может быть рекомендована полисом-

нография, особенно при подозрении на инсомнию, связанную с нарушениями дыхания. Полисомнографию также следует проводить пациентам с дневной сонливостью, храпом, апноэ и индексом массы тела более 35 (они имеют более чем 70% вероятность сонного апноэ), а также нарколепсией или снохождением. Кроме того, исследование сна необходимо проводить пациентам с сонливостью в дневное время, работающим пилотами или водителями [10].

Немедикаментозное лечение инсомнии (особенно хронической) является приоритетным и включает разные виды поведенческой терапии, прогрессивную мышечную релаксацию. Достаточно эффективны умеренные регулярные физические упражнения, особенно по утрам, при этом не усиливается слабость, которая часто беспокоит этих пациентов. Также некоторую пользу могут приносить регулярные водные процедуры. Следует помнить, что инсомнию усугубляет нарушение гигиены сна, однако только соблюдение гигиены сна вряд ли повлияет на тяжелую инсомнию. Соблюдение правил гигиены сна при легкой инсомнии включает в себя: умение расслабляться; спать только тогда, когда устал; использование спальни только для сна и сексуальной активности; избегание кофеина, никотина и алкоголя за 4–6 часов перед сном; уменьшение потребления жидкости перед сном; а также избегание тяжелой пищи, тяжелых упражнений и возбуждающей деятельности поздно вечером; устранение источников звуков в спальне, в том числе если этим источником являются часы. В исследованиях 10–15-летней давности было показано, что умеренные упражнения перед сном улучшают его качество у пожилых людей и это влияние сопоставимо с эффектом бензодиазепинов [13].

Следует учитывать, что люди с нарушениями сна нередко употребляют алкоголь: до 28% лиц с инсомнией используют алкоголь с целью заснуть, из них 67% считают алкоголь весьма эффективным. Однако алкоголь может стимулировать структуры центральной нервной системы (ЦНС), тем самым увеличивая количество ночных пробуждений, а также повышать риск развития алкоголизма с его психосоциальными последствиями [14].

Медикаментозное лечение инсомнии включает широкий арсенал современных лекарственных средств. Однако идеальным препаратом для лечения инсомнии считается средство, действие которого начинается быстро, позволяя уменьшить латентность сна, сохраняется продолжительное время, предотвращая раннее про-

буждение утром, и оказывает минимальные побочные эффекты. При этом необходимо использовать минимальную эффективную дозу препарата в течение короткого периода (от 2 до 4 недель).

У пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями при наличии симптомов инсомнии и жалоб на нарушения сна, которые отягощают течение основного заболевания и повышают риск смерти, рекомендуется применять Донормил при недлительной и неглубокой инсомнии в течение первых 10 дней. В течение этого периода рекомендуется выяснить причины нарушений сна и подобрать этиопатогенетическое лечение. Донормил (доксиламина сукцинат) — антигистаминный препарат с седативным эффектом для кратковременного (не более 10 дней) применения — в терапии инсомнии с успехом применяется более 50 лет в странах Европы [5]. Важными преимуществами Донормила перед другими снотворными препаратами являются: сохранение естественной структуры сна, отсутствие привыкания и зависимости (нет синдрома отмены), применение данного препарата не сопровождается ухудшением когнитивных функций [15]. В плацебо-контролируемом исследовании влияния Донормила на здоровых добровольцах было показано, что при его приеме значительно снижается продолжительность первой фазы сна и возрастает продолжительность второй фазы сна, при этом препарат не влияет на продолжительность других фаз сна и на его фоне уменьшается общая продолжительность пробуждений во время сна и не отмечается каких-либо изменений памяти и скорости реакций в течение 18 ч после приема Донормила. В то же время при исследовании 50 пациентов с инсомнией в возрасте от 24 до 60 лет было продемонстрировано, что прием доксиламина по 15 мг за 15 минут до сна в течение 10 дней оказывает положительное влияние на динамику субъективных характеристик сна, результатов анкеты скрининга «апноэ во сне». Субъективные ощущения положительного эффекта подтверждались исследованиями структуры сна, претерпевающей положительные сдвиги, которые затрагивали такие показатели, как длительность сна (305,3 мин «до», 341,6 мин «после»), длительность засыпания (49,3 мин «до», 21,1 мин «после»), фаза быстрого сна (43,1 мин «до», 56,7 мин «после»). Показано, что Донормил в большей степени воздействует на больных с более грубой дезорганизацией сна. В конечном итоге авторы пришли к заключению, что, с учетом высокой эффективности и безопасности, Донормил может быть рекомендован широкому кругу боль-

ных с нарушениями сна как при острой, так и при хронической инсомнии [16].

Донормил — высокоэффективный и безопасный блокатор гистаминовых H_1 -рецепторов из группы этаноламинов, который оказывает снотворное, седативное и М-холиноблокирующее действие. При этом выраженность седативного действия Донормила сопоставима с барбитуратами. В отличие от бензодиазепиновых производных Донормил увеличивает не только продолжительность и улучшает качество сна, но и не нарушает физиологические фазы нормального сна и циркадные ритмы. Длительность действия Донормила 6–8 ч. Назначают его внутрь взрослым при нарушениях сна в дозе 15 мг за 15–30 мин до сна независимо от приема пищи [15].

Препарат противопоказан при закрытоугольной глаукоме и семейном анамнезе закрытоугольной глаукомы, гиперплазии предстательной железы и заболеваниях уретры и предстательной железы, сопровождающихся нарушениями оттока мочи, у детей до 15 лет, а также при повышенной чувствительности к доксиламину и другим компонентам препарата, а также к антигистаминным препаратам [19]. Но в то же время доксиламин имеет более безопасный профиль по сравнению с бензодиазепиновыми препаратами. Так, например, в исследованиях по типу случай-контроль было показано, что прием бензодиазепинов на ранних сроках беременности достоверно повышает риск развития врожденных дефектов, таких как заячья губа. Отсутствие подобного негативного влияния доксиламина позволяет применять его при беременности в отличие от других седативных психотропных препаратов, которые не были должным образом протестированы у данной категории женщин или продемонстрировали негативное соотношение риск/польза [10].

И в заключение еще раз необходимо отметить, что нарушения сна и уменьшение его продолжительности увеличивают риск развития гипертонии, тем самым приводя к сердечно-сосудистым и цереброваскулярным заболеваниям [7, 17]. В этой связи коррекция нарушений сна является важным патогенетическим звеном терапии данных расстройств [18]. Лечение инсомнии сложный и многокомпонентный процесс, перед началом которого необходимо четко определить причины нарушений сна. Лечение должно быть индивидуальным и основанным на оценке причины и тяжести симптомов. Немедикаментозное лечение является

менее дорогим и имеет меньше побочных эффектов по сравнению с фармакологической терапией. Однако краткосрочная терапия снотворными препаратами может быть рекомендована в большинстве случаев после исключения высокого риска побочных эффектов [9]. ■

Литература

1. Neubauer D. N. Chroni insomnia // Continuum (Minneapolis). 2013, Feb; 19 (1 Sleep Disorders): 50–66.
2. Акарачкова Е. С. К вопросу диагностики и лечения психовегетативных расстройств в общепсихиатрической практике // Лечащий Врач. 2010, № 10, с. 60–64.
3. Palatini P. Non-dipping in hypertension: still a challenging problem // J Hypertens. 2004; 22: 2269–2272.
4. Frisina N., Pedullà M., Mento G., Morano E., Lanuzza B., Buemi M. Normotensive offspring with non-dipping hypertensive parents have abnormal sleep pattern // Blood Press. 1998, May; 7 (2): 76–80.
5. Videla S., Lahjou M., Guibord P., Xu Z., Tolrà C., Encina G., Sicard E., Sans A. Food effects on the pharmacokinetics of doxylamine hydrogen succinate 25 mg film-coated tablets: a single-dose, randomized, two-period crossover study in healthy volunteers // Drugs RD. 2012, Dec 1; 12 (4): 217–225.
6. Kario K., Ishikawa J., Eguchi K., Morinari M., Hoshida S., Ishikawa S., Shimada K. Sleep pulse pressure and awake mean pressure as independent predictors for stroke in older hypertensive patients // Am J Hypertens. 2004, May; 17 (5 Pt 1): 439–445.
7. Stranges S., Dorn J. M., Cappuccio F. P., Donahue R. P., Rafalson L. B., Hovey K. M., Freudenheim J. L., Kandala N. B., Miller M. A., Trevisan M. A population-based study of reduced sleep duration and hypertension: the strongest association may be in premenopausal women // J Hypertens. 2010, May; 28 (5): 896–902.
8. Sherwood A., Bower J. K., Roulledge F. S., Blumenthal J. A., McFetridge-Durdle J. A., Newby L. K., Hinderliter A. L. Nighttime blood pressure dipping in postmenopausal women with coronary heart disease // Am J Hypertens. 2012, Oct; 25 (10): 1077–1082.
9. Mayer G., Jennum P., Riemann D., Dauvilliers Y. Insomnia in central neurologic diseases — occurrence and management // Sleep Med Rev. 2011, Dec; 15 (6): 369–378.
10. Ringdahl E. N., Pereira S. L., Delzell J. E. Jr. Treatment of primary insomnia // J Am Board Fam Pract. 2004, May-Jun; 17 (3): 212–219.
11. Plante G. E. Sleep and vascular disorders // Metabolism. 2006, Oct; 55 (10 Suppl 2): S45–49.
12. Grandner M. A., Jackson N. J., Pak V. M., Gehrman P. R. Sleep disturbance is associated with cardiovascular and metabolic disorders // J Sleep Res. 2012, Aug; 21 (4): 427–433.
13. Morin C., Culbert J., Schwartz S. Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy // Am J Psychiatry. 1994; 151: 1172–1180.
14. Popovici L., French M. T. Binge drinking and sleep problems among young adults // Drug Alcohol Depend. 2013, Mar 2. pii: S0376–8716 (13)00038–0.
15. Котова О. В. Влияние стресса на сон человека // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012. № 4 (112). С. 79–82.
16. Левин Я. И., Стрыгин К. Н. Донормил в терапии инсомнии // Лечение нервных болезней. 2005. Т. 6. № 2 (16). С. 18–21.
17. Watson N. F., Viola-Saltzman M. Sleep and comorbid neurologic disorders // Continuum (Minneapolis). 2013, Feb; 19 (1 Sleep Disorders): 148–169.
18. Raphaelson M., Inati S. K. Treating sleep disorders in neurology practice // Neurol Clin. 2012, Nov; 30 (4): 1007–1025.
19. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1356.htm.

ДОНОРМИЛ®

SANOFI

РЕКОМЕНДУЙТЕ СПАТЬ, А НЕ СЧИТАТЬ



- Сохраняет физиологическую структуру сна^{1,3}



- Применяется за 15–30 минут до сна¹



- Не выявлено признаков синдрома отмены²

- Может применяться на всем протяжении беременности¹

РЕКЛАМА

ДОНОРМИЛ® ПРИ РАССТРОЙСТВАХ СНА

Инструкция по медицинскому применению препарата ДОНОРМИЛ®

Регистрационный номер: П № 008683/01 от 06.07.2010. Торговое название: ДОНОРМИЛ®. Международное название: доксиламин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: доксиламина сукцинат – 15 мг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 100 мг, кроскармеллоза натрия – 9 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 15 мг, магния стеарат – 2 мг; состав пленочной оболочки: макрогол 6 000 – 1 мг, гипромеллоза – 2,3 мг, Сеписперс AP 7001 [гипромеллоза 2–4%; титана диоксид С177891 25–31%; пропиленгликоль 30–40%, вода до 100%] – 0,70 мг. Фармакотерапевтическая группа: антагонист Н1-гистаминовых рецепторов. Код АТХ: R06AA09. Показания к применению: преходящие нарушения сна. Противопоказания: повышенная чувствительность к доксиламину, другим компонентам препарата, или к другим антигистаминным средствам, закрытоугольная глаукома, или семейный анамнез закрытоугольной глаукомы, заболевания уретры и предстательной железы, со-

провождающиеся нарушением оттока мочи, врожденная галактоземия, глюкозо-галактозная мальабсорбция, дефицит лактазы, детский и подростковый возраст (до 15 лет). Применение при беременности и лактации: доксиламин может применяться у беременных женщин на протяжении всего периода беременности. Кормить грудью при применении препарата не следует. Способы применения и дозы: внутрь. От 1/2 до 1 таблетки в день за 15–30 минут до сна. Продолжительность лечения от 2 до 5 дней; если бессонница сохраняется, необходимо обратиться к врачу. Побочные действия: со стороны желудочно-кишечного тракта – запор, сухость во рту; со стороны сердечно-сосудистой системы – ощущение сердцебиения; со стороны органов зрения – нарушение аккомодации, нечеткое зрение; со стороны почек и мочевыводящих путей – задержка мочи; со стороны нервной системы – сонливость в дневное время, спутанность сознания, галлюцинации; со стороны лабораторных показателей – увеличение уровня креатинфосфокиназы; со стороны опорно-двигательного аппарата – рабдомиолиз. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией.



SARU.DONO.16.04.0454

Произведено во Франции.

UPSA
Bristol-Myers Squibb®

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Донормил, РУ П № 08683/01-020512.
2. Шавловская О. А. Применение препарата Донормил (доксиламин) в клинической практике // РМЖ. 2011. № 30. С. 1877–1883.
3. Левин Я. И., Стрыгин К. Н. Применение Донормила в терапии инсомнии // Лечение нервных болезней. Т. 6. 2 (16). 2005. 2. С. 23–26.

* Распространение в России: ЗАО «Авентис Фарма»
125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11.

Опыт терапии психических заболеваний (аналитический обзор)

Г. М. Румянцева, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ ФМИЦПН им. В. П. Сербского МЗ РФ, Москва

Резюме. В обзоре представлены перспективы терапии проблемных состояний, относящихся к области психиатрии. Рассматриваемая терапия может использоваться как базисная в лечении психических заболеваний интоксикационного, травматического, атеросклеротического и сосудистого генеза. К наиболее курабельным синдромам относятся астенический, церебро-астенический, тревожный и интеллектуально-мнестический.

Ключевые слова: психические заболевания, проблемные состояния, терапия, гомеопатия, астенический синдром, тревожный синдром.

Abstract. This review gives some prospects on therapy of problem conditions related to psychiatry area. The considered therapy may be applied as basic one in treatment of mental disorders of intoxication, traumatic, atherosclerotic and vascular genesis. The most curable syndromes are: asthenic, cerebro-asthenic, anxiety and intellectual-mnemonic.

Keywords: mental diseases, problem conditions, therapy, homoeopathy, asthenic syndrome, anxiety syndrome.

Отношение широкой массы врачей к гомеопатии неоднозначно: от доброжелательно заинтересованного до раздраженно скептического. Последнее особенно относится к психиатрам, которые с определенной настороженностью взирают на гомеопатическую терапию, полагая, что сверхмалые дозы неприемлемы в психиатрии, да и принцип подобия применим только к интоксикационным психозам. Однако с каждым годом интерес все больше преобладает над скептицизмом, поскольку огромный арсенал психофармакологических средств не всегда способен справиться с психическими отклонениями, а зачастую сама психофармакотерапия становится причиной новых видов патологии. В психиатрии все чаще звучат призывы сопоставлять пользу и вред, наносимые психофармакологическим лечением, и руководствоваться этим принципом в терапии каждого конкретного больного.

В своей практике гомеопатию (как правило, в ее современном виде, заключающемся в назначении комплексных препаратов по заявленным показаниям к применению, а не в виде классической моногомеопатии) используют 25% врачей Германии, 45% врачей в Англии, 32% — во Франции. В 1995 году Министерство здравоохранения РФ также узаконило использование гомеопатических методов во врачебной практике.

Наиболее исследованным из препаратов данного класса, применение которых эффективно при психических расстройствах, является Церебрум композитум Н. Препарат

содержит 26 компонентов растительного, минерального и животного происхождения. Изучению действия Церебрум композитум Н посвящено более 10 работ, опубликованных только на русском языке в течение последних лет. Согласно данным мультицентрового исследования М. Вайзера и Ш. Ценнера [1], основанного на лечении 731 пациента с различными, в том числе психическими, заболеваниями, препарат показан при различных нарушениях функций головного мозга, и его действие направлено на предотвращение атеросклеротических нарушений кровообращения, вызывающих ослабление деятельности мозга. Авторы выделили клинические группы больных с нервным истощением, ослаблением памяти, атеросклерозом, депрессиями, состояниями после сотрясения головного мозга. Наибольшая эффективность препарата Церебрум композитум Н была отмечена при состояниях после сотрясения головного мозга — 98% результатов были оценены как хорошие и отличные; при нервном истощении — 95%, при депрессиях — 91%, при ослаблении памяти — 90%, при состояниях возбуждения — более 90%, при вегетативной дистонии — более 95% хороших и отличных оценок.

Последующие исследования терапевтической активности препарата Церебрум композитум Н углубили знания о его действии и расширили показания к его применению.

В исследовании С. Е. Фурсова [2] отмечено, что наиболее клинически выраженным эффектом Церебрум композитум Н у больных с астеническими нарушениями различного генеза было антиастеническое и психостимулирующее действие, проявлявшееся в уменьшении чувства слабости,

утомляемости, дневной сонливости, появлении физической бодрости, повышении инициативности и работоспособности. Наряду с этим отмечалось уменьшение тревоги, раздражительности, аффективной неустойчивости, гиперестезии. Анализ клинических, психологических, энцефало- и реографических данных позволил авторам [3] предположить, что мишенью для препарата Церебрум композитум Н в первую очередь является тревога, снижение которой определяет дальнейшую редукцию всей остальной невротической симптоматики, в том числе вегетативных нарушений. Однако авторы не отрицают и прямого антиастенического эффекта препарата, который подтверждается не только субъективным изменением состояния больных, но и изменением показателей психологического тестирования в критических для астенического синдрома участках кривой работоспособности — в фазах вработываемости и утомления.

Антиастенический, редуцирующий эффекты действия препарата Церебрум композитум Н отмечены также в работах Г. А. Зубовского [4, 5], В. В. Николаева [6], которые обратили внимание на положительное действие препарата на мнестические функции, внимание и способность к концентрации. Особенно выражено действие Церебрум композитум Н на кратковременную память, при котором, в частности, достоверно улучшается функция удержания следов.

Электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ) после применения препарата Церебрум композитум Н позволило выявить статистически достоверно выраженное снижение спектральной плотности в узкополосном спектре ЭЭГ. Более того, сравнение ЭЭГ

профиля после применения Церебрум композитум Н и некоторых ноотропов и транквилизаторов позволило отнести препарат к мягким нейролептикам с холинолитическим компонентом и антидепрессивными свойствами. Г.А.Зубовский, Н.Б.Холодова и др. [5] утверждают, что под влиянием лечения данным препаратом у больных с сосудистой патологией головного мозга не только наблюдается положительная клиническая динамика, но и уменьшается раздражение коры и снижается выраженность пароксизмальных форм активности, нормализуется корковая ритмика.

Препарат обладает мягким модулирующим действием на моноаминовый обмен, не вызывая истощения нейромедиаторных систем. Препарат оказывает асимметричное действие на полушария мозга: на правое — легкое сиднокарбодобное, на левое — обзиданоподобное. Эффективность препарата Церебрум композитум Н подтверждена также и данными реоэнцефалографии. В процессе лечения меняется пульсовое кровенаполнение, интенсивность венозного оттока, о чем свидетельствует диастолический индекс.

Детальное клиническое изучение препарата выявило, что в некоторых случаях он оказывает будоражающее действие, настроение больных приобретает гипертимный оттенок, а при выполнении психологических тестов увеличивается число ошибок и снижается концентрация внимания. Не исключено, что эти эффекты связаны с холинолитическим действием препарата, которое может оказаться чрезмерным при повышенной индивидуальной чувствительности к нему. Кроме того, холинолитический эффект является дозозависимым, и изменение частоты введения препарата быстро снимает побочные явления.

Наличие холинолитического компонента в действии Церебрум композитум Н объясняет эффективность его еще в одной очень важной области психиатрии — лечении нейролептических осложнений [7]. Нейролепсия как осложнение психофармакотерапии встречается, по данным различных авторов, более чем у 50% больных. При этом наиболее распространенные корректоры — холинолитики (тригексифенидил и др.) сами формируют побочные эффекты, в том числе и патологическую зависимость.

Авторы наблюдали за 18 больными шизофренией в возрасте от 19 до 47 лет с длительностью заболевания от 1 года до 26 лет, которые получали в стационаре терапию различными нейролептиками. Побочные эффекты проявлялись в виде тремора, гипертонуса, акатизии, гиперкинетических и дискинетических нарушений, тахикардии, гиперсаливации

и других соматовегетативных расстройств. Всем больным назначался Церебрум композитум Н в виде инъекций, внутримышечно через день. Через 9 дней состояние больных было оценено по трехбалльной шкале. Достоверно уменьшились симптомы акатизии и тасикинезии, тремор, координаторные нарушения и гиперкинезы. Эти клинические находки, по-видимому, заслуживают дальнейшего изучения, поскольку нейролепсия нередко затрудняет достижение терапевтической эффективности.

Одним из важных направлений использования препарата является лечение болезни Альцгеймера [8, 9]. Авторы исходят из того, что биологическая терапия за счет детоксикации и активации обмена веществ может вызвать симптоматическое улучшение. Описание случая лечения пациентки с болезнью Альцгеймера показывает, что на 4–5 неделе лечения препаратом Церебрум композитум Н улучшилось самочувствие, больная стала справляться с практическими задачами, улучшилась способность к счету и абстрактно-логическому мышлению. Кюстерманн [8] включал в план терапии катализатор Убихинон композитум, а также препараты с экстрактом гинкго билоба. А в схемах терапии, приводимых Иво Бьянки [10], Церебрум композитум Н назван как основной стимулирующий и способствующий регенерации препарат, показанный при различных психических нарушениях позднего возраста.

Комплексные препараты можно использовать как вспомогательную терапию при лечении эпилепсии [11] для нормализации психоэмоционального и соматического статуса. Отдельно следует остановиться на использовании биологических препаратов в детской психиатрии. В работе Е.И.Иванова с соавт. [12] приводятся данные об эффективном лечении задержек умственного развития с нарушениями поведения с помощью терапии препаратами Церебрум композитум Н и Нервохель. Авторы полагают, что биологические препараты являются высокоэффективными средствами терапии и могут использоваться как самостоятельно, так и в сочетании с аллопатическими препаратами.

Таким образом, сфера эффективно-го применения комплексных препаратов в психиатрии достаточно широка. При этом биологическая терапия может использоваться как основная в лечении психических заболеваний интоксикационного, травматического, атеросклеротического, сосудистого генеза.

Наиболее курабельны следующие синдромы: астенический, цереброастенический, тревожный, а также интеллектуально-

мнестические нарушения. Биологическая терапия эффективна как основная или параллельная терапия для снятия токсической нагрузки побочного действия психофармакотерапии — нейролепсии.

Комплексные препараты вполне сочетаются с обычной психофармакотерапией и, возможно, повышают чувствительность к психофармакологическим препаратам. Кроме того, по имеющимся данным [13], использование биологической терапии способно сократить расходы на здравоохранение при высокой эффективности и практически полной безопасности подобных методов лечения, что также должно повысить интерес к использованию комPLEMENTАРНЫХ методов лечения (в данном случае — комплексных препаратов) в практическом здравоохранении. ■

Литература

1. Вайзер М., Ценнер Ш. Церебрум композитум Н — результаты мультицентрического обследования на 731 пациенте // Биологическая медицина. 1995. № 1. С. 35–41.
2. Фурсов С.Е. Применение сверхмалых доз лекарственных средств в восстановительной терапии иммунологических и психоневрологических расстройств. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 1999.
3. Фурсов С.Е., Ролик И.С. и др. К вопросу о терапевтической эффективности препарата Церебрум композитум в клинике пограничных психических расстройств // Биологическая медицина. 1996. № 1. С. 7–12.
4. Зубовский Г.А., Холодова Н.Б. Лечение неврологических заболеваний у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Биологическая медицина. 1995. № 1. С. 55.
5. Зубовский Г.А., Холодова Н.Б. и др. Электроэнцефалографическая оценка результатов лечения методом гомеопатии участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Биологическая медицина. 1996. № 1. С. 4–6.
6. Николаев В.В. Пример использования биологических потенцированных препаратов в некурабельном случае лечения синдрома детского церебрального паралича // Биологическая медицина. 1996. № 1. С. 63–64.
7. Семинихин Д.Г., Биктимирова Т.З., Машин В.В., Храмов Е.В., Камаева Ф.Б. Использование гомеопатических средств для коррекции побочных эффектов нейролептической терапии / Традиционные методы лечения — основные направления и перспективы развития: материалы научно-практической конференции. М., 1998. С. 202.
8. Кюстерманн К. Клинические проявления болезни Альцгеймера и существующие терапевтические подходы ее лечения // Биологическая терапия. 1997. № 2. С. 40–41.
9. Шперлинг М., Чабанов Д. Болезнь Альцгеймера // Биологическая терапия. 1997. № 2. С. 52.
10. Bianchi I. Geriatrics and Homotoxicology. Baden-Baden: Aurelia, 1994.
11. Корниенко В.В. Подходы к лечению некоторых форм эпилепсии биологическими средствами фирмы «Хеель» // Биологическая медицина. 1995. № 1. С. 56–57.
12. Иванова Е.И., Знова И.Б., Пушкина В.С. Опыт применения антигемотоксической терапии в практике детского невролога // Биологическая терапия. 1997. № 3. С. 22–23.
13. Серебряков С.О. Гомеопатия как способ снижения расходов на здравоохранение // Биологическая медицина. 1997. № 2. С. 4–8.

Нарушение сна и когнитивных функций как проявление хронической ишемии головного мозга и патогенетические основы их коррекции

В. В. Фатеева¹

О. В. Колоколов, доктор медицинских наук, профессор

Н. Б. Захарова, доктор медицинских наук, профессор

А. Ю. Малеина

Т. П. Абрамова

А. В. Фисун

А. М. Колоколова, кандидат медицинских наук

Н. С. Макаров, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов

Резюме. Применение комплексной терапии хронической ишемии головного мозга не только значительно улучшает клинические симптомы, беспокоящие пациента, но и влияет на воспалительные процессы в сосудистой стенке, активацию коллатерального кровообращения и препятствует нейродегенерации.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, когнитивные нарушения, маркеры, эндотелиальная дисфункция, воспаление, ангиогенез, нейродегенерация.

Abstract. Application of complex therapy of chronic cerebral ischemia not only significantly improves the clinical symptoms of concern to the patient, but also affects the inflammatory processes in the vascular wall, activation of collateral circulation and prevents neurodegeneration.

Keywords: chronic cerebral ischemia, cognitive impairment, markers, endothelial dysfunction, inflammation, angiogenesis, neurodegeneration.

В современной отечественной литературе для обозначения хронических форм цереброваскулярных болезней (ХЦВБ) авторы употребляют различные термины — «хроническая ишемия головного мозга» (ХИГМ), «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ), «хронические цереброваскулярные заболевания» (ХЦВЗ) и другие. Этиологией ХИГМ считают патологические изменения церебральных сосудов, развивающиеся на фоне артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза и других причин [1–3].

В зарубежных публикациях и Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) термин «хроническая ишемия головного мозга» как таковой не используют, а симптомы ХЦВБ обычно рассматривают в рамках проявлений АГ (I10*, I15*), артериальной гипотензии (I95*), заболеваний сердца (I21*, I47*), церебрального атеросклероза (I67.2*) и других нозологий. В МКБ-10 термин «церебральная ишемия (хроническая)» вместе с «острой цереброваскулярной недостаточностью» упоминается как «другие специфические ЦВЗ» (I67.8) в рубрике «Другие ЦВЗ» (I67).

Тем не менее, большинство авторов имеют единое мнение о том, что наиболее ранним клиническим проявлением ХЦВБ является когнитивное снижение. Иными признаками ХИГМ, характеризующейся прогрессирующим течением, стадийностью и полисиндромностью, являются нарушения в эмоциональной сфере и полиморфные моторные расстройства, которые

на фоне нарастающего когнитивного дефицита приводят к утрате больными независимости в повседневной жизни [1–5].

В основе поражения при ХЦВБ лежат повторяющиеся эпизоды кратковременной локальной дисциркуляции, не приводящие к инфаркту, преимущественно затрагивающие подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы головного мозга. По мнению разных авторов, степень структурных изменений мозга при дисциркуляции колеблется от изменений отдельных нейронов, глиоцитов и волокон белого вещества до инфарктов различной величины и локализации. Формирующиеся диффузное/микроочаговое повреждение и церебральная атрофия проявляют себя медленно прогрессирующей мозговой дисфункцией, обычно дебютирующей когнитивными нарушениями (КН) [1, 2].

В настоящее время не существует высокоспецифичных критериев оценки ранних проявлений КН [6]. Механизмы возникновения КН, на первый взгляд представляющиеся различными, оказываются звеньями единого патологического процесса [7]. Поэтому наиболее перспективным методом ранней диагностики КН справедливо считают определение биомаркеров [6, 8–13], при этом проведение количественной оценки маркеров позволяет определить прогноз заболевания [13].

Установлено, что одним из универсальных факторов риска возникновения КН служит воспалительный процесс [9, 14]. Результаты исследований Р.В. Gorelick и соавт. свидетельствуют о взаимосвязи маркеров воспаления, в частности С-реактивного белка (СРБ) и КН [15]. Наряду с этим известно, что медиаторы воспаления могут свидетельствовать о высоком

¹ Контактная информация: v.v.fateeva@mail.ru

риске возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [16] и сахарного диабета 2-го типа [17–21].

Эмоциональные расстройства, типичные для ХИГМ, на ранних стадиях заболевания носят характер неврозоподобных, астенических, тревожных и депрессивных нарушений [16]. В основе тревожно-депрессивных расстройств лежит дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем организма [20]. Согласно исследованию E. Setiawan и соавт., существует связь между количеством тревожно-депрессивных эпизодов и повышенным уровнем СРБ. С помощью позитронно-эмиссионной томографии в мозге пациентов, страдающих тревожно-депрессивными расстройствами, удалось обнаружить активацию микроглии и клеток воспалительного ответа, что позволяет определить потенциальную мишень для лечения аффективных нарушений [21]. Вместе с тем M. R. Irwin и соавт. установили способность провоспалительных цитокинов оказывать нейротоксическое воздействие и снижать нейрогенез, что приводит к развитию КН [22].

Известно, что тревожные нарушения, наряду с депрессивными, моторными и вегетативными, характеризуются расстройством сна [23]. В то же время A. A. Prather и соавт. получили данные о корреляции системного воспаления с изменением длительности сна и риском возникновения аффективных расстройств [24]. Связь расстройств сна и тревоги обусловлена общими нейрохимическими процессами: повышением СРБ и S100 [1, 25]. У пациентов с инсомнией тяжелая степень тревожно-депрессивного расстройства коррелирует с высоким уровнем воспалительных цитокинов: моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) и СРБ [25, 26]. В то же время восстановление сна приводит к снижению СРБ, уменьшению уровня тревоги и улучшению качества жизни [34]. Интересно, что высокий уровень СРБ и продолжительность сна отличаются по половому признаку и принадлежности к этнической группе [17, 27, 28].

Заслуживает внимания взаимосвязь нарушений сна и риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), АГ и других болезней системы кровообращения. В исследовании L. B. Strand и соавт. выявлены предикторы возникновения ИБС у пациентов с нарушением сна: симптомы бессонницы среди женщин коррелировали с наличием эндотелиальной дисфункции (ЭД) [29].

В настоящее время наиболее показательными маркерами ЭД считают MCP-1, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и эндотелин-1 (ЕТ 1). Так, MCP-1 осуществляет контроль за выходом клеток из кроветворных органов, их трафиком к фокусам воспаления. Обеспечивая миграцию и экстравазацию мононуклеарных клеток в очаг воспаления, MCP-1 является медиатором воспаления, активируя резидентные клетки.

Другой показатель эндотелиальной дисфункции, VEGF, — участвует в активации, пролиферации, миграции и дифференцировке эндотелиальных клеток, взаимодействуя с ними через специфические тирозинкиназные рецепторы, стимулирует образование новых сосудов, увеличивает сосудистую проницаемость и активирует вазодилатацию путем продукции оксида азота (NO).

Важнейший фактор гомеостаза кровеносных сосудов ЕТ 1 — самый мощный сосудосуживающий агент. Механизм его действия заключается в высвобождении Ca^{2+} , что стимулирует все фазы гемостаза, сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящих к утолщению сосудистой стенки и уменьшению диаметра их просвета. Кроме того, ЕТ 1 вызывает адгезию и агрегацию тромбоцитов.

Белки S100 представляют мультигенное семейство Ca^{2+} -связывающих белков, ведущее положение среди которых занимает S100B [32, 33]. Белок S100B синтезируется в глия-

ных клетках, в дальнейшем транспортируется в нейроны, где может находиться в свободном виде или быть ассоциированным с интрацеллюлярными компонентами. S100B участвует во многих внутри- и внеклеточных процессах: стимулирует дифференцировку, пролиферацию нейронов, рост дендритов, увеличивает выживаемость нейронов, а также регулирует энергетический метаболизм клетки [32, 33]. Обозначенные эффекты стабилизируют импульсную активность нейрона и приводят к более дифференцированному ответу на стимуляцию. Впервые S100B был обнаружен в цереброспинальной жидкости пациента с рассеянным склерозом [34]. Затем его выявили в повышенном количестве в биологических жидкостях пациентов с повреждениями мозга различной этиологии (острый энцефаломиелит, боковой амиотрофический склероз, внутричерепные опухоли). С тех пор белок S100B используют в качестве диагностического маркера различных заболеваний: гипоксически-ишемического повреждения мозга, болезни Альцгеймера [35]. Показано, что уровень S100B в плазме крови повышен при депрессии [36]. Этот факт свидетельствует в пользу гипотезы о вовлеченности нейродегенеративных процессов в патогенез тревожно-депрессивного расстройства. Накоплено достаточно информации об участии S100 в патогенезе тревоги. Так, трансгенные мыши с повышенной экспрессией белка S100 демонстрировали высокий уровень тревоги в тестах «открытое поле» [37], а мыши, нокаутные по S100, напротив, обладали пониженной тревожностью [38]. Интересно, что увеличение количества S100B имеет место в крови и моче здоровых людей в результате продолжительной умственной и физической активности со стрессорной нагрузкой [39]. Из вышеизложенного следует, что белки S100 являются перспективной фармакологической мишенью для терапии неврологических, психоэмоциональных расстройств, коррекции нейродегенеративных процессов, а также регуляции работы организма в состоянии стресса.

Одним из перспективных ноотропных и вазоактивных препаратов с антиоксидантным действием, использование которого целесообразно у пациентов с ХИГМ, является Диваза. Активные компоненты Дивазы представлены релиз-активными формами антител к белку S100 (PA AT S100) и релиз-активными формами антител к эндотелиальной NO-синтазе (PA AT eNOS). Особенность препарата заключается в том, что благодаря определенной технологии производства разведения анти-S100 и анти-NOS приобретают так называемую релиз-активность, благодаря чему Диваза способна оказывать модифицирующее воздействие на S100 и эндотелиальную NO-синтазу. Таким образом, молекулярной мишенью PA AT S100 является белок S100, участвующий в сопряжении синаптических и метаболических процессов. Механизм действия второго компонента Дивазы — PA AT eNOS — направлен на восстановление функции эндотелия и заключается в регуляции работы каскада «NO-синтаза → NO-гуанилатциклаза → циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ)». Диваза увеличивает активность эндотелиальной NO-синтазы, а также повышает продукцию цГМФ, который активирует внутриклеточные протеинкиназо-опосредованные реакции в ответ на связывание с клеточной мембраной пептидных гормонов.

Целью настоящего исследования было оценить клинико-лабораторную эффективность и безопасность применения Дивазы в сравнении с базисной терапией у пациентов с ХИГМ.

Материал и методы исследования

В открытом сравнительном исследовании приняли участие 80 пациентов с ХИГМ, методом простой рандомизации рас-

Таблица 1

Оценка клинических результатов лечения препаратом Диваза у больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями

Шкалы	Группы больных					
	Основная группа			Группа сравнения		
	Средние значения баллов, $M \pm m$		t*	Средние значения баллов, $M \pm m$		t*
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
LSEQ GTS	54,47 $\pm$ 2,31	89,23 $\pm$ 1,61*	15,06	49,40 $\pm$ 2,13	75,30 $\pm$ 2,08*	14,26
LSEQ QOS	50,03 $\pm$ 2,72	90,90 $\pm$ 1,51*	14,64	52,50 $\pm$ 3,36	73,30 $\pm$ 3,34*	7,09
LSEQ AFS	50,70 $\pm$ 2,51	90,70 $\pm$ 1,41*	14,78	51,90 $\pm$ 3,22	79,20 $\pm$ 2,91*	6,51
LSEQ BFW	54,10 $\pm$ 2,58	93,10 $\pm$ 1,29*	15,46	54,70 $\pm$ 1,88	71,40 $\pm$ 6,34*	2,87
MoCA	24,67 $\pm$ 0,25	26,30 $\pm$ 0,15*	27,33	24,30 $\pm$ 0,26	25,30 $\pm$ 0,40*	3,79
HADS тревога	6,83 $\pm$ 0,58	2,97 $\pm$ 0,37*	7,05	6,80 $\pm$ 0,92	3,20 $\pm$ 0,39*	4,72
HADS депрессия	4,30 $\pm$ 0,35	2,00 $\pm$ 0,30*	6,58	4,80 $\pm$ 0,51	3,10 $\pm$ 0,62*	3,04
Слабость	5,10 $\pm$ 0,35	1,10 $\pm$ 0,25*	9,80	4,70 $\pm$ 0,54	1,20 $\pm$ 0,49*	4,13
Головокружение	4,72 $\pm$ 0,40	2,10 $\pm$ 0,30*	6,63	5,75 $\pm$ 0,47	2,00 $\pm$ 0,45*	6,33
Головная боль	4,88 $\pm$ 0,41	1,60 $\pm$ 0,32*	9,22	6,45 $\pm$ 0,49	2,70 $\pm$ 0,34*	5,80
Тревога	5,15 $\pm$ 0,31	1,77 $\pm$ 0,21*	11,57	4,20 $\pm$ 0,68	1,10 $\pm$ 0,23*	4,27
Снижение памяти	3,65 $\pm$ 0,41	1,07 $\pm$ 0,22*	5,48	4,95 $\pm$ 0,83	0,80 $\pm$ 0,42*	4,67
Снижение настроения	5,32 $\pm$ 0,31	1,93 $\pm$ 0,23*	8,52	4,85 $\pm$ 0,82	1,00 $\pm$ 0,39*	4,30
Сумма	28,82 $\pm$ 1,07	9,57 $\pm$ 1,18*	13,65	30,90 $\pm$ 2,13	8,80 $\pm$ 1,36*	8,16

Примечание. * $p < 0,05$, если $t > 2,05$ (для основной группы, $n = 60$) и если $t > 2,26$ (для группы контроля, $n = 20$).

предельные в две группы. В основную (1-ю) группу были включены 60 пациентов, которые на протяжении 12 недель получали Дивазу по 2 таблетки 3 раза в сутки дополнительно к базисной терапии. В группу сравнения (2-ю группу) вошли 20 человек, получавшие только базисную терапию (Энап (эналаприл), Симвастатин (симвастатин)).

В исследовании использовали визуальные аналоговые шкалы (ВАШ) для оценки астении, головной боли, головокружения, снижения памяти, эмоциональной лабильности/снижения настроения; опросник для оценки сна Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ); госпитальную шкалу тревоги и депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); монреальскую шкалу оценки когнитивных функций The Montreal Cognitive Assessment (MoCA); шкалу оценки общего клинического впечатления Clinical global impression scale (CGI).

Критерии включения в исследование: пациенты обоего пола в возрасте от 35 до 60 лет с ХИГМ; выраженность нарушений по двум или более шкалам ВАШ ≥ 3 баллов/суммарного балла ≥ 6 ; результат MoCA-теста < 28 баллов; отсутствие в течение предшествующих 3 месяцев терапии по поводу ХИГМ.

Критерии невключения в исследование: неконтролируемая АГ/гипотензия; инсульт в анамнезе; нейродегенеративные заболевания; воспалительные и травматические поражения головного мозга со стойким неврологическим дефицитом; выраженные когнитивные нарушения (MMSE ≤ 20 баллов); хирургическое вмешательство на головном мозге в анамнезе; заместительная гормональная терапия; декомпенсированные заболевания основных систем организма; обострение хронических инфекций; острые вирусные и бактериальные инфекции; злокачественные новообразования; заболевания, требующие назначения нитратов; гемодинамически значимый стеноз ($\geq 70\%$) брахиоцефальных артерий; нарушения ритма и проводимости сердца; наличие аллергии или непереносимости любого из компонентов лекарственных препаратов, используемых в лечении; синдром мальабсорбции; психические заболевания; беременность, кормление грудью.

У всех пациентов в условиях Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Саратовского медицинского университета (заведующая ЦНИЛ — проф., д.м.н. Н.Б.Захарова) методом иммуноферментного анализа (ИФА)

определяли следующие лабораторные показатели: MCP-1, СРБ, ET 1, P S100, VEGF. Исследование уровня MCP-1, hs-СРБ, VEGF проводилось методом ИФА с использованием наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест». Исследование ET 1 определяли с использованием наборов реагентов Biomedica. Для количественной оценки содержания белка S100 применяли набор реагентов Fujirebio Diagnostics Inc.

Для математического и статистического анализа полученных результатов использовали пакеты программ Microsoft Office 2013, Statistica 8.0; t-критерий Стьюдента и критерий Вилкоксона для парных наблюдений; также рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. Результаты расчетов считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основными факторами риска развития ХИГМ у больных являлись АГ (78%), атеросклероз (85%) или их сочетание. Однако подавляющее число (88%) пациентов не были достаточно информированы о модифицируемых факторах риска и возможностях их устранения. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, жалобам, клинической картине и основным биомаркерам. Обследованные пациенты предъявляли жалобы на общую слабость/повышенную утомляемость (90%), головокружение (83%), головную боль (85%), чувство тревоги (88%), снижение памяти (60%), эмоциональную лабильность/раздражительность (90%). У большинства пациентов (77%) были установлены признаки когнитивного снижения умеренной степени выраженности. Нарушения сна (по опроснику LSEQ < 300) отметили 93% больных.

При детальном анализе результатов по ВАШ в сравниваемых группах до начала лечения оказалось, что выраженность жалоб у большинства пациентов (70%) была умеренной (не более 5 баллов по ВАШ) и статистически неразличимой в основной и контрольной группах. На первом плане оказались общая слабость/повышенная утомляемость, чувство тревоги и снижение памяти. Несколько реже пациенты предъявляли жалобы на головокружение, головную боль, снижение настроения (табл. 1).

При анализе клинической картины заболевания оказалось, что существенное место в обеих группах занимали тревожные расстройства. При этом клинически выраженных депрессивных расстройств ни у одного больного выявлено

Динамика биомаркеров у больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями до и после лечения

Таблица 2

Биомаркеры	Группы				
	Средние значения содержания биомаркеров, М ± m				Здоровые
	Основная группа		Группа сравнения		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
СРБ	2,76 ± 0,27	1,14 ± 0,33*	2,69 ± 0,48	2,57 ± 0,51	1,15 (0,88–1,50)
МСР-1	126,49 ± 7,67	96,44 ± 4,19	126,98 ± 9,55	124,31 ± 8,83	106,3 (82,5–127,95)
ЕТ 1	0,56 ± 0,09	0,43 ± 0,08	0,52 ± 0,11	1,47 ± 0,12*	0,4 (0,3–0,5)
VEGF S	404,97 ± 5,06	421,17 ± 4,51	398,41 ± 6,14	183,27 ± 5,04*	352,15 (164,83–708,58)
VEGF P	217,28 ± 3,29	197,07 ± 2,99	209,55 ± 4,65	91,57 ± 2,67*	176,65 (101,28–409,73)
P S100	61,13 ± 1,71	41,99 ± 1,92*	65,23 ± 2,10	62,03 ± 1,56	43,0 (29,7–56,5)
Примечание. *p < 0.05.					

Примечание. * $p < 0,05$.

не было. При детальном анализе результатов, полученных при использовании шкалы тревоги/депрессии HADS, статистически значимых различий в сравниваемых группах не отмечено: средний балл тревоги в основной группе составил $6,83 \pm 0,58$, в группе сравнения — $6,80 \pm 0,92$; средний балл депрессии — $4,30 \pm 0,35$ и $4,80 \pm 0,51$ соответственно. Клинически выраженные признаки тревоги были обнаружены у 17% больных основной группы и у 10% — группы сравнения, субклинические проявления тревоги — у 23% и 40% больных соответственно. Вместе с тем у 60% больных основной группы и 50% группы сравнения, несмотря на описанные выше жалобы, результаты оценки по шкале тревоги HADS не превышали значений нормы. У 23% больных основной группы и 30% больных группы сравнения обнаружены субклинические депрессивные расстройства. У 67% больных основной группы и 70% группы сравнения результаты тестирования по шкале депрессии HADS не превышали уровень нормальных.

У всех респондентов определялись когнитивные нарушения, которые служили одним из поводов для обращения за медицинской помощью. В ряде случаев (20%) расстройств памяти носили характер легкого когнитивного снижения. В большинстве (77% в основной группе и 90% в группе сравнения) случаев КН достигали степени умеренных. Деменции ни у кого из обследованных больных выявлено не было. Статистически значимых различий в сравниваемых группах не замечено: средний балл МоСА-теста в основной группе составил $24,67 \pm 0,25$, в группе сравнения — $24,30 \pm 0,26$ (табл. 1).

Результат анализа балльной оценки субъективных характеристик сна по LSEQ до начала лечения показал наличие значимых нарушения сна у всех больных обеих групп. При более детальном анализе до начала терапии статистически достоверных различий в сравниваемых группах не отмечено (табл. 1).

При оценке неврологического статуса ни у кого из пациентов не было обнаружено клинически значимых нарушений нервной системы.

Результаты, полученные при исследовании биомаркеров, подтвердили мнение исследователей о том, что начальные стадии ХИГМ связаны с активностью атеросклеротического процесса в рамках теории воспалительного генеза ХЦВБ в виде повышения уровня СРБ, который в обеих группах оказался достоверно выше (до 2,4 раза), чем у здоровых лиц. Высокий уровень СРБ коррелировал с повышенным содержанием МСР-1. Это дает основание полагать, что выявленные биохимические признаки поражения сосудистого русла или активации клеточных механизмов иммунного ответа опосредованы фагоцитами. Как известно, МСР-1 играет ведущую роль в формировании воспалительных инфильтратов на уровне стенок артерий при атеросклерозе. Следствием активации воспалительных процессов на уровне эндотелиальной выстилки является развитие ЭД.

По результатам исследования ЕТ 1 оказалось, что у больных ХИГМ до начала лечения уровень ЕТ 1 был статистически значимо увеличен, то есть имелись достоверные признаки ЭД.

Установлено, что специфические механизмы адаптации, которые происходят на клеточном, органном и системном уровнях в разные стадии ХИГМ, несколько отличаются друг от друга. Так, в условиях длительно существующей церебральной гипоксии (поздние стадии ХИГМ) уровень VEGF уменьшается. Ингибирование активности VEGF индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток, что снижает образование новых сосудистых коллатералей, усугубляя церебральную ишемию [30, 31] и формируя «порочный круг».

Вместе с тем начальный период формирования ХИГМ развивается на фоне незначительного нарастания уровня VEGF. Другими словами, при развитии ЭД изменяется баланс ангиогенных и антиангиогенных факторов. При этом нарастание VEGF в плазме крови можно считать следствием активации эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК). Поступившие в кровоток ЭПК мигрируют в зону повреждения сосудистого эндотелия, накапливаются в ней и дифференцируются в эндотелиоциты. Сеть создаваемых эндотелиальных клеток в дальнейшем служит каркасом для ангиогенеза. Формирующиеся новые кровеносные сосуды хрупкие и склонны к разрыву. Их структурная незрелость приводит к неполноценному построению коллатералей и формированию участков ишемии головного мозга, что еще больше усугубляет гипоксию. По-видимому, данные процессы становятся на начальных стадиях ХИГМ основной причиной, приводящей к прогрессированию церебральной ангиопатии. Кроме того, указанные механизмы активируют нейродегенеративные процессы с участием глиальных клеток головного мозга. Подтверждением этого явилось статистически значимое повышение уровня белка S100 в крови у больных обеих групп. Выявленные изменения уровня биомаркеров на ранних стадиях ХИГМ подтверждает связь процесса деэндотелизации сосудов и активации ангиогенеза с дегенерацией микроглии и с последующим нейроаутоиммунным каскадом, приводящим к формированию нейродегенеративных процессов в головном мозге (табл. 2).

В результате проведенного курса терапии больные обеих групп отмечали клиническое улучшение, что нашло отражение в результатах обследования. В обеих группах при оценке жалоб с использованием ВАШ оказалось, что выраженность симптомов спустя 12 недель от начала лечения статистически значимо уменьшилась ($p < 0,05$). Наиболее существенно регрессировали общая слабость (в группе 1 — с $5,10 \pm 0,35$ до $1,10 \pm 0,25$ балла, в группе 2 — с $4,70 \pm 0,54$ до $1,20 \pm 0,49$ балла), головная боль (с $4,88 \pm 0,41$ до $1,60 \pm 0,32$, с $6,45 \pm 0,49$ до $2,70 \pm 0,34$ балла соответственно) и чувство тревоги (с $5,15 \pm 0,31$ до $1,77 \pm 0,21$, с $4,20 \pm 0,68$ до $1,10 \pm 0,23$ балла соответственно).

Через 12 недель от начала терапии значительно уменьшилось число пациентов, предъявлявших соматизированные жалобы,

напряженность и ангедонию. Средний балл тревоги по HADS в основной группе снизился с $6,83 \pm 0,58$ до $2,97 \pm 0,37$, в группе сравнения — с $6,80 \pm 0,92$ до $3,20 \pm 0,39$; средний балл депрессии — с $4,30 \pm 0,35$ до $2,00 \pm 0,30$ /с $4,80 \pm 0,51$ до $3,10 \pm 0,62$ соответственно. Снижение уровня тревоги и депрессии по сравнению с исходными значениями на фоне лечения было статистически значимым в обеих группах ($p < 0,05$).

Заслуживает внимания динамика КН на фоне лечения Дивазой. По истечении 12 недель терапии в обеих группах отмечено улучшение когнитивных функций. В контрольной группе изменилось соотношение числа пациентов, познавательные функции которых оценивали как норму, или легкие КН (≥ 26 баллов), или умеренные КН. При добавлении к лечению Дивазы эти изменения становились статистически значимыми ($p < 0,05$): произошло увеличение доли пациентов с легкими когнитивными нарушениями за счет уменьшения количества больных с умеренными когнитивными нарушениями. Различия средних показателей МоСА-теста в сравниваемых группах по окончании 12 недель лечения были статистически значимыми, при этом в 1-й группе улучшение когнитивных функций, согласно оценке средних значений, было статистически значимым (с $24,67 \pm 0,25$ до $26,30 \pm 0,15$ балла) ($p < 0,05$), а во 2-й группе не достигало такого уровня (с $24,30 \pm 0,26$ до $25,30 \pm 0,40$ балла).

На фоне терапии Дивазой отмечено восстановление ночного сна у большинства пациентов. По данным анализа балльной оценки субъективных характеристик сна по LSEQ через 12 недель лечения значимые нарушения сна сохранились лишь у незначительной (17%) части больных основной группы, но по-прежнему были актуальными для 40% пациентов группы сравнения. При более детальном анализе доказаны статистически значимые различия в сравниваемых группах ($p < 0,05$): в основной группе среднее значение такого параметра, как «трудность засыпания» (GTS), статистически значимо улучшилось с $54,47 \pm 2,31$ до $89,23 \pm 1,61$ балла, в группе контроля изменения не достигали уровня статистической значимости (с $49,40 \pm 2,13$ до $75,30 \pm 2,08$ балла). Аналогичная динамика выявлена при анализе других параметров (табл. 1).

Анализ результатов по шкале CGI подтвердил терапевтическую эффективность Дивазы. Динамика состояния всех больных к концу лечения была положительной, степень «выраженное улучшение» достигнута у 70% больных 1-й группы и 40% в группе 2; степень «умеренное улучшение» — у 30% пациентов в каждой из групп; степень «минимальное улучшение» — только у 30% пациентов группы контроля. Ни у одного из пациентов не было констатировано «ухудшение состояния».

Особо следует отметить хорошую переносимость Дивазы. Нежелательные явления (НЯ) за период 12 недель были отмечены лишь у 2 пациентов. При этом связь с приемом препарата сомнительна. НЯ проявлялись аллергическими реакциями, которые регрессировали самопроизвольно и не потребовали назначений дополнительных лекарственных средств или отмены препарата. Никто из пациентов не был исключен из исследования.

Заслуживает внимания информация об одинаковой клинической эффективности препарата в разных возрастных группах, что было подтверждено в результате сравнительного анализа описанных выше данных в трех возрастных группах: от 35 до 44 лет, от 45 до 50 лет и от 51 до 60 лет. Интересно, что статистически значимые различия средних величин некоторых исследуемых показателей в группах лиц от 35 до 44 лет и от 51 до 60 лет после лечения с использованием Дивазы максимально приблизились к норме: до лечения различия значений оценки жалоб по ВАШ

на снижение памяти составили $2,80 \pm 0,64$ и $4,95 \pm 0,66$ балла, на тревогу — $4,00 \pm 0,29$ и $5,25 \pm 0,31$ балла, суммарного показателя — $25,45 \pm 1,39$ и $32,35 \pm 1,74$ балла, результатов МоСА-теста — $25,27 \pm 0,41$ и $24,50 \pm 0,17$ балла, что было статистически значимым. По окончании лечения Дивазой в указанных возрастных подгруппах средние значения жалоб на снижение памяти снизились до $0,70 \pm 0,42$ и $1,30 \pm 0,42$, на тревогу — до $1,40 \pm 0,22$ и $1,90 \pm 0,41$, суммарного показателя выраженности жалоб (по ВАШ) — до $8,80 \pm 1,52$ и $10,10 \pm 2,77$, средние значения МоСА-теста увеличились до $26,18 \pm 0,32$ и $25,80 \pm 0,33$. Таким образом, клиническое улучшение на фоне лечения Дивазой наступает независимо от возрастного ценза пациентов.

Помимо клинического улучшения в обеих группах, динамика лабораторных маркеров у пациентов, принимавших Дивазу, дает основание полагать, что препарат относится к патогенетическим средствам терапии ХИГМ, влияя не только на клиническую картину заболевания, но и на молекулярные звенья формирования ХИГМ.

На фоне приема Дивазы отмечено статистически значимое снижение до нормальных значений уровня СРБ и МСР-1, что отражает регулирующее влияние Дивазы на интенсивность воспалительного процесса сосудистой стенки как одного из механизмов формирования ЭД. В группе больных, получавших Дивазу, содержание ET 1 приблизилось к нормальной величине, тогда как в группе сравнения статистически значимо повысилось, что говорит о прогрессировании ХИГМ на фоне приема базисных препаратов. Концентрация VEGF в плазме после лечения Дивазой у пациентов с начальными признаками ХИГМ уменьшилась на 9,3% от начальной величины и максимально приблизилась к норме, что отражает нормализующее влияние препарата на ангиогенез. У пациентов группы сравнения уровень VEGF в плазме снижался статистически значимо, что свидетельствует о признаках прогрессирующей церебральной ишемии.

Представленные изменения показателей подтверждают противоишемическое действие Дивазы. Препарат оказывает активирующее действие на процессы эндотелизации сосудистого русла и ангиогенеза. Это приводит к увеличению ремоделирования сосудистого русла, предотвращает развитие церебральной ангиопатии и активацию нейродегенеративных процессов. Так, у больных после лечения Дивазой уровень P S100 снизился на 31,3% ($p < 0,05$), у больных группы сравнения — на 4,9%. Таким образом, статистически достоверное уменьшение количества белка S100 в основной группе до нормальных величин приводит к замедлению нейродегенеративных процессов (табл. 2).

Полученные результаты дают основание полагать, что на начальных стадиях ХИГМ прием Дивазы способствует уменьшению активности процессов дисфункции и деструкции эндотелия, замедлению прогрессирования нейродегенерации.

Заключение

В поражении церебральных артерий участвует нарастание экспрессии эндотелиальных вазомоторных факторов и нарушение сократительной способности их гладкомышечных клеток. Это приводит к изменению кровотока одновременно в ряде участков мозга с дисрегуляцией в них локальных метаболических процессов. То есть основным компонентом ишемического микрососудистого поражения головного мозга становится нарушение капиллярного кровотока, венозного оттока по венулам и артериального притока по артериолам и мелким пенетрирующим артериям мозга. Персистирующая ишемия церебральной ткани активирует молекулярно-генетический каскад и иници-

рует формирование нейродегенеративных процессов в веществе мозга, связанных с поражением микроглии. Применение Дивазы для коррекции неврологических нарушений у больных с начальными проявлениями ХИГМ приводит не только к клиническому улучшению, но и к нормализации биомаркеров церебральной ишемии, эндотелиальной дисфункции, воспаления, ангиогенеза и процессов нейродегенерации.

Выводы

1. После 12 недель приема Дивазы наблюдалось клиническое улучшение и достоверный регресс таких симптомов ХИГМ, как слабость, головная боль, тревога (по шкале ВАШ), нарушения сна.
2. На фоне приема Дивазы произошло достоверное улучшение когнитивных функций за счет увеличения доли пациентов с легкими когнитивными нарушениями и уменьшения доли больных с умеренными когнитивными нарушениями.
3. Назначение Дивазы позволяет восстановить ночной сон и существенно улучшить качество сна у пациентов с ХИГМ.
4. Применение Дивазы в комплексной терапии ХИГМ не только значительно улучшает клинические симптомы, беспокоящие пациента, но и влияет на воспалительные процессы в сосудистой стенке, активацию коллатерального кровообращения и препятствует нейродегенерации.
5. Следует отметить, что в период приема Дивазы ни у кого из пациентов, получавших курсовое лечение препаратом Диваза, не отмечено признаков седативного и миорелаксанта действия, также как проявлений пристрастия или привыкания к препарату. ■

Литература

1. Iskesen I., Kurdal A. T., Yilmaz, Cerrahoglu M., Sirin B. H. Sleep disturbances after cardiac surgery with or without elevated S100 B levels // Acta Cardiologica. 2009; 64 (6): 741–746. DOI: 10.2143/AC.64.6.2044737.
2. Carroll J. E., Seeman T. E., Olmstead R., Melendez G., Sadakane R., Bootzin R., Nicassio P., Irwin M. R. Improved sleep quality in older adults with insomnia reduces biomarkers of disease risk: Pilot results from a randomized controlled comparative efficacy trial // Psychoneuroendocrinology. 2015; 55, 184–192. DOI: org/10.1016/j.psyneuen.2015.02.010.
3. Irwin M. R., Olmstead R., Carrillo C., Sadeghi N., Breen E. C., Witarama T., Yokomizo M., Lavretsky H., Carroll J. E., Motivala S. J., Bootzin R., Nicassio P. Cognitive Behavioral Therapy vs. Tai Chi for Late Life Insomnia and Inflammatory Risk: A Randomized Controlled Comparative Efficacy Trial // SLEEP. 2014; 37 (9): 1543–1552. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.01.010.
4. Floam S., Simpson N., Nemeth E., Scott-Sutherland J., Gautam S., Haack M. Sleep characteristics as predictor variables of stress systems markers in insomnia disorder // Journal of Sleep Research. 2015, 24 (3): 296–304. DOI: 10.1111/jsr.12259.
5. Hall M. H., Smagula S. F., Boudreau R. M., Ayonayon H. N., Goldman S. E., Harris T. B., Naydeck B. L., Rubin S. M., Samuelsson L., Satterfield S., Stone K. L., Visser M., Newman A. B. Association between Sleep Duration and Mortality Is Mediated by Markers of Inflammation and Health in Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study // Sleep. 2015; 38 (2): 189–195. DOI: 10.5665/sleep.4394.
6. Van Rossum I. A., Vos S., Handels R., Visser P. J. Biomarkers as Predictors for Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer-Type Dementia: Implications for Trial Design // Journal of Alzheimer's Disease. 2010; 20: 881–891. DOI 10.3233/JAD-2010-091606.
7. Forlenza Orestes V., Diniz Breno S., Teixeira Antonio L., Stella Florindo, Gattaz Wagner. Mild cognitive impairment (part 2): biological markers for diagnosis and prediction of dementia in Alzheimer's disease // Rev. Bras. Psiquiatr. [Internet]. 2013; 35 (3): 284–294. DOI: 10.1590/1516-4446-2012-3505.

За остальным списком литературы обращайтесь в редакцию.

ДИВАЗА

современный ноотропный вазоактивный препарат с оригинальным механизмом действия для лечения хронических нарушений мозгового кровообращения

- Улучшает когнитивные функции
- Снижает выраженность физической и психической астении
- Уменьшает проявления эмоциональной лабильности, тревоги
- Снижает интенсивность головной боли и головокружения



Рекомендованная схема приема:

Утро + День + Вечер = 3-6 месяцев

РУ ЛСР-006646/10-090710
 ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг»
 127473; Россия, Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9
 Телефон/факс: +7 (495) 684-4333
www.materiamedica.ru



Детский церебральный паралич: ранняя диагностика и восстановительное лечение

С. А. Немкова, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Статья посвящена проблемам ранней диагностики и восстановительного лечения детского церебрального паралича (ДЦП). Приведены результаты исследований, свидетельствующие о высокой эффективности полипептидного стимулятора в комплексной реабилитации ДЦП, ввиду сочетания ноотропного, нейротрофического, нейропротекторного, репаративного и антиконвульсивного эффектов.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, ранняя диагностика, нейрореабилитация.

Abstract. The article describes the issues of early diagnostics and medical rehabilitation of infantile cerebral palsy (ICP). The study results which indicate high efficiency of polypeptide stimulator in ICP complex rehabilitation were presented. For it combines nootropic, neurotrophic, neuroprotective, reparative and anti-convulsion effects.

Keywords: infantile cerebral palsy, early diagnostics, neurorehabilitation.

Детский церебральный паралич (ДЦП) — заболевание, возникающее в результате поражения головного мозга в перинатальном периоде или вследствие аномалии его развития и характеризующееся нарушениями двигательных и статокинетических функций, а также психоречевыми и сенсорными расстройствами, не прогрессирующее, отчасти поддающееся функциональной компенсации и коррекции [1–3].

Распространенность ДЦП в России составляет 1,6–6 на 1000 доношенных детей, 9–40 на 1000 недоношенных [3].

Неблагоприятные факторы, имеющие отношение к происхождению ДЦП: осложненный соматический и гинекологический анамнез у матери, патология беременности, перинатальные поражения нервной системы — гипоксическое, инфекционное, токсико-метаболическое, асфиксия в родах, родовая травма, дисгенезии мозга [2–4].

Классификации ДЦП

Согласно Международной статистической классификации МКБ-10 выделяются:

- G80.0 — Спастический церебральный паралич.
- G80.1 — Спастическая диплегия.
- G80.2 — Детская гемиплегия.
- G80.3 — Дискинетический церебральный паралич.
- G80.4 — Атаксический церебральный паралич.
- G80.8 — Другой вид детского церебрального паралича.
- G80.9 — Детский церебральный паралич неуточненный.

Клиническая классификация профессора К.А.Семеновой (1972) включает следующие формы ДЦП: двойная гемиплегия, спастическая диплегия, гемипаретическая форма, гиперкинетическая форма, атонически-астатическая форма, смешанные формы [2].

Европейская клиническая классификация ДЦП (SCPE, 2000) выделяет [3]:

1. Спастический паралич: односторонний (гемиплегия), двусторонний (диплегия, квадриплегия).
2. Дискинетический: дистонический, хореоатетозный.
3. Атаксический.

Частота форм ДЦП: спастическая диплегия — 69,3%, гемипаретическая форма — 16,3%, атонически-астатическая форма —

9,2%, гиперкинетическая форма — 3,3%, двойная гемиплегия — 1,9% [2].

Ранними проявлениями ДЦП являются: задержка двигательного и психоречевого развития, отсутствие или задержка редукции врожденных и тонических рефлексов, а также задержка формирования установочных рефлексов, нарушения мышечного тонуса, повышение сухожильных рефлексов, появление патологических установок и синкинезий [5].

Ранняя клиничко-неврологическая диагностика ДЦП во многом основана на знании врачом последовательности формирования этапов нервно-психического развития ребенка первого года [1]: 1 месяц — ребенок пытается удерживать голову, фиксировать взгляд, выражены врожденные рефлексы; 2 месяца — кратковременно удерживает голову на животе и в вертикальном положении, фиксирует взор, гулит, физиологическая астазия-абазия; 3 месяца — держит голову, прослеживает за предметом, ослабевает хватательный рефлекс, и пытается произвольно удерживать вложенную игрушку, на животе опирается на предплечья; 4 месяца — поворачивает голову в направлении звука, тянется и берет игрушку, поворачивается на бок, присаживается и сидит с поддержкой за руки, произносит гласные звуки; 5 и 6 месяцев — сидит с поддержкой за одну руку или кратковременно самостоятельно, поворачивается со спины на бок и живот, различает знакомые лица, появляются первые слоги; 7 и 8 месяцев — сидит самостоятельно, встает на четвереньки, пытается кратковременно стоять у опоры; 9 и 10 месяцев — встает на колени с поддержкой, стоит и пытается передвигаться у опоры, кратковременно стоит самостоятельно, говорит первые слова; 11 и 12 месяцев — ходит с поддержкой за одну ручку и пытается ходить самостоятельно, выполняет простые инструкции, говорит несколько слов, пытается самостоятельно есть ложкой. Оценка степени задержки моторного и психоречевого развития: до 3 месяцев — легкая, 3–6 месяцев — среднетяжелая, более 6 месяцев — тяжелая. Корректирующие коэффициенты при недоношенности: до 1 года — добавляется срок недоношенности в месяцах, с 1 года до 2 лет — половина срока недоношенности в месяцах [5].

Для двигательного развития здорового ребенка характерна определенная последовательность, которая проявляется угасанием безусловных рефлексов, формированием установочных (выпрямляющих) рефлексов, совершенствованием реакций равновесия [5, 6].

Одним из ранних признаков ДЦП является нарушение своевременной редукции (в 2 месяца у доношенных детей, в 3–4 месяца — у недоношенных) безусловных рефлексов — ладонно-

ротового, хоботкового, Моро, рефлекса опоры и автоматической походки, позотонических реакций (лабиринтного, а также шейных тонических — асимметричного и симметричного — рефлексов). По мере угасания безусловных рефлексов, уже с первого месяца жизни, формируются установочные рефлексы (лабиринтный установочный, цепные шейные установочные и др.), которые обеспечивают повороты и выпрямление туловища, и совершенствуются до 10–15 месяцев [1, 2, 6]. У больных ДЦП тонические рефлексы могут сохраняться пожизненно, что тормозит формирование установочных рефлексов, произвольной двигательной активности, реакций равновесия и приводит к развитию патологического пологого стереотипа [5, 6].

Нарушение мышечного тонуса является одним из ранних признаков формирующегося ДЦП [1, 2, 6]. Сохраняющийся после 4 месяцев гипертонус мышц, асимметричная поза наблюдаются при последствиях перинатальных поражений центральной нервной системы (ЦНС), угрозе ДЦП (его спастических форм). Поза «распластанной лягушки» отмечается при диффузной мышечной гипотонии у недоношенных детей, при наследственных заболеваниях, перинатальных поражениях ЦНС, угрозе атонически-астатической формы ДЦП [1, 2, 5].

Таким образом, ранняя диагностика ДЦП может и должна проводиться уже на первом году жизни ребенка, что позволяет существенно снизить риск развития осложнений ДЦП и степень инвалидизации больного.

Клинические формы детского церебрального паралича

При спастической диплегии в анамнезе часто встречается недоношенность (67%), в клинической картине отмечается тетрапарез (нижние конечности поражены в большей степени, чем верхние), резко повышен тонус мышц конечностей, тела, языка, высокие сухожильные рефлексы, усилены тонические рефлексы, наблюдаются патологические установки и деформации конечностей, формируется спастическая походка с перекрестом, при этом ходят самостоятельно только половина больных, с опорой — 30%, остальные передвигаются в коляске. Характерны нарушения речи в виде спастической дизартрии, патология зрения у 70% больных (аномалии рефракции, атрофия зрительного нерва, косоглазие) [1, 2, 5]. Гемипаретическая форма часто обусловлена родовой травмой, в клинике отмечается спастический гемипарез, при этом верхняя конечность страдает больше, чем нижняя, наблюдаются укорочения и гипотрофии пораженных конечностей, гемипаретическая походка, поза Вернике–Манна с сгибанием руки и разгибанием ноги («рука просит, нога косит»), деформации стоп и контрактуры с одной стороны, высока частота симптоматической эпилепсии (около 35% случаев) [1, 2]. Гиперкинетическая форма часто является исходом билирубиновой энцефалопатии, ввиду ядерной желтухи, которая развивается у доношенных новорожденных при уровне билирубина в крови 428–496 мкмоль/л, у недоношенных — при 171–205 мкмоль/л. Характерны насильственные непроизвольные движения (гиперкинезы) конечностей и туловища, которые усиливаются при волнении и исчезают во сне. Гиперкинезы появляются сначала в языке (в возрасте 3–6 месяцев), далее распространяются на лицо, а затем к 2–6 годам — на туловище и конечности. Отмечаются нарушения мышечного тонуса по типу дистонии, часты вегетативные расстройства, гиперкинетическая дизартрия, нейро-сенсорная тугоухость (у 30–50%) [1, 2, 5]. Атонически-астатическая форма характеризуется низким тонусом мышц, нарушением координации движений и равновесия, а также избыточным объемом движений в суставах конечностей. Двойная гемиплегия — самая тяжелая форма ДЦП, проявляющаяся грубыми нарушениями моторики, повышением мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, тяжелыми нарушениями речи, психическим развитием детей на уровне умственной отсталости [1, 2, 7].

Наиболее значимые осложнения ДЦП: ортопедо-хирургические нарушения (дисплазия тазобедренных суставов, деформации стоп — эквинусная, вальгусная, варусная, контрактуры суставов конечностей), речевые и когнитивные расстройства в виде задержки психоречевого развития или умственной отсталости (более чем у 60%), эписиндром (у 35%), нарушения поведения, невротические расстройства (у 65% пациентов), синдром вегетативной дисфункции (более чем у 70%), астенический синдром (более чем у 85%) [1, 2, 7, 8].

Реабилитация ДЦП

Ведущими принципами реабилитации ДЦП являются: раннее начало, комплексный мультидисциплинарный подход, дифференцированный характер, непрерывность, длительность, этапность, преемственность. Восстановительное лечение больного ДЦП должно проводиться в соответствии с индивидуальной программой реабилитации и включать следующие направления [2, 4–8]:

1. Медицинская реабилитация: медикаментозная терапия, лечебная физкультура и массаж (классический, сегментарный, периостальный, соединительнотканый, круговой трофический, точечный), Войта-терапия, нейроразвивающая система Б. и К. Бобат; использование лечебно-нагрузочных костюмов («Адели», «Гравистат», «Регент», «Спираль»), пневмокостюмов («Атлант»), механотерапия (упражнения с применением тренажеров и специальных устройств, в том числе роботизированных комплексов (Lokomat и др.), физиотерапия (электротерапия, электрофорез и электромиостимуляция, магнитотерапия, парафинозokerитные аппликации, грязелечение, гидрокинезотерапия, иглорефлексотерапия), ортопедо-хирургическое и санаторно-курортное лечение [2, 6–8].
 2. Психолого-педагогическая и логопедическая коррекция (психокоррекция, сенсорное воспитание, занятия с логопедом-дефектологом, кондуктивная педагогика А. Пето, метод Монтеessori, работа с семьей и т.д.) [3, 7].
 3. Социально-средовая адаптация.
- Медикаментозная терапия при ДЦП включает [4, 5, 7]:
- препараты, оказывающие нейротрофическое и ноотропное действие (Кортексин, Церебролизин, Ноотропил, Фенибут, Пантогам, Энцефабол);
 - препараты, улучшающие общую церебральную гемодинамику и микроциркуляцию (Кортексин, Циннаризин, Актовегин, Трентал, Инстенон и др.);
 - препараты, улучшающие метаболизм в нервной системе, репаративное и рассасывающее действие (АТФ, Элькар, Лидаза, Стекловидное тело, Деринат);
 - антиконвульсанты при сочетании ДЦП с судорожным синдромом (вальпроаты — Конвулекс, Депакин и др.);
 - препараты, нормализующие мышечный тонус (при гипертонусе — Мидокалм, Баклофен, препараты ботулотоксина; при гипотонии — Прозерин, Галантамин);
 - препараты, уменьшающие гиперкинезы (Пантогам, Фенибут, Наком, Тиопридал);
 - витамины (В₁, В₆, В₁₂, С, Нейромультивит, Мильгамма, Аевит и др.).

Одним из комплексных препаратов, который нашел активное применение в нейрореабилитации, является Кортексин (МНН — полипептиды коры головного мозга скота) [7–9]. Кортексин принадлежит к фармакологической группе 9.7 («Ноотропы (нейрометаболические стимуляторы)»). По АТХ-системе (анатомо-терапевтически-химической) классификации препарат относится к рубрике N06 BX («Другие психостимуляторы и ноотропные препараты»). Кортексин — инновационный препарат, его субстанции и лекарственные формы защищены патентами РФ (РФ № 21047026 22759246 2195297) и других стран [7–9]. Кортексин содержит не только нейропептидные субстанции, но и 20 аминокислот, ряд витаминов

и минеральных веществ, что объясняет его высокую нейрохимическую активность в регуляции процессов нейроклеточной динамики и апоптоза, обеспечивающих механизмы нейропротекции. Кортексин выпускается в виде лиофилизата во флаконах по 10 мг и 5 мг (Кортексин для детей). Содержимое флакона перед инъекцией растворяют в 1,0–2,0 мл 0,5%-го раствора новокаина, воды для инъекций или изотонического раствора хлорида натрия. Препарат назначают внутримышечно, детям с массой тела до 20 кг — в дозе 0,5 мг/кг, а с массой тела более 20 кг — в дозе 10 мг. Продолжительность курса составляет 10–20 дней.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о высокой эффективности Кортексина в комплексной реабилитации детей с заболеваниями нервной системы, в том числе при перинатальных поражениях нервной системы и ДЦП, что обусловлено его непосредственным влиянием на метаболизм нервных клеток, нормализацией мозгового и системного кровообращения, снижением проявлений судорожного синдрома [7–10]. Кортексин включен в клинические рекомендации [4] и стандарты оказания медицинской помощи при ДЦП (Приказ МЗ РФ от 16.06.15 г. № 349н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе»).

Накоплен значительный положительный опыт применения Кортексина в остром периоде перинатальной церебральной патологии, при этом выявлено, что использование его в комплексной терапии критических состояний у детей сокращает длительность интенсивной терапии и сроки пребывания больных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, средний срок стационарного лечения и этап первичной неврологической реабилитации, что существенно улучшает прогноз восстановления двигательных и когнитивных функций, а также неврологического статуса пациента в целом [9–11]. Анализ результатов применения Кортексина в реабилитации детей первых лет жизни с последствиями перинатального поражения ЦНС свидетельствует о значительном улучшении двигательных и когнитивных функций, а также предречевого и речевого развития [11–13].

При изучении эффективности восстановительного лечения с использованием Кортексина у 67 детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет с нарушениями развития психоневрологических функций перинатального генеза отмечалось достоверно более интенсивное формирование функций зрительного, слухового восприятия, импрессивной речи, коммуникативных функций, чем при лечении без Кортексина [11].

Клиническое и психологическое обследование 96 пациентов в возрасте 1–15 лет с церебральной патологией различного генеза (в том числе перинатального поражения ЦНС), при использовании в комплексном лечении Кортексина, выявило у 70,2% пациентов хороший клинический эффект в виде улучшения самочувствия, повышения успеваемости в школе, улучшения интегративных функций мозга, удовлетворительный результат достигнут у 22,4%, а в контрольной группе удовлетворительные и «без изменений» результаты отмечались в 2 раза чаще [12]. Отмечено достоверное улучшение функции внимания по данным корректурной пробы, положительные изменения на электроэнцефалографии (у больных, получавших Кортексин, показатели улучшились в 76% случаев, а в контрольной — только в 50%) [12]. Исследователями также было выявлено отчетливое снижение содержания КФК-ВВ, степень накопления которой служит показателем патологического состояния ЦНС, под влиянием лечения Кортексином, у 62,2% обследованных, что было достоверно ниже, чем при традиционном лечении, и позволило сделать предположение о нейропротекторном действии препарата, который способствует метаболической поддержке пострадавшего нейрона и восстановлению нарушенных функций головного мозга [12].

При обследовании 135 детей (в возрасте от 1 месяца до 5 лет) с последствиями перинатального поражения ЦНС наблюдалась

выраженная положительная нейрофизиологическая динамика на фоне использования Кортексина, при этом в результате 5-летнего лечения с его применением полная компенсация двигательных и когнитивных нарушений отмечалась у 74%, а без него — всего у 9,6% пациентов [13].

Проведение сравнительного изучения влияния Кортексина в сочетании с кинезотерапией на нарушенные двигательные и когнитивные функции у 118 пациентов с ДЦП в возрасте от 1 года до 18 лет (при этом 73 больным основной группы была проведена реабилитация методом кинезотерапии в комплексе с лечением Кортексином, 45 больным контрольной группы — только кинезотерапия) выявило существенное положительное влияние Кортексина к концу двухмесячного курса лечения, проявлявшееся как в улучшении двигательных возможностей, так и показателей когнитивной деятельности (слухоречевая память, внимание, предметная деятельность) [14].

В ходе наблюдения 25 детей с ДЦП в возрасте 6–15 лет было показано, что на фоне применения Кортексина (5 курсов по 10 инъекций с интервалами по 3 месяца) значительно увеличился объем двигательной активности, набор моторных навыков, улучшалась зрительномоторная координация, нормализовался цикл «сон–бодрствование», улучшался эмоциональный фон, уменьшались нарушения со стороны артикуляционного аппарата. Выявлен кумулятивный эффект препарата: при повторных курсах терапии его положительное влияние сохранялось на протяжении от 6 до 18 месяцев [15].

При обследовании 22 больных ДЦП в возрасте 11–18 лет в процессе комплексной реабилитации с 20-дневным применением Кортексина (курсовая доза 200 мг) было отмечено значительное улучшение самочувствия, поведения, коммуникабельности и интегративных функций у 62,1% пациентов, умеренное улучшение в виде снижения выраженности субъективных проявлений — у 33,3% обследованных [16].

Показан высокий результат лечения речевых расстройств при ДЦП Кортексином в сочетании с рефлексотерапией [17]. В амбулаторных условиях лечение получили 78 детей с ДЦП в возрасте от 2 до 7 лет с атонически-астатической и спастической формами заболевания. Для лечения применили курсы микротоковой рефлексотерапии (МРТР) по авторской методике в сочетании с курсом Кортексина. Анализ результатов комплексного лечения с сочетанием МРТР и Кортексина показал его высокую эффективность в восстановлении речевых функций у детей с ДЦП по отношению к пациентам группы сравнения [17].

Одной из актуальных проблем лечения ДЦП, особенно гемипаретической формы, является наличие сопутствующей эпилепсии, которая нередко протекает на фоне нарушения когнитивных функций, когда наряду с базовой антиконвульсантной терапией присутствует необходимость назначения препарата, обладающего церебропротективным и нейротропным действием, а также не вызывающего повышения судорожной активности [18–20]. Исследование эффективности применения Кортексина у детей с эпилепсией показало, что после курса лечения препаратом ни у одного пациента не произошло рецидива эпилептических приступов, у 40–50% детей улучшились показатели памяти, внимания, отмечена положительная динамика психомоторного и речевого развития [18].

При изучении эффективности Кортексина у детей, страдающих генерализованной эпилепсией (обследован 21 ребенок в возрасте 10–11 лет), было выявлено, что ни у одного пациента не произошло рецидива эпилептических приступов, при этом улучшение памяти и положительная динамика в психоречевом развитии отмечались у 70% пациентов [19]. Отмечены особые условия назначения Кортексина в качестве средства ноотропной терапии у больных с эпилепсией: стойкая ремиссия, а также у пациентов с сохраняющимися приступами, но в период после второго месяца с момента последней смены противоэпилептической терапии [20].

Таким образом, комплексный эффект и широкий спектр клинического применения Кортексина при перинатальных поражениях нервной системы и ДЦП обусловлен сочетанием ноотропного, нейротрофического, нейропротекторного, репаративного и антиконвульсивного эффектов, а также его антиоксидантного, метаболического и антистрессорного действия. Представленные результаты подтверждают высокую терапевтическую эффективность препарата Кортексин в комплексной реабилитации при различных заболеваниях центральной нервной системы у детей.

Ранняя диагностика и комплексное восстановительное лечение способствуют повышению эффективности реабилитационных мероприятий, снижению инвалидизации и повышению социальной адаптации детей с церебральным параличом. ■

Литература

1. Бадалян Л. О., Журба Л. Т., Тимонина О. В. Детский церебральный паралич. Киев, Здоровье, 1988. 327 с.
2. Семенова К. А. Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и детским церебральным параличом. М.: Кодекс, 2007.
3. Заболевания нервной системы у детей. Под ред. Ж. Айкарди. М., Бином, 2013. Т. 1, с. 221–259.
4. Детская неврология. Клинические рекомендации. Под ред. Гузевой В. И. М., 2014.
5. Немкова С. А., Заваденко Н. Н., Медведев М. И. Современные принципы ранней диагностики и комплексного лечения перинатальных поражений центральной нервной системы и детского церебрального паралича. Методическое пособие. М., 2013. 76 с.
6. Кожеевникова В. Т. Современные технологии физической реабилитации больных с последствиями перинатального поражения нервной системы и детским церебральным параличом. М., 2013. 567 с.
7. Немкова С. А. Детский церебральный паралич: Современные технологии в комплексной диагностике и реабилитации когнитивных расстройств. М.: Медпрактика-М, 2013. 442 с.
8. Детский церебральный паралич: эффективные способы борьбы с двигательными нарушениями / Под ред. Умнова В. В. СПб, 2013. 235 с.
9. Немкова С. А., Маслова О. И., Каркашадзе Г. А., Курбатов Ю. Н., Подкорытова И. В. Использование полипептидного стимулятора в комплексном лечении когнитивных нарушений у детей с заболеваниями центральной нервной системы // Педиатрическая фармакология, 2012. № 5.
10. Немкова С. А., Заваденко Н. Н., Суворинова Н. Ю. Применение кортексина в комплексной нейрореабилитации у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2015, 2: 37–44.
11. Клейменова И. С. Эффективное лечение нарушений развития психо-неврологических функций у детей раннего возраста. В кн.: Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. СПб: Наука, 2007. С. 159–165.
12. Платонова Т. Н. Использование кортексина в комплексном лечении заболеваний нервной системы у детей // Terra medica. 2000; 4: 50–53.
13. Громада Н. Е. К лечению отдаленных последствий перинатального поражения ЦНС. В кн.: Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. СПб: Наука, 2007. С. 149–151.
14. Исанова В. А., Исмаилов М. Ф. Кортексин в комплексной реабилитации больных детским церебральным параличом // Неврологический вестник. 2008; 15 (4): 125–127.
15. Студеникин В. М., Пак Л. А., Шелковский В. И. и др. Применение кортексина в детской неврологии: опыт и перспективы // Фарматека. 2008; 14: 23–29.
16. Иванникова Н. В., Эсаулова И. В., Авдонина В. Ю. и др. Кортексин в комплексной абилитации и реабилитации детей с ограниченными возможностями // Terra Medica. Спецвыпуск. 2004: 7–8.
17. Уханова Т. А., Горбунов Ф. Е., Иванова В. В. Лечение речевых расстройств при детском церебральном параличе сочетанием рефлексотерапии с кортексином // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011; 8: 19–22.
18. Гузева В. И., Трубаева А. Н. Применение кортексина в комплексном лечении эпилепсии у детей // Terra Medica. 2003; 2: 19–21.
19. Федунева Г. В., Сысоева Е. Н. Опыт применения кортексина при симптоматической эпилепсии у детей // Главный врач. 2008; 4 (16): 32.
20. Королева Н. Ю., Воронкова К. В., Тарабрин П. П. Нарушение когнитивных функций у больных с эпилепсией, влияние антиэпилептической терапии и коррекция нарушений // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. 2010; 4: 41–46.

ВОССТАНАВЛИВАЕТ НОРМАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ РЕБЕНКА

Если ребенок
не развивается –

Кортексин
придет
на помощь!

Реклама



Регистрационный номер: N 003190/09

Телефон горячей линии 8-800-333-43-76
(звонок по России бесплатный)

www.geropharm.ru

Травматическая энцефалопатия: клиника и лечение

Т. Л. Визило¹, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Власова

Е. Н. Харькова

А. Д. Визило

А. Г. Чеченин, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Полукарова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО «Новокузнецкий ГИУВ» МЗ РФ, Новокузнецк

Резюме. Травматическая энцефалопатия является актуальной медико-социальной проблемой. В статье рассмотрены клинические и терапевтические аспекты нарушений при травматической энцефалопатии. Особый интерес из нейропротекторов для коррекции неврологических нарушений представляет цитиколин, эффективность которого доказана многочисленными клиническими исследованиями и публикациями.

Ключевые слова: травматическая энцефалопатия, черепно-мозговая травма, цитиколин.

Abstract. Traumatic encephalopathy is a topical medical and social problem. The article describes the clinical and therapeutic aspects of disorders in traumatic encephalopathy. Citicoline is of special interest among these neuroprotectors for correction of neurological disorders. Its whose effectiveness is proven by numerous clinical studies and publications.

Keywords: traumatic encephalopathy, traumatic brain injury, citicoline.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) — одна из актуальных проблем медицины и в нашей стране, и за рубежом, вследствие ее большой распространенности, значительной смертности, высокого уровня временной и стойкой нетрудоспособности. В развитых странах ЧМТ по наносимому обществу суммарному экономическому и медико-социальному ущербу занимает первое место. Продолжающийся рост механизации и автомобилизации, вредные привычки, неблагоприятные криминальные ситуации, социально-психологическая напряженность в обществе способствуют нарастанию травматизма населения. Повреждения черепа и головного мозга составляют более трети от числа всех травм и ежегодно возрастают, по данным ВОЗ, не менее чем на 2%. Чаще всего ЧМТ встречается у наиболее активной в трудовом и социальном плане части населения — лиц 20–40 лет, что составляет до 65% пострадавших. В Российской Федерации инвалидизация населения

вследствие травм выходит на первое место [1]. Дальнейшее изучение аспектов ЧМТ и ее последствий имеет не только важное медицинское, но и актуальное социально-экономическое значение.

В современных руководствах по ЧМТ и в Международной статистической классификации болезней X пересмотра последствия ЧМТ, по сути, не представлены. В практической деятельности мы пользуемся разработанной в Институте нейрохирургии классификацией последствий ЧМТ [2], в основу которой положены следующие принципы: 1) патогенез последствий; 2) морфологический субстрат; 3) клинические проявления. Морфологические последствия ЧМТ включают: 1) преимущественно тканевые (мозговые и черепные); 2) преимущественно ликворные; 3) преимущественно сосудистые. Им соответствуют три группы клинических форм ЧМТ: преимущественно тканевые (мозговые и черепные); преимущественно ликворные; преимущественно сосудистые. Тканевые, ликворные и сосудистые последствия ЧМТ часто сочетаются, однако выделение главного весьма важно для выбора тактики лечения.

Самым частым последствием ЧМТ является хроническая посттравматическая энцефалопатия, которая в настоящее время рассматривается как динамический процесс с тенденцией к прогрессирующему течению [3]. По данным исследований, у больных посттравматической энцефалопатией наблюдаются следующие клинические синдромы: астенический, когнитивных нарушений, вегетативной дисрегуляции, ликвородинамических нарушений, церебрально-очаговый, эпилептический [4–6]. Обычно у больного отмечается несколько синдромов, различных по характеру и степени выраженности, и ведущим считается тот синдром, клинические проявления которого наиболее выражены в данный момент. В периоде отдаленных последствий ЧМТ состояние декомпенсации наступает под влиянием различных внешних факторов: переутомления при выполнении профессиональной деятельности, увеличении умственных и физических нагрузок, перепадах атмосферного давления, изменении климатических условий, после интеркуррентных заболеваний, эмоционального напряжения, алкоголизации, повторных ЧМТ.

¹ Контактная информация:
vizilo@yandex.ru

Астенический синдром характеризуется жалобами на быструю истощаемость и утомляемость, невыносимость к каким-либо дополнительным нагрузкам, эмоциональной лабильностью пациентов, ипохондрией, полиморфными проявлениями вегетативной дисфункции. Больные испытывают постоянные или перемежающиеся головные боли, возникающие или усиливающиеся в процессе работы, во время утомительного разговора, при перемене погоды, езде в трамвае или автомашине. Выделяют простой и сложный типы астенического синдрома, в рамках каждого типа — гипостенический и гиперстенический варианты. Чаще встречается простая астения в виде психической и физической истощаемости с резким снижением эффективности умственной деятельности, нарушением сна. Гиперстенический вариант астенического синдрома характеризуется преобладанием повышенной раздражительности, аффективной лабильности, гиперестезий, выступающих на фоне истинно астенических явлений. Гипостенический вариант характеризуется преобладанием слабости, вялости, адинамии, резко повышенной утомляемости, истощаемости, дневной сонливости; как правило, развивается в остром периоде и может сохраняться длительное время [7]. Нарушения сна являются одной из самых частых жалоб таких пациентов. Нарушения цикла «сон—бодрствование» могут быть многообразными и включать инсомнию и гиперсомнию. Типичны также жалобы на нарушение засыпания и постсомнические расстройства — ранние утренние пробуждения. Как правило, астенический синдром весьма часто встречается в клинике посттравматической энцефалопатии, но не является ведущим и сопровождается другими проявлениями заболевания.

Вегетативно-дистонический синдром возникает в связи с поражением центров вегетативной регуляции и развитием биохимических, нейрогуморальных и нейроэндокринных расстройств. Он характеризуется преходящим повышением или понижением артериального давления, синусовой тахикардией, нарушениями терморегуляции (преходящим субфебрилитетом, термоасимметриями), обменно-эндокринными нарушениями (дистиреоз, гипоамеорея, импотенция, изменения углеводного, водно-солевого и жирового обменов). При неврологическом

обследовании обращают на себя внимание признаки, указывающие на лабильность или извращенность вегетативной иннервации: больные легко краснеют или бледнеют, у них наблюдается избыточная потливость или сухость кожи, гиперсаливация или сухость во рту. При этом может наблюдаться отсутствие адекватных вегетативных реакций на внешние раздражения, например, потливость проявляется на холоде, а сухость кожи — во время жары. При осмотре наблюдается акроцианоз конечностей, гипергидроз, изменения дермографизма, рассеянная органическая симптоматика. Пароксизмальные (кризовые) состояния бывают по типу симпатoadrenalовых или вагоинсулярных пароксизмов, но чаще протекают по смешанному типу. Выраженность и структура вегетативно-дистонического синдрома являются основой формирования и развития сердечно-сосудистой патологии в отдаленном периоде ЧМТ, в частности, раннего церебрального атеросклероза, гипертонической болезни.

Синдром нарушений ликвородинамики наиболее часто проявляется посттравматической гидроцефалией. Посттравматическая гидроцефалия — активный, прогрессирующий процесс избыточного накопления цереброспинальной жидкости в ликворных пространствах, вследствие нарушения ее резорбции и циркуляции. Выделяют нормотензивную, гипертензивную и окклюзионную форму посттравматической гидроцефалии. Клинически она наиболее часто проявляется прогрессирующими общемозговыми и психоорганическими синдромами. Характерны жалобы на распирающие головные боли, чаще в утренние часы, тошноту, на более поздней стадии развития — рвоту, головокружения, нарушения походки. Быстро развиваются интеллектуально-мнестические нарушения, заторможенность и замедленность психических процессов, развитие лобной атаксии и застойных явлений на глазном дне. Нормотензивная форма гидроцефалии отличается более благоприятным течением и возможностями консервативной терапии. Ликвородинамическая головная боль наступает при изменениях внутричерепного давления и дислокации внутричерепных структур. В развитии такого вида цефалгии имеют значение как степень повышения внутричерепного давления, так и темпы ее нарастания.

При медленном повышении внутричерепного давления возможны адаптационные и компенсаторные изменения ликвородинамики, при быстром — нарушается ауторегуляция тонуса мозговых сосудов, венозная система быстро переполняется кровью [8]. Реже синдром ликвородинамических нарушений протекает в варианте ликворной гипотензии, причиной которой служит не только нарушение ликворопродукции, но и нарушение целостности оболочек мозга, сопровождающееся ликвореей, а также длительное или неадекватное использование дегидратирующих препаратов.

У ряда пациентов после ЧМТ развивается травматическая эпилепсия, которая характеризуется разнообразием клинических форм, определяемых тяжестью, характером и локализацией зоны травматического поражения головного мозга. Наиболее часто приступы посттравматической эпилепсии начинаются в первый год от момента ЧМТ, встречаются простые и сложные парциальные припадки, а также вторично-генерализованные припадки. Часто наблюдаются генерализованные тонико-клонические припадки как результат фокального поражения мозга в моторной и премоторной зонах лобной доли. Наряду с судорожными пароксизмами, у некоторых пациентов наблюдаются приступы дисфории, что проявляется выраженной раздражительностью, гневливостью, злобностью и агрессивностью.

Церебрально-очаговый синдром проявляется двигательными нарушениями в виде параличей и парезов, соответствующими двигательным нарушениям изменениями чувствительности в виде анестезии или гипестезии, признаками поражения черепных нервов — чаще всего лицевого и слухового, реже — глазных нервов (нарушения движения глаз, косоглазие, диплопия). Коровые очаговые расстройства проявляются моторной и семантической афазией, апраксией, алексией, аграфией, акалькулией, амнестической афазией. Церебрально-очаговый синдром отмечается у больных, перенесших тяжелую ЧМТ, сопровождающуюся трещинами и переломами костей основания черепа, внутримозговыми и субарахноидальными кровоизлияниями. Церебрально-очаговый синдром в большинстве случаев имеет регрессирующий тип течения, а клиническая симптоматика определяется локализацией и величиной очага

деструкции мозговой ткани, сопутствующими неврологическими и соматическими проявлениями. Выделяют корковую, подкорковую, стволовую, проводниковую и диффузную формы церебрально-очагового синдрома.

Синдром когнитивных нарушений (КН) после черепно-мозговой травмы имеет особенное медицинское и социальное значение. Пациенты могут предъявлять жалобы на снижение памяти, повышенную утомляемость, ослабление или утрату способности к продолжительному умственному напряжению. Для них характерны трудности в сосредоточении внимания и выполнении интеллектуальных задач, снижение памяти на текущие события. С практических позиций очень важна оценка тяжести когнитивных нарушений. Выделяют легкие, умеренные и выраженные КН [9]. Легкие КН проявляются уменьшением толерантности к интеллектуальным нагрузкам. Нейропсихологическое исследование может не выявлять отклонений от среднестатистических нормативов или эти отклонения незначительны (так называемые субъективные КН) [10]. Умеренные КН представляют собой уже сформировавшийся, клинически очерченный синдром, который, однако, не лишает пациента самостоятельности. Пациент предъявляет жалобы на нарушение когнитивных функций (нередко на это же указывают его родственники), и нейропсихологическое исследование подтверждает наличие КН. Пациенты с умеренными КН сохраняют самостоятельность, профессиональные и социально-бытовые компетенции, но повседневная деятельность требует от них больших усилий и сопровождается значительным психофизиологическим напряжением. Наибольшие затруднения пациенты испытывают в непривычных для себя видах деятельности. Тяжелые КН, достигшие степени деменции, являются самыми значимыми с медико-социальной точки зрения. Такие пациенты неспособны к продолжению профессиональной деятельности, испытывают трудности при самообслуживании, нарушена их бытовая независимость [11]. Пациенты с тяжелыми посттравматическими нарушениями когнитивных функций значительно ограничены в повседневной деятельности или даже обречены на многолетний повседневный уход. Современное развитие реабилитационной техники привело к тому, что

даже тяжелый двигательный дефицит у пациента приводит к менее выраженной социальной дезадаптации, чем дефект когнитивных функций.

При выборе адекватной восстановительной терапии при травматической энцефалопатии эффективным представляется индивидуальный, патогенетически и физиологически обоснованный подбор фармакологических средств. В настоящее время традиционная терапия включает ноотропные, нейропротекторные, вазоактивные, реопозитивные препараты, антиоксиданты, анксиолитики и витамины [12]. Коррекция когнитивных нарушений — один из важнейших аспектов терапии пациентов с травматической энцефалопатией. С патогенетической целью используются метаболические, дофаминергические, ацетилхолинергические и глутаматергические препараты [9, 10].

К препаратам, оптимизирующим нейрональный метаболизм, относятся Пирацетам и его производные, а также пептидергические и аминокислотные препараты, такие как Церебролизин и Актотегин. Практический опыт свидетельствует о низкой эффективности Пирацетама при тяжелых когнитивных нарушениях. Также следует учитывать, что Пирацетам обладает легким психостимулирующим эффектом и может приводить к спутанности сознания и психомоторному возбуждению. Церебролизин представляет собой гидролизат головного мозга свиней, который содержит биологически активные полипептиды и аминокислоты. Активные компоненты данного препарата стимулируют пролиферацию дендритов и образование новых синапсов, способствуют выживаемости нейронов в условиях гипоксии и ишемии, оказывают антиоксидантное действие. Эффект Церебролизина, также как и Пирацетама, зависит от используемых доз препарата. Рекомендуются дозы Церебролизина достаточно высокие, так как он не оказывает психостимулирующего действия. Актотегин — это депротеинизированный гемодериват крови телят, который содержит биологически активные низкомолекулярные полипептиды и аминокислоты. Актотегин способствует увеличению транспорта глюкозы через клеточную мембрану, что оказывает стимулирующий эффект на интранейрональный метаболизм. Клинический опыт свидетельствует о благоприятном эффекте

Актотегина при когнитивных нарушениях различной этиологии, не достигающих выраженности деменции.

Важную роль в обеспечении когнитивной деятельности играет дофаминергическая система. Недостаточность дофаминергической нейротрансмиссии неизбежно приводит к замедленности интеллектуально-мнестических процессов. В настоящее время из всех дофаминергических препаратов для коррекции когнитивных нарушений применяется пирибедил (Проноран). Пирибедил является препаратом двойного действия и сочетает в себе свойства агониста D2/D3 дофаминовых рецепторов и антагониста постсинаптических альфа-2-адренорецепторов, что способствует более выраженному ноотропному эффекту препарата, так как стимуляция норадренергической системы также благоприятно влияет на мнестическую функцию.

В настоящее время применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы является «золотым стандартом» терапии легкой или умеренной деменции. Но на стадии преддементных когнитивных расстройств эффект данных препаратов недостаточен для того, чтобы рекомендовать их к широкому практическому применению. Обратимый блокатор постсинаптических NMDA-рецепторов к глутамату мемантин (Акатинол мемантин) эффективен при деменции любой выраженности, в том числе и при тяжелой деменции. Эффективность при тяжелой деменции является уникальным свойством данного препарата, так как эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы при тяжелой деменции пока не доказана [11].

В лечении когнитивных нарушений при травматической энцефалопатии наибольший интерес на сегодняшний день представляют препараты с комплексным действием, улучшающие нейротрансмиссию, обладающие нейропротективными, а также нейрорепаративными свойствами, усиливающие эндогенные механизмы нейропластичности.

К таким препаратам относится эндогенное соединение цитиколин (цитидин-5'-дифосфат холин). Цитиколин — это органическое вещество, которое относится к группе нуклеотидов — биомолекул, играющих важную роль в клеточном метаболизме. Существует такое понятие, как эндогенный и экзогенный цитиколин. Эндогенное образование цитиколи-

на является этапом синтеза из холина фосфатидилхолина. Цитиколин является незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина), основного фосфолипида всех клеточных мембран, включая нейрональные мембраны. Холин также принимает участие в синтезе ацетилхолина, а цитиколин является донором холина в процессах синтеза ацетилхолина. Цитидин-5-дифосфохолин натрия — аналог эндогенного цитиколина. Анализируя фармакокинетику цитиколина, необходимо отметить такие качества, как водорастворимость и биологическую доступность до 99%. Биодоступность препарата при внутривенном и пероральном применении практически одинакова. Элиминация из организма осуществляется в основном с выдыхаемым воздухом и с мочой. Пиковые уровни в плазме носят двухфазный характер — первый через 1 ч после перорального приема и второй — через 24 ч. Экзогенный цитиколин при попадании в желудочно-кишечный тракт гидролизует в тонком кишечнике. В результате гидролиза в стенке кишечника и в печени образуются холин и цитидин. После всасывания они попадают в системный кровоток, участвуют в различных процессах биосинтеза и проникают через гематоэнцефалический барьер в мозг, где происходит ресинтез цитиколина из холина и цитидина. Ресинтезированный в мозге цитиколин стимулирует биосинтез фосфолипидов цитоплазматических и митохондриальных мембран нейронов, восстанавливая тем самым их целостность при повреждении. В эксперименте показана способность препарата проникать через гематоэнцефалический барьер и повышать выживаемость нейронов. После введения цитиколин быстро проникает в ткани и активно включается в метаболизм, широко распространяясь в коре головного мозга, белом веществе, подкорковых ядрах, мозжечке, становясь частью структурных фосфолипидов цитоплазматических и митохондриальных мембран [13, 14]. Отмечено положительное влияние цитиколина на нейропластичность. Являясь естественным предшественником фосфатидилхолина, цитиколин участвует в метаболических путях биосинтеза ацетилхолина. Препарат увеличивает церебральный метаболизм норадреналина и дофамина, модулирует работу глутаматергической системы. Кроме того, он обеспечива-

ет стабильный уровень кардиолипина — уникального внутреннего митохондриального фосфолипида, обогащенного ненасыщенными жирными кислотами, который крайне важен для митохондриального электронного транспорта. Все эти факты могут объяснять нейропротективное действие препарата. Основные нейропротекторные механизмы действия цитиколина (Цераксона) направлены на прерывание ряда важных патофизиологических процессов в пораженном мозге: предупреждение активации свободных радикалов за счет ингибции фосфолипазы, предотвращение гибели клеток за счет блокирования апоптозтриггерного механизма, восстановление мембранных нарушений за счет усиления синтеза мембранных фосфолипидов, восстановление функции поврежденных холинергических нейронов, улучшение двигательных функций [15, 16]. Помимо этого, препарат обладает выраженным нейрорепаративным эффектом, стимулируя процессы нейропластичности, нейро- и ангиогенеза [17–20].

Установлена эффективность цитиколина (Цераксона) у больных, перенесших ЧМТ. Особенно эффективен препарат при лечении такого варианта ЧМТ, как диффузное аксональное повреждение. При ЧМТ Цераксон уменьшает отек мозга у пациентов, увеличивает вероятность полного восстановления пациентов через 2 месяца после ЧМТ, увеличивает долю пациентов, способных к самообслуживанию. Цераксон улучшает когнитивные функции: память, внимание, мышление. Многочисленными исследованиями было показано, что эффективное дозирование Цераксона составляет при парентеральном введении 500–1000 мг 2 раза в день в зависимости от тяжести состояния. Причем при острых и неотложных состояниях максимальный эффект достигается при назначении препарата в первые 24 ч. Максимальная суточная доза при парентеральном введении составляет 2000 мг, при пероральном приеме — 600 мг. Минимальный рекомендованный курс лечения — 45 дней. Время лечения, при котором наблюдается максимальный терапевтический эффект, составляет 12 недель [15].

В исследованиях, проведенных у пациентов с ЧМТ, показано, что Цераксон ускоряет выход из посттравматической комы, улучшает походку и в конечном итоге приводит к обще-

му более благоприятному финальному результату и укорочению сроков пребывания этих пациентов в стационаре. Препарат также оказывает благоприятное действие при мнестических и когнитивных расстройствах после ЧМТ малой степени тяжести, которые входят в так называемый постконтузионный синдром. Levin [21] провел исследование у 14 пациентов с постконтузионным синдромом после легкой или умеренной ЧМТ. Данный синдром характеризуется такими симптомами, как головная боль, головокружение, нарушение памяти и сна. В этом исследовании у пациентов, получавших Цераксон в течение 1 месяца, отмечалось улучшение показателей памяти, особенно при тестах на распознавание, которое было статистически значимым, по сравнению с плацебо. У пациентов, получавших Цераксон, улучшение симптоматики было достоверно более выраженным, чем в группе плацебо.

Проведено множество исследований с использованием Цераксона в терапии когнитивных расстройств и деменции, и все они показали, что данный препарат запускает положительные изменения когнитивных и поведенческих функций. Препарат может быть весьма эффективен при лечении когнитивных расстройств [22–25]. В серии исследований, проведенных LeonCarrion и сотр. [26], были изучены эффекты цитиколина при посттравматических нарушениях памяти. В группе из 7 пациентов с тяжелым нарушением памяти авторы измеряли влияние цитиколина в дозе 1 г на мозговой кровоток с помощью радионуклидного метода с ингаляцией ксенона ^{133}Xe . Исследование проводили дважды, на исходном этапе и через 48 часов, в тех же условиях, за исключением того, что пациенты принимали препарат за 1 час до измерений. У всех пациентов при первом измерении отмечалась выраженная гипоперфузия в нижнезадней области левой височной доли, которая исчезла после введения цитиколина. Во втором исследовании 10 пациентов с тяжелым дефицитом памяти были рандомизированы на две группы с проведением программы восстановления кратковременной памяти. В одной группе вводили цитиколин в дозе 1 г/сут внутрь в течение всех 3 месяцев, на протяжении которых длилась программа ней-

ропсихологической реабилитации, а в другой группе применяли плацебо. Нейропсихологическая реабилитация в сочетании с применением цитиколина привела к улучшению всех оцениваемых аспектов памяти и достижению статистически значимого улучшения плавности речи и теста Лурии с заучиванием слов.

Комбинированная терапия Цераксоном и Актотегинном пациентов с сотрясением головного мозга давностью от 2 до 15 дней приводит к более полному регрессу нейродинамических расстройств, повышению речевой активности, восстановлению ассоциативных взаимодействий в работе полушарий головного мозга. Кроме того, отмечено значительно более выраженное улучшение субъективных показателей (общего самочувствия, работоспособности, утомляемости). Терапия Актотегинном и Цераксоном способствует уменьшению выраженности когнитивных нарушений при острой легкой ЧМТ и способствует повышению качества жизни пациентов [27].

С точки зрения безопасности холин имеет низкий уровень токсичности; кроме того, прием холина с цитидином в виде цитиколина дополнительно снижает индекс токсичности в 20 раз [20, 28]. Длительное применение цитиколина не сопровождается токсическими эффектами независимо от способа введения. Цераксон, как показали токсикологические испытания, — безопасный препарат, который не обладает значимыми системными холинергическими эффектами и хорошо переносится. Кроме того, препарат приводит к благоприятным изменениям нейрофизиологических и нейроиммунных процессов.

Травматическая энцефалопатия остается важной медико-социальной проблемой. При выборе адекватной восстановительной (в частности, лекарственной) терапии эффективным представляется индивидуальный, патогенетически и физиологически обоснованный подбор фармакологических средств. Фармакологические характеристики и механизмы действия Цераксона свидетельствуют о том, что данный препарат может быть показан для лечения черепно-мозговых травм различной степени тяжести, а также когнитивных расстройств различного, в том числе и посттравматического, генеза. Терапия Цераксоном способствует уменьшению выраженности когнитивных нарушений, улучше-

нию общего самочувствия и работоспособности и повышению качества жизни пациентов. ■

Литература

1. Овсянников Д. М., Чехонацкий А. А., Колесов В. Н., Бубашвили А. Н. Социальные и эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 3. С. 777–785.
2. Лихтерман Л. Б., Потапов А. А., Кравчук А. Д., Охлопков В. А. Классификация последствий черепно-мозговой травмы // Неврологический журнал. 1998. № 3. С. 22–27.
3. Никифоров А. С., Коновалов А. Н., Гусев Е. И. Клиническая неврология. В 3 т. Т. 2: учебник. М., 2002. 792 с.
4. Визило Т. Л., Власова И. В. Клинико-неврологическая характеристика больных травматической энцефалопатией // Политравма. 2006. № 1. С. 68–72.
5. Визило Т. Л., Харьковская Е. Н., Новокосов А. В. Особенности вегетативного фона и эмоциональные нарушения у пациентов после перенесенной черепно-мозговой травмы // Политравма. 2012. № 2. С. 59–62.
6. Мустафаева А. С., Нургалеев К. Б., Каиржанова Ф. А. и др. Ранние и отдаленные последствия черепно-мозговой травмы: медико-социальные аспекты и возможности ранней реабилитации // Журнал «Нейрохирургия и неврология Казахстана». 2013. № 1 (30). С. 27–31.
7. Фирсов А. А., Ховряков А. В., Шмырев В. И. Травматическая энцефалопатия // Архивъ внутренней медицины. 2014. № 5. С. 29–33.
8. Воробьева О. В., Вейн А. М. Посттравматические головные боли // Консилиум. 1999. № 2. С. 73–75.
9. Захаров В. В., Парфенов В. А., Преображенская И. С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2015. 192 с.
10. Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. 2005. Т. 11, приложение 1. С. 4–12.
11. Левин О. С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 256 с.
12. Чикина Е. С., Левин В. В. Черепно-мозговые травмы: применение современных ноотропных препаратов в острый период и при лечении посттравматической энцефалопатии // Врач. 2005. № 11. С. 53–58.
13. Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids // J. Neural. Transm. (Vienna). 2000. Vol. 107, № 8–9. P. 1027–1063.
14. Secades J. J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // Rev. Neurol. 2011. Vol. 52, Suppl. 2. P. S1–S62.
15. Сейвер Д. Л. Цитиколин: новые данные о перспективном и широкодоступном средстве нейропротекции и нейрорепарации // Consilium Medicum Ukraina. 2012. Т. 6, № 8. С. 29–33.
16. Qureshi I., Endres J. R. Citicoline: a novel therapeutic agent with neuroprotective, neuromodulatory, and neuroregenerative properties // Natural Medicine Journal. 2010. Vol. 2, № 6. P. 11–25.
17. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues // CNS Drugs. 2014. Vol. 28, № 3. P. 185–193.
18. Hurtado O., Moro M. A., Cardenas A. et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport // Neurobiol. Dis. 2005. Vol. 18, № 2. P. 336–345.
19. Gutierrez-Fernandez M., Rodriguez-Frutos B., Fuentes B. et al. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke // Neurochem. Int. 2012. Vol. 60, № 3. P. 310–317. DOI: 10.1016/j.neuint.2011.12.015.
20. Secades J. J. Probably role of citicoline in stroke rehabilitation: review of the literature // Rev. Neurol. 2012. Vol. 54, № 3. P. 173–179.
21. Levin H. S. Treatment of postconcussional symptoms with CDP-choline // J. Neurol. Sci. 1991. Vol. 103, Suppl. P. S39–S42.
22. Zapadnyuk B. V., Kopchak O. O. Features drug correction of vascular cognitive disorders in patients with discirculatory encephalopathy and metabolic syndrome // Pro Neuro. 2010. № 4. P. 77–82.
23. Abad-Santos F., Novalbos-Reina J., Gallego-Sandín S., García A. G. Tratamiento del deterioro cognitivo leve: utilidad de la citicolina // Rev. Neurol. 2002. Vol. 35. P. 675–682.
24. Fioravanti M., Buckley A. E. Citicoline (Cognizin) in the treatment of cognitive impairment // Clin. Interv. Aging. 2006. Vol. 1, № 3. P. 247–251.
25. Трофимова Н. В., Преображенская И. С. Некоторые аспекты лечения когнитивных нарушений: цитиколин — фармакологические характеристики, возможные преимущества, аспекты применения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015. Т. 7, № 4. С. 65–70.
26. León-Carrión J., Domínguez-Roldán J. M., Murillo-Cabeza F. et al. The role of citicholine in neuropsychological training after traumatic brain injury // Neurorehabilitation. 2000. Vol. 14. P. 33–40.
27. Дроздова Е. А. Применение Актотегина и Цераксона для коррекции когнитивных нарушений при легкой черепно-мозговой травме // Фарматека. 2011. № 14. С. 52–56.
28. D'Orlando K. J., Sandage B. W. Jr. Citicoline (CDP-choline): mechanism of action and effects in ischemic brain injury // Neurol. Res. 1995. Vol. 17, № 4. P. 281–284.

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Оригинальный нейропротектор с высокой степенью эффективности

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических функций при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- Улучшает когнитивные функции³



Сокращенная информация по применению: Цераксон (Ceraxon). Регистрационный номер: ЛСР-000089, ЛСР- 002287/07. МНН: Цитиколин. Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения; раствор для приема внутрь. **Показания к применению.** Острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии). Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов. Черепно-мозговая травма, острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период. Когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Выраженная ваготония. Возраст до 18 лет. **Для раствора для приема внутрь:** редкие наследственные заболевания, связанные с непереносимостью фруктозы. **Способ применения и дозы:** препарат применяют внутривенно, внутримышечно, внутрь. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ): 1000 мг (10 мл или 1 пакетик) каждые 12 ч. Длительность лечения не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, восстановительный период ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга: 500-2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения в зависимости от тяжести симптомов заболевания. **Побочное действие:** очень редко: аллергические реакции, головная боль, головокружение, бессонница, возбуждение, кратковременное изменение артериального давления. **Особые указания:** для раствора для приема внутрь: на холоде может образоваться незначительное количество кристаллов, что не влияет на качество препарата. Полная информация содержится в инструкции по применению.

1. Warach S, Benfield A, Schlaug G. et al. Ann Neurol. 1996; 40: 527-578.

2. Secades JJ. Rev Neurol. 2011; 52 (2): S1-S62.

3. Fioravanti M., Yanagi M. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 2: CD000269.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.

Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора, ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм

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

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

Дата выпуска рекламы: апрель 2016

Головокружение в повседневной практике врача

О. В. Зайцева¹, кандидат медицинских наук

К. В. Оверченко, кандидат медицинских наук

А. Ф. Хирнеткина

ФГБУ НКЦ оториноларингологии ФМБА России, Москва

Резюме. Рассмотрены современные подходы к диагностике и лечению острого вестибулярного синдрома (вестибулярного нейронита и лабиринтита), доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения. Приведены клинические примеры.

Ключевые слова: острый вестибулярный синдром, головокружение, болезнь Меньера, вестибулярный нейронит, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, вестибулярная мигрень.

Abstract. Modern approaches to diagnostics and treatment of acute vestibular syndrome (vestibular neuronitis and labyrinthitis), non-malignant paroxysmal positional giddiness were considered. Some clinical cases were demonstrated.

Keywords: acute vestibular syndrome, giddiness, Ménière's disease, vestibular neuronitis, non-malignant paroxysmal positional giddiness, vestibular migraine.

Проблема диагностики и лечения вестибулярных нарушений — одна из наиболее актуальных в современной медицине, что определяется высоким уровнем заболеваемости и недостаточной эффективностью существующих методов лечения. Среди причин обращения к врачам разных специальностей оно составляет 3–4% и 10% соответственно к оториноларингологам и неврологам [1]. При опросе более 20 тыс. человек в возрасте от 18 до 64 лет выяснилось, что за последний месяц более 20% испытали головокружение, из них свыше 30% страдают головокружением на протяжении более 5 лет [2]. Распространенность головокружения в популяции составляет около 25%, а среди лиц пожилого возраста — 80% [3].

Головокружение подразделяют на вестибулярное и невестибулярное, иначе его интерпретируют как системное или несистемное. Известно, что системное головокружение связано с раздражением определенных участков вестибулярного анализатора и в зависимости от уровня поражения бывает периферическим и центральным. Периферическое вестибулярное

головокружение (vertigo) возникает при поражении сенсорных элементов ампулярного аппарата и преддверия, вестибулярного ганглия и нервных проводников ствола мозга. Центральное вестибулярное головокружение возникает при повреждении связи с вестибулярными ядрами в стволе мозга, нарушении связей с мозжечком, медиальным продольным пучком, с глазодвигательными ядрами и их собственными связями, нарушении вестибуло-спинальных и вестибулоретикулярных связей (тракта), а также связей с корой головного мозга [4].

Наиболее часто встречающиеся случаи системного головокружения можно разделить на три группы:

- 1) головокружение, сопровождающееся тугоухостью;
- 2) головокружение, не сопровождающееся тугоухостью;
- 3) головокружение с центральными неврологическими симптомами [5].

В случае возникновения острого вращательного головокружения важным является исключение жизнеугрожающих состояний — нарушения мозгового кровообращения в вертебрально-базилярной артериальной системе, симптомы которого варьируют и зависят от того, какая артерия окклюзирована.

У пациентов с поражением в бассейне нижней мозжечковой артерии

изолированное вращательное головокружение с флюктуирующим снижением слуха и/или ушным шумом, имитирующими приступ болезни Меньера, может отмечаться за 1–10 дней до развития инфаркта мозга. Обычно головокружение при инсульте в бассейне вертебрально-базилярной артериальной системы сочетается с другими неврологическими симптомами. Однако небольшой очаг в области узелка или клочка мозжечка, зоне выхода корешка VIII нерва между мостом и продолговатым мозгом и/или вестибулярных ядер может вызвать изолированное головокружение без сопутствующих проявлений. Реже такая симптоматика может встретиться при поражении дорзальной инсулярной коры клочка, причем в последнем случае развивается взгляд-индуцированный нистагм [6].

Наиболее частыми признаками центрального поражения вестибулярной системы являются: 1) вертикальный нистагм; 2) нистагм, меняющий направление; 3) атипичный нистагм (особенно направленный вниз) в тесте встряхивания головы; 4) асимметричная глазодвигательная дисфункция; 5) выраженная пострепальная неустойчивость с падениями. Большинство из этих симптомов обладают высокой специфичностью, но низкой чувствительностью [7].

¹ Контактная информация:
o.v.zaytseva@yandex.ru

Одним из инструментов для дифференциальной диагностики центрального и периферического головокружения считается проба Хальмаги (тест поворота головы — head impulse test) и тест встряхивания головы, выявление вертикального косоглазия (skew deviation), не связанного с поражением глазодвигательных нервов или их ядер [8].

Сочетание отрицательной пробы Хальмаги, вертикального косоглазия (skew deviation), меняющего направление нистагма и нарушение плавного слежения по вертикали, позволяет с 100% чувствительностью и 90% специфичностью диагностировать нарушение мозгового кровообращения в стволе мозга. Тест поворота головы значим при поражении в бассейне задней мозжечковой артерии, однако имеет ограничения и может быть положительным при закупорке передней мозжечковой артерии с формированием очага в области клочка мозжечка, вестибулярных ядрах или зоне выхода VIII нерва [9–12].

По данным разных авторов, показаниями для нейровизуализации у пациентов с изолированным вращательным головокружением являются:

- 1) пожилой возраст;
- 2) наличие факторов риска сосудистых заболеваний в сочетании с нормальным тестом поворота головы;
- 3) взор-индуцированный нистагм, меняющий направление;
- 4) выраженная атаксия с падениями;
- 5) сочетание острого головокружения с впервые возникшей головной болью, особенно затылочной локализации;
- 6) наличие факторов риска сосудистых заболеваний в сочетании с острым снижением слуха [13, 14].

Клинический пример 1. Пациентка В., 42 года. Обратилась в клинику с жалобами на приступы вращательного головокружения длительностью до 2–3 часов, с ощущением смещения предметов во время приступа справа налево; возникают внезапно, без видимой причины. Перед приступом головокружения возникает ощущение «переполнения» в левом ухе, нивелирующееся вскоре после прекращения головокружения. Всего сообщила о трех подобных приступах.

7 месяцев назад обращалась к неврологу с жалобами на умеренный шум в левом ухе и легкое снижение слуха, возникшие внезапно, на фоне полного здоровья. Проводилась тональная аудиометрия — сенсоневральная

тугоухость 1-й степени. После проведенного лечения (холина альфосцерат, комплекс витаминов группы В, депротеинизированный гемодериват кровител) отметила полный регресс шума, контроль аудиометрии не осуществлялся.

При осмотре неврологической симптоматики нет, вестибулярная функция в покое компенсирована. Магнитно-резонансная томография мостомозжечковых углов и внутренних слуховых проходов без патологических изменений. Тональная аудиометрия — повышение порогов слуха слева на низкие частоты до 35 дБ, с кондуктивным компонентом.

Диагноз: болезнь Меньера, классическая форма.

При постановке окончательного диагноза «болезнь Меньера» следует придерживаться современного представления об «очевидной» болезни Меньера:

- 1) два или более самопроизвольных приступа системного головокружения продолжительностью от 20 мин до 12 часов;
- 2) подтвержденная аудиологически тугоухость (сенсоневральная) на низких и средних частотах во время или после приступа системного головокружения;
- 3) флюктуирующие слуховые симптомы: слух, субъективный шум, ощущение полноты в ухе;
- 4) отсутствие иных причин системного головокружения [16].

Острый вестибулярный синдром (вестибулярный нейронит и лабиринтит) определяется внезапно возникающим приступом интенсивного системного головокружения. В зависимости от уровня поражения возможны снижение слуха и ушной шум. Как правило, возникновению симптомов предшествует вирусное заболевание. При этих заболеваниях головокружение начинается постепенно, усиливается в течение нескольких часов, а затем сохраняется «легкое» головокружение следующие несколько дней или недель. Головокружение сохраняется и в покое, но субъективно может усиливаться при изменении положения тела. Совместно с головокружением присутствуют тошнота, рвота, повышенная потливость, бледность [17].

Фистула лабиринта характеризуется приступом системного головокружения или осциллопии, возникающих из-за резкого сильного звука, маневра Вальсальвы или изменения давления в наружном слуховом проходе,

но не зависит от изменения положения головы [18].

Клинический пример 2. Пациент М., 32 г., жалобы на постоянное ощущение легкой неустойчивости, тяжесть в голове, головокружение при запрокидывании головы назад, также иногда ночью просыпается от выраженного ощущения вращения. 3 дня назад был выписан из неврологического отделения, где находился с диагнозом «транзиторная ишемическая атака в бассейне вертебрально-базилярной артериальной системы». Впервые приступ головокружения возник остро утром при вставании с кровати, сопровождался сердцебиением, слабостью, рвотой, холодным потом. Прошел курс лечения сосудистыми, нейрометаболическими препаратами с незначительным улучшением.

В неврологическом статусе очаговой симптоматики нет. Тест Диска—Халлпайка слева — геотропный нистагм с ротаторным компонентом длительностью 40 секунд и латентным периодом 5 секунд.

Диагноз: доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение слева (каналолитиаз заднего полукружного канала). После двукратного проведения маневра Эпли — полный регресс симптомов.

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ)

Симптомы: возникновение головокружения системного характера при изменении положения головы: поворота в кровати, запрокидывание головы назад или наклоны вперед. Длительность эпизода, как правило, составляет не более минуты.

Длительность заболевания варьирует от нескольких дней до нескольких лет, но чаще исчисляется днями. ДППГ примерно в два раза чаще возникает у женщин. При длительном течении заболевания пациенты сообщают об изменении образа жизни, своих обычных действий, чтобы не провоцировать приступ головокружения. Многие отмечают нарушение равновесия в межприступный период, у ряда больных возникают ощущение тяжести в голове, тошнота [16].

Для диагностики этого состояния проводятся специальные позиционные пробы: Дикса—Халлпайка для диагностики ДППГ заднего полукружного канала и МакКлора—Пагнини для диагностики ДППГ горизонтального



полукружного канала [18]. Диагноз ДППГ устанавливается при положительной пробе Дикса–Халлпайка. Нистагм, возникающий во время исследования, имеет латентный период 5–20 секунд (очень редко — до 1 минуты). Головокружение и нистагм, провоцируемые во время теста, уменьшаются постепенно и прекращаются в течение 60 секунд. Направление нистагма: к больному уху.

При отрицательной пробе Дикса–Халлпайка рекомендовано провести тест для латерального (горизонтального) полукружного канала МакКлюра–Пагини [17].

Одной из самых частых жалоб у пациентов с мигренью (9–14%) является головокружение. Оно может длиться от нескольких секунд до нескольких дней, причем может и не сопровождаться головной болью [19].

Критерии диагностики вестибулярной мигрени:

- 1) эпизодические вестибулярные симптомы;
- 2) мигрень согласно критериям IHS (international headaches society);
- 3) как минимум два из следующих симптомов мигрени, возникающих в течение приступа головокружения: мигренозная головная боль, светобоязнь, звукобоязнь или зрительная или другая аура;
- 4) другие причины вестибулярного головокружения исключены [19].

В экспресс-диагностике вращательного головокружения врачу-интернисту может помочь схема «Острое системное головокружение

(без других неврологических симптомов)» (рис.) [20].

Лечение острого вестибулярного синдрома предполагает применение антиэметиков и вестибулярных супрессантов. Действие последних направлено на уменьшение асимметрии вестибулярного тонуса и, таким образом, облегчение головокружения. Однако их использование ограничено несколькими днями, так как препараты замедляют формирование компенсаторных механизмов при остром периферическом повреждении вестибулярного аппарата. Основные группы препаратов, применяемые при остром головокружении: антихолинергические, антигистаминные, антидопаминергические препараты и бензодиазепины.

Из группы антихолинергических применяются препараты центрального действия, воздействующие на мускариновые рецепторы, улучшающие переносимость движения. Наиболее эффективным является скополамин (М3- и М5-рецепторы), однако длительность его применения строго ограничена вследствие развития зависимости. Побочные эффекты — сухость во рту, мидриаз, парез аккомодации, седация, снижение скорости реакции.

Из группы антигистаминных препаратов применяются H_1 -блокаторы, такие как дифенгидрамин (Димедрол), циклизин (Валоид*), дименгидринат (Драмина), меклозин (Бонин) и про-

метазин (Пипольфен). Механизм действия основан на торможении активации центральных холинергических связей. Дополнительно обладают антихолинергическим, седативным эффектом. По сравнению с антихолинергическими препаратами, побочные эффекты в этой группе выражены меньше. Необходимо отметить, что более новые препараты этой группы без седативного эффекта не проникают в центральную нервную систему (ЦНС), поэтому бесполезны при лечении головокружения.

Бетагистин как лекарственный препарат в Европе был зарегистрирован в 1970 г., это синтетический препарат, обладающий способностью соединяться с рецепторами гистамина типа H_1 , которые заложены в нейрорецепторных клетках внутреннего уха. Он оказывает местное мощное стимулирующее действие, увеличивая высвобождение нейромедиаторов (гистамина) из нервных окончаний рецепторных клеток внутреннего уха в синапс. Нейромедиаторы действуют на прекапиллярные сфинктеры, вызывая вазодилатацию сосудов внутреннего уха, увеличивая проницаемость их и тем самым нормализуя внутрилабиринтное давление. Кроме воздействия на рецепторы внутреннего уха бетагистин оказывает влияние на рецепторы вестибулярных ядер, находящихся в стволе продолговатого мозга, снижая активность и возбудимость, что способствует прекращению головокружения.

Антагонисты дофамина используются для лечения тошноты и рвоты у пациентов с острым головокружением. Противорвотный эффект обусловлен блокированием допаминовых рецепторов в рвотном центре ствола мозга. Некоторые антигистаминные препараты (H_1 -блокаторы), такие как прометазин, обладают дополнительно допаминоблокирующим действием.

Действие бензодиазепинов опосредовано ГАМК, которая является нейротрансмиттером, угнетающим вестибулярную функцию. Наиболее часто применяются диазепам, лоразепам, клоназепам и алпразолам [21].

Уже более 50 лет в мировой медицинской практике для лечения головокружений врачами разных специальностей применяется комплексный антигомотоксический препарат Вертигохель (Vertigoheel) [22].

Вертигохель — это многокомпонентный препарат, содержащий фармакологически активные ингредиенты Anamirta socculus (анамирта коккулюсовидная),

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

Вертигохель®



- Препарат Вертигохель показан для терапии головокружений различного генеза и является самым популярным препаратом в Германии при данном показании¹
- Оказывает психотонизирующее, сосудорасширяющее и олигодинамическое действие
- Компоненты препарата оказывают комплексное действие на вестибулярный аппарат, систему капиллярного кровотока и ЦНС
- По своему действию Вертигохель не уступает бетажистину, дименгидринату и экстракту гинкго билоба²
- Применяется в терапии вертебробазилярной недостаточности

1. Данные IMS, Германия, 2015

2. Schneider B, Klein P, Weiser M. Treatment of vertigo with a homeopathic complex remedy compared with usual treatments: a metaanalysis of clinical trials. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 2005; 55 (1): 23-29



ARNEBIA
www.arnebia.ru

-Heel
www.heel.com

Conium maculatum (болиголов пятнистый), *Ambra grisea* (амбра) и *Petroleum rectificatum* (нефть). Многочисленные исследования механизма действия препарата Вертигохель позволяют предположить многоцелевую активность в отношении вазодилатации капилляров и тем самым — микроциркуляции.

Многочисленные научные исследования, включая рандомизированные клинические исследования, неинтервенционные исследования (воспроизводящие схему повседневной работы с пациентами) и метаанализ, подтвердили эффективность клинического применения препарата Вертигохель.

Референтное контролируемое когортное исследование на 774 пациентах было посвящено эффективности и переносимости препарата Вертигохель в сравнении с дименгидрином при головокружениях различного генеза. 25 пациентам назначался препарат Вертигохель (2–3 таблетки 3 раза в сутки) или дименгидринат (50 мг 2–3 раза в сутки) курсом в течение не более 8 недель. У большинства пациентов наблюдалось невестибулярное головокружение (зрительные/соматосенсорные или психосоматические расстройства). Представленные симптомы также включали неуверенность походки и положения стоя, с тенденцией к падению. Вторая большая группа была представлена больными вестибулярным (системным) головокружением с проявлениями вращательного головокружения, болезни Меньера или нарушениями равновесия.

Среднее число приступов, их интенсивность и продолжительность достоверно снизились в обеих группах. К концу курса лечения у пациентов также купировались и сопутствующие симптомы: тошнота, рвота, повышенное потоотделение. Общий результат терапии был оценен как «хороший» и «отличный» в 88% случаев в группе Вертигохеля и в 87% случаев в группе дименгидрината. Переносимость была оценена как «хорошая» и «отличная» в 99% случаев в группе Вертигохеля и в 98% случаев в группе дименгидрината [23].

В период с 2009 г. по 2015 г. под нашим наблюдением находилось 89 пациентам в возрасте от 18 до 42 лет (53 женщины и 36 мужчин) с периферическим вестибулярным головокружением, которым при возникновении острого вестибулярного головокружения и тошноты рекомендовали принимать по 10 капель каждые 15 минут (не более 2 часов подряд) или дименгидринат по 50–100 мг (при необходимости каждые 4 часа, но не больше 400 мг в сутки).

Все пациенты получали оба препарата, но в разные временные промежутки. Большинство пациентов (83 человека — 93%) оценили высокую эффективность обоих средств (как «хорошую» или «отличную»), однако все пациенты (89 человек — 100%) отметили лучшую переносимость Вертигохеля, поскольку не возникала заторможенность и сонливость, характерные для дименгидрината.

Таким образом, можно рекомендовать применение Вертигохеля пациентам для купирования острого вестибулярного криза в домашних условиях, поскольку при высокой эффективности препарат характеризуется хорошей переносимостью. Так, Вертигохель не обладает известным взаимодействием с другими лекарственными средствами, что особенно важно для лечения в том числе пожилых больных, имеющих сопутствующие хронические заболевания. ■

Литература

1. Oosterveld W.J. The efficacy of piracetam in vertigo. A double-blind study in patients with vertigo of central origin // *Arzneimittelforschung*. 2000. № 30 (11). P. 1947–1949.
2. Yardley L., Britton J., Lear S., Bird, Luxon L. Relationship between balance system function and agoraphobic avoidance // *Behav. Res. Ther.* 1998. Vol. 33, № 4. P. 435–439.
3. Bobrov L. S., Shmyrev V. I., Vasil'ev A. S., Morozov S. P., Rudas M. S. Vozmozhnosti konservativnogo vedeniya pacientov s vertebral'no-bazilyarnoj nedostatochnost'yu na ambulatornom e'tape [Possibilities of conservative management of patients with vertebrobasilar insufficiency outpatient] // *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*. 2011, № 1 (39). S. 115–119.
4. Шеремет А. С. Головокружение как признак поражения вестибулярного анализатора // *Consilium medicum. Приложение «Головокружение»*. 2001. С. 3–9.
5. Бертон Мартин Дж. Головокружение: особенности диагностики и лечения // *Лечащий Врач*. 1999. № 4. С. 58–60.
6. Savitz S. I., Caplan L. R. Vertebrobasilar disease // *N Engl J Med*. 2005; 352: 2618–2626.
7. Lee H. Isolated vascular vertigo // *Journal of Stroke*. 2014; 16 (3): 124–130.
8. Brodsky M. C. Three dimensions of skew deviation // *Br J Ophthalmol*. 2003, Dec; 87 (12): 1440–1441.
9. Newman-Toker D. E., Kattah J. C., Alvernia J. E., Wang D. Z. Normal head impulse test differentiates acute cerebellar strokes from vestibular neuritis // *Neurology*. 2008; 70: 2378–2385.
10. Cnyrim C. D., Newman-Toker D., Karch C., Brandt T., Strupp M. Bedside differentiation of vestibular neuritis from central «vestibular pseudoneuritis» // *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 2008; 79: 458–460.
11. Kirchner H., Kremmyda O., Hufner K., Stephan T., Zingler V., Brandt T. et al. Clinical, electrophysiological, and MRI findings in patients with cerebellar ataxia and a bilaterally pathological head-impulse test // *Ann N Y AcadSci*. 2011; 1233: 127–138.
12. Park H. K., Kim J. S., Strupp M., Zee D. S. Isolated floccular infarction: impaired vestibular responses to horizontal head impulse // *J Neurol*. 2013; 260: 1576–1582.
13. Lee H., Sohn S. I., Cho Y. W., Lee S. R., Ahn B. H., Park B. R. et al. Cerebellar infarction presenting isolated vertigo: frequency and vascular topographical patterns // *Neurology*. 2006; 67: 1178–1183.
14. Kim H. A., Lee H. Recent advances in central acute vestibular syndrome of a vascular cause // *J Neurol Sci*. 2012; 321: 17–22.
15. Lopez-Escamez J. A., Carey J., Chung W.-H., Goebel J. A., Magnusson M., Mandalà M., Newman-Toker D. E., Strupp M., Suzuki M., Trabalzini F., Bisdorff A. Diagnostic criteria for Menière's disease. Consensus document of the Bárány Society, the Japan Society for Equilibrium Research, the European Academy of Otolology and Neurotology (EAONO), the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) and the Korean Balance Society // *Acta Otorinolaringol Esp*. 2016, Jan-Feb; 67 (1), 1–7.
16. Halmagyi G. M. Diagnosis and management of vertigo // *Clinical Medicine*. 2005; 5: 159–165.
17. Bhattacharyya N., Baugh, R. F., Orvidas L., Barrs D., Bronston L. J., DC, Cass S., Chalian A. A., Desmond A. L., Earll J. M., Fife T. D., Fuller D. C., Judge J. O., Mann N. R., Rosenfeld R. M., Schuring L. T., Steiner R. W. P., Whitney S. L., Haidar J. Clinical practice guideline: Benign paroxysmal positional vertigo // *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2008, 139, S47–S81.
18. Huh Y.-E., Kim J.-S. Bedside Evaluation of Dizzy Patients // *J Clin Neurol*. 2013; 9: 203–213.
19. Bolding M. I., Ljøstad U., Mygland A., Monstad P. Comparison of Interictal Vestibular Function in Vestibular Migraine vs Migraine Without Vertigo // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. Vol. 53, Issue 7, p. 1123–1133.
20. Vanni S., Pecci R. STANDING, a four-step bedside algorithm for differential diagnosis of acute vertigo in the Emergency Department // *ACTA otorhinolaryngologica italiana*. 2014; 34: 419–426.
21. Singh R. K., Singh M. Otorhinolaryngology Clinics // *An International Journal*. 2012; 4 (2): 81–85.
22. Vertigoheel — препарат первого выбора при головокружениях Материалы компании Heel // *Провизор*. 2002, № 20.
23. Wolschner U., Strösser W., Weiser M., Klein P. Treating vertigo — combination remedy therapeutically equivalent to dimenhydrinate: results of a reference-controlled cohort study // *Biol Med*. 2001; 30: 184–190.

Сердечно-сосудистый континуум и хроническая ишемия головного мозга, есть ли повод для беспокойства?

Н. И. Фисун¹, кандидат медицинских наук
Т. В. Ткаченко, кандидат медицинских наук
Е. В. Семенова

ГБОУ ВПО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. У большинства пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом имеется хроническая ишемия мозга как коморбидное состояние. Рассмотрены подходы к лечению этих пациентов в дополнение к стандартной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, хроническая ишемия мозга.

Abstract. Most of patients with arterial hypertension, ischemic heart disease, diabetes mellitus have chronic cerebral ischemia as a comorbid state. Approaches to the treatment of these patients as an addition to standard therapy are viewed.

Keywords: arterial hypertension, ischemic heart disease, diabetes mellitus, chronic cerebral ischemia.

*Не быть в тягость близким,
Не давать советы,
Оставаться самим собой,
Не заставляя себя ждать,
Не говорить о своих болезнях.*

Е. М. Тареев

Во второй половине XX века значительно изменился возрастной состав населения: из-за увеличения продолжительности жизни на долю лиц пожилого и старческого — нетрудоспособного — возраста теперь приходится до 71,8% [1]. Известно, что болезни сердечно-сосудистой системы, в том числе инфаркт миокарда и мозговой инсульт, занимают лидирующее место в структуре смертности. Такие факторы риска и заболевания, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и/или сахарный диабет, не могут быть мононозологией — появляется коморбид-

ность, то есть дополнительные клинические состояния, которые всегда изменяют течение основного заболевания. В пожилом возрасте чаще всего диагностируется хроническая ишемия мозга и значительно реже — легкие или умеренные сосудистые когнитивные расстройства. Дело в том, что из-за расстройств памяти и других когнитивных функций эти пациенты не обращаются к врачам несмотря на наличие артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), атеросклеротической или ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Взаимосвязь между кардиальными и церебральными нарушениями давно известна. Кардиocereбральный синдром, подробно изученный В.М.Яковлевым, дал толчок к развитию кардионеврологии — изучению неврологических

расстройств при сердечно-сосудистых заболеваниях [3, 4]. Сердечно-сосудистый континуум — общность динамического развития сердечно-сосудистых изменений, а значит, и общность коррекции. Первый этап — это изменение стиля жизни: борьба с ожирением, увеличение физической активности, воздействие на контролируемые факторы риска (лечение АГ, СД, дислипидемии). Стандарты лечения таких пациентов хорошо известны: коррекция АГ, статины, антитромбоцитарные средства.

При таких заболеваниях, как АГ, СД, сопровождаемых нарушением микроциркуляции и дисфункцией эндотелия, происходит поражение мелких сосудов головного мозга, что ведет к возникновению сосудистых когнитивных расстройств. Неспецифическая

¹ Контактная информация:
profnechaeva@yandex.ru

терапия таких расстройств основывается на выборе препаратов, действие которых направлено на снижение выраженности гипоксии и церебральной ишемии [5]. Одним из эффективных нейрометаболических препаратов для лечения когнитивных нарушений является Актовегин®.

Впервые Актовегин® был разработан и запатентован в 1956 году. Этот препарат представляет собой высокоочищенный депротеинизированный гемодериват крови телят, в составе которого более 200 биологически активных компонентов, в том числе аминокислоты, биогенные амины и полиамины, сфинголипиды, инозитолфосфолипиды, продукты обмена жиров и углеводов, свободные жирные кислоты, а кроме того, витамины и большое число микро- и макроэлементов. Молекулярные массы органических соединений не превышают 5000 дальтон. Технология получения гемодиализата исключает наличие белковых и других компонентов, обладающих антигенными и пирогенными свойствами [6].

Актовегин® увеличивает потребление и использование кислорода, благодаря чему энергообмен клеток переводится в сторону аэробного гликолиза и тормозится окисление свободных жирных кислот, что способствует активизации энергетического метаболизма. Одновременно увеличивается содержание высокоэнергетических фосфатов (АТФ и АДФ) в условиях ишемии и тем самым восполняется энергетический дефицит [6]. Обладая инсулиноподобным действием, Актовегин® стимулирует транспорт глюкозы через мембрану, не задействуя при этом рецепторы инсулина [7]. Кроме того, отмечается явно выраженный антиоксидантный эффект, являющийся составной частью нейропротективного действия препарата: снижается уровень маркеров индукции апоптоза (каспазы-3) и сдерживается образование активных форм кислорода в клетках [7–9]. Недавние работы показали, что Актовегин® ингибирует активность полимеразы полиАДФ-рибозы — ядерного фермента, при избыточной активации которого могут запускаться процессы клеточной гибели в случае таких состояний, как цереброваскулярные заболевания и диабетическая полинейропатия [10]. Установлено, что препарат

способен вызывать модуляцию активности нуклеарного фактора NF- κ B, играющего важную роль в регуляции процессов апоптоза и воспаления [11]. Помимо этого Актовегин® улучшает микроциркуляцию в тканях, позитивно воздействуя на эндотелий сосудов [12]. Хорошо известны ранозаживляющие и репаративные эффекты от приема данного препарата.

Особую роль играет магний, являющийся обязательным участником синтеза клеточных пептидов, он входит в состав 13 металлопротеинов, более 300 ферментов, в том числе в состав глутатионсинтазы, осуществляющей превращение глутамата в глутамин [13]. Актовегин®, обладая инсулиноподобным действием, стимулирует клеточный метаболизм, а также повышает потребление кислорода и выработку энергии. Эффекты описаны для различных органов и тканей, что подтверждает представление о препарате как о стимуляторе выработки энергии в различных тканях, находящихся в состоянии ишемии [13].

Актовегин® обладает плеiotропным эффектом, что обеспечивается нейропротективными и метаболическими свойствами препарата, которые реализуются за счет инсулиноподобной, антигипоксической, антиоксидантной активности, а также способности улучшать микроциркуляцию в тканях и, как следствие, позитивного воздействия на эндотелий сосудов [14]. Этот компонент плеiotропного эффекта особенно важен, поскольку микрососудистые нарушения играют определенную роль в патогенезе различных заболеваний, в частности инсульта, хронической ишемии мозга, ИБС и диабетической полинейропатии.

В последние годы взаимосвязь между ишемической болезнью сердца и нарушениями когнитивных функций уже не оспаривается. Нормализация уровня артериального давления считается одним из наиболее эффективных способов профилактики развития и прогрессирования когнитивных расстройств. Однако и в этом случае когнитивные нарушения могут сохраняться, что не только способствует сокращению продолжительности жизни пациентов и снижению ее качества, но и вызывает у них сомнения в необходимости лечения.

Таким образом, медикаментозная коррекция нарушений микроциркуля-

ции есть не что иное, как патогенетически обоснованная стратегия лечения артериальной гипертензии [15]. Наглядно показано, что нарушения в системе микроциркуляции относятся к наиболее распространенным формам поражения органов-мишеней у тех пациентов, которые не получали антигипертензивную терапию. Современные способы лечения в подавляющем большинстве случаев позволяют достичь целевых значений артериального давления, но сохраняющиеся у некоторых пациентов когнитивные нарушения требуют применения дополнительных лекарственных средств нейрометаболического типа действия. Одним из препаратов данной группы является Актовегин®, который не только способствует регрессу когнитивных нарушений, но и оказывает положительное влияние на состояние сосудов микроциркуляторного русла, улучшая параметры микрогемодинамики и вазомоторной активности микрососудистого эндотелия [14].

В работе Е.Д.Остроумовой и соавт. отмечается, что применение препарата Актовегин® для лечения когнитивных нарушений, возникших на фоне артериальной гипертензии, приводило к субъективному и объективному улучшению памяти и внимания, причем этот эффект сохранялся в течение шести месяцев после окончания приема препарата [16].

При ведении пациента с кардиальной патологией очень важно иметь возможность усилить энергетические процессы метаболизма в миокарде именно с помощью лекарственных препаратов, существенно не влияющих на гемодинамику и не обладающих отрицательным хроно- и инотропным действием. Этот подход может быть особенно эффективен у больных ИБС, когда максимальные значения доз антиишемических средств, обладающих влиянием на гемодинамику, уже достигнуты, а положительный клинический эффект еще не получен. Основными энергетическими субстратами в миокарде являются глюкоза и свободные жирные кислоты (СЖК), конечным продуктом их распада — ацетилкоэнзим-А, вступающий в цикл Кребса в митохондриях с образованием АТФ. При достаточном поступлении кислорода таким энергетическим субстратом должны быть СЖК, которые служат источником 60–80% АТФ. В случае умеренной ишемии аэробное

окисление СЖК и глюкозы снижается, основным источником АТФ становится анаэробный гликолиз, и тогда запасы гликогена мобилизуются на его поддержку. Следует отметить, что при полной окклюзии сосуда анаэробный гликолиз остается единственным источником образования энергии. Таким образом, при угнетении аэробной энергопродукции наиболее адаптивную роль играет анаэробный гликолиз, что обуславливает целесообразность назначения цитопротективных препаратов с антиоксидантным эффектом уже на ранних этапах развития ишемии миокарда.

Установлено, что у больных ИБС ослабляется антиоксидантная защита (АОЗ), что ведет к накоплению продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Чем тяжелее протекает ИБС, тем выше степень соотношения ПОЛ и АОЗ, коррелирующих с тяжестью заболевания. Так, при наличии стабильной стенокардии уже начинается снижение активности антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы, а при более тяжелых формах ИБС, остром инфаркте миокарда (ОИМ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) этот процесс усиливается. Применение антиоксидантов, в частности препарата Актовегин®, приводит к блокированию активации свободных радикалов и перекисного окисления липидов клеточных мембран, имеющих место при развитии ОИМ, острых нарушений регионального и общего кровообращения. При стабильном течении ИБС критериями включения препарата Актовегин® в схему терапии являются: отсутствие эффекта от традиционных способов лечения; возникновение нарушений ритма и проводимости, развитие сердечной недостаточности; ухудшение течения ИБС (медленно прогрессирующая стенокардия); сочетание ИБС с АГ, СД, хронической обструктивной болезнью легких, хроническими заболеваниями печени. В таких случаях Актовегин® можно назначать внутрь по 200 мг (1 таблетка) 3 раза в день в течение не менее 3–4 недель. В отделениях интенсивной терапии уже накоплен достаточный клинический опыт, который позволяет рекомендовать введение высоких доз препарата Актовегин® (от 800–1200 мг до 2–4 г). При urgentных состояниях этот препарат можно назначать внутривенно

в качестве дополнительного лечения следующих заболеваний: ОИМ после проведения тромболизиса, для профилактики синдрома реперфузии; ОИМ с нарушениями ритма и проводимости, развитием сердечной недостаточности; нестабильная стенокардия при невозможности назначения максимальных целевых доз антиангинальных препаратов; после остановки кровообращения и асфиксии; ХСН IIБ–III, III–IV функциональных классов; кардиальный синдром Х.

При ИБС нередко возникают микроциркуляторные нарушения. Применение препарата Актовегин® способствует улучшению микроциркуляции — по-видимому, за счет улучшения аэробного обмена сосудистого эндотелия. Этот процесс сопровождается высвобождением мощных вазодилататоров — оксида азота и простаглицлина, что приводит к улучшению перфузии органов и тканей, уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления, а кроме того, создаются условия для снижения сопротивления сердечного выброса и уменьшения потребности миокарда в кислороде [5]. Самые положительные эффекты были получены в результате назначения препарата Актовегин® больным ОИМ с признаками сердечной недостаточности и высокими грациями желудочковых аритмий. Современное лечение ОИМ предполагает проведение реканализации тромбированных коронарных артерий с помощью тромболитической терапии и/или чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики с установкой стента или без него. Однако в более чем 30% случаев восстановление коронарного кровотока приводит к развитию синдрома реперфузии, что обусловлено резким возрастанием поступления кислорода и неспособностью кардиомиоцитов утилизировать его. В результате повреждаются липиды мембран и функционально важные белки, в частности, входящие в состав цитохромной дыхательной цепи и миоглобина, нуклеиновых кислот и других структур кардиомиоцитов [17]. Кроме того, при реперфузии избыточное количество СЖК ингибирует пируватдегидрогеназный комплекс с образованием 95% АТФ за счет их окисления. При этом повышается концентрация СЖК в ишемизированной зоне, что приводит к реперфузионному повре-

ждению миокарда и развитию опасных нарушений ритма, вплоть до аритмогенной внезапной смерти.

Таким образом, назначение препарата Актовегин® для лечения ИБС является патогенетически обоснованным. Препарат, применявшийся в остром периоде ОИМ по 400 мг в сутки внутривенно капельно, достоверно значительно снижал риск желудочковых аритмий уже через 5 дней. Подобная терапия в случаях ОИМ с осложненным течением безопасна и эффективна. Подтверждено двунаправленное положительное действие препарата Актовегин®: уменьшение проявления электрической нестабильности миокарда и улучшение его глобальной сократительной способности. Это объясняется положительным воздействием как на сохранение энергетического потенциала кардиомиоцитов в условиях ишемии, так и на снабжение поврежденной клетки глюкозой и нормализацию метаболизма. На основании клинических результатов Актовегин® может быть рекомендован для лечения ОИМ осложненного течения в качестве дополнения к базисной терапии [18].

При изучении действия препарата Актовегин® в отношении когнитивных функций у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и наличием сопутствующей артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и гемодинамически значимых стенозов сонных артерий [19] выяснилось, что наибольшая динамика показателей когнитивных функций отмечалась в тех случаях, когда диабет сочетался с другими клинически значимыми сердечно-сосудистыми факторами риска. Причиной когнитивных нарушений у этой категории пациентов, наряду с другими факторами, является тканевая гипоксия, обусловленная макро- и микрососудистым повреждением. Вероятно, улучшая параметры микроциркуляторного кровотока, Актовегин® оказывает дополнительный положительный эффект при сосудистых когнитивных расстройствах, приводящих к поражению сосудов малого калибра. Таким образом, эффекты препарата Актовегин® объясняются плейотропным механизмом его действия, в котором особое место отводится активирующему влиянию на энергетический метаболизм клеток различных органов [20], снижению окислительного стресса и апоптоза, а также увеличению числа синапти-

ческих связей между нейронами [21]. В коррекции когнитивных нарушений не последнюю роль играет улучшение различных параметров кровотока в системе микроциркуляторного русла головного мозга. Это свидетельствует о том, что функциональное состояние микрососудистого русла кожи может отражать состояние процессов микроциркуляции в других органах и системах [22].

Интересно применение препарата Актовегин® при диабетической полинейропатии (ДПН). ДПН является одним из самых частых осложнений СД и в случае неудовлетворительного наблюдения за состоянием больного неизбежно приводит к синдрому диабетической стопы и ампутации конечности. Появление первых симптомов ДПН не связано напрямую с длительностью СД. Зачастую нарушение функции нервов возникает достаточно быстро и при отсутствии выраженных жалоб со стороны пациента своевременно не диагностируется. Контроль уровня сахара не всегда является единственной мерой, предотвращающей или замедляющей развитие ДПН. Учитывая и метаболические, и микрососудистые нарушения в основе патогенеза ДПН, необходимо применять препараты, обладающие комплексным нейрометаболическим действием и улучшающие функции микроциркуляторного русла и эндотелия.

Актовегин® облегчает нейропатические симптомы ДПН за счет сочетания нейрометаболического и сосудистого эффекта, заключающегося в эндотелиопротекции и улучшении микроциркуляции в системе vasa nervorum (улучшение трофики нерва). Кроме того, снижается болевой синдром и нормализуется психологическое состояние пациентов с ДПН — вероятно, за счет воздействия на определенные нейротрансмиттеры (серотонин) [23]. Поскольку в результате приема препарата Актовегин® у пациентов с ДПН наблюдается болезнью-модифицирующий эффект, его можно назначать при терапии ДПН, сопровождая медикаментозное лечение адекватным гликемическим контролем.

Антигипертензивная, гиполипидемическая, гипогликемическая терапия не оказывает какого-либо влияния на нарушенные функции головного мозга, которые улучшились только на фоне терапии препаратом Актовегин®. Необходимость их коррекции не вызывает сомнений —

это не только положительно сказывается на длительности жизни пациента и ее качестве, но и способствует появлению желания продолжить лечение. Учитывая системный характер действия препарата, можно с большой долей вероятности ожидать достижения благоприятного результата в случае курсового приема препарата Актовегин® при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сахарном диабете. ■

Литература

1. Шавловская О. А. Нейропротективная терапия при хронической ишемии мозга // *Лечащий Врач*. 2013. № 9. С. 2–7.
2. Преображенская И. С., Громова Д. О. Алгоритм выбора терапии при сосудистых когнитивных расстройствах // *Медицинский совет*. 2014. № 10. С. 3–7.
3. Яковлев В. М., Потапов А. И., Козина О. И. Ишемическая болезнь сердца с сочетанной коронарно-церебральной недостаточностью // Томск: Изд-во Томск. Ун-та, 1984. 220 с.
4. Суслина З. А., Фоякин А. В., Гераскина Л. А., Шандалин В. А. Кардионеврология: Справочное руководство с обзором клинических исследований // М.: ИМА-ПРЕСС, 2011. 264 с.
5. Евдокимова А. Г., Евдокимов В. В. Кардиocereбральная дисфункция: факторы риска и возможности цитопротективной терапии // *ЭФ. Кардиология и ангиология*. 2013. № 1. С. 16–21.
6. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M. W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades // *Wien Med Wochenschr*. 2011. № 161 (3–4). P. 80–88.
7. Jacob S., Dietze G. J., Machicao F. et al. Improvement of glucose metabolism in patients with type II diabetes after treatment with hemodialysate // *Arzneimittelforschung*. 1996. № 3. P. 269–272.
8. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B., Gurieva I., Zhangentkhan A., Strokov I. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. 2009. № 32 (8). P. 1479–1484.
9. Асташкин Е. И., Глейзер М. Г. и др. Актовегин снижает уровень радикалов кислорода в образцах цельной крови пациентов с сердечной недостаточностью и подавляет развитие некроза перивисаемых нейронов человека линии SK-N-SH. Доклады Академии Наук. 2013. № 448 (2). P. 232–235.
10. Dieckmann A., Kriebel M., Andriambeloson E., Ziegler D., Elmlinger M. Treatment with Actovegin improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin-diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP activation // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011. № 120 (3). P. 132–138.

11. Machicao F., Muresanu D. F., Hundsberger H., Pflüger M., Guekht A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // *J Neurol Sci*. 2012. № 322 (1). P. 222–227.
12. Elmlinger M. W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and Anti-Oxidative Effects of the Hemodialysate Actovegin on Primary Rat Neurons in Vitro // *Neuromolecular Med*. 2011. № 13 (4). P. 266–274.
13. Фоякин А. В., Машин В. В., Гераскина Л. А. и др. Кардиогенная энцефалопатия. Факторы риска и подходы к терапии // *Consilium Medicum. Кардиология, Ревматология*. 2012. Т. 14. № 2. С. 5–9.
14. Levy B. I., Ambrosio G., Pries A. R., Struijker-Boudier H. A. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? // *Circulation*. 2001. Vol. 104. № 6. P. 735–740.
15. Федорович А. А., Соболева Г. Н. Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // *Эффективная фармакотерапия*. 2015. № 23. P. 2–10.
16. Остроумова О. Д., Галеева Н. Ю., Первичко Е. И. Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных гипертонической болезнью // *Больница — все для ЛПУ*. 2012. № 4. С. 22–26.
17. Шилов А. М. Антигипоксиканты и антиоксиданты в кардиологической практике // *Русский медицинский журнал*. 2004. Т. 12. № 2. С. 112–114.
18. Шогенов З., Арболишвили Г. Актовегин в лечении осложненного инфаркта миокарда // *Врач*. 2009. № 4. С. 39–43.
19. Захаров В. В., Соснина В. Б. Применение антигипоксикантов в лечении когнитивных нарушений у больных с сахарным диабетом // *Неврологический журнал*. 2008. № 5. С. 39–43.
20. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M. W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades // *Wien Med. Wochenschr*. 2011. Vol. 161. № 3–4. P. 80–88.
21. Rossi M., Taddei S., Fabbri A. et al. Cutaneous vasodilation to acetylcholine in patients with essential hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1997. Vol. 29. № 3. P. 406–411.
22. Holovatz L. A., Thompson-Torgerson C. S., Kenney W. L. The human cutaneous circulation as model of generalized microvascular function // *J. Appl. Physiol*. 2008. Vol. 105. № 1. P. 370–372.
23. Каракулова Ю. В., Кайгородова Н. Б., Батуева Е. А. Активация гуморального серотонина и эндогенных нейротрофинов под влиянием терапии при диабетической периферической невропатии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. № 3. P. 13–17.



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта с комплексным нейропротективным и метаболическим действием для терапии различных заболеваний нервной системы, а также патологий периферических артерий и вен

- Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция, черепно-мозговая травма)
- Периферические сосудистые (артериальные и венозные) нарушения и их последствия
- Диабетическая полинейропатия
- Заживление ран (язвы различной этиологии, ожоги, трофические нарушения)

Сокращенная информация по применению препарата Актовегин®

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, черепно-мозговая травма; только для таблеток: деменция). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). 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; дополнительно только для раствора для инфузий в р-ре декстрозы: сахарный диабет. **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 определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь по 1-3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяется 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.

Дата выхода рекламы: апрель 2016.

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

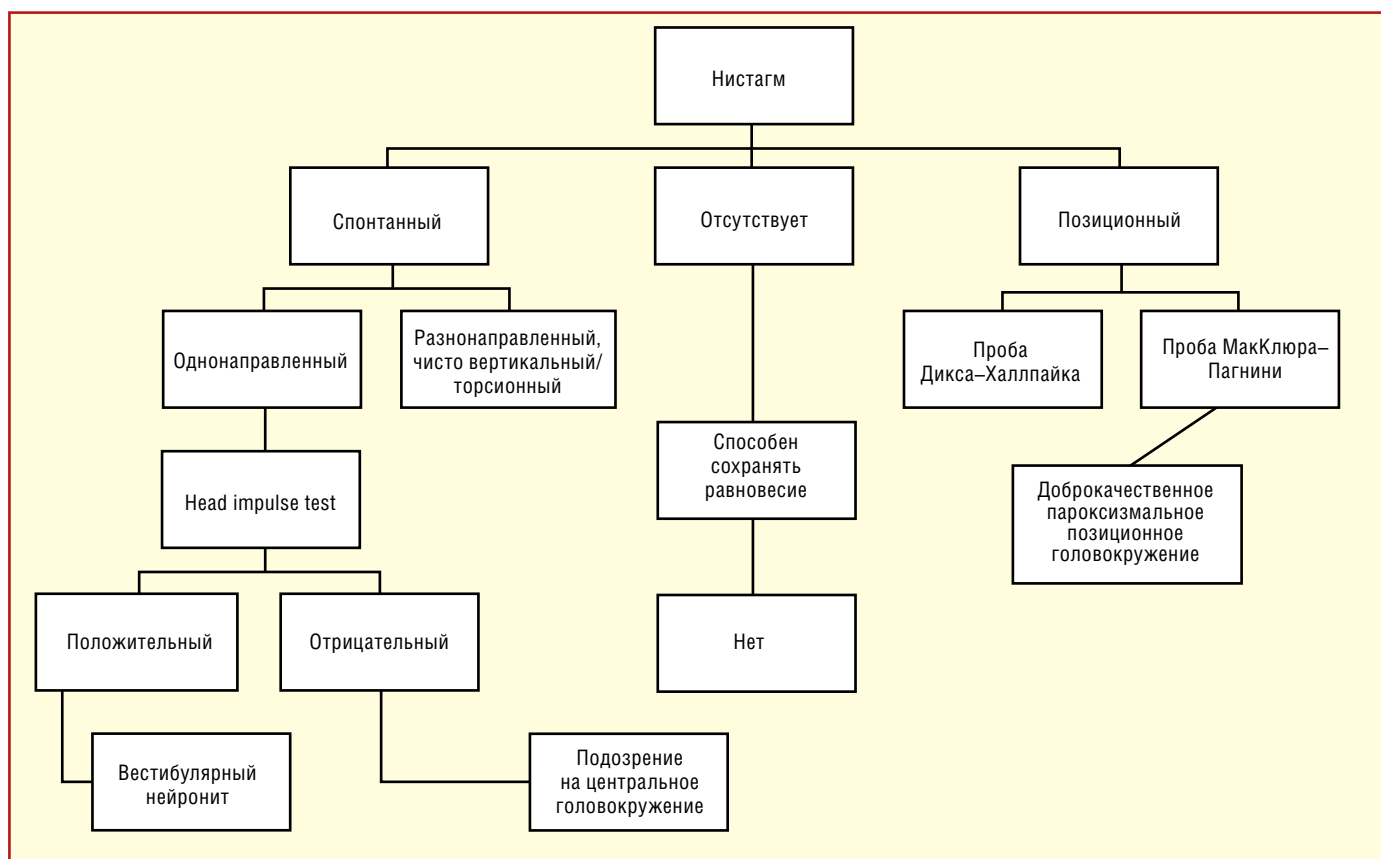


Рис. Экспресс-диагностика вращательного головокружения: схема «Острое системное головокружение (без других неврологических симптомов)»

(О. В. Зайцева, К. В. Оверченко, А. Ф. Хирнеткина. Головокружение в повседневной практике врача // Лечащий Врач. № 5. 2016)

Таблица

Анальгетики, рекомендованные Европейской федерацией неврологических сообществ для лечения приступа мигрени*

Препарат	Доза, мг, путь введения	Уровень рекомендаций	Комментарии
Ацетилсалициловая кислота (АСК)	1000 (внутрь)	A	Гастроинтестинальные осложнения
АСК	1000 (внутривенно)	A	Риск кровотечения
Ибупрофен	200–800 (внутрь)	A	Гастроинтестинальные осложнения
Напроксен	500–1000 (внутрь)	A	Гастроинтестинальные осложнения
Диклофенак	50–100 (внутрь, внутримышечно)	A	Гастроинтестинальные осложнения (включая калиевую соль)
Парацетамол	1000 (внутрь) 1000 (суппозитории)	A	Осторожно при заболеваниях печени и почек
АСК + парацетамол + кофеин	250 + 250 + 50 (внутрь)	A	Побочные эффекты компонентов
Метамизол	1000 (внутрь, внутривенно)	B	Риск агранулоцитоза, риск гипотензии (внутривенно), запрещен в ряде стран
Толфенамовая кислота	200 (внутрь)	B	Гастроинтестинальные осложнения
Феназон	1000 (внутрь)	B	Осторожно при заболеваниях печени и почек

*А. В. Амелин. Нестероидные противовоспалительные препараты при мигрени // Лечащий Врач. № 5. 2012.

Динамика показателей трихоскопии и фототрихографии у больных нерубцовыми алопециями на фоне комплексного лечения

А. А. Кубанов*, доктор медицинских наук, профессор

Ю. А. Галлямова**, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Селезнева**, ¹

* ФГБУ ГНЦДК МЗ РФ, Москва

** ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Резюме. Установлена положительная динамика показателей трихоскопии и фототрихограммы у больных нерубцовыми алопециями на фоне комплексного лечения. Проведенное лечение оказывает высокую терапевтическую эффективность в комплексной терапии телогенного выпадения волос и андрогенной алопеции.

Ключевые слова: андрогенная алопеция, телогенное выпадение волос, волосяной фолликул, волосяной цикл, трихоскопия, фототрихография.

Abstract. Positive dynamics of trichoscopy and phototrichography parameters in patients with non-cicatricial alopecia at the background of complex therapy was defined. The conducted treatment shows high therapeutic efficiency in complex therapy of telogen alopecia and androgenetic alopecia.

Keywords: androgenetic alopecia, telogen effluvium, hair follicle, hair cycle, trichoscopy, phototrichography.

Одной из актуальных проблем современной дерматологии являются алопеции — группа хронических дерматологических заболеваний, в основе которых лежит поражение волосяного фолликула.

Различают рубцовую и нерубцовую алопеции. Наиболее распространенными в этой группе заболеваний являются нерубцовые алопеции, к которым относят гнездную, андрогенную алопецию и телогенное выпадение волос. Как правило, одним из ключевых элементов патофизиологического процесса выпадения волос при нерубцовых алопециях являются изменения цикла волосяного фолликула [1–4].

Телогенное выпадение волос (telogen effluvium) впервые было описано А. М. Kligman в 1961 г. В настоящее время телогенное выпадение волос согласно МКБ-10 классифицируется по коду L65.0, отнесено к разделу алопеции — «L65. Другая нерубцующая потеря волос». Телогенное выпадение волос характеризуется диффузным выпадением телогеновых волос на волосистой части головы, которое, как правило, происходит через 2–3 месяца после инициирующего воздействия [5, 6]. Перечень триггерных факторов включает гипо- и гипертире-

оз, хронические системные заболевания, аутоиммунные, инфекционные заболевания, нарушения микроциркуляции кожи волосистой части головы, дефицит ряда микроэлементов, ряд лекарственных препаратов [7–12]. Телогенное выпадение волос может быть острым (длительность заболевания до 6 месяцев), хроническим (6 месяцев и более) или хроническим рецидивирующим [11, 13]. Если воздействие триггерного фактора короткое, выпадение волос регрессирует спонтанно или на фоне лечения. В тех же случаях, когда патологическое влияние на волосяной фолликул продолжается или последовательно действуют различные триггерные факторы, телогенное выпадение волос принимает упорное течение [11].

Потеря телогеновых волос является как самостоятельным заболеванием, так и симптомом андрогенной алопеции [14]. В основе данного симптома лежит сокращение продолжительности анагена и длительное пребывание фолликулов в латентной фазе — кеногена, что клинически проявляется появлением коротких волос, которые не достигают достаточной длины. Истончение волос при андрогенной алопеции происходит вследствие трансформации фолликулов терминальных (длинных) волос в миниатюризированные волосяные фолликулы диаметром, соответствующим размерам vellusных (пушковых) волос [5, 15].

«Андрогенным» этот вид облысения назвал N. Orentlich в 1960 г., подчеркнув ведущую роль воздействия андрогенов на андрогензависимые волосяные фолликулы. Клиническая картина андрогенной алопеции у мужчин характеризуется преобладанием поражения отдельных областей центральной части волосистой кожи головы — лобной, височной, срединной и затылочной. Облысение в каждой отдельной области автономно от других областей [16]. Для андрогенной алопеции у женщин типично диффузное поредение волос в центральной и лобной областях. Однако возможно поредение волос в теменной и затылочной областях, а также облысение по мужскому типу [5, 15, 17].

В настоящее время доказано, что андрогенная алопеция у мужчин имеет наследственную предрасположенность, является андрогензависимым заболеванием и ассоциируется с полиморфизмом гена андрогенового рецептора [18–20]. Однако остаются неясными вопросы генетической предрасположенности и андрогензависимого характера андрогенной алопеции у женщин [17].

Современные методы лечения андрогенной алопеции включают наружные и системные препараты. К средствам для наружного применения относятся препараты, содержащие миноксидил [21–23]. Механизм действия миноксидила до конца не изучен, имеются

¹ Контактная информация:
oleselezneva83@gmail.com

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от пола, диагноза, возраста и длительности заболевания

	Пол	Диагноз	Всего	Средний возраст	Средний возраст начала заболевания	Средняя длительность заболевания
1-я группа	Женщины	Телогенное выпадение волос	10	35,7 ± 6,7	29,2 ± 8,5	6,7 ± 4,6
2-я группа		Андрогенная алопеция	10	42 ± 6,5	30,75 ± 13,25	11,25 ± 7,75
3-я группа	Мужчины	Андрогенная алопеция	10	34,75 ± 9,25	29,50 ± 8,5	5,25 ± 2,75

данные о его стимулирующем влиянии и пролонгировании стадии анагена путем активации калиевых каналов. Однако миноксидил эффективен в 30–35% случаев андрогенной алопеции у мужчин и женщин, а лечение необходимо постоянно на протяжении жизни [24]. Исследования показали, что 5% раствор миноксидила более эффективен, чем 2% раствор, однако его применение имеет ряд побочных эффектов, таких как аллергический контактный дерматит, сухость, зуд кожи головы, также возможно возникновение аритмии, нарушения зрения, сердечной недостаточности, экссудативного перикардита, тромбоцитопении, лейкопении. Прекращение применения миноксидила приводит к развитию синдрома отмены [25, 26]. К системным препаратам, используемым в практике, относят финастерид и ципротерона ацетат. Финастерид, являясь ингибитором 5 α -редуктазы II типа, снижает конверсию тестостерона в дигидротестостерон. Финастерид является высокоэффективным средством для лечения андрогенной алопеции у мужчин. Однако он обладает рядом побочных эффектов, к которым относятся снижение либидо, импотенция, расстройства эякуляции и депрессия. Отмена препарата приводит к дальнейшему прогрессированию заболевания [23, 27]. Ципротерона ацетат является средством лечения андрогенной алопеции у женщин, обладает антиандрогенным действием. Исследование P. Vexiau показало, что применение ципротерона ацетата более эффективно при наличии симптомов гиперандрогении у женщин, тогда как у пациенток без симптомов гиперандрогении не было получено достоверного увеличения общего количества волос. Побочные эффекты являются дозозависимыми и включают нарушения менструального цикла, увеличение массы тела, болезненность молочных желез, тошноту, депрессию [28, 29].

Таким образом, применяемые средства терапии алопеций имеют ограничения в применении и не позволяют добиться стойкого эффекта. В этой связи требуется поиск новых, эффективных и безопасных методов лечения выпадения волос.

Исследования последних лет свидетельствуют об эффективности гомеопати-

ческих препаратов в лечении различных видов алопеций [30]. Благодаря регулируемому и стимулирующему действию на весь организм, гомеопатические препараты включают аутогенные механизмы регуляции физиологической смены волос. Комплексное гомеопатическое лекарственное средство Селенцин разработано для лечения различных видов алопеций с учетом совместимости компонентов таким образом, что каждый ингредиент воздействует на определенный этиопатогенетический фактор с учетом положений о совместимости гомеопатических лекарств и безопасности действия комплексного лекарственного средства. Лекарственное средство содержит компоненты натурального природного происхождения и оказывает регулирующее воздействие на обменные процессы. Особо отмечается отсутствие побочного действия препарата на организм человека.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 30 пациентов с диагнозом «телогенное выпадение волос» (10 женщин) и «андрогенная алопеция» (10 женщин и 10 мужчин) (табл. 1). Во всех наблюдениях диагноз был установлен на основании данных клинического осмотра, трихоскопии и фототрихографии.

Критериями невключения в исследование являлись заболевания щитовидной железы, заболевания кожи в стадии обострения, инфекционные заболевания, гиперандрогения, сопутствующая тяжелая соматическая патология.

Выраженность проявлений андрогенной алопеции у мужчин оценивалась по шкале Норвуда–Гамильтона (1975) с определением стадии андрогенной алопеции: у 2 мужчин диагностирована андрогенная алопеция II стадии, у 5 мужчин — III стадии, у 3 мужчин — IIIa стадии. Для оценки выраженности клинических проявлений облысения у женщин была применена шкала Sinclair (2004), с учетом 5 степеней тяжести поредения волос по срединной линии: у 7 женщин диагностирована 3-я стадия, у 7 женщин — 2-я стадия, у 6 женщин — 1-я стадия.

Трихоскопия и фототрихография проводились с использованием специаль-

ной микрокамеры «Aramo SG» (компания Aram HUVIS Co., Ltd., Республика Корея) и двух объективов (увеличение $\times 60$ — для исследования внешней поверхности кожи и волос, увеличение $\times 200$ — для исследования состояния волосяных фолликулов и кожи головы) в сочетании со специализированной диагностической компьютерной программой «Программа для профессиональной диагностики в трихологии Трихосаенс/Trichoscience v.1.7 (RUS)» (Россия) в фиксированных зонах с нанесением несмываемой метки до и после лечения.

Для оценки клинической картины в динамике проводилось обзорное фотографирование волосистой части головы до лечения и при последующих визитах.

После проведения диагностики всем пациентам назначалась комплексная терапия, которая включала медикаментозное лечение: пероральный прием гомеопатического препарата Селенцин по 1 таблетке 3 раза в день за 30 минут до или через час после еды сублингвально в течение 2 месяцев, пероральный прием препарата, содержащего L-цистеин по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в течение 3 месяцев и дополнительно местное применение лосьона на основе биомиметических пептидов на кожу волосистой части головы с применением дермороллера (всего 16 процедур). Комплекс биомиметических пептидов включал: Декапептид-18, Олигопептид-54, Декапептид-10, Октапептид-2, Декапептид-19, Олигопептид-71, Декапептид-28.

Период наблюдения больных после лечения составлял 6 месяцев и включал оценку клинической эффективности лечения и контрольное проведение трихоскопии и фототрихографии через 2 и 6 месяцев.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью программы Statistica 10. Применялся параметрический t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне статистической значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

При анализе анамнестических данных пациентов было выявлено, что причины выпадения и поредения волос могут называть только женщины из 1-й и 2-й

групп, которые указывали на психологический стресс, роды. Все мужчины 3-й группы не могли связать возникновение первых проявлений заболевания с конкретным фактором.

Наследственность была отягощена по отцовской линии у 5 (50%) пациентов 1-й группы, у 4 (40%) пациентов 2-й группы, у 6 (60%) пациентов 3-й группы. Заболевание имело внесезонный характер течения у 5 (50%) пациентов 1-й группы, у 6 (60%) 2-й группы, в 100% у 3-й группы пациентов. Характер выпадения волос: в 1-й группе преобладал хронический рецидивирующий ($n = 6$, 60%), во 2-й и 3-й хронический персистирующий ($n = 6$, 60% и $n = 10$, 100% соответственно). Большинство пациентов проводили самостоятельное лечение с применением наружных средств для ухода за волосами ($n = 8$, 80% в 1-й группе, $n = 10$, 100% во 2-й группе, $n = 7$, 70% в 3-й группе) без значительного улучшения.

Таким образом, согласно данным анамнеза, у больных андрогенной алопецией отмечается хроническое персистирующее течение, у пациентов с телогенным выпадением волос — хроническое рецидивирующее течение заболевания. Телогенное выпадение волос преобладает у женщин молодого возраста, при этом наиболее частой причиной выпадения волос являются психологический стресс, интенсивный ритм жизни и роды. Наружные средства терапии обоих видов алопеций не оказывают выраженного терапевтического эффекта.

Оценка эффективности терапии у пациенток с телогенным выпадением волос (1-я группа)

По данным трихоскопии и фототрихографии у пациенток 1-й группы до начала терапии выявлено нарушение соотношения анагеновых и телогеновых волос в сторону увеличения волос, находящихся в телогене (процентное соотношение анагеновых волос к телогеновым в теменной области — 61,9%/38,1%, в затылочной области — 76,65%/23,35%). При этом общее количество волос на квадратный сантиметр, соотношение терминальных и vellus-волос в теменной и затылочной областях соответствовали норме.

После проведенной комплексной терапии процентное соотношение анагеновых волос к телогеновым составило — 84,5%/14,8% в теменной области, 90,05%/9,95% — в затылочной, а также отмечено появление юных волос (0,6%) в теменной области. Более положительный результат отмечен через 2 месяца после окончания лечения. По данным

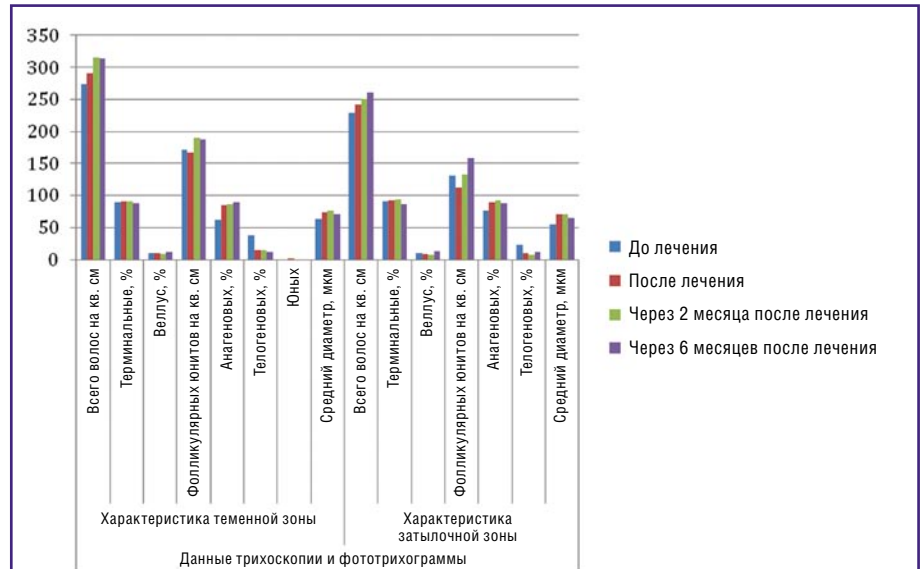


Рис. 1. Сравнительные данные трихоскопии и фототрихографии у пациенток 1-й группы до и после курса терапии

фототрихограммы соотношение анагеновых волос к телогеновым в теменной области составило — 88,6%/11,4%, в затылочной 97,15%/2,85%. Через 6 месяцев после лечения наблюдалось сохранение положительной динамики (рис. 1).

Таким образом, при сравнении результатов трихоскопии и фототрихографии у пациенток 1-й группы до и после проведенного лечения было выявлено статистически достоверное уменьшение волос, находящихся в стадии телогена ($p < 0,05$). При сравнении общего количества волос на квадратный сантиметр, диаметра волос до и после лечения достоверных различий не выявлено, однако наблюдается тенденция к их увеличению.

Оценка эффективности терапии у пациенток с андрогенной алопецией (2-я группа)

По данным трихоскопии и фототрихографии у пациенток 2-й группы до лечения выявлено снижение общего количества волос на квадратный сантиметр в теменной области ($196,1 \pm 60,35$), изменение нормального соотношения терминальных и vellus-волос в теменной и затылочной областях в сторону увеличения vellus-волос ($36,8\% \pm 9$ в теменной области, $26,38\% \pm 4,5$ в затылочной области), нарушение нормального соотношения анагеновых и телогеновых волос (процентное соотношение анагеновых волос к телогеновым в теменной области 45,35%/54,65%, в затылочной области 73,1%/28,1%).

После проведенной комплексной терапии общее количество волос на квадратный сантиметр в теменной области составило $255,9 \pm 80,8$. Соотношение

анагеновых волос к телогеновым составило — 72,5%/27,5% в теменной области, 71,75%/28,25% в затылочной, а также появление юных волос (0,35%) в теменной области. Через 2 месяца после окончания лечения общее количество волос на квадратный сантиметр в теменной области составило $278,4 \pm 60,9$. Таким образом, общее количество волос на квадратный сантиметр в теменной области увеличилось на 41,9%. Соотношение анагеновых волос к телогеновым составило — 73,3%/24,9%, а также появление юных волос (1,8%) в теменной области, 80,17%/19,83% в затылочной области. Через 6 месяцев после лечения наблюдалось сохранение положительной динамики (рис. 2).

Таким образом, при сравнении результатов трихоскопии и фототрихографии у пациенток 2-й группы до и после проведенного лечения, было выявлено статистически достоверное увеличение общего количества волос на квадратный сантиметр в теменной и затылочной областях, уменьшение волос, находящихся в стадии телогена ($p < 0,05$). Достоверных различий в соотношении терминальных и vellus-волос в теменной и затылочной областях, диаметре волос до и после проведенной терапии выявлено не было, однако наблюдается тенденция к увеличению диаметра, уменьшению количества vellus-волос в теменной и затылочной областях.

Оценка эффективности терапии у мужчин с андрогенной алопецией (3-я группа)

По данным трихоскопии и фототрихографии у пациентов 3-й группы было выявлено снижение общего коли-

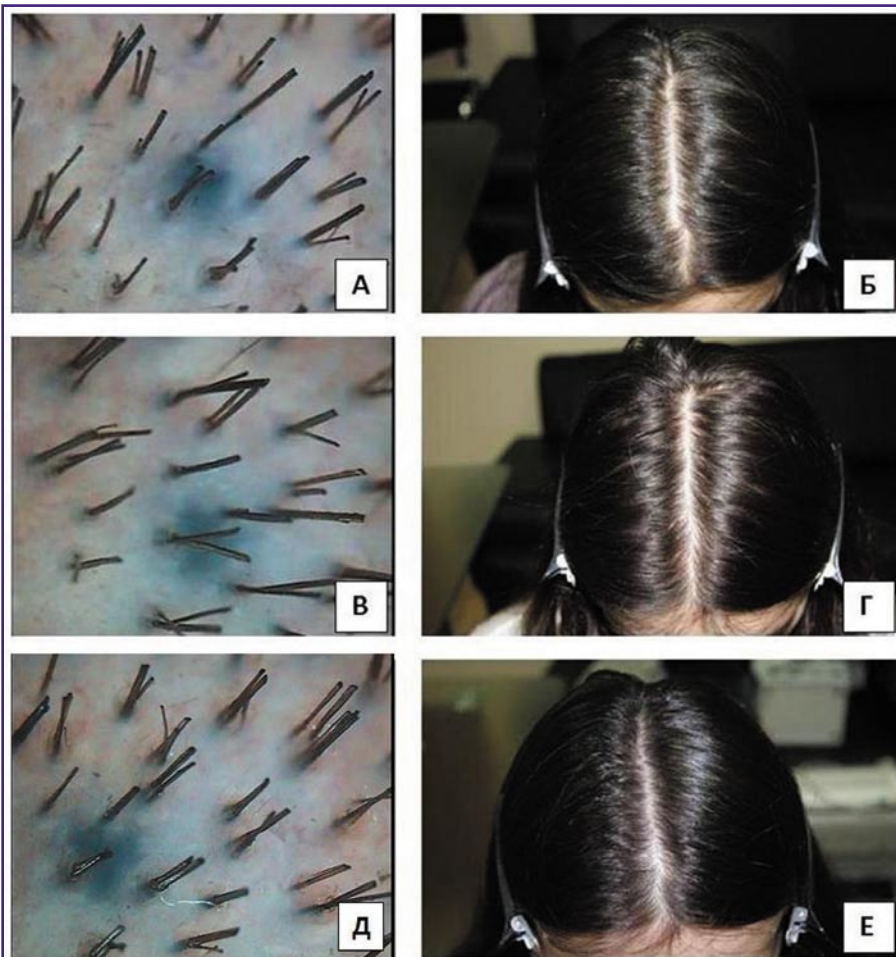


Рис. 2. Пациентка К., 29 лет. Фототрихограмма и обзорное фото до лечения (А, Б), после лечения (В, Г), через 2 месяца после лечения (Д, Е)

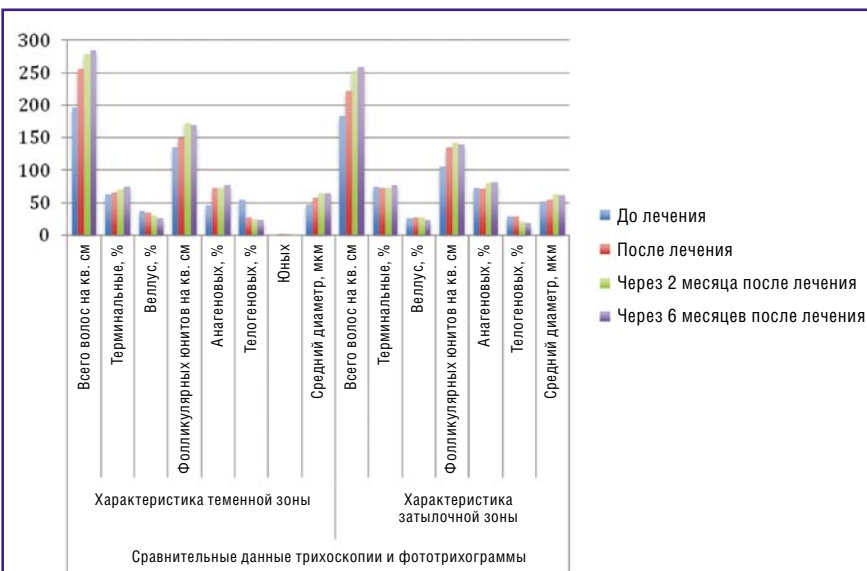


Рис. 3. Сравнительные данные трихоскопии и фототрихографии у пациентов 2-й группы до и после курса терапии

чества волос на квадратный сантиметр в теменной области ($211,1 \pm 64,85$), изменение нормального соотношения терминальных и веллусных волос в теменной области в сторону увели-

чения веллусных волос ($37,5 \pm 5\%$), нарушение нормального соотношения анагеновых и телогеновых волос (процентное соотношение анагеновых волос к телогеновым в теменной области

47,1%/52,9%) (рис. 3). Соотношение терминальных и веллусных волос, а также анагеновых и телогеновых волос в затылочной зоне не имело значительных отклонений от нормы и у большинства пациентов соответствовало норме.

После проведенной комплексной терапии общее количество волос на квадратный сантиметр в теменной области составило $319,3 \pm 69,95$. Соотношение анагеновых волос к телогеновым в теменной области составило — 56,75%/41,68%, а также появились юные волосы, которые увеличили общее количество волос на 1,57%. Через 2 месяца после окончания лечения общее количество волос на квадратный сантиметр в теменной области составило $325,7 \pm 33,5$. Таким образом, общее количество волос на квадратный сантиметр в теменной области увеличилось на 54,3%. Соотношение анагеновых волос к телогеновым в теменной области составило — 63,55%/35,6%, а также появились юные волосы (0,85%). Через 6 месяцев после лечения наблюдалось сохранение положительной динамики (рис. 4).

При статистической обработке результатов трихоскопии и фототрихографии у пациентов 3-й группы до и после проведенного лечения выявлено достоверное увеличение общего количества волос на квадратный сантиметр в теменной области, уменьшение волос, находящихся в стадии телогена ($p < 0,05$). Корреляционный анализ не показал наличие значимых достоверных изменений соотношения терминальных и веллусных волос в теменной области, диаметра волос до и после проведенной терапии, однако наблюдается тенденция к увеличению диаметра, уменьшению количества веллусных волос в теменной области.

Достоверных изменений показателей трихоскопии и фототрихографии в затылочной области после проведенного лечения у пациентов 3-й группы не выявлено (рис. 5, 6).

Все пациенты, получившие комплексное лечение (пероральный прием гомеопатического препарата Селенцин; препарата, содержащего L-цистеин и местное применение лосьона на основе биомиметических пептидов на кожу волосистой части головы с применением дермороллера), отметили уменьшение количества ежедневной потери волос, улучшение структуры и повышение плотности стержня волос и уменьшение количества седых волос. Нежелательных лекарственных реакций, требующих отмены терапии, выявлено не было. После завершения лечения синдрома отмены пациентами отмечено не было.

Обсуждение

Сравнительный анализ показал, что в результате терапии у пациенток с телогенным выпадением волос количество анагеновых волос увеличилось на 22,6% в теменной и 13,4% в затылочной областях. Кроме того, терапия имела пролонгированный эффект, который сохранился через 2 месяца терапии. За этот период времени количество волос в стадии роста увеличилось еще на 4,1% в теменной и на 7,1% в затылочной областях (табл. 2). Необходимо отметить, что только в этой группе данные трихограммы достигли показателей нормы. Анализ показателей фототрихограммы позволил сделать вывод, что у больных телогенным выпадением волос уменьшается выпадение волос за счет стимуляции и удлинения фазы анагена и, следовательно, сокращения стадии телогена. Инициацию стадии анагена подтверждает объективный факт появления юных волос (0,6%), а увеличение количества юнитов за период лечения указывает на удлинение периода анагена (табл. 3).

У женщин с андрогенной алопецией также отмечался положительный эффект. Поскольку патологической зоной выпадения волос является теменная область, наиболее положительный эффект терапии отмечался именно в этой области волосистой части головы. Также, как и в первой группе, увеличилось количество волос в стадии роста в теменной на 27,15% и на 1,35% в затылочной областях. Таким образом, по окончании курса терапии общее количество волос увеличилось на 30,5%. Положительный эффект терапии отмечался и через 2 месяца после окончания лечения (табл. 2). В отличие от пациенток с телогенным выпадением волос, у больных андрогенной алопецией регистрировалось больше юных волос (1,8%) и общее количество волос увеличилось на 41,9%. В этой группе также отмечалось нарастающее количество фолликулярных юнитов, что демонстрирует удлинение фазы анагена (табл. 3).

Однако необходимо отметить, что достоверных отличий коэффициента соотношения терминальных и vellus-волос у больных андрогенной алопецией не имелось. Это может констатировать факт о наличии большого количества миниатюризированных фолликулов. У данных больных увеличение количества волос достигается за счет сокращения стадии кеногена и телогена и за счет инициации фазы анагена. Вследствие этого можно сделать вывод о высоком стимулирующем эффекте препарата Селенцин в комплексной терапии с препаратом, содержащим

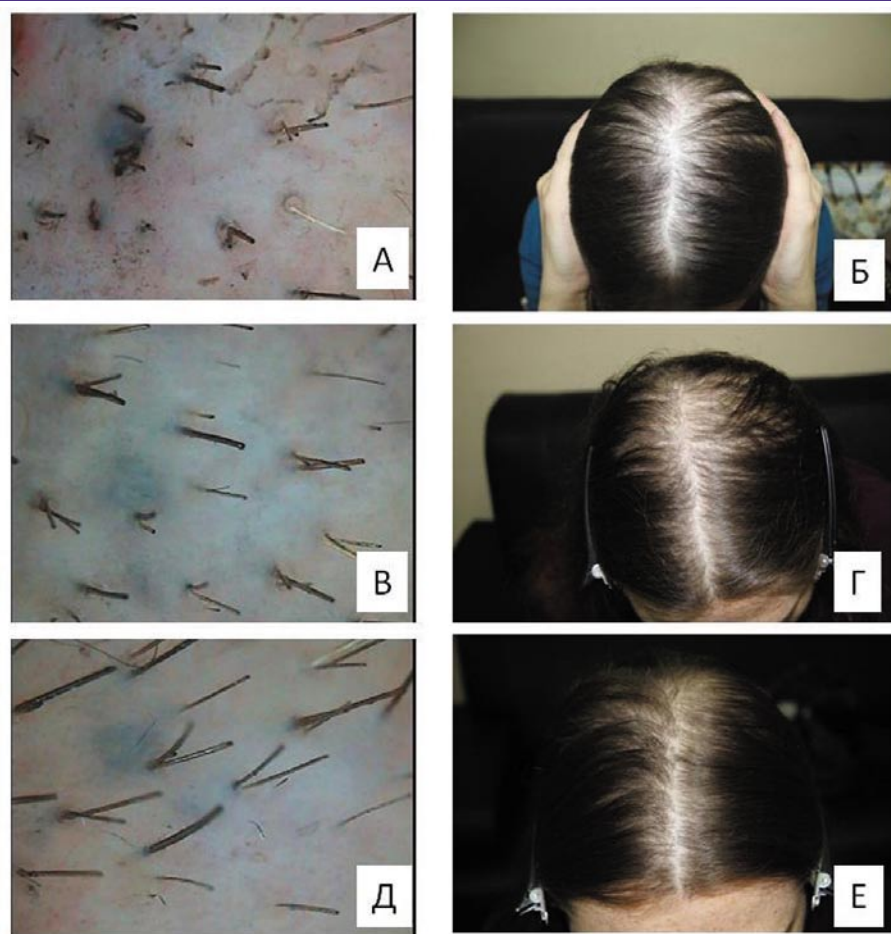


Рис. 4. Пациентка Ч., 34 года. Фототрихограмма и обзорное фото до лечения (А, Б), после лечения (В, Г), через 2 месяца после лечения (Д, Е)

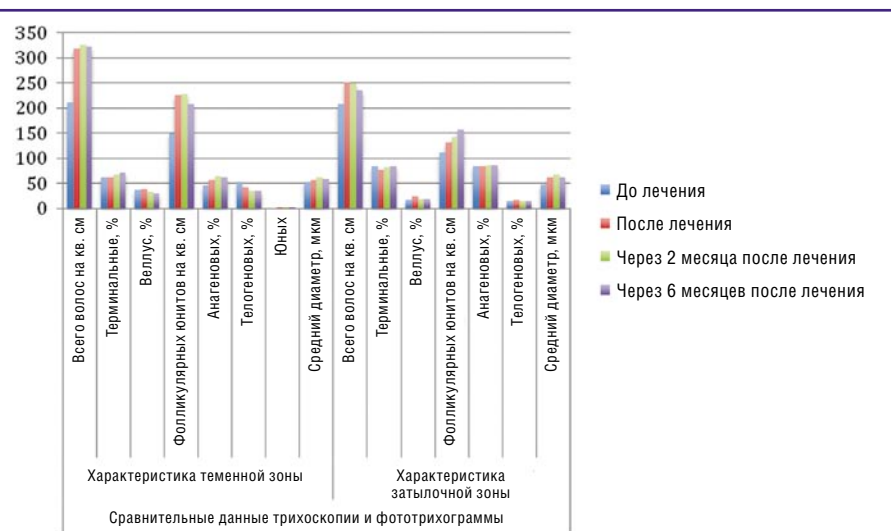


Рис. 5. Сравнительные данные трихоскопии и фототрихографии у пациентов 3-й группы до и после курса терапии

L-цистеин, и биомиметических пептидов на рост волос, однако при наличии большого количества vellus-волос недостаточно одного курса терапии.

Как известно, наибольшие трудности в лечении андрогенной алопеции возникают у мужчин, однако в нашем

исследовании максимальный эффект терапии отмечался именно у пациентов 3-й группы. Именно в этой группе общее количество волос увеличилось на 54,3%. Только в этой группе на первых этапах лечения появились юные волосы, которые увеличили количество волос

Таблица 2

Показатели фототрихограммы у больных андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос до и после лечения

	До лечения			Через 2 месяца после лечения		
	Общее количество волос на кв. см в теменной области	Соотношение терминальных и vellusных волос в теменной области	Соотношения анагеновых и телогеновых волос в теменной области	Общее количество волос на кв. см в теменной области	Соотношение терминальных и vellusных волос в теменной области	Соотношения анагеновых и телогеновых волос в теменной области
1-я группа, пациентки с телогенным выпадением волос (n = 10)	274,1 ± 77,47	90%/10%	61,9%/38,1%	314,45 ± 49,4	91,8%/8,2%	88,6%/11,4%
2-я группа, пациентки с андрогенной алопецией (n = 10)	196,1 ± 60,35	63,25%/36,8%	45,35%/54,65%	278,38 ± 60,9	69,75%/30,25%	73,3%/24,9% (1,8% юные)
3-я группа, пациенты с андрогенной алопецией (n = 10)	211,1 ± 64,85	62,5%/37,5%	47,1%/52,9%	325,68 ± 33,5	67,75%/32,25%	63,55%/35,6% (0,85% юные)

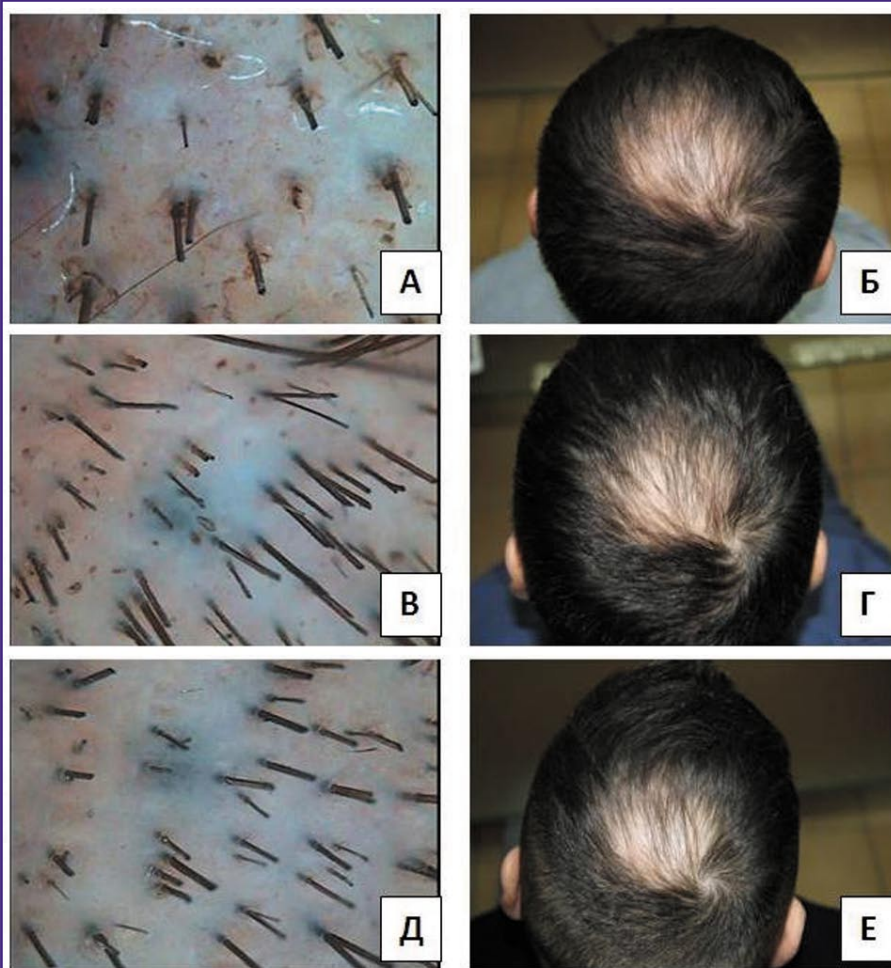


Рис. 6. Пациент К., 51 год. Фототрихограмма и обзорное фото до лечения (А, Б), после лечения (В, Г), через 2 месяца после лечения (Д, Е)

нию с другими группами у больных 3-й группы отмечались наибольшие положительные показатели в количестве юнитов на 1 квадратный сантиметр, что указывает на удлинение фазы анагена и сокращение фаз телогена и кеногена (табл. 3).

Однако у мужчин с андрогенной алопецией, также как и у женщин с андрогенной алопецией, достоверных отличий соотношения терминальных и vellusных волос в теменной области до и после лечения не установлено. Это еще раз подтверждает факт, что количество волос у больных андрогенной алопецией увеличивается за счет сокращения периодов кеногена и телогена и стимуляции начала анагена.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало положительную динамику показателей трихоскопии и фототрихограммы у больных нерубцовыми алопециями на фоне комплексного лечения препаратом Селенцин. Следовательно, проведенное лечение оказывает высокую терапевтическую эффективность в комплексной терапии телогенного выпадения волос и андрогенной алопеции.

Анализ фототрихограммы установил, что комплексное лечение инициирует фазу анагена и стимулирует продолжительность этой фазы, вследствие чего сокращаются периоды кеногена и телогена. Клиническая картина после проведенного комплексного лечения больных телогенным выпадением волос и андрогенной алопецией характеризуется ростом юных волос, увеличением общего количества волос и волос в стадии анагена. Положительный эффект сохраняется в течение 6 месяцев. У больных телогенным выпадением волос, получивших комплексное лечение, показатели трихоскопии и фототрихограммы достигли нормы, что позволяет констатировать высокую эффективность данного лечения за счет воздействия на патогенетические звенья заболевания. ■

Таблица 3

Количество фолликулярных юнитов в теменной области у больных андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос до и после лечения

Группы исследования	Количество фолликулярных юнитов на 1 см ² в теменной области		
	До лечения	После лечения	Через 2 месяца
1-я группа	171,1	176,6	219,2
2-я группа	134,7	150	172,5
3-я группа	149,9	226,78	228,25

на 1,57%, через 2 месяца их количество еще увеличилось на 0,85%. Хотя количество волос, находящихся в стадии ана-

гена, не достигло показателей нормы, их количество в процессе лечения возросло на 16,45% (табл. 2). По сравне-

Литература

1. Werner B., Mulinari-Brenner F. Clinical and histological challenge in the differential diagnosis of diffuse alopecia: female androgenetic alopecia, telogen effluvium and alopecia areata-part II // An Bras Dermatol. 2012; Nov-Dec; 87 (6): 884–890.
2. Headington J. T. Telogen effluvium. New concepts and review // Arch Dermatol. 1993 Mar; 129 (3): 356–363.
3. Randall V. A. Hormonal regulation of hair follicles exhibits a biological paradox // Seminars in Cell & Developmental Biology. 2007; 18: 274–285.
4. Kaufman K. D. Androgens and alopecia // Mol Cell Endocrinol. 2002; 198: 89–95.
5. Messenger A. G., de Berker D. A. R., Sinclair R. D. Chapter 66. Disorders of Hair. In: Rook's Textbook of Dermatology. 8 th ed. Oxford, UK: Blackwell Science Publications; 2010. P. 66.1–66.16.
6. Trueb R. M. Hair growth and disorders. Diffuse hair loss. In: Blume-Peytavi U., Tosti A., Whiting D. A., Trueb R., editors; 1 st edn. Berlin: Springer; 2008. P. 259–272.
7. Sperling C. Hair and systemic disease // Dermatol Clin. 2001; 19: 711–726.
8. Соколовский Е. В. Облысение. Дифференциальный диагноз. Методы терапии. СПб: СОТИС, 2003. 176 с.
9. Kligman A. M. Pathologic dynamics of human hair loss. I. Telogen effluvium // Arch Dermatol. 1961; 83: 175–198.
10. Fiedler V. C., Gray A. C. Chapter 10. Diffuse alopecia: telogen hair loss. In: Olsen EA, ed. Disorders of Hair Growth: Diagnosis and Treatment. 2 nd ed. New York, NY: McGraw-Hill Publishing; 2003. P. 303–320.
11. Bergfeld W. F. Chapter 9. Telogen effluvium. In: McMichael J., Hordn M. K., eds. Hair and Scalp Diseases: Medical, Surgical, and Cosmetic Treatments. London, UK: Informa Health Care; 2008: 119–136.
12. Галлямова Ю. А., Верхогляд И. В., Аль-Хадж Хассан Халед, Амбарян Д. А. Нарушения микрогемодинамики кожи волосистой части головы у больных диффузной алопцией // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010; 3: 52–54.
13. Bergfeld W. F., Mulinari-Brenner F. Shedding: how to manage a common cause of hair loss // Cleve Clin J Med. 2001; 68: 256–261.
14. Chu T. W., Santos L., McElwee K. J. Biology of the hair follicle and mechanisms of nonscarring and scarring alopecia // Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery. 2015; 34 (2): 50–56.
15. Вольф К., Голдсмит Л. А., Кац С. И. и др. Дерматология Фишпатрика в клинической практике. В 3 т. Пер. с англ.; общ. ред. акад. А. А. Кубановой. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний; 2012. Т. 1. 2013. 807–823 с.
16. Olsen E. A. Current and novel methods for assessing efficacy of hair growth promoters in pattern hair loss // J Am Acad Dermatol. 2003; 48: 253–262.
17. Blume-Peytavi U., Blumeyer A., Tosti A. et al. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents // Br J Dermatol. 2011; 164 (1): 5–15.
18. Ellis J. A., Sinclair R., Harrap S. B. Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy // Exp Rev Mol Med. 2002.
19. Nyholt D. R., Gillespie N. A., Heath A. C. et al. Genetic basis of male pattern baldness // J Invest Dermatol. 2003; 121: 1561–1563.
20. Severi G., Sinclair R., Hopper J. et al. Androgenetic alopecia in men aged 40–69 years: prevalence and risk factors // Br J Dermatol. 2003; 149: 1207–1213.
21. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex // Br J Dermatol. 1977; 97: 247–254.
22. Sawaya M. E., Shapiro J. Alopecia: unapproved treatments or indications // Clin Dermatol. 2000; 18: 177–186.
23. Dawber R. P., Sonnex T., Ralfs I. Oral antiandrogen treatment of common baldness in women // Br J Dermatol. 1982; 107 (Suppl.): 20.
24. Ruchy J., Wanchai De-E. Potential targets in the discovery of new hair growth promoters for androgenic alopecia // Expert Opin. Ther. Targets. 2014; 18 (7).
25. Кубанова А. А., Кисина В. И., Блатун Л. А. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекции, передающихся половым путем. М.: Литерра, 2005. С. 881.
26. Mounsey A. L., Reed S. W. Diagnosing and treating hair loss // American Family Physician. 2009; 80 (4), 356–362.
27. Blumeyer A., Tosti A., Messenger A. et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and men // Journal of the German Society of Dermatology. 2011 (Suppl 6), S1–S57.
28. Vexiau P., Chaspoux C., Boudou P. et al. Effects of minoxidil 2% vs. cyproterone acetate treatment on female androgenetic alopecia: a controlled, 12-month randomized trial // Br J Dermatol. 2002; 146: 992–999.
29. Sinclair R. D., Dawber R. D. Androgenetic alopecia in men and women // Clin Dermatol. 2001; 19: 167–178.
30. Аль-Хадж Хассан Халед. Оптимизация терапии диффузной алопеции с учетом нарушения микроциркуляции и обмена микроэлементов. Канд. дисс. М., 2010. 111 с.

Роскошное решение от выпадения волос

Селенцин®

Инновационный метод, сочетающий лечебный эффект лекарственного препарата и специализированной косметической программы



• за 2 месяца*
останавливает
выпадение волос

• на 27%*
увеличивает
количество волос

• на 93%*
стимулирует рост

Клинические испытания
Селенцин:

- *Лекарственное средство в ГУ ЦНИКВИ, Москва
- Косметические средства в Первом МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Продается в аптеках

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО
ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

Горячая линия:
8-800-333-999-1

www.selencin.ru
В vk.com/selencinclub

Реклама.
Регистрационный номер. ЛС - 000497.

Плоские бородавки:

особенности и возможности терапии

Е. И. Юнусова¹, кандидат медицинских наук

Л. А. Юсупова, доктор медицинских наук, профессор

Г. И. Мавлютова, кандидат медицинских наук

З. Ш. Гараева, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Резюме. Изучены клиническая эффективность и безопасность комбинированной терапии плоских бородавок у детей, включающей в себя иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием и криодеструкцию жидким азотом.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, бородавки, деструкция, противовирусный и иммуномодулирующий эффект, комбинированная терапия.

Abstract. The authors studied clinical efficacy and safety of combined therapy of flat warts in children, including the immunomodulatory drug with antiviral effect and cryotherapy with liquid nitrogen.

Keywords. human papillomavirus, warts, destruction, antiviral and immunomodulatory effects, combined therapy.

В своей клинической практике врачам разных специальностей нередко приходится встречаться с вирусом папилломы человека (ВПЧ) — ассоциированными заболеваниями кожи и слизистых. Резкий рост инфицированности населения, разнообразие клинических картин, особенностей течения данных состояний вызывают интерес и активную дискуссию о тактике ведения таких пациентов среди большого числа клиницистов. Актуальность проблемы ВПЧ-инфекции, наряду с негативной тенденцией распространения, связана с существенно выраженным отрицательным влиянием вируса на иммунную систему, что приводит к его длительной персистенции, торпидности к терапии и частому рецидивированию заболевания.

Папилломавирусы были выделены в отдельное семейство *Papovaviridae*, состоящее, согласно современным представлениям, из 16 родов, представители пяти из которых патогенны для человека [1, 2]. Вирионы не имеют оболочек, диаметр их равен 50–55 нм. Капсид имеет форму икосаэдра и состоит из 72 капсомеров. Геном представлен двуспиральной кольце-

видно скрученной ДНК, включает около 8000 оснований пар [3]. В процессе репликационного цикла геном вируса экспрессирует от 8 до 10 белковых продуктов. Ранние белки, контролирующие репликацию вируса, транскрипцию и клеточную трансформацию, представлены онкопротеинами Е6 и Е7. Белки Е1 и Е2 регулируют репликацию вирусной ДНК и экспрессию генов. Поздние белки L1 и L2 — это структурные белки вириона. Белок L1 формирует капсомеры [4]. Инвазия вируса происходит через микроповреждения кожи и слизистых с инфицированием преимущественно незрелых, делящихся клеток базального слоя, далее происходит репликация вируса и сборка вирусных частиц в дифференцированных клетках поверхностного слоя эпидермиса/эпителия. Весь цикл развития инфекционного процесса тесно сопряжен с делением клеток кожного эпителия и слизистых оболочек и не сопровождается признаками воспаления. При этом ВПЧ могут оказывать на эпителий продуктивное или трансформирующее воздействие. При продуктивном воздействии возникают доброкачественные новообразования — папилломы, бородавки и кондиломы кожи и слизистых оболочек. Результатом трансформирующего воздействия являются дис-

плазии различной степени тяжести, прогрессирующее развитие которых приводит к раку [5].

В настоящее время идентифицировано более 100 видов ВПЧ, способных поражать кожу и слизистые оболочки и провоцировать развитие изменений, характеризующихся папилломатозными разрастаниями. Вирус папилломы человека обладает тканевой специфичностью — способностью определенных типов ВПЧ поражать свойственную для их локализации ткань. При этом тип вируса определяет клинические особенности инфекционного процесса.

Одной из наиболее частых патологий, возникающих в результате инфицирования кожи и слизистых оболочек папилломавирусами, являются бородавки, представляющие собой эпителиальные доброкачественные опухоли.

Среди бородавок выделяют 8 клинических разновидностей, каждая из них ассоциирована с определенными ВПЧ: вульгарные бородавки (1–4, 27-й, 29-й, 57-й генотипы ВПЧ); ладонно-подошвенные бородавки глубокие (1-й, 3-й, 27-й, 29-й, 57-й); мозаичные подошвенные бородавки (2-й, 4-й); кистозные бородавки (60-й); плоские бородавки (3-й, 10-й, 28-й); бородавки «мясников» (7-й); фокальная эпителиальная гиперплазия (13-й, 32-й); верру-

¹ Контактная информация:
elenaiu@mail.ru

циформная эпидермодисплазия (5-й, 8-10, 12-й, 15-й, 19-й, 36-й) [1].

Групповое распространение бородавок, в результате прямого и непрямого контакта с больными, характеризует высокий уровень заболеваемости, составляя у взрослых 7–12%, а у детей школьного возраста — до 10–20% [1]. Инкубационный период варьирует от 1 до 6 месяцев, однако может быть свыше трех лет. В течение двух лет до 40–65% бородавок самостоятельно регрессируют. В остальных случаях они продолжают увеличиваться в размере и со временем могут стать более резистентными к лечебному воздействию [1, 6].

Наиболее часто в клинической практике встречаются вульгарные и плоские бородавки. Вульгарные бородавки, которые преимущественно вызывают ВПЧ 2-го и 4-го типов, клинически представляют собой множественные безболезненные плотные округлые серые папулы диаметром 0,2–0,5 см с неровной, ороговевшей поверхностью телесного или желто-бурового цвета, чаще всего расположенные на тыльной поверхности кистей рук. Однако высыпания могут

располагаться и на других участках кожного покрова [7].

Плоские бородавки, локализирующиеся чаще всего на тыле кистей, предплечий, лице и слизистых оболочках, клинически представлены мелкими множественными папулами цвета нормальной кожи. Встречаются в любой возрастной категории, но особенно часто у детей и подростков.

В настоящее время существует достаточно много методов для лечения бородавок, их подразделяют на деструктивные, химические, иммуномодулирующие. В зависимости от конкретной клинической ситуации предпочтение отдается определенному методу терапии.

Наиболее распространенными методами удаления бородавок являются применение препаратов салициловой кислоты и криотерапии жидким азотом. В руководстве J. Sterling и соавт. салициловая кислота названа препаратом выбора при лечении плоских бородавок на лице, а также плоских и обычных бородавок на руках. Безрецептурные лекарственные средства содержат менее 20% салициловой кислоты, в то время как препараты, отпускаемые по рецепту врача, могут

содержать до 70% данного вещества. При этом 15–20% салициловой кислоты обычно достаточно для излечения бородавки. Использование препаратов салициловой кислоты относится к терапии первой линии при лечении обыкновенных не генитальных бородавок [1]. Отмечается достаточно высокая эффективность такого воздействия, излечение наблюдается у 70–80% пациентов [1, 8].

Учитывая способность ретиноидов влиять на процессы кератинизации, ускоряя удаление бородавки, некоторыми авторами рекомендуется их использование перорально и местно в качестве второй линии при лечении плоских бородавок [6, 9].

Из деструктивных методов в практике наиболее широко применяется криотерапия с применением аппликаций жидкого азота. В основе метода лежит быстрое замораживание внутри- и внеклеточной жидкости, сопровождающееся в последующем гибелью и лизисом клеток при размораживании. Большинство исследователей оценивают ее эффективность на уровне 70–75% и рекомендуют использовать при лечении плоских и простых борода-

ОДИН НОМЕР бесплатно

вок в качестве терапии первой линии. Метод не требует анестезии и специального оборудования, больших материальных затрат, достаточно прост в исполнении, что значительно облегчает его использование.

Лазеротерапия, приводящая к некролизации участка ткани с бородавкой в результате коагуляции кровеносных сосудов, по данным ряда авторов, приводит к положительному результату до 50–80% случаев, однако уровень рецидивирования при этом достаточно высок и составляет 4–22% [10]. Вместе с тем следует помнить, что длительно незаживающие раны чреваты присоединением вторичной инфекции и образованием рубцов на месте удаления. Поэтому использовать лазер при подошвенных бородавках рекомендуется в качестве терапии второй, а при обыкновенных и плоских бородавках — третьей линии [9].

Способность к персистенции ВПЧ в организме человека и формирование вторичного иммунодефицита делает целесообразным включение в комплекс лечения больных препаратов, нарушающих репликацию вируса и улучшающих регенерацию. Поэтому в мировой практике для лечения бородавок широко используют местные средства с противовирусным и иммуномодулирующим эффектом, эффективность которых значительно повышается при последовательном или параллельном использовании их в сочетании с методами деструкции.

Вместе с тем при, казалось бы, широком разнообразии методов терапии бородавок, ни один из них не дает стопроцентной гарантии полного излечения больного. До сих пор, несмотря на фундаментальные открытия и достижения современной медицины, при папилломавирусной инфекции в отличие от других вирусных поражений кожи и слизистых не существует специфических методов лечения с практически полным отсутствием системной терапии. С каждым годом статистика ВПЧ-обусловленных болезней неуклонно ухудшается, частота рецидивирования патологического процесса остается высокой, что диктует необходимость поиска лекарственных средств и новых методик, повышающих эффективность терапии. Особую актуальность данная проблема приобретает, если дело касается маленьких пациентов, где необходимо максимально исключить риск нежелательных лекарствен-

ных реакций и осложнений. Согласно многим исследованиям, наиболее эффективным методом лечения ВПЧ-индуцированных новообразований кожи является комбинированный, сочетающий одновременное либо поэтапное применение местного деструктивного воздействия и системного использования противовирусных и иммунопротективных средств. Так как только деструкция, по данным ряда авторов, дает высокий процент рецидивов уже в течение полугода, причем бородавки в большинстве случаев возникают на тех же участках кожи, что и ранее. Это, вероятно, объясняется как стадиями жизненного цикла ВПЧ, ДНК которого могут выявляться на расстоянии до 1 см от видимых границ опухоли, так и нарушением общего и местного иммунитета [4].

Целью настоящего исследования было оценить эффективность и безопасность комбинированной терапии плоских бородавок у детей, включающей в себя препарат интерферона — Генферон лайт и криодеструкцию жидким азотом.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 73 ребенка в возрасте от 2 до 9 лет с установленным диагнозом «папилломавирусная инфекция кожи, с клиническими проявлениями в виде ВПЧ-индуцированных плоских бородавок». Длительность заболевания варьировала от двух месяцев до 2,5 лет. Почти 90% детей (65 пациентов) ранее проходили лечение по поводу данного заболевания местными противовирусными препаратами в течение 2–3 месяцев, без эффекта. Бородавки локализовывались преимущественно на лице, тыльной поверхности кистей. Количество элементов на коже составляло от 2 до 9. Все пациенты были условно разделены на две группы, по 35 и 38 детей в первой и второй соответственно.

В первой группе у пациентов применялся деструктивный метод жидким азотом в виде криомассажа. Аппликатор с ватным тампоном располагался параллельно поверхности кожи и перемещался быстрыми вращательными движениями при небольшом давлении по обрабатываемому участку до легкого побледнения кожи. Процедура повторялась 3–5 раз в зависимости от реакции кожи пациента с короткими интервалами (в 1–2 минуты). Более выраженные, выпуклые бородавки

замораживались дополнительно, при этом аппликатор располагался перпендикулярно к образованию, без давления в течение 10–15 секунд, не затрагивая окружающую кожу. Количество процедур варьировало от 4 до 5–6. Повторный сеанс проводился по исчезновении реакции (гиперемии), вызванной процедурой. Интервал между процедурами составлял 3–4 дня.

Во второй группе помимо криомассажа (криодеструкции) одновременно назначался иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием Генферон лайт по следующей схеме: по 1 суппозитории ректально 2 раза в день с 12-часовым перерывом в течение 10 дней до деструкции и в течение 10 дней после деструкции, в соответствующих возрасту дозах (разовая доза для детей до 7 лет составляла 125000 МЕ, для детей старше 7 лет — 250000 МЕ). Генферон лайт, специально созданный для особой категории пациентов (беременных и детей), содержит в своем составе сниженную дозу действующих веществ (интерферона α -2b (ИФН α -2b) в дозе 250000 МЕ и таурина в дозе 0,005 г). ИФН α -2 обладает выраженной противовирусной, иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью. Аминокислота таурин обладает антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами, что значительно повышает биологическую активность ИФН α . Всем пациентам в качестве ухода за кожей в период лечения рекомендовалось протирание ее 2% раствором салицилового спирта. Для профилактики возникновения гиперпигментации на месте удаленных бородавок рекомендовалось в течение 5–6 месяцев избегать активной инсоляции и использовать солнцезащитный крем. Эффективность проводимого лечения оценивалась по отсутствию клинических проявлений заболевания в течение года.

Результаты

По окончании терапии полное отсутствие высыпаний на коже (в результате отшелушивания рогового слоя кожи вместе с бородавками) в первой группе наблюдалось у 23 детей, что составило 65,7%. У 2 (5,7%) пациентов этой группы плоские бородавки сохранились частично, у 6 (17,1%) детей отмечался рецидив в течение 1–2 месяцев, у 4 (11,5%) — рецидив в течение полугода, что потребовало в дальнейшем дополнительного назначения терапии в варианте сочетания криодеструкции

с иммуномодулирующим препаратом Генферон лайт.

У пациентов второй группы, получивших кроме криомассажа препарат Генферон лайт, эффективность терапии составила 92,1% (35 детей), рецидив был зафиксирован у 3 (7,9%) детей к концу года клинического наблюдения, при этом нельзя было исключить реинфекцию.

Переносимость Генферон лайт у всех детей была хорошей. Побочных эффектов от проводимой терапии зафиксировано не было.

Таким образом, включение в состав комплексного лечения плоских бородавок у детей иммуномодулирующего препарата с противовирусным действием Генферон лайт позволяет значительно повысить эффективность

терапии, избежать осложнений и нежелательных лекарственных реакций, что крайне важно у данной категории пациентов. ■

Литература

1. Хлебников А. Н., Селезнева Е. В., Дорохина О. В. // Вестник дерматологии и венерологии. 2015. № 1. С. 122–128.
2. Manykin A. A. Papillomavirus // Medical virology under editions Lvova D. K. 2008. P. 269–276.
3. Кунгуров Н. В., Кузнецова Ю. Н., Горбунов А. П., Толстая А. И. Комбинированный метод лечения ладонно-подошвенных бородавок // Фармакотерапия в дерматовенерологии. 2011. № 2. С. 62–69.
4. Молочков А. В., Хлебникова А. Н., Лавров Д. В., Гуреева М. А. Генитальная папилломавирусная инфекция. Учебное пособие. 2010. 10 с.
5. Роговская С. И. Папилломавирусная инфек-

ция у женщин и патология шейки матки.

М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. С. 15–17.

6. Беляев В. В., Мясников Л. Л. Подошвенные, плоские, вульгарные бородавки: современные подходы к лечению // Клиническая дерматология и венерология. 2012. № 6. С. 55–58.
7. Штиришайдер Ю. Ю., Волнухин В. А. // Вест. дерматологии и венерологии. 2013. С. 65–70.
8. Cockayne S., Hewitt C., Hicks K. et al. EVerT Team. Cryotherapy versus salicylic acid for the treatment of plantar warts (verrucae): a randomized controlled trial // Br. Med. J. 2011; 342: d3271.
9. Bacelieri R., Johnson S. Cutaneous Warts: An Evidence-Based Approach to Therapy // Am Fam Physician. 2005, Aug 15; 72 (4): 647–652.
10. Мавров Г. И., Шербакова Ю. В., Чиннов Г. П., Нагорный А. Е. Методы диагностики и лечения поражений кожи, вызванных вирусом папилломы человека // Дерматология и венерология. 2010. № 2. С. 49–60.



Генферон® лайт

Интерферон альфа-2b
Таурин



суппозитории вагинальные и ректальные
125 000 ME и 250 000 ME

Препарат для комплексной терапии ВПЧ у детей



Необходимый
иммунный ответ



Оригинальная комбинация
активных компонентов



Гипоаллергенный
состав

www.genferon.ru

198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, А
Телефон: +7 (812) 380 49 33

biocad@biocad.ru
www.biocad.ru

BIOCAD
Biotechnology Company

Реклама

Фармакоэкономические аспекты терапии онихомикозов

М. В. Устинов

ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, Москва

Резюме. Экономический аспект в терапии онихомикозов играет важную роль. Подчеркивается необходимость ранней диагностики и раннего начала терапии, когда процесс можно купировать наружной терапией с минимальными материальными потерями и отсутствием возможных лекарственных взаимодействий.

Ключевые слова: онихомикоз, стоимость лечения, ранняя диагностика.

Abstract. Economic aspect plays an important role in onychomycosis therapy. The authors emphasize the necessity of early diagnostics and early beginning of the therapy, when the process can be relieved with external therapy with minimum material losses and absence of potential drug interactions.

Keywords: onychomycosis, treatment cost, early diagnostics.

Необходимость своевременного выявления, лечения и профилактики онихомикозов, обусловленных дерматофитами, как наиболее массовой контагиозной грибковой инфекции человека уже не оспаривается в настоящее время [1]. Рост информированности населения по данной проблеме отражается на увеличении обращаемости населения с данной патологией ногтей и в свою очередь приводит к росту заболеваемости онихомикозом [2]. Самодиагностика, к сожалению, является основным фактором, приводящим человека на микологический прием специализированного учреждения. И действительно, клинически заподозрить онихомикоз не сложно не только медицинскому работнику, но и человеку, не связанному с медициной, так как любая деформация ногтевой пластины без видимой причины (например, травмой) будет подозрительной в первую очередь именно на грибковую инфекцию. То есть любое изменение ногтя — это повод обращения к дерматовенерологу, потому что не менее 50% таких изменений будут иметь грибковую этиологию, а остальные будут требовать диагностического поиска, осуществляемого в любом случае опять-таки дерматовенерологом [3].

Возникает вопрос: почему при очевидной простоте клинической диагностики онихомикоза или подозрении на него типичный портрет пациента на микологическом приеме в муниципальном учреждении здравоохранения все-таки чаще представлен запущенными формами заболевания? Портрет среднестатистического больного представлен по нашим данным: поражение 4–5 пальцев обычно стопы, при этом максимально пораженная ногтевая пластина (обычно первый палец стопы) будет изменена более чем на половину, а подногтевой гиперкератоз максимально пораженной пластины будет составлять около 2 мм [4]. Такая клиническая картина требует длительной, преимущественно комбинированной терапии, что отражается и на стоимости лечения. Факторы, которые приводят к такой ситуации, имеют многосторонний характер:

1. Собственно, микоз ногтей субъективно асимптоматическое или малосимптомное вялотекущее заболевание, не приво-

дящее к угрожающим для жизни состояниям, поражающее преимущественно пожилое население, которое нередко связывает изменения внешности с процессами старения.

2. Сами больные нередко стесняются заболевания, не готовы к материальным затратам на его лечение, уверены в неизлечимости, занимаются самолечением, не видят в нем изначально повода для обращения к врачу, боятся чрезмерной токсичности терапии.
3. Так как заболевание поражает преимущественно стопы, то даже во время диспансеризации или осмотров у врачей непосредственно до осмотра стоп, без конкретных жалоб больных на изменение ногтей, дело обычно не доходит. Этому способствует крайне малое время, отведенное на прием больных даже в профильных учреждениях, что вынуждает, к сожалению, врачей осматривать больных только по основной причине обращения.

Эта ситуация не может быть признана удовлетворительной. С учетом прогрессивного течения заболевания не вызывает сомнений, что чем раньше диагностируется и начинается лечение онихомикоза, тем легче добиться положительного исхода. Кроме того, более раннее начало терапии позволяет ограничиться применением только наружных препаратов и ногтевых чисток (с применением кератолитических средств или скалера), ведь критериями выбора местного лечения является поражение единичных ногтевых пластин с дистального или боковых краев менее чем на 1/3–1/2 пластины [5].

Существует несколько причин выбора ранней местной терапии, среди них — стоимость системных препаратов, опасения возникновения побочных эффектов и лекарственных взаимодействий, наряду с понятным для больного принципом наружной терапии заболеваний кожи или ногтей. Раннее вмешательство, т. е. своевременное и эффективное лечение микоза стоп и начальных стадий онихомикоза вместе с принятыми профилактическими санитарными мерами может не только остановить заболевание, исключив из популяции потенциальный источник дерматофитии, но и окажется существенно менее затратным, чем лечение распространенного онихомикоза с многолетним анамнезом [1].

Экономический аспект в терапии онихомикозов играет важную роль. Рост заболеваемости онихомикозом наиболее

Таблица

Составляющие общих затрат на лечение онихомикозов [10]

Компоненты стоимости лечения	Обуславливающие их факторы	Местная терапия	Системная терапия	Комбинированная терапия
Первичная консультация	Визит к дерматологу	+	+	+
	Микроскопия	+	+	+
	Посев и выделение возбудителя	±	+	±
Непосредственная стоимость схемы лечения	Стоимость системного препарата	—	+	+
	Стоимость местного препарата	+	—	+
	Стоимость медицинских процедур	±	—	±
Стоимость контроля безопасности лечения	Повторные консультации в течение курса лечения	—	+	+
	Исследование функции печени: АСТ, АЛТ, др.	—	+	+
	Общий анализ крови	—	±	±
Стоимость контроля излеченности	Повторная консультация по окончании курса	+	+	+
	Клинический контроль через 12 мес	±	±	±
	Микологический контроль (микроскопия) через 12 мес	+	+	+

Примечание. «+» — затраты необходимы; «—» — терапия не сопряжена с подобными затратами; «±» — данные затраты зависят от конкретной схемы терапии или не признаются необходимыми однозначно.

заметен в пенсионном возрасте [6], когда пациенты наименее социально защищены. Поэтому важно сокращать количество пациентов, названных проф. Ю. В. Сергеевым «скрытыми» — долгое время избегающих обращения к врачу. Преимущества раннего обращения и возможности ограничиться наружной терапией можно рассмотреть методами фармакоэкономического анализа. В клинической микологии традиционно фармакоэкономический анализ проводится в 2 этапа:

- 1) разработка модели лечения в соответствии с отраслевыми стандартами;
- 2) оценка стоимости лечения болезни.

При расчете стоимости лечения при простом анализе обычно принимаются во внимание следующие очевидные характеристики:

- 1) стоимость препарата;
- 2) стоимость курса лечения [7].

Мы сделали попытку моделирования клинических ситуаций по классической методике фармакоэкономического анализа «затраты—эффективность» (cost-effectiveness analysis, CEA) — это метод фармакоэкономического анализа, суть которого состоит в определении соотношения количества денежных средств, затраченных на использование лекарственного препарата или изделия медицинского назначения технологии здравоохранения, к полученному в результате ее применения эффекту. Расчет показателя «затраты—эффективность» производится по формуле [8]:

$$CER = (DC + IC)/Ef,$$

где CER — соотношение «затраты—эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности, например, на одного вылеченного пациента); DC — прямые затраты; IC — не прямые затраты; Ef — эффективность лечения (например, процент вылеченных пациентов). При этом чем меньше оказывается это соотношение, тем менее значимые затраты производятся на единицу эффективности, а значит, применение рассматриваемого метода лечения экономически более выгодно.

Анализируемые затраты делятся на прямые, не прямые и неосозаемые; они могут учитываться как по отдельности, так и суммироваться. Прямые затраты (Direct Costs) — это затраты, напрямую связанные с заболеванием или медицинским вмешательством. Прямые затраты, в свою очередь, делятся на медицинские (затраты непосредственно на лечение) и немедицинские (дополнительные расходы). К прямым медицинским затратам относятся:

- затраты на лекарственные препараты;
- затраты на расходные материалы;
- затраты на лабораторные и диагностические исследования;
- затраты на врачебные манипуляции и иные лечебные процедуры.

К прямым немедицинским затратам относятся:

- затраты на пребывание пациента на больничной койке;
- затраты на немедицинские услуги, оказываемые пациентам на дому (например, услуги социальных служб);
- затраты на лечебную диету и питание пациентов (медицинские столы № 1—15) и т. д.

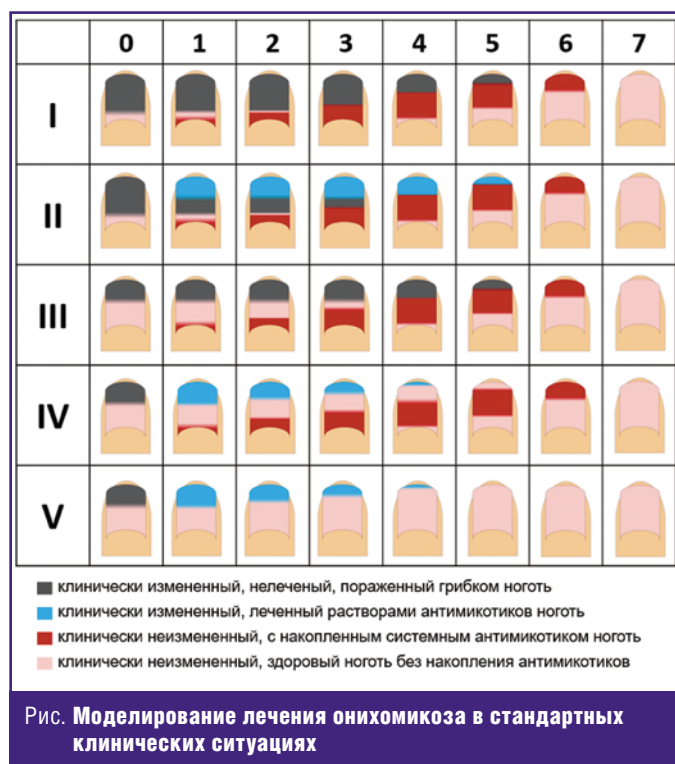
Непрямые затраты (Indirect Costs) — это затраты, связанные со снижением или утратой трудоспособности пациентом и/или лицами, осуществляющими уход за ним. К непрямым затратам относятся:

- затраты, связанные с оплатой листов временной нетрудоспособности;
- затраты, связанные с выплатой пенсий по инвалидности;
- затраты, связанные с потерей ВВП;
- затраты, связанные с содержанием социальных сирот и т. д. [9].

В случае с онихомикозом прямые немедицинские и не прямые затраты практически не учитываются, так как это заболевание в основном носит амбулаторный характер, обычно не приводит к временной потере трудоспособности и тем более к инвалидности. Стандартные затраты при лечении онихомикоза различными подходами представлены в таблице.

Как видно из табл., использование системной монотерапии или системных препаратов в схеме комбинированной терапии сопряжено с дополнительными расходами, в том числе и на контроль безопасности лечения. Целесообразность некоторых мероприятий, сопровождающих лечение онихомикозов и, соответственно, обусловленных ими затрат, до конца не согласована. Так, в частности, не установлено однозначно, всем ли пациентам нужно проводить контроль функции печени и гемограммы; когда и сколько раз должен проводиться клинико-лабораторный контроль излеченности, и др. [10].

Сравнительное моделирование стандартных клинических ситуаций, встречающихся на микологическом приеме дерматовенерологов, условно можно свести к ситуациям с запущенной клиникой (поражение более 1/2 ногтевой пластины) и с начальными стадиями заболевания (рис.). При запущенных случаях онихомикоза использование только местной



терапии обычно малоупотребимо и только фактически невозможность использования системных препаратов будет оправдывать выбор такой тактики лечения. Так как такая ситуация носит нетривиальный характер, в модель мы включили только системную и комбинированную терапию онихомикоза с поражением более 1/2 ногтевой пластины (ряды I и II). Начальные формы онихомикоза (ряды III, IV и V) возможно лечить, используя все доступные варианты терапии: системную, комбинированную и местную. В местной терапии онихомикоза предпочтение традиционно отдается растворам [11].

В классической схеме анализа «затраты–эффективность» возможны четыре основные оценки полученных результатов медицинского вмешательства [8]:

- 1) доминантный метод;
- 2) индифферентный метод;
- 3) экономически эффективный метод;
- 4) неприемлемый метод.

При моделировании клинических ситуаций мы заведомо исключали случаи, когда терапия онихомикоза с высокой вероятностью не достигнет результата, поэтому методы с «неприемлемой» оценкой мы не рассматриваем. При использовании системного лечения основа терапевтического эффекта — отложение противогрибкового препарата в ногте с проксимального края, постепенное приближение препарата в ногте к пораженной части и постепенное смещение пораженной части в дистальном направлении до полного выздоровления (ряд I–IV). Местная терапия растворами подразумевает направление движения препарата от дистального края в проксимальном направлении, при этом она в кратчайший срок достигает максимума в своем проникновении при использовании формы раствора (ряды II, IV, V). Взаимонаправленное действие системного и местного препаратов в комбинированной терапии (ряды II, IV) повышает эффективность терапии и по данным проф. Кунгурова повышает качество жизни [12], а также снижает дозу системной составляющей, повышает экономическую целесообразность данной тактики. Возможно, именно поэтому комбиниро-

ванная терапия рассматривается международным микологическим сообществом как перспективный метод лечения онихомикозов [13].

Действительно, сравнивая в схематическом моделировании лечения распространенного онихомикоза по позициям I-4 и II-4, мы видим, что в случае комбинированной терапии к этому моменту уже наступает элиминация возбудителя, в то время как при только системной терапии это достигается только в позиции I-6. Надо сказать, что временные интервалы в этих позициях зависят от скорости отрастания ногтевых пластин, а этот показатель имеет преимущественно возрастную зависимость. По нашему мнению, скорость отрастания ногтя — один из самых значимых показателей для определения длительности системной терапии, а соответственно, величины затрат на курс лечения. Учитывая вышесказанное, необходимо признать, что присоединение местной терапии к системному лечению при распространенном онихомикозе дает оценку комбинированной терапии как «экономически эффективного метода» по сравнению только с системной терапией.

Еще более убедительно выглядит значение местной терапии растворами при моделировании ситуаций с начальными формами поражений. Наглядно показано, что системная терапия в этом случае (ряд III) дает более поздние как элиминацию возбудителя, так и само клиническое выздоровление, что имеет принципиальное значение для пациентов. Принимая системную терапию как базовый метод сравнения, относительно него комбинированная терапия с точки зрения экономических затрат может расцениваться как «индифферентный метод». Однако наступление клинического эффекта в более ранние сроки (сравнение позиций III-4, 5, 6 и IV-4, 5, 6) субъективно для больного повышает эффективность этого метода. Кроме того, комбинированная терапия будет самым надежным методом терапии и обладает более выраженным противорецидивным эффектом, а соответственно, даже в случае начальных поражений онихомикоза должна быть оценена как «экономически эффективный метод».

Когда речь идет о возможности успешного лечения начальных стадий онихомикоза только наружной терапией, полностью исключаются затраты на относительно дорогостоящие системные препараты и на возможный клинко-лабораторный контроль их переносимости. С учетом наступления клинического выздоровления в более ранние сроки относительно системной терапии и сопоставимые с эффектом комбинированной терапии (сравнение позиций III-4, 5, 6, IV-4, 5, 6 и V-4, 5, 6), а также минимализации затрат мы можем прийти к выводу, что наружная терапия начальных форм поражений ногтевых пластин микотической инфекцией является так называемым «доминантным методом» по классической схеме анализа «затраты–эффективность». Переводя на клинический язык: местная терапия будет методом выбора при лечении начальных стадий онихомикоза.

Критически подходя к моделированию, представленному на рисунке, можно сказать, что она не учитывает ситуаций с проксимальным поражением ногтей или случаев с выраженным подногтевым гиперкератозом, когда комбинированная терапия фактически будет единственным способом адекватного лечения, и др. Но это моделирование демонстрирует ключевую мысль — запущенные формы грибковой инфекции ногтей требуют более длительного и дорогого лечения. А следовательно, ранняя диагностика поражений должна быть приоритетным направлением в работе не только дерматовенерологов, но и врачей других специальностей. Особую роль в раннем выявлении онихомикоза должны играть периодические

профилактические осмотры и диспансеризация населения. Кроме того, «тихая» грибковая инфекция ногтей может иметь и значимые клинические последствия: поражение гладкой кожи и присоединение вторичной инфекции, микогенную сенсибилизацию с формированием аллергических реакций и очагов микробной экземы; осложнять течение хронических дерматозов, варикозной болезни нижних конечностей и поражений стопы при сахарном диабете, и др. Нельзя не упомянуть и эпидемиологическое значение несанированных очагов микотической инфекции: больной человек будет «обсеменять» спорами грибов места общего пользования, создавая предпосылки для заражения других людей, а в быту — быть источником внутрисемейной передачи грибковой инфекции.

Наиболее часто о выборе местной терапии онихомикоза говорят в случаях (из доклада проф. А. А. Халдина):

- онихомикоз с площадью поражения до 30–50%;
- матрикс в процесс не вовлечен;
- избирательное поражение ногтевых пластинок (до 3–4);
- отсутствие гипертрофического поражения ногтей (менее 2 мм);
- поверхностный белый онихомикоз;
- дети с тонкой, быстрорастущей ногтевой пластиной;
- профилактическое применение у пациентов с риском рецидива;
- пациенты с противопоказаниями к системной антимикотической терапии.

Не менее важен и выбор местного препарата в виде раствора, который мы используем для такой терапии.

Личный опыт и множественные литературные данные об успешном применении противогрибковых растворов базируются преимущественно на использовании спиртового раствора нафтифина (Экзодерил® раствор) как в монотерапии, так и как местной составляющей комбинированной терапии онихомикоза. Сорокалетняя история препарата позволяет с оптимизмом смотреть в будущее, а появление относительно новой увеличенной упаковки создает предпосылки для роста комплаенса его использования в лечении поражений ногтей. По данным проф. Ю. В. Сергеева по разным показателям — спектру и особенностям действия — препараты Экзодерил® (крем и раствор) выделяются из числа многих современных антимикотиков, отличаясь рядом выгодных характеристик. Терапевтические показания к назначению препаратов нафтифина включают не только дерматофитии разных локализаций, но также кандидоз, *Malassezia*-инфекции кожи, плесневые дерматомикозы и онихомикозы, смешанную грибково-бактериальную инфекцию. В то же время можно выделить и другие показания к назначению Экзодерил®, обусловленные его доказанной противовоспалительной активностью: 1) воспалительные инфекционно-зависимые дерматозы, включая микробную экзему и микиды; 2) воспалительные дерматозы с подозрением на грибковую инфекцию, но без подтверждения в микологическом исследовании; 3) инфекционные осложнения хронических воспалительных дерматозов; 4) паронихии грибковой и смешанной этиологии [14].

В заключение хочется сказать, что целью наших теоретических изысканий было наглядно показать:

- финансовый аспект «цены бездействия» при появлении первых признаков поражения ногтевых пластин грибковой инфекцией (наряду с косметическими дефектами, рисками для здоровья, как своего, так и окружающих);
- необходимость ранней диагностики и раннего начала терапии, когда процесс можно купировать наружной терапией с минимальными материальными потерями и отсутствием возможных лекарственных взаимодействий и возможной

индивидуально плохой переносимости системных антимикотиков;

- эпидемиологическую значимость своевременной диагностики, локализации и ликвидации очага микоза для общества и семьи;
- важность полноценного осмотра больных врачами первого контакта вне зависимости от специальности и повода для обращения;
- актуальность возможных отдаленных последствий запущенного онихомикоза для макроорганизма и значение раннего начала терапии для их профилактики;
- акцент на выбор лекарственного препарата и его правильной формы для успешной терапии ранних форм грибковых поражений ногтей на основании литературно-обобщенного опыта врачебного сообщества и действующих клинических рекомендаций. ■

Подготовлено при поддержке ЗАО «Сандоз»
RU1604469028

Литература

1. Сергеев Ю. В., Мокина Е. В., Чернявская М. Г., Бучинский О. И., Савченко Н. В. Проблемы и перспективы терапии и профилактики микозов стоп и онихомикозов // Русский медицинский журнал. 2004. № 18. С. 1085.
2. Устинов М. В. Понятие о ступенчатом подходе, базовой и поддерживающей системной терапии онихомикоза у пожилых. В кн.: Успехи медицинской микологии. Т. XI. Материалы юбилейной конференции по медицинской микологии (к 100-летию З. Г. Степанищевой). М.: Национальная академия микологии, 2013. С. 201–203.
3. Рёкен М., Шелер М., Заттлер Э., Бурддорф В. Атлас по дерматологии. М.: МЕДпресс-информ, 2012. С. 362–363.
4. Епихина М. С., Устинов М. В., Сирмайс Н. С. К вопросу о возрастном портрете больных онихомикозом на основании клинико-эпидемиологического обследования / Рахмановским чтениям 30 лет: достижения и перспективы в дерматовенерологии. Сборник тезисов конференции. М.: Издательство Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, 2013. С. 46–48.
5. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных микозами кистей, стоп и туловища. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М., 2015. http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_rec/mikozu.
6. Клишко Н. Н. Микозы: диагностика и лечение. Рук-во для врачей. М.: Ви Джи Групп, 2008.
7. Баткаев Э. А., Верхогляд И. В. Сравнительная фармакоэкономическая оценка применения антимикотиков группы тербинафина // Лечащий Врач. 2008. № 5. <http://www.lvrach.ru/2008/05/5160916/>.
8. Хабриев Р. У., Куликов А. Ю., Аринина Е. Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М., 2011.
9. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Метелкин И. А. Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований // Фармакоэкономика. 2012. Т. 5, № 4. С. 3–9.
10. Сергеев А. Ю. Системная терапия онихомикозов. Пособие для врачей. Изд. 2-е. М.: Национальная академия микологии, 2007.
11. Дерматовенерология 2010 / Под ред. А. А. Кубановой. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов. М.: ДЭКС-Пресс, 2010. С. 293–294.
12. Кунгуров Н. В. с соавт. Эффективность терапии грибковых заболеваний кожи и ногтей // Клиническая дерматология и венерология. 2008. № 2. С. 10–16.
13. Литус А. И. Обзор клинических рекомендаций Британской ассоциации дерматологов по лечению онихомикоза 2014 года (по А. Ameen, J. T. Lear, V. Madan, M. H. Mohd Mustapa, M. Richardson) // Журнал УАДВ «Дерматолог». 2015. № 1.
14. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В., Богущ П. Г., Савченко Н. В., Мокина Е. В., Бучинский О. И., Кудрявцева Е. В. Экзодерил: новые подходы к терапии микозов и инфекционно-воспалительных дерматозов. Пособие для врачей / Под ред. проф. Ю. В. Сергеева. М.: Национальная академия микологии, 2004.

Фолликулиты и резистентность к антибактериальной терапии: как лечить?

Ю. К. Кузнецова*, ¹

Ю. Ю. Файрузова**

К. Ю. Кузнецова*, кандидат медицинских наук

Н. С. Сирмайс***, кандидат медицинских наук

* НИИ МПыТМ им. Е. И. Марциновского ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

** ФГБУ «Поликлиника № 5» УДП РФ, Москва

*** ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, Москва

Резюме. Одним из частых заболеваний кожных покровов с особенной устойчивостью к терапии является фолликулит. Хроническое течение характерно для фолликулитов, вызванных, в частности, стафилококками. В данной статье представлено исследование препарата, который с успехом можно применять в борьбе с устойчивостью к антибиотикам.

Ключевые слова: пиодермия, *Staphylococcus aureus*, резистентность, антибактериальные препараты.

Abstract. One of the most common skin diseases, remarkably resistant to the therapy is folliculitis. The chronic process is typical for folliculitis caused, in particular, by *Staphylococcus aureus*. This article presents a study of the drug which can be successfully used against antibiotic resistance.

Keywords: pyoderma, *Staphylococcus aureus*, resistance, antibiotics.

С 1928 года, когда А. Флемингом был открыт первый антибиотик пенициллин, до настоящего времени группа антибактериальных препаратов значительно увеличилась. Антибиотики стали чрезвычайно популярны. Порой их назначение не оправдано, зачастую пациенты самовольно назначают себе антибактериальную терапию, что в конечном итоге привело к тому, что медицинское сообщество столкнулось с такой сложной проблемой, как резистентность к антибиотикотерапии. Основой терапевтического действия антибактериальных препаратов является подавление жизнедеятельности возбудителя инфекционной болезни в результате угнетения более или менее специфичного для микроорганизмов метаболического процесса. Угнетение происходит в результате связывания антибиотика с мишенью, в качестве которой может выступать либо фермент, либо структурная молекула микроорганизма.

Резистентность микроорганизмов к антибиотикам может быть природной и приобретенной.

Истинная природная устойчивость характеризуется отсутствием у микроорганизмов мишени действия антибиоти-

ка или недоступностью мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации. При наличии у бактерий природной устойчивости антибиотики клинически неэффективны. Природная резистентность является постоянным видовым признаком микроорганизмов и легко прогнозируется.

Под приобретенной устойчивостью понимают свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при воздействии таких концентраций антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции. Возможны ситуации, когда большая часть микробной популяции проявляет приобретенную устойчивость. Появление у бактерий приобретенной резистентности не обязательно сопровождается снижением клинической эффективности антибиотика. Формирование резистентности во всех случаях обусловлено генетически: приобретением новой генетической информации или изменением уровня экспрессии собственных генов.

Известны следующие биохимические механизмы приобретенной устойчивости бактерий к антибиотикам:

- 1) модификация мишени действия;
- 2) инактивация антибиотика;
- 3) активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс);
- 4) нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки;

5) формирование метаболического «шунта».

Механизмы резистентности могут быть различны, например, микроорганизм непроницаем для антибиотика (большинство грамотрицательных бактерий невосприимчивы к пенициллину G, поскольку клеточная стенка защищена дополнительной мембраной). Одной из возможных причин приобретенной резистентности может являться то, что микроорганизм в состоянии переводить антибиотик в неактивную форму (многие виды *Staphylococcus* spp. содержат фермент β-лактамазу, который разрушает β-лактамно кольцо большинства пенициллинов), или вследствие генных мутаций обмен веществ микроорганизма может измениться таким образом, что блокируемые антибиотиком реакции больше не являются критичными для жизнедеятельности организма [1].

Одним из основных механизмов жизненного цикла микроорганизмов, организации формы их существования в окружающей среде и резистентности к ее агрессивным условиям является способность к образованию биопленок. Согласно современным представлениям, биопленка — это совокупность микроорганизмов, в составе которой бактерии взаимодействуют друг с другом, что способствует повышению их устойчивости к факторам внешней среды. Биопленка состоит из непрерывного

¹ Контактная информация:
Julkuz1008@yandex.ru

мультиклеточных бактериальных клеток, прикрепленных к поверхности раздела фаз и друг к другу и заключенных в биопленочный матрикс [2, 3]. Способностью к образованию биопленок обладает большое количество микроорганизмов, являющихся этиологическими агентами инфекционных, дерматологических, урогенитальных и других заболеваний. Наиболее изученными видами бактерий, образующих биопленки, являются стафилококки, представители семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, генитальные микоплазмы [4].

Известно, что матрикс биопленки способен препятствовать скорости диффузии некоторых антибиотиков и других биоцидных препаратов, что зависит от его биохимического состава и метаболической активности популяции. Например, аминокгликозиды, как отмечается в ряде работ, достаточно длительно диффундируют через матрикс, фторхинолоны, напротив, легко проникают через этот барьер [5–7]. По данным R. Shafreen, левофлоксацин способен проникать в биопленку, сформированную не только бактериями, но и дрожжеподобными грибами *Candida albicans*, нарушать их биосинтетическую активность, тем самым разрушая структурную организацию грибкового сообщества [8].

Долгие годы оставался малоизученным вопрос о причинах восстановления популяции микроорганизмов после полноценного проведенного курса антибиотикотерапии. Исследования показали, что в культуре бактерий сохраняется небольшая часть клеток, которые проявляют устойчивость к антибиотику, несмотря на то, что остальная популяция чувствительна к его действию [6, 9, 10]. В процессе изучения данной проблемы биологами и генетиками была выявлена субпопуляция клеток, которые впоследствии были названы персистерами. Персистеры — клетки, составляющие 1–5% всей бактериальной массы биотопы, которые образуются в стационарной фазе роста, не проявляют метаболической активности и обеспечивают выживание материнской популяции в присутствии летальных для других клеток факторов. Они замедляют все физиологические процессы и становятся толерантными к действию разных факторов, в том числе антимикробных препаратов. В данном ракурсе понятие антибиотикотолерантности отличается от антибиотикорезистентности. Антибиотики способны оказывать свое действие, влияя на мишени в делящейся и метабо-

лически активной клетке. Стадия физиологического покоя позволяет сохранить часть популяции микроорганизмов и при благоприятных для нее условиях полностью регенерировать [11–14].

Одним из частых заболеваний кожных покровов с особенной устойчивостью к терапии является фолликулит. Фолликулит (folliculitis) — одна из форм пиодермии, которая возникает в волосяном фолликуле. Причиной воспалительного процесса может быть бактериальный, грибковый или вирусный агент. Если не устранены провоцирующие факторы, фолликулит рецидивирует и может стать хроническим. Хроническое течение характерно для фолликулитов, вызванных стафилококками и грибами-дерматофитами. Факторы, провоцирующие развитие фолликулитов:

- мелкие травмы кожи: бритье бороды, подмышечных впадин, ног, механическая депиляция (выщипывание, депиляция воском, шугаринг). Микротравмы кожи являются «входными воротами» для инфекции;
- опрелости кожи в кожных складках (в подмышечных впадинах, в промежности, под молочными железами), под повязками, под одеждой, особенно в условиях жаркого и влажного климата, также снижают барьерную функцию кожи. Кроме того, в таких условиях ускоряется рост патогенных микроорганизмов;
- местное применение кортикостероидных препаратов (кремов, мазей) также снижает барьерную функцию кожи;
- наличие сахарного диабета, лечение иммунодепрессантами и другие иммуносупрессивные состояния являются предрасполагающими факторами для любых бактериальных заболеваний кожи.

В лечении стафилококкового фолликулита традиционно используют антибактериальные мази (например, мупироцин), которые наносят на пораженные участки кожи. Прием антибиотиков показан при хроническом течении фолликулита, распространенном процессе, воспалении регионарных лимфатических узлов, недостаточной эффективности местного лечения. Но и в этом случае зачастую невозможно избежать рецидивирования.

В связи с этим было принято решение о поиске средства, способного снизить резистентность бактерий к антибактериальному лечению. Был проведен анализ современной научной литературы, в которой отражалось действие различных антисептиков на рост и размножение

бактерий *in vitro*. По результатам литературного поиска для проведения исследования эффективности антибиотикотерапии рецидивирующего стафилококкового фолликулита был выбран препарат Мирамистин® (группировочное название — бензилдиметил-миристоиламинопропиламмоний, химическое название — бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид моногидрат).

В основе биологического действия препарата Мирамистин® лежит воздействие на клеточные мембраны бактериальных клеток. В результате воздействия препарата происходит нарушение структуры и функции мембран бактериальных клеток, нарушение их осмотического баланса и быстрый лизис. Мирамистин® не воздействует на оболочки клеток человека, поскольку составляющие их липиды имеют значительно большую длину радикалов, и гидрофобных взаимодействий с молекулами препарата Мирамистин® не происходит. Мирамистин® обладает выраженным антимикробным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных, спорообразующих и аспорогенных бактерий в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам. Под действием препарата Мирамистин® снижается устойчивость бактерий и грибов к антибиотикам [15, 16].

Группой ученых были проведены серии экспериментов *in vitro*, где изучалось влияние бензилдиметил-миристоиламинопропиламмония на бактерии *S. aureus*, находящиеся в состоянии как биопленки, так и в обособленных формах. В ходе исследования были получены данные, что, находясь в биопленке, микроорганизмы проявляли большую устойчивость к действию распространенных в практике растворов антисептиков. Вне зависимости от формы существования микроорганизма бензилдиметил-миристоиламинопропиламмоний оказывал бактерицидный эффект на *S. aureus*, в том числе MRSA (метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus*) [17]. Бензилдиметил-миристоиламинопропиламмоний в концентрации 5 мкг/мл и выше обладал 100% бактерицидной активностью в отношении *S. aureus* [16, 18].

Целью настоящего исследования было оценить эффективность, переносимость, безопасность и удобство применения раствора для местного применения препарата Мирамистин® (бензилдиметил [3-(миристоиламино)про-



Рис. 1. Типовая картина заболевания у пациента с фолликулитом, вызванным *S. aureus*



Рис. 2. Оценка степени поражения поверхности тела по DIDS

пил[аммоний хлорид моногидрат) при фолликулитах, устойчивых к базовой терапии топическими антибиотиками.

Материалы и методы исследования

В качестве методов оценки эффективности терапии использовались индекс DIDS (Dermatology Index of Disease Severity, дерматологический индекс тяжести заболевания) и индекс DLQI (Dermatology Life Quality Index, дерматологический индекс качества жизни).

В рандомизированном, когортном, контролируемом, простом слепом исследовании участвовали 38 человек, страдающих устойчивыми формами бактери-

альных фолликулитов. Под наблюдением находились 22 женщины и 16 мужчин в возрасте от 20 до 48 лет. В исследование включались пациенты с диагнозом «фолликулит различной локализации», инфекционным агентом в котором выступал культурально подтвержденный *S. aureus* с отсутствием значимой терапевтической динамики от использования различных наружных антибактериальных препаратов. Не допускалось включение в исследование пациентов, использовавших любые другие препараты для лечения пиодермии, включая системные, в течение одного месяца до начала терапии или использовавших системные антибиотики в течение

одной недели до начала исследования. В исследование не включались больные, соответствующие хотя бы одному из следующих критериев: беременные или кормящие женщины, имеющие гиперчувствительность к действующему веществу или компонентам препарата (в анамнезе или при назначении в текущем исследовании), применяющие системные или наружные антибиотики, глюкокортикостероиды, противогрибковые средства (в период лечения исследуемым препаратом), носители вирусных инфекций, подлежащие вакцинации (в период лечения исследуемым препаратом).

До начала лечения все пациенты проходили инструктаж по применению исследуемого препарата, подписывали форму информированного согласия, по каждому пациенту подробно велась амбулаторная карта. Типовая картина заболевания у пациента с фолликулитом, вызванным *S. aureus*, представлена на рис. 1. В течение 7 дней пациенты лечились самостоятельно. Терапия была комбинированной: крем, в составе которого метилурацил и хлорамфеникол, и спрей Мирамистин® (0,01%). Схема лечения: аппликация крема 1 раз/сут тонким слоем на весь пораженный участок кожных покровов, а также двукратное орошение в день спреем Мирамистин®. Данные назначения были даны в строгом соответствии с инструкцией препарата. Препарат назначался до полного разрешения симптомов, но не более двух недель (ни у одного из участников исследования симптомы не сохранялись более 9 дней). Первое нанесение препарата осуществлялось пациентами под надзором медицинского персонала. В последующем пациенты лечились самостоятельно, нанося исследуемый препарат 2 раза в день согласно представленным им письменным инструкциям.

В качестве метода оценки эффективности терапии использовался индекс DIDS (Dermatology Index of Disease Severity, дерматологический индекс тяжести заболевания), который был предложен исследователями медицинского центра университета Индианы (США) для оценки степени тяжести воспалительных кожных заболеваний с учетом площади поражения кожи и степени функциональных ограничений. Первый компонент индекса — оценка степени поражения поверхности тела (рис. 2).

Для каждого пациента индивидуально высчитывались проценты по каждому параметру до лечения и по истечении

одной недели от начала терапии. После чего высчитывалось среднеарифметическое значение по каждому параметру, которое приобрело не целое, а дробное значение.

Общие принципы подхода к оценке:

- Текущее заболевание, распространенное в определенной области, необходимо мысленно представить в виде одного сливающегося участка поражения. Диссеминированное заболевание может фактически вовлечь только небольшой процент поверхности тела.
- Оценивается только воспалительное заболевание, прогрессирующее в момент обращения пациента.
- Участки поствоспалительной гиперпигментации и рубцы не включаются в оценку.

К моменту начала лечения среднеарифметическое значение степени поражения поверхности тела составило 14,74%, при этом с 5% площадью поражения поверхности тела было 12 человек, с 10% — 6, с 20% — 18, с 40% — 2. К концу первой недели от начала терапии динамика была следующей: с 5% площадью поражения поверхности тела — 1 человек, с 10% — 3, с 20% — 2, с 40% — 0, а среднеарифметическое значение — 1,97%. Пациент с типовой картиной фолликулита спустя 5 дней комбинированной терапии представлен на рис. 3.

Функциональная ограниченность при выполнении повседневных действий в быту и на работе являлась вторым компонентом оценки тяжести заболевания при использовании индекса DIDS (таблица):

- Данное функциональное ограничение должно относиться к прогрессирующему в настоящий момент. Ограничения, имевшие место в прошлом, не учитываются.
- Ограничения, связанные с сопутствующими заболеваниями, такими как артрит, не учитываются.

Исходя из данных табл., к моменту начала лечения среднеарифметическое значение степени тяжести заболевания по индексу DIDS составило 1,74, а к концу первой недели — 0,29.

Важным параметром для каждого человека, считающего себя больным, является так называемый уровень качества жизни, для оценки которого авторы исследования использовали индекс DLQI (Dermatology Life Quality Index, дерматологический индекс качества жизни). Данный индекс рассчитан для применения у пациентов старше 16 лет. Анкета заполнялась больным само-



Рис. 3. 5-й день терапии. Отмечаются поствоспалительные эритематозные пятна

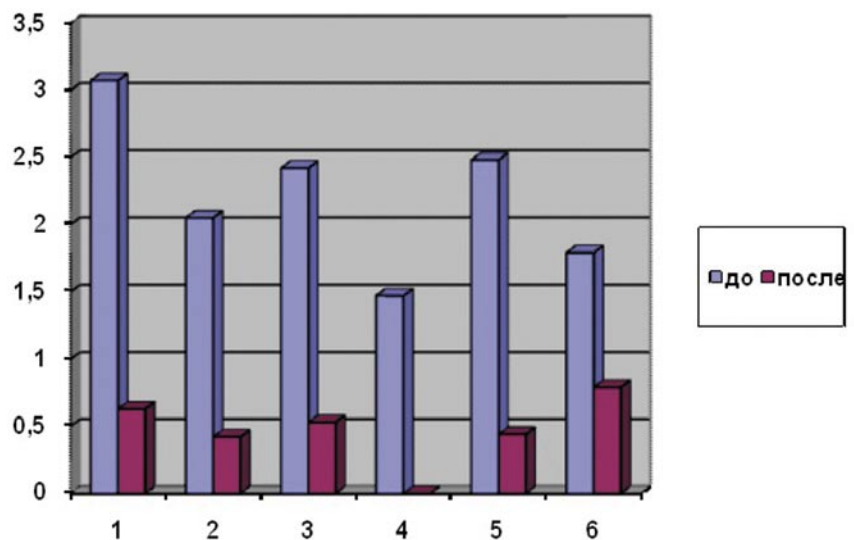


Рис. 4. Дерматологический индекс качества жизни

стоятельно, на заполнение требовалось не более 1–2 минут. Цель анкеты — измерить, насколько проблемы с кожей повлияли на качество жизни за последнюю неделю до лечения и спустя две недели от начала лечения, за исключением последнего пункта. Оценка влияния лечебных процедур на порядок жизни давалась за последнюю неделю до лечения и за неделю самого лечения. Детальный анализ индекса DLQI проводился по шести разделам: 1) симптомы и ощущения (максимум 6 баллов); 2) повседневная деятельность (максимум 6 баллов); 3) отдых и досуг (максимум 6 баллов); 4) работа и учеба (максимум 3 балла); 5) межличностные отношения (максимум 6 баллов); 6) лечение (максимум 3 балла). По каждому показателю высчитывалось среднеарифметическое значение. Результаты измерения качества жизни представлены на рис. 4.

Результаты и их обсуждение

Результаты и их обсуждение

Срок наблюдения составил 2 недели, при этом длительность терапии и клиническое выздоровление большинства паци-

Таблица

Функциональная ограниченность при выполнении повседневных действий в быту и на работе

Степень тяжести	Описание	Количество пациентов до лечения	Количество пациентов через 7 дней лечения
0	Отсутствие кожного заболевания	0	32
1	Заболевание в ограниченной форме: • отсутствие функциональных нарушений; • поражено менее 5% поверхности тела	12	1
2	Слабо выраженное заболевание (легкая степень тяжести): • отсутствие функциональных ограничений; • поражено 5,1–20% поверхности тела	24	5
3	Умеренно выраженное заболевание (умеренная степень): • поражено 20,1–90% поверхности тела или • поражены ладони, стопы и слизистые оболочки с умеренными функциональными ограничениями вследствие кожного заболевания, причем эти ограничения не требуют внешней посторонней помощи	2	0
4	Тяжелое заболевание (тяжелая степень): • поражено более 90% или • поражены ладони, стопы и слизистые оболочки с тяжелыми функциональными ограничениями вследствие кожного заболевания, причем эти ограничения требуют посторонней помощи	0	0

ентов составили 7 дней. Длительность терапии определялась в основном площадью поражения и степенью тяжести клинической картины в начале терапии. Зачастую после лечения на коже в местах поражений отмечались постэруптивные элементы (пятна гиперпигментации, эритематозные пятна), которые со временем разрешались. В статье приведено фото пациента с разрешившимся после лечения фолликулитом, на котором отсутствуют воспалительные элементы, свежих высыпаний нет, наблюдаются постэруптивные элементы (рис. 3). В целом в нашей программе отмечалась высокая комплаентность пациентов. Соблюдение назначенной терапии зафиксировано у 97% участников программы. Это соответствует мировым данным о влиянии различных факторов на приверженность пациентов лечению. Переносимость спрея Мирамистин® по оценке врачей в подавляющем числе случаев была «хорошей», «очень хорошей» и «отличной» у 93% пациентов.

Заключение

В проведенном исследовании установлено, что раствор для местного применения Мирамистин®, основное действующее вещество которого — бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил]аммоний хлорид моногидрат, является эффективным и легко переносимым, а также косметически приемлемым средством борьбы с устойчивыми к антибиотикотерапии фолликулитами. По результатам исследования можно сделать вывод, что оптимальным режимом применения препарата является орошение спреем Мирамистин® два раза в сутки, при этом в подавляю-

щем большинстве случаев достаточно одной недели терапии. Подобная схема лечения способствует хорошей комплаентности. Исходя из этих данных спрей Мирамистин® может быть рекомендован к широкому использованию для комбинированного лечения устойчивых форм фолликулитов различных локализаций. ■

Литература

1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л. С., Белоусова Ю. Б., Козлова С. Н. 2007.
2. Donlan R. M., Costerton J. W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms // Clin Microbiol Rev. 2002; Apr; 15 (2): 167–193.
3. Donlan R. M. Biofilms: microbial life on surfaces // Emerg. Infect Dis. 2002, Sep; 8 (9): 881–890.
4. Рахматулина М. Р., Нечаева И. А. Биопленки микроорганизмов и их роль в формировании резистентности к антибактериальным препаратам.
5. Garcia-Castillo M., Morosini M. I., Galvez M., Baquero F., del Campo R., Maseguer M. A. Differences in biofilm development and antibiotic susceptibility among clinical *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* isolates // J. Antimicrob. Chemother. 2008; Nov. 62 (5): 1027–1030.
6. Gostev V. V., Sidorenko S. V. Bacterial biofilms and infections // Journ Infectol. 2010; 3: 4–15.
7. Xavier J. B. Biofilm-control strategies based on enzymic disruption of the extracellular polymeric substance matrix — a modelling study // Microbiology. 2005; 151: 3817–3832.
8. Shafreen R. M., Muihamil S., Pandian S. K. Inhibition of *Candida albicans* virulence factors by novel levofloxacin derivatives // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2014; Aug; 98 (15): 6775–6785.
9. Pace J. L., Rupp M. E., Finch R. G. Biofilms, Infection, and Antimicrobial Therapy. CRC Press,

2005.

10. Feng C., Hung Y., Yu Y., Duan G., Dai Y. Effects on quinolone resistance due to the biofilm formation activity in *Ureaplasma urealyticum* // Turk. J. Med. Sci. 2015; 45 (1): 55–59.
11. Moons P. Bacterial interactions in biofilms // Crit. Rev. Microbiol. 2009; 35 (3): 157–168.
12. Karatan E. Signals, regulatory networks, and materials that build and break bacterial biofilms // Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2009; 73 (2): 310–347.
13. Silva-Dias A. Adhesion, biofilm formation, cell surface hydrophobicity, and antifungal planktonic susceptibility: relationship among *Candida* spp. // Front Microbiol. 2015; 12 (6): 205.
14. Stepanyan K., Wenseleers T. Fitness trade-offs explain low levels of persister cells in the opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa* // Mol. Ecol. 2015; Apr.; 24 (7): 1572–1583.
15. Павлова Н. В., Кривошеин Ю. С. Исследование возможности снижения формирования лекарственной устойчивости у стафилококков под влиянием мирамистина // Труды Крымского мединститута. 2000. Т. 136. С. 134–136.
16. Павлова Н. В. Микробиологическое обоснование сочетанного действия мирамистина и антибиотиков при стафилококковой раневой инфекции. Автореф. канд. дисс. Харьков, 2000. С. 16.
17. Винник Ю. С., Теплякова О. В., Перьянова О. В., Тяпкин С. И., Соседова Е. В. Адгезивная активность микроорганизмов в выборе дренажного полимера и местных антисептиков при инфицированном панкреонекрозе // Анналы хирургической гепатологии. 2013, т. 18, № 4.
18. Кривошеин Ю. С., Рудько А. П., Тышкевич Л. В., Сарачан Т. А. Зависимость между антимикробной активностью и строением в ряду некоторых четвертичных аммониевых соединений. В кн.: Физиологически активные вещества в медицине. Киев, 1984. В. 16, с. 50–52.

МИРАМИСТИН®

ПРЕДОТВРАТИТЬ И ОБЕЗВРЕДИТЬ!

**ОДНОВРЕМЕННОЕ
ДЕЙСТВИЕ НА
ВИРУСЫ, ГРИБЫ,
БАКТЕРИИ***



**ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ
И ДЕТЕЙ***

**НЕ СОДЕРЖИТ
КОНСЕРВАНТОВ***



НЕ ВСАСЫВАЕТСЯ*



ВОЗМОЖНО НАЛИЧИЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ.
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА.
PN 001926/01 от 13.12.2007 г.

ООО «ИНФАМЕД», 123056, Москва, а/я 46.
Тел.: 8-800-700-48-12 E-mail: infamed@infamed.ru

www.miramistin.ru



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ОТ 28.11.2014 г.
Реклама

Оптимизация лечения и профилактики обострений атопического дерматита с учетом основных патогенетических факторов

А. В. Симонова*,¹, доктор медицинских наук, профессор
И. В. Кошелева**, доктор медицинских наук, профессор
Л. И. Шадыжева**

* ФГАОУ ВО РUDН, Москва

** ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье представлены методы лечения и профилактики обострений атопического дерматита, ранней диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта, принципы формирования персонализированной диеты, основанной на индивидуальной пищевой гиперчувствительности.

Ключевые слова: атопический дерматит, лечение атопического дерматита, профилактика обострений атопического дерматита, персонализированная медицина.

Abstract. Approaches to therapy and prevention of the atopic dermatitis, i.e.: early diagnostics, based on the natural autoimmunity evaluation, therapeutic concepts of the early subclinical gastrointestinal pathology and formation of the diet based on the individual food intolerance are given.

Keywords: atopic dermatitis, treatment of atopic dermatitis, prevention of atopic dermatitis exacerbations, personalized medical approach.

Лечение атопического дерматита (АтД) представляет значительную трудность для врачей. Во-первых, заболевание многолико, варьирует свои клинические формы от «сухих», эритематозно-сквамозных и лихеноидных до экссудативных, часто осложняющихся бактериальной и вирусной инфекцией. Во-вторых, заболевание, начинаясь чаще всего в младенческом возрасте, в течение жизни больного проходит ряд серьезных трансформаций, и в каждом возрастном периоде заболевания (младенческом, детском, подростковом, взрослом) лечением АтД занимаются врачи разных специальностей: педиатры, дерматологи, терапевты, аллергологи-иммунологи, гастроэнтерологи и др. Это может приводить к отсутствию преемственности в лечении АтД.

Между тем патогенетически обоснованный характер лечения позволяет реализовать превентивный подход к развитию заболевания. Патогенез АтД является мультифакториальным, следовательно, значение каждого из факторов может быть разным для каждого больного и, соответственно, терапевтический подход, в соответствии с современными тенденциями в медицине, обязан быть персонализированным. На заседании Совета Федерации РФ в 2015 г. министр здравоохранения В.И.Скворцова заявила, что «мы входим в новую эру — персонализированной, профилактической и предиктивной медицины, основанной на новых биомедицинских методах и разработках».

Для успешного ведения пациентов с АтД перспективен персонализированный подход, включающий: 1) индивидуально подобранное лечение, основанное на скрининге заболевания путем генетических исследований, выявлении дополнительных

звеньев патогенеза и определении индивидуальной генетической предрасположенности, прогнозировании тяжести течения заболевания, а также формулирование стратегии поддержания здоровья для конкретного человека; 2) персональное ведение врачом пациента, подразумевающее индивидуальное комплексное лечение, формирование диеты и образа жизни (так называемая «бутик», или «консьерж»-практика), которая осуществляется интернистами или врачами семейной практики [1]. Именно такой комплексный персонализированный подход к лечению и профилактике является наиболее перспективным для пациентов с АтД.

Молекулярно-генетические исследования — основа персонализированного лечения и индивидуальной системы профилактики обострений АтД

Важной составляющей при разработке мер профилактики обострений АтД явля-

¹ Контактная информация:
1086@smppost.ru

ются молекулярно-генетические исследования. Сегодня известно несколько групп «генов-кандидатов» АтД.

1. Изменения нуклеотидной последовательности в генах белков цитокиновой сети (гены интерлейкинов 4, 10, 13, 25, 33, ген тимусного стромального лимфопоэтина — TSLP) приводят к формированию предрасположенности к аллергическим заболеваниям, в частности, к АтД и к разным вариантам течения аллергических реакций.
2. Нарушения в генах, ответственных за формирование эпидермального барьера (ген филаггрина — белка, формирующего наружный барьерный слой кожи, ген ингибитора сериновых протеаз SPINK5), приводят к снижению стабильности эпидермального барьера — потере интеграции рогового слоя эпидермиса, усилению десквамации, что определяет тяжесть течения обострений заболевания.
3. Нарушения структуры генов toll-подобных рецепторов, отвечающих за распознавание микробных компонентов и экспрессирующихся в кератиноцитах, обуславливают склонность пациентов с аллергическими заболеваниями к микробным инфекциям [2, 3].
4. Изменения генов, кодирующих ферменты-детоксиканты (глутатион S-трансферазы), участвующие в метаболизме ряда эндогенных веществ, реализующих воспалительные и аллергические реакции, играют исключительно важную роль в развитии генетически детерминированных (в большой степени зависящих также от факторов внешней среды) заболеваний, к числу которых относится и АтД [4].

Таким образом, результаты молекулярно-генетических исследований дают возможность построения индивидуальной системы профилактики. В зависимости от выявленных изменений можно сделать акцент на:

- межрецидивной противовоспалительной терапии;
- усилении наружного лечения и включении в него антибактериальных средств;
- устранении действия токсических факторов внешней среды, например, пассивного курения.

В развитии АтД имеют большое значение сложные ген-средовые взаимодействия. Распространенность АтД в развитых странах существенно воз-

росла в последние десятилетия, что объясняется влиянием неблагоприятных «внешнесредовых» факторов риска на активность генов, обуславливающих проявление комплекса клинических симптомов данного заболевания [2].

Индивидуализированная диета — преграда на пути пищевой аллергии

Важной составляющей в персонализированном комплексном подходе к лечению и реабилитации АтД является индивидуально подобранная диета. Дефекты иммунного ответа у больных АтД, обусловленные генетической предрасположенностью, реализуются через разнообразные триггерные механизмы, при этом одним из важнейших является пищевая аллергия (ПА). ПА — состояние повышенной чувствительности организма к пищевым продуктам, для которого характерно развитие клинических симптомов непереносимости, обусловленное участием иммунных или псевдоаллергических механизмов [5]. Пищевую аллергию в РФ по разным сведениям имеют от 30% до 56% детей [5, 6] и около 20% взрослых, страдающих АтД. Истинные аллергические реакции на пищу могут быть IgE-зависимыми и не-IgE-зависимыми: IgG/IgM-обусловленными и Т-зависимыми (замедленными) [5, 7]. В последнее время отмечается сохранение большой значимости ПА при всех аллергических заболеваниях, включая АтД, независимо от возраста больных [6].

Первичная профилактика ПА предполагает устранение возможных провоцирующих факторов, вторичная — устранение причинно-значимых аллергенов [5]. Соответственно, большое значение при АтД придается элиминационным диетам: исключению из рациона больного его «персональных» пищевых аллергенов, с учетом клинических симптомов, результатов набора «потенциально аллергенных продуктов». Исключение причинно-значимых пищевых аллергенов при IgE-опосредованной пищевой аллергии чаще всего приводит к улучшению течения АтД. Отмечено, что повторное введение пищевого аллергена даже после длительного исключения может вызывать появление выраженных симптомов АтД [8].

Показано, что ПА играет значительную роль в развитии АтД не менее чем у 1/3 детей в раннем детском возрасте [9]. В качестве профилактической

меры рекомендуется ведение пищевого дневника, составление диагностических элиминационных диет, основанных на общих данных о природе пищевых аллергенов и их значении для того или иного вида проявления пищевой аллергии [8], а также на иммунологическом обследовании — определении уровней специфических IgE и IgG [5].

Значение ПА как патогенетического фактора для взрослых пациентов с АтД возрастает при средней и тяжелой степени тяжести данного дерматоза [10]. Следовательно, недостаточное внимание к необходимости назначения обоснованной индивидуальной элиминационной диеты при легких формах заболевания может привести к прогрессированию АтД и переходу его в более тяжелые формы течения. В повседневной практике рекомендации по диетотерапии взрослым больным АтД содержат элиминацию из пищевого рациона так называемых «основных аллергенов», т. е. высокоаллергенных продуктов (яйца, молоко, орехи, морепродукты и т. п.). В настоящее время гипоаллергенные диеты в основном назначаются без учета индивидуальных особенностей пациента. Диагностика пищевой аллергии чаще осуществляется с помощью определения специфических IgE, на основе которого для каждого больного АтД формируется индивидуальный список облигатных пищевых аллергенов, полностью исключаемых из рациона питания.

ПА может диагностироваться по выработке IgE, а также с помощью оценки уровня IgG [5]. ПА усиливается при ферментативной недостаточности органов пищеварительного тракта, кишечном дисбактериозе, избыточном бактериальном росте в кишечнике [11]. Продукты, к которым, по результатам обследования, вырабатывается избыточное количество иммуноглобулинов, рекомендуется исключить из рациона питания.

Таким образом, ПА имеет значение в развитии обострений АтД. Диагностика ПА осуществляется с помощью определения специфических IgE и IgG, в комплексную терапию АтД включается назначение индивидуальной элиминационной диеты (исключаются причинно-значимые пищевые аллергены).

К факторам, способствующим формированию ПА, относят в том числе заболевания органов пищеварения, дискинезии, которые приводят к нару-

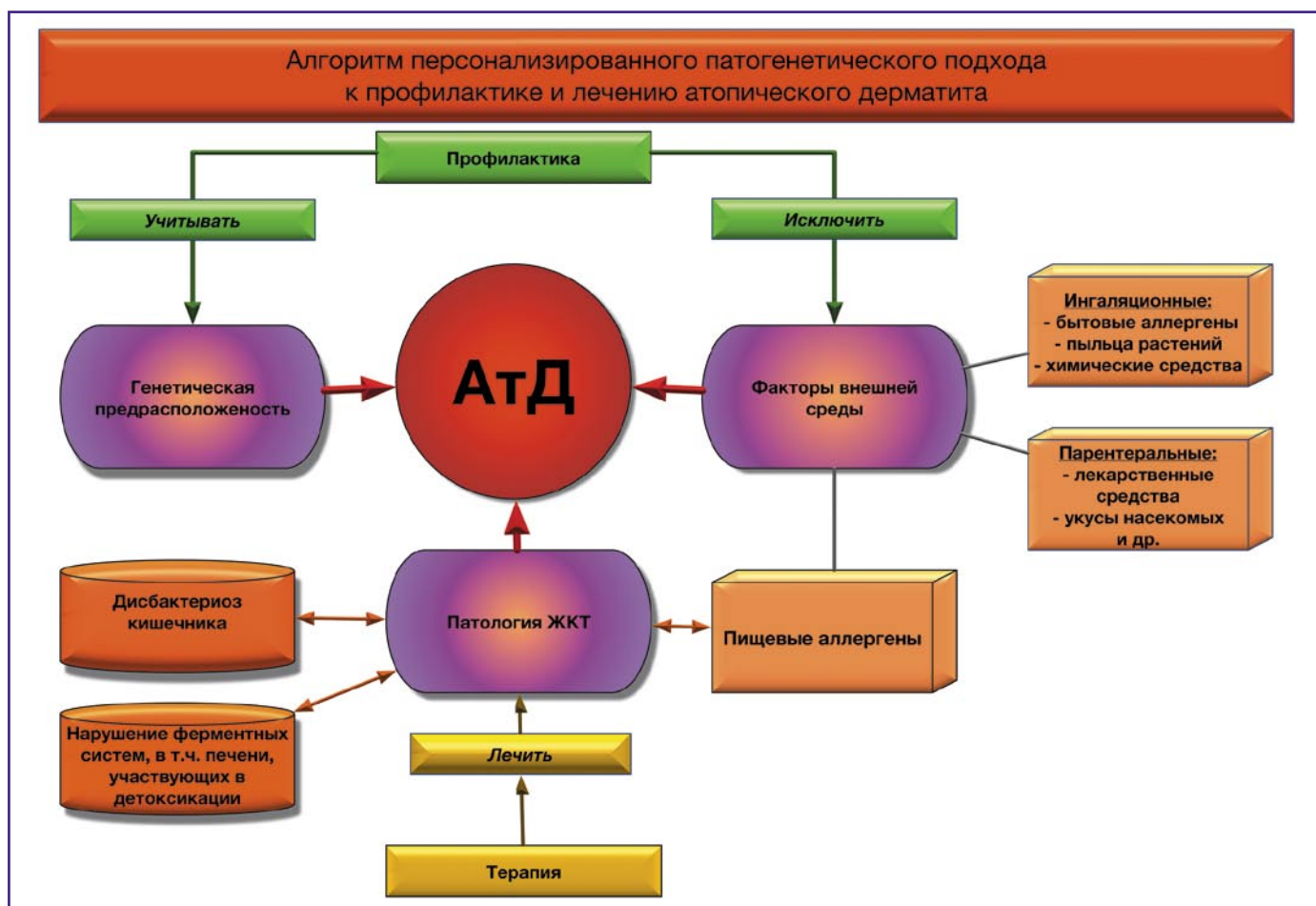


Рис. Алгоритм персонализированного патогенетического подхода к профилактике и лечению atopического дерматита

шению секреторной функции пищеварительной системы, энзимопатиям, повышению проницаемости слизистой оболочки органов системы пищеварения [5].

Своевременная коррекция патологии желудочно-кишечного тракта — важный компонент комплексного патогенетического лечения АтД

Патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — важный патогенетический фактор в возникновении и развитии АтД. Сенсибилизация к пищевым антигенам, нарушение биоценоза кишечной микробиоты, барьерной функции кишечника, повышение абсорбции пищевых аллергенов у больных АтД будут способствовать развитию ПА и усугублению проявлений аллергических реакций на коже [12]. Защитная микрофлора, составляющая до 95% всей кишечной микробиоты (лакто- и бифидобактерии, *Escherichia coli* с нормальными ферментативными свойствами), выделяет молочную,

уксусную кислоты, другие вещества, обладающие избирательным антимикробным действием. Нормальная микробиота кишечника препятствует проникновению и закреплению на слизистой патологических микробов, является естественным биосорбентом, стимулирует иммунитет: участвует в синтезе иммуноглобулинов, интерферонов и витаминов. В соответствии с современными воззрениями [13, 14], недостаточное количество лактобактерий осложняет течение АтД. Именно лактобактерии в значительной степени снижают сенсибилизирующее действие аллергенов в кишечнике и стимулируют синтез IgA. С раннего детского возраста IgA участвуют в нейтрализации пищевых аллергенов [13, 14]. Нарушение кишечного микробиоценоза, связанное с изменением состава постоянной микробиоты, способствует колонизации кишечника патогенными и условно-патогенными бактериями, функциональным нарушениям органов ЖКТ. Дисбактериоз кишечника отмечается у 80–95% больных АтД, при этом

наряду с дефицитом лактобактерий и бифидобактерий наблюдается избыточный рост *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* с измененными свойствами, грибов рода *Candida*. Высокое содержание условно-патогенной микрофлоры способствуют развитию иммунологических реакций в основном по IgE- и IgG-зависимым типам ответа. Определенные штаммы *Staphylococcus aureus* выделяют токсины, которые выступают в роли суперантигенов, способных активировать лимфоциты. Данные факторы, наряду с сенсибилизацией к пищевым антигенам и нарушениями барьерной функции кишечника, в значительной степени утяжеляют течение АтД. Это подтверждается исследованиями [12–16], в результате которых выявлена корреляция между степенью выраженности дисбактериоза и тяжестью клинических проявлений АтД, а также данными о повышении эффективности проводимого лечения при целенаправленном воздействии на микробиоту кишечника. Частыми причинами избыточного

бактериального роста в кишечнике, развития кишечного дисбактериоза являются: искусственное вскармливание, недостаток пищеварительных ферментов, применение современных лекарственных средств, снижающих желудочную секрецию (блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы), способных снизить резистентность естественной кишечной микробиоты и иммунодепрессантов (цитостатиков, глюкокортикоидов), снижающих иммунорезистентность организма. Поскольку вышеупомянутые группы препаратов являются наиболее часто применяемыми компонентами медикаментозного лечения АТД, проблема коррекции кишечной микробиоты представляется еще более значимой [17].

Одной из превентивных мер, направленных на предотвращение прогрессирования АТД, является диагностика ранних субклинических нарушений ЖКТ. В связи с этим особую важность приобретают скрининговые методы исследования, позволяющие обнаружить ранние изменения в органах ЖКТ с помощью диагностических биомаркеров. Инновационным высокочувствительным методом диагностики ранних изменений (нарушений) является определение уровня антител к антигенам органов ЖКТ (обследование «Иммунная карта» по технологии «Иммункулус»). Данная технология позволяет оценивать состояние естественного (физиологического) аутоиммунитета: определяется содержание аутоантител (ААТ) к тканевым (органным) аутоантигенам (используются отечественные тест-системы ООО «Биомаркер», прошедшие международную сертификацию) [18, 19]. Изменения уровня ААТ могут предшествовать клинической манифестации заболевания, что позволяет использовать данный метод диагностики в программах диспансеризации, в сложных клинических случаях, в прогностических целях. Комплексная оценка аутоиммунитета («Иммунная карта» по технологии «Иммункулус») применяется более 20 лет при хронических инфекционных, воспалительных процессах, при иммунопатологических состояниях [18, 19] для выявления дополнительных звеньев патогенеза, «органов-мишеней» для патогенов, имеет высокое диагностическое значение в сложных диагностических случаях, при подборе и оценке эффективности терапии при ряде дерматозов [20].

Заключение

АТД — это наследственно обусловленный дерматоз с многофакторным патогенезом. Для реализации персонализированного подхода к терапии и прогнозированию течения АТД следует учитывать генетические особенности пациента, определяемые с помощью современных молекулярно-генетических методов исследования. Персонализированный комплексный подход к лечению АТД подразумевает: медикаментозную терапию, назначение элиминационной диеты, составленной на основании диагностики пищевой аллергии (IgE, IgG), своевременную коррекцию патологии органов ЖКТ, выявляемую на субклинической стадии с использованием инновационного метода диагностики — комплексной оценки физиологического аутоиммунитета — с применением про- и пребиотиков, пищеварительных ферментов, гепатопротекторов, а также органотропных препаратов, нормализующих кишечную проницаемость, микробиоту и энтерогепатическую циркуляцию (рис.). ■

Литература

1. Герасимов Г. А. Персонализированная медицина — это фантастика? // Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2012. Т. 8. № 3. С. 4–8.
2. Гималова Г. Ф., Карунас А. С., Хуснутдинова Э. К. Молекулярно-генетические аспекты атопического дерматита // Медицинская генетика. 2012. № 12. С. 18–26.
3. Madhok V., Futamura M., Thomas K. S., Barbarot S. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2012 and 2013. Part 1. Epidemiology, mechanisms of disease and methodological issues // Clin Exp Dermatol. 2015 Apr; 40 (3): 238–242.
4. Ляпунова А. А. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 у детей с атопическим дерматитом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2004. 20 с.
5. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 656 с.
6. Тихон Н. М., Василевская О. А., Казанович В. В. Аллергические заболевания у детей: современные аспекты. Материалы XIX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». М., 2016. С. 294.
7. Vickery B. P., Scurlock A. M., Jones S. M., Burks A. W. Mechanisms of immune tolerance relevant to food allergy // J Allergy Clin Immunol. 2011. Vol. 127 (3). P. 5765–5784.
8. Мачарадзе Д. Ш. Пищевая аллергия: клиника, диагностика, лечение. Учебно-методическое пособие. М., 2014. 145 с.
9. Sicherer S., Leung D. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects // J Allergy Clin Immunol. 2013; 131: 55–66.
10. Forbes L., Salzman R., Spergel J. Food allergies and atopic dermatitis: differentiating myth from reality // Pediatr. Ann. 2009; 38: 84–90.
11. Rizzo C., Полетаева А. А., Кошкина И. А. и др. Пищевая непереносимость: клиническое значение, лабораторная диагностика. Превентивная медицина-2014. Инновационные методы диагностики, лечения и реабилитации социально значимых заболеваний: материалы II Всероссийской науч.-практ. конф. М., 2014. С. 52–56.
12. Caubet J.-Ch., Boguniewicz M., Eigenmann Ph. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis // J Allergy Clin Immunol. 2013; 1: 22–28.
13. Овсянникова Д. Ю. Дисбактериоз кишечника у детей: этиология, клиническое значение, диагностические критерии, современные методы коррекции // Педиатрия. 2011. № 2. С. 10–19.
14. Летцель Х., Хергет Х. Управление симбиозом (лечение больных дисбиозом). Перев. с нем. М., 2009. 42 с.
15. Галлямова Ю. А. Атопический дерматит и дисбактериоз // Лечащий Врач. 2010. № 10. С. 14–16.
16. Madhok V., Futamura M., Thomas K. S., Barbarot S. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2012 and 2013. Part 2. Treatment and prevention // Clin Exp Dermatol. 2015 Jun; 40 (4): 349–354.
17. Шендеров Б. А. Микробиота и микробиом кишечника — важные факторы патогенеза социально значимых заболеваний. Превентивная медицина-2014. Инновационные методы диагностики, лечения и реабилитации социально значимых заболеваний: материалы II Всероссийской науч.-практ. конф. М. С. 73–80.
18. Симонова А. В., Лебедева И. С. Инновационные методы диагностики и лечения вторичных иммунодефицитных состояний // Лечащий Врач. 2012. № 4. С. 16–19.
19. Симонова А. В., Кузьменко Л. Г., Лебедева И. С. и др. Хронические инфекции: инновационные идеи в области патогенеза, лечения, вакцинации // Лечащий Врач. 2012. № 10. С. 41–44.
20. Кошелева И. В. Иммуномодулирующий эффект кислородно-озоновой терапии при дерматозах // Клиническая дерматология и венерология. 2007. № 5. С. 35–43.

Применение методов метаанализа эффективности антимикотических препаратов в лечении микозов кожи

Е. В. Матушевская*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Свирщевская**

* ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, Москва

** ФГБУН ИБХ им. М. М. Шемякина и Ю. В. Овчинникова РАН, Москва

Резюме. Представлены данные зарубежных и отечественных клинических исследований и метаанализов по изучению эффективности и безопасности топических антимикотических препаратов в лечении микозов кожи. Рассмотрен широкий спектр активности современных препаратов: антигрибковый, антибактериальный и противовоспалительный.

Ключевые слова: микозы, топическая терапия, метаанализ, клинико-микробиологические исследования.

Abstract. The data of foreign and domestic clinical researches and metaanalyses on efficiency and safety study of topical anti-mycotic preparations in skin mycoses treatment were presented. A wide range of activity of modern preparations: antimycotic, antimicrobial and anti-inflammatory- was considered.

Keywords: mycoses, topical therapy, metaanalysis, clinico-microbiological studies.

В связи с высоким уровнем заболеваемости дерматомикозами и нарастающей резистентностью к антимикотическим препаратам актуальными остаются вопросы выбора оптимального лечения грибковых заболеваний кожи. Сложность лечения грибковых инфекций связана с особенностями современного течения микозов. За последние 10–15 лет отмечается рост микст-инфекций, что и определяет подходы и алгоритм выбора лекарственных средств в терапии грибковых поражений кожи. Основные направления современных клинических исследований зарубежных и отечественных авторов включают сравнительный анализ эффективности и безопасности антимикотических препаратов, а также выбор наиболее оптимальных системных и наружных лекарственных средств. В настоящее время существует широкий спектр антимикотических и антибактериальных препаратов, что пред-

ставляет сложность в выборе оптимального лечения различных форм кожных микозов. С целью сравнения эффективности различных препаратов проводятся сравнительные клинические исследования. Из-за высокой стоимости таких исследований одновременное сравнение всех имеющихся препаратов в рамках одного клинического исследования не представляется возможным. Для сравнения препаратов используют метаанализ, основанный на количественном анализе результатов независимых исследований, что позволяет сделать вывод о терапевтической значимости препарата или необходимости проведения новых исследований. Конечный результат метаанализа учитывает результаты индивидуальных исследований, количество обследованных, а также качество исследований, возможность ошибок и особенности организации исследования. Метаанализ позволяет определить проблемы, возникающие при получении конфликтующих данных по эффективности препаратов, полученных в различных ограниченных клинических исследованиях, а также

в случаях малых выборок больных [1]. Использование метаанализа с этими целями позволяет объективнее оценить эффект терапии; провести сравнительную оценку эффекта терапии разными препаратами; выявить группы больных с особенностями ответа на ту или иную терапию; предоставить надежные данные лицензирующим организациям для получения разрешения на использование препарата; оценить необходимость дополнительных исследований [2].

Методология метаанализа

Метаанализ проводится в несколько этапов и включает формулировку критериев включения/исключения исследований, оценку качества индивидуальных исследований, статистический анализ гомогенности результатов и источников их вариабельности, расчет суммарных показателей и анализ стабильности полученных выводов.

Вопрос формулировки критериев включения/исключения исследований является нетривиальным. Исследования, выявившие отрицательный результат, обычно не публи-

¹ Контактная информация:
matushevskaya@mail.ru

куются, что приводит к возникновению ошибок из-за использования только опубликованных источников. Чаще доверяют результатам исследований с большой выборкой больных, что приводит к потере данных ограниченных исследований. Кроме того, исследования с положительными результатами публикуются значительно раньше, чем исследования с отрицательными результатами, что создает определенное мнение о препарате и ограничивает публикацию данных с отрицательными результатами [3].

Качество исследований также является субъективным параметром. Существует шкала оценки качества исследований Дельфи [4], разработанная группой из 33 международных экспертов, признанных в своей области. При разработке метода Дельфи всем экспертам были разосланы вопросники, содержащие 206 параметров, предположительно важных для оценки качества исследований. В итоге из 206 было отобрано 9 параметров, названных листом Дельфи, которые удовлетворили каждого из экспертов. Кроме метода Дельфи существуют и другие способы оценки качества исследований, что иногда приводит к конфликтным результатам. В настоящее время чаще используется шкала Jadad, также основанная на вопроснике, в котором уже только три вопроса, предполагающих ответы да/нет: описано ли исследование как рандомизированное; являлось ли оно двойным слепым; включало ли описание методов отбора больных и случаи незаконченного лечения [5]. Разные шкалы оценки качества исследований могут признать высококачественными разные исследования, посвященные одной и той же проблеме [6].

Качество исследований учитывается при составлении клинических рекомендаций. Так, существует рейтинговая система так называемой «силы клинических рекомендаций» (СКР). Наиболее высокий уровень СКР присваивается метаанализам высокого качества, систематическим обзорам рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок.

В Америке, Европе, Японии доказательность оценивается по 3-балльной шкале для рандомизированных контролируемых исследова-

ний с достаточной выборкой больных [7–9]:

- 1) исследования, включающие оценку тяжести заболевания, смертности, улучшение симптоматики, снижение стоимости терапии, улучшение качества жизни и проведенное с большой выборкой больных;
- 2) ограниченные по числу больных исследования с рядом аналогичных параметров;
- 3) ограниченные по числу больных исследования, которые могут не включать оценку клинических улучшений, отдельные случаи применения препаратов.

Соответственно исследованиям присваивается сила рекомендаций А, В и С.

Близкие характеристики используются также в российских федеральных клинических рекомендациях, в которых дополнительно вводится СКР группы D, в которую входят все прочие клинические исследования [10]. Следует отметить, что исследования как высокого, так и низкого методологического качества могут демонстрировать аналогичный терапевтический эффект, что показывает необходимость учитывать все исследования, за исключением совсем крайних случаев [11].

После отбора клинических исследований проводится статистическая обработка данных, призванная ответить на вопросы: получены ли в исследованиях однонаправленные результаты; как коррелируют результаты отдельных исследований с различиями в исследуемых группах; насколько эффективна терапия данным препаратом по сравнению с группой плацебо; по сравнению с терапией аналогичными препаратами и пр. Для анализа данных можно использовать две модели — с фиксированными и случайными эффектами. Модель с фиксированными эффектами предполагает, что различия между исследованиями связаны только со случайными факторами и должны варьировать вокруг общего среднего терапевтического эффекта. Модель со случайными эффектами используется для ограниченных выборок данных в случаях, когда исследование опирается на данные особой группы пациентов с возможным различием терапевтического эффекта, а также для данных с большой гетерогенностью результатов. Считается, что, несмотря на большую точность моделей со слу-

чайными факторами, статистическая сила выше для фиксированных моделей [12].

Для анализа эффективности сравниваемых препаратов в настоящее время чаще используется модель Байеса (Bayesian mixed-treatment comparisons model) с фиксированными параметрами [13].

Метаанализ эффективности антимикотического препарата нафтифина в лечении микозов кожи

В микологии на настоящий момент считаются наиболее эффективными антимикотиками для лечения микозов кожи препараты двух групп: аллиламины и азолы. Азольные препараты, такие как миконазол, клотримазол, кетоконазол, обладают фунгистатическим действием, ограничивающим скорость деления грибов за счет увеличения проницаемости мембраны клеток. Их эффективность выше при непосредственном контакте с грибами. Препараты аллиламинов (тербинафин, нафтифин, бутенафин) обладают не только фунгистатическим действием, вызванным ингибированием фермента скваленэпоксидазы, но и фунгицидным действием, непосредственно убивающим грибы за счет накопления сквалена в клетках. Действие препаратов аллиламинов осуществляется быстрее, чем азольных препаратов, что выражается в более быстром клиническом эффекте. Для терапии микозов кожи используется ряд топических препаратов группы аллиламинов, из которых нафтифин является одним из наиболее эффективных. Нафтифин (Экзодерил®) относится к группе низкомолекулярных аллиламинов. Механизм действия препарата Экзодерил® (нафтифина) основан на подавлении синтеза эргостерола грибов за счет ингибирования активности скваленэпоксидазы, что приводит к накоплению сквалена внутри клеток, изменению проницаемости мембраны клеток грибов, торможению пролиферации и, как следствие, к гибели клеток [14]. Эргостерол синтезируется грибами, но отсутствует в организме растений и животных, что позволяет использовать аллиламины и в том числе нафтифин для терапии грибковых инфекций у млекопитающих.

Сравнительный анализ данных клинических исследований обычно начинается с момента накопления доста-

точного количества исследований и включает объединенный анализ двух или более исследований [15], систематические обзоры нескольких исследований [16–18], неполные метаанализы, включающие уже десятки исследований [19], расширенные метаанализы, проводящие отбор из сотен исследований [20–22]. Последним этапом, возникшим в последние годы [13], является сравнительный анализ эффективности препаратов на основе независимых исследований методами статистики [23].

Поиск метаанализов по сравнению эффективности терапии микозов кожи и стоп топическими антимикотиками по базе данных PubMed выявил 7 исследований, из которых 3 проведено группой I. Rotta [18, 21, 23] и которые представляют собой последовательный анализ с включением новых исследований.

Метаанализ I. Rotta с соавт. включил более 4400 исследований, посвященных изучению сравнительной эффективности топических антимикотических препаратов различных групп с группами плацебо и между собой при лечении различных микозов [23]. После анализа качества исследований в метаанализ были включены результаты 65 клинических исследований. Конечными критериями сравнения были микологическое и клиническое выздоровление. Данные исследований сравнивались методами Баесовской статистической модели.

Во всех случаях была выявлена значительная эффективность по сравнению с группами плацебо.

Аналогичные данные были получены в метаанализе В. Андрашко и Б. В. Пастушина, включавшем 21 клиническое исследование с участием 5627 пациентов с различными формами микозов кожи [22]. Данный метаанализ фиксирует высокую эффективность применения и конкурентоспособность нафтифина гидрохлорида при лечении микозов кожи.

Исследование I. Rotta с соавт. не выявило статистически значимой разницы между эффективностью применения топических препаратов разных классов по критерию микологического излечения. По критерию клинического выздоровления и длительности ремиссии после терапии препараты группы аллиламинов, к которым относятся нафтифин (Экзодерил®), бутенафин, тербинафин (Ламизил, Медофлоран, Тербизил), были более

эффективны, чем препараты азольного ряда клотримазол, оксиконазол нитрат и сертаконазола нитрат. Тербинафин однозначно был более эффективен в поддержании ремиссии, чем циклопирокс, а нафтифин был эффективнее оксиконазола. Все данные по обоим параметрам удовлетворяли статистически значимым различиям.

Метаанализ М. El-Gohary с соавт. данных клинических исследований эффективности топических антимикотиков при терапии микозов кожи и паховой дерматофитии включил 364 исследования, 129 ограниченных исследований и 18086 больных с подтвержденным диагнозом [24–25]. Из анализа была исключена почти половина исследований (в основном ранних) по причине высокого риска необъективности результатов. Большинство исследований изучало эффективность азолов, длительность терапии чаще всего составляла 2–4 недели, а период наблюдения — от 1 недели до 6 месяцев. Все изучаемые препараты показали эффективность при сравнении с группой плацебо, причем различия между эффективностью препаратов при микозах кожи и паховой дерматофитии не выявлено. Побочные эффекты всех изучаемых препаратов были минимальными — зуд и жжение. Авторы сделали вывод, что эффективность монотерапии микозов кожи и паховой дерматофитии нафтифином и тербинафином являлась наиболее доказанной. Анализ эффективности сочетанной терапии топическими антимикотиками и кортикостероидами показал лучший клинический и сравнимый микологический эффект. Однако количество таких исследований было недостаточным для достоверного вывода. В настоящее время сочетанные препараты не рекомендованы для терапии микозов кожи. Данные метаанализа показывают, что требуются дополнительные клинические исследования, в частности, авторы подчеркивают необходимость оценки удовлетворенности терапией больными, что получило название терапии, ориентированной на больного.

Новые направления применения нафтифина

Приведенные данные показывают, что нафтифин эффективен в терапии микотических инфекций кожи, хорошо переносится больными, может

использоваться короткими курсами, удлиняет ремиссию. На основе данных метаанализов проводятся новые исследования применимости нафтифина для терапии новых форм микозов кожи.

В исследованиях 2015–2016 гг. Stein L. F. Gold, T. Vlahovic с соавт. изучали эффективность терапии с применением нафтифина микоза стоп, вызванного длительным ношением мокасин (*moccasin tinea pedis*) по сравнению с эффективностью интертригинозного микоза [26–27]. В исследование вошло 1174 больных, из которых у 500 диагностировали сочетание интертригинозного микоза и микоза, ассоциированного с мокасинами. После двух недель терапии улучшение было незначительным по сравнению с плацебо (1,7% и 0,9% соответственно), через 6 недель клиническая эффективность в группе нафтифина составила 66% против 8% в группе плацебо, а полное излечение составило 19,2% против 0,9% соответственно.

Эффект пролонгированной эффективности нафтифина показан также многоцентровым плацебо-контролируемым исследованием эффективности терапии микоза стоп у детей [28].

Проводятся исследования терапии нафтифином осложненных форм микозов, например, сочетанных с гиперкератозом [29].

Несмотря на большое количество антимикотических препаратов ведутся исследования по поиску новых препаратов [30], новых нозологий, например, лимфомы и меланомы, при которых может быть эффективен нафтифин [31], а также новых форм нафтифина, например, упакованного в наночастицы [32].

Заключение

Анализ результатов расширенных метаисследований клинических данных позволяет сделать вывод о высокой эффективности топического препарата Экзодерил® (нафтифина гидрохлорид) в лечении наиболее распространенных грибковых поражений кожи и его придатков. Основным преимуществом препарата Экзодерил® (нафтифина) является его эффективность не только в острой фазе заболевания, но и при поддержании ремиссии. Стоит отметить, что форма препарата имеет немаловажное значение в терапии — удобство использования, проникновение в очаг

Экзодерил®

ЭКСПЕРТНАЯ ПОМОЩЬ
В БОРЬБЕ С ГРИБКОМ

Мощное комплексное решение для борьбы с грибком кожи и ногтя

Грибковые поражения кожи стоп часто сочетаются с грибком ногтей, поэтому рекомендуется использовать комплексный подход в лечении¹

Грибок ногтя



Грибок кожи



Раствор Экзодерил®

Капля глубоко проникает по ногтевым каналам к очагу поражения и убивает грибок²



Крем Экзодерил®

Действие на 3-х уровнях: антимикотическое, антибактериальное, противовоспалительное

Экзодерил® раствор – высокий клинический эффект топической терапии онихомикоза у пациентов с сопутствующей патологией³



Экзодерил® крем – более выраженный микологический эффект при одинаковой противовоспалительной и антибактериальной активности⁴



Развития резистентности после повторной экспозиции исследуемых штаммов к нафтифину (Экзодерил®) отмечено не было, и фунгицидная активность нафтифина в отношении основного возбудителя микоза ногтей и кожи *T. Rubrum* составила 100%⁵.

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3.
Тел.: +7 (495) 660-75-09 • www.sandoz.ru

SANDOZ
a Novartis company

RU151241733, Рег. номера: П N011273/02, П N011273/01

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Экзодерил®. Торговое наименование: Экзодерил®. Международное непатентованное наименование: нафтифин. Лекарственная форма: раствор для наружного применения (РНП); крем для наружного применения (КНП). Показания к применению: грибковые инфекции кожи и кожных складок (tinea corporis, tinea inguinalis), в т.ч. межпальцевые микозы (tinea palmarum, tinea pedum); грибковые инфекции ногтей (онихомикозы); кандидозы кожи; отрубевидный лишай; дерматомикозы (с сопутствующим зудом или без него). Только для РНП: Экзодерил® эффективен при лечении микозов, поражающих области кожи с гиперкератозом, а также в зонах роста волос. Противопоказания: гиперчувствительность к нафтифину, беременность и период лактации. Только для РНП: гиперчувствительность к пропиленгликолю, противопоказано нанесение препарата на раневую поверхность. Только для КНП: гиперчувствительность к бензиловому спирту или другим компонентам препарата; детский возраст (опыт клинического применения ограничен). Способ применения и дозы: наружно. При поражении кожи Экзодерил® наносит 1 раз в день на пораженную поверхность кожи и соседние с ней участки (приблизительно 1 см здорового участка кожи по краям зоны поражения) после их тщательной очистки и высушивания. Длительность терапии при дерматомикозах – 2–4 недели (при необходимости – до 8 недель), при кандидозах – 4 недели. При поражении ногтей Экзодерил® наносят 2 раза в день на пораженный ноготь. Перед первым применением препарата максимально удаляют пораженную часть ногтя ножницами или пилкой для ногтей. Длительность терапии при онихомикозах – до 6 месяцев. Для предотвращения рецидива лечение следует продолжить в течение минимум 2 недель после исчезновения клинических симптомов. Побочные эффекты: в отдельных случаях могут наблюдаться местные реакции: сухость кожи, гиперемия кожи и жжение. Побочные эффекты носят обратимый характер и не требуют отмены лечения. Особые указания: препарат Экзодерил® не предназначен для применения в офтальмологии. Не следует допускать попадания препарата в глаза.

Раствор для лечения онихомикоза, крем – микоза кожи*.

* благодаря качественным характеристикам лекарственных средств.

Лыкова С.Г. с соавт. РМЖ Дерматология Аллергология 2015;9: 486–91.

¹ Степанова Ж.В. Грибковые заболевания стоп. Лечащий врач 2003;9: 44–50.

² Сергеев А.Ю. с соавт. Новые концепции патогенеза, диагностики и терапии онихомикозов. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2007; 3, с. 9–16.

³ Бурова С.А. Опыт лечения онихомикозов кистей и стоп местными антимикотиками. Consilium Medicum. Дерматология 2015;1: 12–5.

⁴ Котрехова Л.Л. Нафтифина гидрохлорид в терапии микоза стоп, осложненного бактериальной инфекцией и протекающего с выраженной воспалительной реакцией. Вестник дерматологии и венерологии 2015;3:153–160.

⁵ Verma A. et al. Naftifine demonstrates potent fungicidal activity against the most common dermatophyte species with no evidence of resistance // J. Am. Acad. Dermatol. 2012, 4, AB119.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

инфекции и дополнительные свойства лекарственной формы зачастую влияют на результат лечения. Наличие формы раствора и крема препарата Экзодерил® значительно расширяет спектр форм микозов, при которых он может с успехом использоваться.

Сочетание многолетнего опыта, эффективности, высокого профиля безопасности, наличия удобных лекарственных форм делают Экзодерил® надежным средством в лечении микозов. ■

Подготовлено при поддержке
ЗАО «Сандоз»
RU1604471832

Литература

1. L'Abbé K. A., Detsky A. S., O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research // *Ann Intern Med*. 1987; 107 (2): 224–233.
2. Furberg C. D., Morgan T. M. Lessons from overviews of cardiovascular trials // *Stat Med*. 1987, Apr-May; 6 (3): 295–306.
3. Egger M., Smith G. D., Sterne J. A. Meta-analysis: is moving the goal post the answer? // *Lancet*. 1998; 351 (9114): 1517.
4. Verhagen A. P., de Vet H. C., de Bie R. A., Kessels A. G., Boers M., Bouter L. M., Knipschild P. G. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus // *J Clin Epidemiol*. 1998; 51 (12): 1235–1241.
5. Olivo S., Macedo L. G., Gadotti I. C., Fuentes J., Stanton T., Magee D. J. Scales to Assess the Quality of Randomized Controlled Trials: A Systematic Review // *Physical therapy*. 2008. 88 (2): 156–175.
6. Jüni P., Witschi A., Bloch R., Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis // *JAMA*. 1999; 282 (11): 1054–1060.
7. Sidbury R., Davis D. M., Cohen D. E., Cordoro K. M., Berger T. G., Bergman J. N., Chamlin S. L., Cooper K. D., Feldman S. R., Hanifin J. M., Krol A., Margolis D. J., Paller A. S., Schwarzenberger K., Silverman R. A., Simpson E. L., Tom W. L., Williams H. C., Elms C. A., Block J., Harrod C. G., Begolka W. S., Eichenfield L. F. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents // *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71 (2): 327–249.
8. Galli E., Neri I., Ricci G., Baldo E., Barone M., Belloni Fortina A., Bernardini R., Berti I., Caffarelli C., Calamelli E., Capra L., Carello R., Cipriani F., Comberiati P., Diociaiuti A., El Hachem M., Fontana E., Gruber M., Haddock E., Maiello N., Meglio P., Patrizi A., Peroni D., Scarponi D., Wielander I., Eichenfield L. F. Consensus Conference on Clinical Management of pediatric Atopic Dermatitis // *Ital J Pediatr*. 2016; 42 (1): 26.
9. Katayama I., Kohno Y., Akiyama K., Aihara M., Kondo N., Saeki H., Shoji S., Yamada H., Nakamura K. Japanese Society of Allergology. Japanese Guideline for Atopic Dermatitis 2014 // *Allergol Int*. 2014; 63 (3): 377–398.
10. Клинические рекомендации по диагностике и лечению кожных и венерических болезней Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДБК), 2005–2012 гг.
11. Berlin J. A., Rennie D. Measuring the quality of trials: the quality of quality scales // *JAMA*. 1999; 282 (11): 1083–1085.
12. Власов В. В. Введение в доказательную медицину. М.: Медиасфера, 2001. 362 с.
13. Hong H., Chu H., Zhang J., Carlin B. P. A Bayesian missing data framework for generalized multiple outcome mixed treatment comparisons // *Res Synth Methods*. 2016, Mar; 7 (1): 6–22.
14. Ryder N. S. Specific inhibition of fungal sterol biosynthesis by SF 86–327, a new allylamine antimycotic agent // *Antimicrob Agents Chemother*. 1985, Feb; 27 (2): 252–256.
15. Stein Gold L. F., Parish L. C., Vlahovic T., Plaum S., Kircik L., Fleischer A. B. Jr., Verma A., Olayinka B., Hardas B. Efficacy and safety of naftifine HCl Gel 2% in the treatment of interdigital and moccasin type tinea pedis: pooled results from two multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trials // *J Drugs Dermatol*. 2013, Aug; 12 (8): 911–918.
16. Hart R., Bell-Syer S. E., Crawford F., Torgerson D. J., Young P., Russell I. Systematic review of topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the feet // *BMJ*. 1999, 10; 319 (7202): 79–82.
17. Apasrawirote W., Udompataikul M., Rattanamongkolgul S. Topical antifungal agents for seborrheic dermatitis: systematic review and meta-analysis // *J Med Assoc Thai*. 2011, Jun; 94 (6): 756–760.
18. Rotta I., Sanchez A., Gonçalves P. R., Otuki M. F., Correr C. J. Efficacy and safety of topical antifungals in the treatment of dermatomycosis: a systematic review // *Br J Dermatol*. 2012, May; 166 (5): 927–933.
19. Fedorowicz Z., van Zuuren E. J. Efficacy of topical antifungal agents in the treatment of dermatophytosis: an incomplete meta-analysis // *JAMA Dermatol*. 2013, Oct; 149 (10): 1243–1244.
20. Korting H. C., Kiencke P., Nelles S., Rychlik R. Comparable efficacy and safety of various topical formulations of terbinafine in tinea pedis irrespective of the treatment regimen: results of a meta-analysis // *Am J Clin Dermatol*. 2007; 8 (6): 357–364.
21. Rotta I., Otuki M. F., Sanches A. C., Correr C. J. Efficacy of topical antifungal drugs in different dermatomycoses: a systematic review with meta-analysis // *Rev Assoc Med Bras*. 2012, May-Jun; 58 (3): 308–318.
22. Андрашко В., Пастушин Б. В. Метаанализ результатов клинических исследований эффективности нафтифина гидрохлорида по сравнению с плацебо и другими антимикотиками // *Дерматолог*. 2015, т. 02, № 4, с. 46–53.
23. Rotta I., Ziegelmann P. K., Otuki M. F., Riveros B. S., Bernardo N. L., Correr C. J. Efficacy of topical antifungals in the treatment of dermatophytosis: a mixed-treatment comparison meta-analysis involving 14 treatments // *JAMA Dermatol*. 2013; 149 (3): 341–349.
24. El-Gohary M., van Zuuren E. J., Fedorowicz Z., Burgess H., Doney L., Stuart B., Moore M., Little P. Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 8: CD009992.
25. Van Zuuren E. J., Fedorowicz Z., El-Gohary M. Evidence-based topical treatments for tinea cruris and tinea corporis: a summary of a Cochrane systematic review // *Br J Dermatol*. 2015; 172 (3): 616–641.
26. Vlahovic T. C. The Role of Naftifine HCl 2% Gel and Cream in Treating Moccasin Tinea Pedis // *J Drugs Dermatol*. 2016; 15 (2): s56–59.
27. Stein Gold L. F., Vlahovic T., Verma A., Olayinka B., Fleischer A. B. Jr. Naftifine Hydrochloride Gel 2%: An Effective Topical Treatment for Moccasin-Type Tinea Pedis // *J Drugs Dermatol*. 2015; 14 (10): 1138–1144.
28. Verma A., Olayinka B., Fleischer A. B. Jr. An Open-Label, Multi-Center, Multiple-Application Pharmacokinetic Study of Naftifine HCl Gel 2% in Pediatric Subjects With Tinea Pedis // *J Drugs Dermatol*. 2015; 14 (7): 686–691.
29. Kircik L. H., Onumah N. Use of naftifine hydrochloride 2% cream and 39% urea cream in the treatment of tinea pedis complicated by hyperkeratosis // *J Drugs Dermatol*. 2014; 13 (2): 162–165.
30. Routt E. T., Jim S. C., Zeichner J. A., Kircik L. H. What is new in fungal pharmacotherapeutics? // *J Drugs Dermatol*. 2014; 13 (4): 391–395.
31. Schmeel L. C., Schmeel F. C., Blaum-Feder S., Schmidt-Wolf I. G. In Vitro Efficacy of Naftifine Against Lymphoma and Multiple Myeloma // *Anticancer Res*. 2015; 35 (11): 5921–5926.
32. Erdal M. S., Özhan G., Mat M. C., Özsoy Y., Güngör S. Colloidal nanocarriers for the enhanced cutaneous delivery of naftifine: characterization studies and in vitro and in vivo evaluations // *Int J Nanomedicine*. 2016; 11: 1027–1037.

Плазмолифтинг

в эстетической косметологии

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

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Резюме. В статье подробно описан метод, используемый в эстетической косметологии, «плазмолифтинг». Особое внимание уделено способам, дозированию, вариантам введения и показаниям для процедуры плазмолифтинга в эстетической косметологии.

Ключевые слова: плазмолифтинг, косметология, коррекция процессов старения, терапия акне и постакне, плазмопластика.

Abstract. The article describes in detail the method used in aesthetic cosmetology, «plazmolifting». Special attention is paid to the methods, dosing, options introduction and indications for the procedure of plasmolifting in aesthetic cosmetology.

Keywords: plazmolifting, cosmetology, correction of aging, treatment of acne and post-acne, plasmoplastic.

Плазмолифтинг — это эффективная и безопасная методика регенеративной медицины, основанная на принципах аутогемостимуляции. В отличие от аутогемотерапии, для плазмолифтинга используют не венозную кровь пациента, а выделенную из нее плазму, содержащую тромбоциты [1].

Суть метода плазмолифтинга заключается в инъекционном введении тромбоцитарной плазмы по принципу мезотерапии в глубокие слои дермы. Авторами метода, получившими патент на территории РФ, являются российские ученые: доктор медицинских наук Р. Ахмеров и кандидат медицинских наук Р. Зарудий. Они впервые применили плазмолифтинг для восстановления больных, перенесших челюстно-лицевые операции [2].

Сегодня метод с успехом применяется в косметологии и трихологии, стоматологии, ортопедии и травматологии, гинекологии, урологии и спортивной медицине.

Плазма крови человека является сложной смесью множества биологически активных компонентов с различными физиологическими активностями. К основным компонентам сыворотки относятся: белки плазмы (альбумины, фибронектин, альфа-2-макроглобулин, фетuin, трансферрин, полипептидные факторы роста (инсулин, инсулиноподобные факторы роста I и II (IGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), эпидермальный фактор роста (EGF)), глутатион, непептидные гормоны (кортизол, гидрокортизон), эстрогены, андрогены, тиреоидные гормоны (Т3, Т4), липиды (линолевая кислота, холестерин, лизофосфатидная кислота, простагландины); метаболиты (аминокислоты, альфа-кетокислоты (пируват), полиамины), минеральные вещества (Fe^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , SeO_3^{2-} , Co^{2+} , VO_3^- , Mo^+) (Н. R. Maurer, 1986) [4].

Важнейшие функции плазмы крови обеспечиваются [4]:

- 1) факторами, стимулирующими клеточный рост;
- 2) факторами прикрепления и «распластывания» (матрикс);
- 3) транспортными белками, переносящими некоторые гормоны, минеральные вещества, липиды и т. д.

Большинство факторов роста присутствует в плазме крови в очень малых концентрациях (порядка 10^{-10} – 10^{-12} М). Некоторые из них оказывают влияние лишь на клетки строго определенного типа дифференцировки, например гематопозитические факторы роста. Другие же обладают широким спектром действия. Эпидермальный фактор роста, например, стимулирует пролиферацию фибробластов, эпидермальных и глиальных клеток.

Среди гормонов инсулин является наиболее существенным для роста почти всех типов клеток в культуре. Так как он имеет короткое время полужизни и чувствителен к инактивации цистеином, его обычно вносят в среду в высоких концентрациях.

Глюкокортикоиды (гидрокортизон, дексаметазон) могут стимулировать или ингибировать размножение клеток в культуре в зависимости от типа клеток и плотности культуры. Они могут модулировать клеточную пролиферацию путем изменения ответа на факторы роста.

Некоторые клеточные линии требуют для роста особых стероидных гормонов (эстрадиола, тестостерона, прогестерона).

¹ Контактная информация:
 garaeva-zuhra@rambler.ru

Плазма крови содержит также белки, функцией которых является связывание молекул с низким молекулярным весом. Альбумин связывает витамины, липиды (жирные кислоты, холестерин), стероидные гормоны и т. д. Железонасыщенный трансферрин необходим для большинства клеток в культуре, многие из которых обладают специфическими трансферриновыми рецепторами на поверхности [4].

Плазма крови является также источником различных липидов, необходимых для выживания и роста культивируемых клеток. Клеточные линии различаются по их потребности в жирных кислотах, фосфолипидах, лецитине и холестерине.

Роль различных неорганических элементов, содержащихся в плазме в следовых количествах (Cu, Zn, Co, Mn, Mo, Va, Se), выяснена не до конца, но известно, что многие из них действуют как кофакторы ферментов. SeO_3^{2-} требуется для активации ряда ферментов, участвующих в метаболической детоксикации. Селен участвует также в инактивации свободных радикалов.

Таким образом, используемая в ходе процедуры плазма является собственным продуктом тела человека, содержащим множество полезных веществ, и, что самое главное, она не вызывает реакций отторжения и побочных эффектов [4]. Благодаря этому плазмолифтинг является на сегодняшний день одним из наиболее безопасных и при этом эффективных способов антивозрастной медицины.

Самой распространенной процедурой, связанной с введением плазмы внутривидермально, является плазмолифтинг лица. Несмотря на всю простоту процедуры плазмолифтинга необходимо помнить, что эта процедура является прежде всего лечебной и требует соответствующего подхода. Во-первых, перед ее назначением обязательна консультация специалиста, сдаются стандартные анализы крови. Непосредственно за 2–3 дня до самой процедуры для ее эффективности следует соблюдать такие рекомендации:

- исключить прием про- и антикоагулянтов, а также таких лекарственных препаратов, как Аспирин или Цитрамон;
- увеличить количество выпиваемой воды (не менее 2 л в день);

- не употреблять алкоголь, желательны и табак;
- отказаться от жирной и острой пищи, в том числе чипсов;
- уменьшить физические нагрузки.

В день проведения процедуры за 3–4 часа до ее начала не принимать пищу. Легче всего прийти натощак утром, поэтому лучше проходить сеанс в первой половине дня [5].

Техника проведения плазмолифтинга

Техника проведения плазмолифтинга [6] следующая. Процедура начинается с взятия у пациента венозной крови в объеме 10–20 мл в пробирку, содержащую антикоагулянт и сепарационный гель (в зависимости от производителя). Затем, с помощью лабораторной центрифуги, кровь делят на фракции:

- 1) клеточную составляющую (эритроциты, лейкоциты);
- 2) плазму, богатую тромбоцитами (около 1 млн/мкл);
- 3) плазму, бедную тромбоцитами (менее 150 тыс/мкл).

Богатую тромбоцитами плазму методом микроинъекций вводят внутрь проблемных зон, предварительно обработанных антисептиком. Для обезболивания может применяться аппликационная анестезия (обезболивающий крем). В завершение процедуры проблемные участки повторно обрабатывают антисептическим средством.

Для предотвращения побочных эффектов авторами метода запрещается его модифицировать, добавляя в богатую тромбоцитами плазму любые другие компоненты, в том числе витамины, препараты для мезотерапии.

Продолжительность процедуры составляет 40–50 минут.

Только в 40% случаев положительный эффект виден уже после первой процедуры. Для получения выраженного эффекта необходимо проведение нескольких процедур.

Стандартный курс плазмолифтинга включает 4 сеанса с интервалом в 7–14 дней.

Для поддержания эффекта рекомендуется проводить плазмолифтинг ежегодно.

Эффект от проведенного курса может сохраняться до 2 лет.

Лечение угрей по методу плазмолифтинга

Многолетняя практика зарекомендовала плазмолифтинг как действенное средство от акне [1, 2]. Подкожное

введение аутоплазмы запускает мгновенный процесс деления клеток. Тромбоцитарные факторы роста стимулируют синтез коллагеновых и эластиновых волокон, отвечающих за упругость и эластичность кожи. В тканях ускоряется межклеточный метаболизм, повышается местный иммунитет. В итоге нормализуется работа сальных желез, кожа приобретает красивый ровный цвет.

Разумеется, необходимо помнить, что эффект от плазмолифтинга наступает не сразу. Все зависит от состояния кожи пациента на момент обращения к врачу, анамнеза. Также нужно сразу предупредить пациента, что плазмолифтинг не может быть монопроцедурой в случае лечения акне, особенно тяжелых форм. Необходимы будут дополнительные лечебные мероприятия, такие как чистка, химические пилинги, различные маски, а также общая терапия в варианте витаминов, микроэлементов и даже антибиотиков и ретиноидов, в случае тяжелого течения патологического кожного процесса.

Плазмолифтинг и постакне

Процедуры введения аутоплазмы также активно используются в терапии постакне [7]. Обычно плазмолифтинг назначают в сочетании с химическими пилингами и аппаратными методами воздействия на проблемную кожу.

Плазмолитика

Плазмолитика (экофиллер, плазмолитинг, плазма-гель, тромбоцитарный гель, контурная пластика PRP) — введение в кожу богатой тромбоцитами плазмы в виде сгустка, в качестве альтернативы синтетическим филлерам для контурной пластики. Метод достаточно эффективен, поскольку сгусток достаточно быстро рассасывается, усваиваясь тканями, достойной альтернативы синтетическим филлерам, в плане получения «заполняющего эффекта», этот метод пока составить не может. Последующее термическое воздействие лазерами, аппаратами для RF-терапии возможно, но радикально проблемы не решает [2].

Лазерный плазмолифтинг

Лазерный плазмолифтинг (лазерная плазменная терапия, лазерный плазмогель) — под этими терминами может подразумеваться:

1. Применение богатой тромбоцитами плазмы в виде сгустка, его наносят

на кожу и обрабатывают лазерным излучением, которое должно способствовать проникновению активных веществ в глубокие слои кожи. Следует понимать, что «безыглевая» методики в таком варианте компенсируется значительно меньшей ее эффективностью.

2. Плазмолитика с последующим прогреванием введенного в кожу сгустка с помощью лазера — для его коагуляции.
3. Применение аппаратных методик (фракционного фототермолиза или лазерной шлифовки) с последующим проведением процедуры плазмолифтинга или наложением плазмы крови на поврежденную лазером кожу в виде сгустка. При этом эффективность лазерных методик несколько увеличивается, а период заживления кожи — сокращается [5].

Побочные действия и осложнения плазмолифтинга

Побочные действия и осложнения при плазмолифтинге также возможны [1–3]!

Аллергические реакции при плазмолифтинге менее вероятны, чем при большинстве других методов мезотерапии, тем не менее полностью не исключены: возможны аллергические реакции на медикаменты, добавляемые в кровь перед центрифугированием для предотвращения ее свертывания, антисептики, анестезирующие крема, а также на металлы, из которых изготовлены иглы.

Кроме того, нельзя полностью исключить появления гематом в местах введения аутопрепарата, гиперемии сразу после и в течение 2–3 часов после процедуры.

Нельзя исключать инфекционный процесс, в случае несоблюдения правил асептики и антисептики врачом и пациентом.

Осложнениями также могут быть:

- обострение хронических заболеваний;
- аутосенсibilизация;
- быстрый фиброз;
- недолговечный результат.

Ограничения при плазмолифтинге

Во избежание развития пигментаций в местах повреждения кожи иглой в течение нескольких дней после процедуры стоит избегать посещения солярия, воздействия прямых солнеч-

ных лучей, а также посещения саун и бассейнов.

Ожидаемый результат при плазмолифтинге

- Повышение эластичности, увлажненности, упругости кожи;
- осветление пигментных пятен, улучшение цвета кожи;
- выравнивание мелких морщин;
- сглаживание рубцов, стрий;
- при применении на верхнюю часть головы — уменьшение перхоти, выпадения волос.

Показания к плазмолифтингу

- Возрастные изменения кожи;
- ухудшение состояния кожи после резкой потери веса;
- серый цвет кожи, возрастной эластоз;
- акне, постакне;
- реабилитационный период после избыточного воздействия ультрафиолетовых лучей (солярий, естественный загар);
- реабилитационный период после срединных и глубоких пилингов;
- начальные стадии птоза кожи;
- снижение тургора, сухость кожи;
- тусклые, редкие волосы;
- диффузная алопеция (облысение);
- перхоть;
- стрии и рубцы;
- коррекции неудачного эффекта от инъекций ботулотоксина.

Противопоказания для плазмолифтинга

- Антиагрегантная терапия, применение нестероидных противовоспалительных средств (Аспирин, Анальгин и др.) менее чем за 2 дня до процедуры;
- аллергия к антикоагулянтам, непереносимость гепарина;
- инъекции кортикостероидов менее чем за 14 дней до процедуры;
- менструация;
- беременность и период лактации;
- онкологические заболевания;
- гепатиты;
- заболевания иммунной системы;
- прием антибиотиков;
- системные заболевания крови;
- иммунодепрессивное состояние;
- уровень тромбоцитов ниже 100 тыс./мкл;
- уровень гемоглобина ниже 100 г/л;
- гипоприфириногенемия;
- повышенная температура, лихорадка;
- сепсис, острые инфекции;
- гемодинамическая нестабильность;

- дисфункции и аномалии тромбоцитов;
- нарушения психики;
- обострения хронических заболеваний;
- инфекционные заболевания.

Таким образом, использование собственной аутоплазмы пациента для коррекции возрастных изменений кожи нашло широкое применение в эстетической косметологии. На сегодняшний день плазмолифтинг можно назвать одной из самых популярных и достаточно недорогих косметологических процедур, с хорошим предсказуемым клиническим эффектом. Но все же есть одна ложка дегтя в этой бочке меда: ни один врач косметолог не имеет достоверных данных об отдаленных результатах использования аутоплазмы в косметологических целях! Поэтому к плазмолифтингу нужно относиться как к лечебной процедуре, а не профилактической и выполнять ее должен только специально обученный врач, четко понимающий, что он работает с биологически активным веществом — аутоплазмой. ■

Литература

1. Ахмеров Р., Зарудий Р., Рычкова И., Бочкова О. Плазмолифтинг (Plasmolifting) лечение возрастной атрофии кожи богатой тромбоцитами аутоплазмой // Эстетическая медицина. 2011. № 2. Т. X. С. 3.
2. Ахмеров Р., Зарудий Р., Рычкова И., Бочкова О. Достижения технологии Plasmolifting™: Plasmolifting Gel и Plasmoneedle в омоложении лица // Эстетическая медицина. 2013. № 4. Т. XII. С. 3.
3. Ахмеров Р., Зарудий Р., Рычкова И., Бочкова О. Плазмолифтинг (Plasmolifting™) — лечение возрастной атрофии кожи богатой тромбоцитами аутоплазмой // Эстетическая медицина. 2011. № 2. Т. X (2). С. 181–187.
4. Ткаченко Б. И. Нормальная физиология человека. 2-е изд. М.: Медицина, 2005. 928 с.
5. Кребе Х. Аутогемотерапия М.: Эксмо, 2010. 384 с.
6. Ахмеров Р., Зарудий Р., Рычкова И., Бочкова О. Выявление KI-67-позитивных клеток в эпидермисе и сально-волосном комплексе кожи головы до и после лечения тромбоцитарной аутоплазмой // Эстетическая медицина. 2014. № 4. Т. XIII. С. 555.
7. Зарудий Р. Ф., Ахмеров Р. Р. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы для лечения фотодерматоза // Электронный журнал «Регенеративная хирургия», УДК 616.5–085: 615.38, 2005, № 3.

Нестероидные противовоспалительные препараты: оценка рисков и пути повышения безопасности терапии

М. А. Ливзан, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Лялюкова¹, кандидат медицинских наук

М. Б. Костенко, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта — наиболее частая патология, ассоциированная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. В статье представлены основные пути повышения эффективности и безопасности терапии данным классом препаратов.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, безопасность, амтолметин гуацил.

Abstract. Adverse representations on the part of gastrointestinal tract is one of the most common pathologies associated with administration of non-steroid anti-inflammatory preparations. The article describes the main ways of the therapy efficiency and safety enhancement with this category of preparations.

Keywords: non-steroid anti-inflammatory preparations, safety, amtolmetin guacil.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — обширная группа средств, объединенных общим механизмом фармакологического действия: снижением синтеза простагландинов (ПГ) в очаге воспаления за счет блокады фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Несмотря на широкий спектр клинических ситуаций, где используется класс препаратов, НПВП далеко не безопасны и их прием в ряде случаев может приводить к развитию серьезных осложнений. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — наиболее частая патология, ассоциированная с приемом НПВП (табл. 1). Пациенты, получающие НПВП, погибают вследствие осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в 2–3 раза чаще, чем лица, не получающие препараты этой группы. Все это определило необходимость издания в 2015 г. новой редакции российских рекомендаций по рациональному использованию НПВП «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике», подготовленных Ассоциацией ревматологов России, Российским обществом по изучению боли, Российской гастроэнтерологической ассоциацией, Российским кардиологическим обществом, Ассоциацией травматологов и ортопедов России, Ассоциацией междисциплинарной медицины, Российской ассоциацией паллиативной медицины [1].

Использование НПВП показано при широком круге заболеваний и патологических состояний: острой или хронической мышечно-скелетной боли, возникшей на фоне заболеваний опорно-двигательного аппарата (остеоартроз, ревматоидный артрит, спондилоартрит, неспецифическая боль в спине, подагра и другие), острых травмах и иных состояниях, сопровождающихся болью, связанной с повреждением или острым воспалением, боли в периоперационном периоде, почечной

и билиарной колике, головной боли напряжения и мигрени, боли, связанной с онкологическими заболеваниями, при гинекологических заболеваниях, дисменорее. Широко в клинической практике используется антитромботический эффект низких доз Аспирина (НДА). В эксперименте доказана способность НПВП оказывать торможение на процессы пролиферации в диспластически измененном эпителии.

НПВП подразделяют на селективные (с-НПВП) и неселективные (н-НПВП) в зависимости от степени блокирования не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1, играющей большую роль в устойчивости слизистой оболочки ЖКТ к повреждающему действию внешних агрессивных факторов.

Главными элементами патогенеза осложнений со стороны ЖКТ являются блокада фермента ЦОГ-1 (характерно для н-НПВП) и уменьшение синтеза «цитопротекторных» простагландинов (ПГ). Снижение защитного потенциала слизистой оболочки приводит к ее повреждению под воздействием внешних факторов агрессии: соляной кислоты в верхних отделах ЖКТ, содержимого кишечника (ферментов, желчных кислот, бактерий и продуктов их разрушения в тонкой и толстой кишке) [2].

Согласно данным европейских исследователей, прием НПВП (включая низкие дозы Аспирина) способен существенно (примерно в 2 раза) увеличивать вероятность развития пептического эзофагита с риском образования язв, кровотечения или формированием стриктуры [3].

НПВП-гастропатия — наиболее известное осложнение НПВП, которое развивается у 1% пациентов, принимающих данный класс препаратов, и проявляется развитием эрозий слизистой оболочки и язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки, а также кровотечением, перфорациями и нарушениями проходимости ЖКТ. В настоящее время в развитых странах на фоне снижения частоты *H. pylori*-ассоциированных язв именно прием НПВП определяет большинство эпизодов кровотечений в ЖКТ [1].

¹ Контактная информация: Lyalykova@rambler.ru

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне приема НПВП

Таблица 1

Осложнение	Частота (на 100 больных)	Патогенез (основной механизм)	Типичные клинические проявления	Диагностика
НПВП-гастропатия	0,5–1	Блокада ЦОГ-1, снижение количества ПГ в слизистой оболочке ЖКТ, что уменьшает ее защитный потенциал и провоцирует повреждение под действием кислоты желудочного сока	Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение, перфорация и стриктура верхних отделов ЖКТ	ЭГДС
НПВП-ассоциированная диспепсия	10–40	Контактное действие НПВП; повышение проницаемости слизистой оболочки для H ⁺	Гастралгии, тошнота, тяжесть в эпигастрии после приема НПВП	Наличие жалоб при отсутствии ЭГДС-изменений
НПВП-энтеропатия	0,5–1	Блокада ЦОГ-1, снижение количества ПГ в слизистой оболочке кишки, что повышает ее проницаемость и провоцирует воспаление, связанное с транслокацией бактерий	Сочетание железодефицитной анемии и гипоальбуминемии при отсутствии признаков НПВП-гастропатии; кишечное кровотечение или непроходимость	ВКЭ; маркеры проницаемости и воспаления кишки (кальпротектин и др.)

Развитие НПВП-энтеропатии регистрируется у 1% лиц, принимавших н-НПВП, и связано с повышением проницаемости кишечной стенки, делающей ее менее устойчивой к внешним факторам, и перемещением бактерий и их компонентов с развитием хронического воспаления. Наиболее частым проявлением этой патологии является малозаметная кровопотеря, источником которой могут быть труднодиагностируемые изменения слизистой оболочки тощей и подвздошной кишки, приводящие к развитию клинически выраженной железодефицитной анемии. В некоторых случаях НПВП-энтеропатия может проявляться профузными кровотечениями, перфорацией кишки [4].

Гепатотоксические реакции могут вызывать все НПВП, однако тяжелые гепатотоксические реакции, сопровождающиеся клинически выраженным холестазом или развитием острой печеночной недостаточности, наблюдаются крайне редко (не более 1 случая на 10 000 пациентов-лет) [5].

Подавляющее большинство эпизодов серьезных осложнений, связанных с приемом НПВП, возникает у лиц, имеющих определенные факторы риска (табл. 2). Факторы риска неравноценны: одни ассоциируются с умеренной, другие — с высокой вероятностью развития осложнений; именно последние имеют наибольшее значение при планировании стратегии применения НПВП в каждом конкретном случае. Наименьшая опасность лекарственной патологии должна быть признана для пациентов, у которых отсутствуют факторы риска. Наиболее важными факторами риска ЖКТ-осложнений являются: язвенный анамнез, под которым понимается наличие клинически выраженной язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, выявленной с помощью объективных методов (эндоскопическое исследование, рентгенография, визуальное обнаружение в ходе операции), наличие в анамнезе ЖКТ-кровотечения (включая случаи, когда источник кровотечения не установлен) и сопутствующий прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови. Все другие факторы риска ассоциируются с меньшей вероятностью развития осложнений. Инфицирование *H. pylori* является важнейшим этиологическим фактором хронического гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а также кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Прием НПВП способен также оказывать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, причем эта патология имеет не меньшее медицинское и социальное значение, чем осложнения со стороны ЖКТ [6]. Спектр их достаточно широк, различные проявления кардиоваскулярной патологии нередко сочетаются, отягощая друг друга, — например, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Дестабилизация АГ ЦОГ-1/ЦОГ-

Таблица 2

Факторы риска поражения верхних отделов пищеварительного тракта при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов

<i>F. K. Chan et al. Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory // Drugs and Anti-platelet Agents. Am J Gastroenterol. 2008</i>	Возраст 70 лет и старше Патология верхних отделов ЖКТ в анамнезе Назначение Аспирина, антикоагулянтов, кортикостероидов
<i>A. Rostom et al. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks // Aliment Pharmacol Ther. 2009</i>	Возраст старше 60 лет В анамнезе симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ, язвенная болезнь, кровотечения Высокие дозы НПВП Комбинация НПВП Назначение Аспирина, антикоагулянтов, кортикостероидов, ингибиторов обратного захвата серотонина Ревматоидный артрит <i>H. pylori</i> +
<i>F. L. Lanza et al. Gastroenterology PPCotAco. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications // Am J Gastroenterol. 2009</i>	Возраст старше 65 В анамнезе язвенная болезнь, в том числе осложненная Высокие дозы НПВП Назначение Аспирина, антикоагулянтов, кортикостероидов <i>H. pylori</i> +
<i>G. Burmester et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel // Ann Rheum Dis. 2011</i>	Возраст 65 и старше Назначение Аспирина, антикоагулянтов, кортикостероидов В анамнезе патология верхних отделов ЖКТ Длительное применение НПВП

2-зависимый синтез ПГ играет важную роль в физиологической регуляции сосудистого тонуса и функции почек. ПГ взаимодействуют с ренин-ангиотензиновой системой, модулируя вазоконстрикторный и антинатрийуретический эффект ангиотензина II. Обсуждается несколько взаимосвязанных механизмов, определяющих прогипертензивный эффект НПВП: снижение выведения натрия за счет влияния на клубочковую фильтрацию и усиление его проксимальной канальцевой реабсорбции; сужение сосудов в результате подавления синтеза ПГ с вазодилаторной активностью (ПГЕ2 и ПГI2) и/или усиления высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, а также увеличения чувствительности рецепторов сосудистой стенки к действию вазоконстрикторных субстанций; снижение величин

Таблица 3

Рекомендации по назначению НПВП с учетом риска со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы

Градация риска	Низкий риск со стороны ЖКТ (нет факторов риска)	Средний риск со стороны ЖКТ (1 или 2 фактора)	Высокий риск (более 2 факторов)
Низкий риск СС-заболеваний	Неселективные НПВП	COX-2 НПВП + ИПП	COX-2 НПВП + ИПП
Высокий риск СС-заболеваний — низкие дозы Аспирина	Напроксен + ИПП	Напроксен + ИПП	Противопоказаны

Примечание. С целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуются низкие дозы Аспирина; для уменьшения риска НПВП-поражений ЖКТ — эрадикация *H. pylori*-инфекции при ее наличии, при необходимости назначения НПВП добавляется напроксен через 2 часа после Аспирина.

Таблица 4

«Улучшенные» НПВП: достоинства и недостатки

Группа	Механизм гастропротекции	Препарат	Достоинства	Недостатки	Использование в практике
Селективные ЦОГ-2 ингибиторы	Отсутствие влияния на ЦОГ-1 («физиологический» фермент), не подавляют синтез ПГ в СО желудка	Целекоксиб Эторикоксиб	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Не полностью предотвращают риск ЖКТ-осложнений. Повышают риск сердечно-сосудистых осложнений (больше для эторикоксиба)	Да
Комбинация НПВП + мизопропрост	Мизопропрост — гастропротектор, аналог ПГ	Артротек®	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Плохая переносимость (гастралгии, диарея)	Ограниченное
Комбинация НПВП + ИПП	ИПП — гастропротектор, антисекреторное средство	Аксорид®* Вимово™*	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Не снижает риск развития НПВП-энтеропатии; побочные эффекты, связанные с ИПП	Да
Комбинация НПВП + фамотидин	Фамотидин в высокой дозе — гастропротектор, антисекреторное средство	Дуэксис®*	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Не снижает риск развития НПВП-энтеропатии; уступает по безопасности НПВП + ИПП	Да
ЦОГ-2/ЛОГ-2 ингибиторы	Снижение синтеза лейкотриенов в СО	Ликофелон*	Снижение частоты ЖКТ-осложнений; «базисное» действие при ОА	Недостаточно изучены	Нет
CINOD	Содержат NO-группу, обладают гастропротективными свойствами	Напроксинод*	Снижение частоты ЖКТ и сердечно-сосудистых осложнений	Гастропротективный эффект не доказан	Нет
АМГ	Комплекс гастропротективных свойств, в т. ч. повышение концентрации NO в СО	Найзилат®	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Недостаточное число крупных РКИ, подтверждающих безопасность	Да

Примечание. * Препарат в РФ не зарегистрирован.

ны почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, увеличение секреции эндотелина 1; токсическое действие НПВП на почки (лекарственная нефропатия). Почечная регуляция артериального давления во многом определяется активностью ЦОГ-2. Поэтому любые НПВП (с-НПВП и н-НПВП) способны оказывать прогипертензивное действие [7].

Определение факторов риска составляет основу для планирования рациональной профилактики (табл. 3).

Возможности медикаментозной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, связанных с приемом НПВП, ограничены. Ранее с этой целью предлагалось использовать НДА. Однако, как показывают данные последних исследований, НДА недостаточно эффективны для первичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф (т. е. у лиц, не имевших ранее инфаркта миокарда и инсульта). При этом комбинация НПВП и НДА резко повышает риск кровотечений [8]. Поэтому назначать НДА с профилактической целью пациентам с умеренным или относительно высоким сердечно-сосудистым риском для снижения дополнительной опасности, связанной с приемом НПВП, нецелесообразно. Если же больному требуется прием НДА в связи с перенесенным ИМ или инсультом, то использование НПВП в этой ситуации противопоказано из-за крайне высокого сердечно-сосудистого риска. Следует помнить, что НПВП могут вступать с Аспирином в негативное взаимодействие, что определяется их сродством к единой фар-

макологической «мишени» — ЦОГ-1 тромбоцитов. Эта проблема четко обозначена для ряда н-НПВП (прежде всего, ибупрофена), но не для НПВП: поскольку в терапевтических дозах они не блокируют ЦОГ-1, у них не может быть конкурентного антагонизма с НДА. Исходя из этого ряд экспертов считает, что в случае необходимости назначения НПВП больным, нуждающимся в приеме НДА, наиболее целесообразно использовать коксибы [9]. У пациентов, нуждающихся в приеме НПВП и имеющих очень высокий риск ЖКТ-осложнений (осложненные язвы или сочетание язвенного анамнеза и приема НДА), с-НПВП необходимо комбинировать с ингибиторами протонной помпы (ИПП).

Таким образом, основной метод профилактики сегодня — это учет факторов риска и назначение более безопасных НПВП [10]. Рациональная терапия НПВП должна строиться на основании учета приведенных выше факторов риска, при этом следует учитывать преимущества отдельных представителей этой лекарственной группы в отношении переносимости и безопасности, а также возможности медикаментозной профилактики.

Другим направлением профилактики нежелательных явлений является улучшение профиля безопасности НПВП. Фармакологи в течение длительного времени предпринимают попытки создать «улучшенный» профиль НПВП, однако ни одно из предложенных на сегодняшний день решений проблемы безопасности НПВП не оказалось идеальным (табл. 4) [1].

В последние годы повышение безопасности НПВП стало возможным при создании молекул действующих веществ, содержащих NO-группу. В слизистой ЖКТ NO выполняет защитную функцию, усиливая кровоток, репарацию эпителиоцитов, препятствуя развитию воспаления (во многом благодаря подавлению хемотаксиса нейтрофилов) и блокируя свободно-радикальные процессы. Насыщение слизистой оболочки ЖКТ окисью азота «извне» может оказаться удачным способом повысить устойчивость слизистой к повреждению. В настоящее время на фармакологический рынок России вышел новый «защищенный» НПВП, амтолметин гуацил (АМГ) — Найзилат®, фармакологические преимущества которого определяются повышением активности NO в слизистой ЖКТ.

В слизистой ЖКТ NO выполняет защитную функцию, усиливая кровоток, репарацию эпителиоцитов, препятствуя развитию воспаления (во многом благодаря подавлению хемотаксиса нейтрофилов) и блокируя свободно-радикальные процессы. При этом основное количество этого вещества образуется при участии изофермента NO-синтазы — iNOS, которая экспрессируется в ответ на повреждение эпителиальных клеток, вызванное различными факторами агрессии, такими как *H. pylori*, НПВП и соляная кислота. Лабораторные исследования четко подтвердили гастропротективный потенциал АМГ. Так, в работе E. Tubaro и соавт. для этого препарата было показано дозозависимое подавление стимулированной желудочной секреции, усиление секреции бикарбоната, являющегося основой щелочного буфера слизистой оболочки желудка [11]. Помимо этого, АМГ (Найзилат) снижал повреждающее действие других НПВП. Так, в сравнении с плацебо или толметином, на фоне введения АМГ у лабораторных животных было выявлено достоверное дозозависимое уменьшение выраженности ulcerации, вызванной приемом индометацина.

Таким образом, сегодня клиницист имеет возможность проведения индивидуализированной терапии НПВП — действуя в рамках существующих стандартов, на основе выявленных индивидуальных рисков выбрать наиболее эффективный и безопасный препарат. ■

Литература

1. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике / Под ред. Каратеева А. Е. и др. // Современная ревматология. № 1. 2015. С. 4–23.
2. Fries J. F., Murtagh K. N., Bennett M. et al. The rise and decline of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 2004, Aug. Vol. 50 (8). P. 2433–2440.
3. Bigard M., Pelletier A. Esophageal complications of non steroidal antiinflammatory drugs // Gastroenterol. Clin. Biol. 2004. Vol. 3. P. 58–61.
4. Takeuchi K., Tanaka A., Hayashi Y. et al. COX inhibition and NSAID-induced gastric damage-roles in various pathogenic events // Curr. Top. Med. Chem. 2005. Vol. 5. P. 475–486.
5. Unzueta A., Vargas H. E. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity // Clin Liver Dis. 2013, Nov. Vol. 17 (4). P. 643–656.
6. Насонов Е. Л. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой // Клиническая фармакология и терапия. 2003. Vol. 12 (1). P. 64–69.
7. Harris R. C., Breyer M. D. Update on Cyclooxygenase-2 Inhibitors // Clin J Am Soc Nephrol. 2006. Vol. 1 (2). P. 236–245.
8. Ikeda Y., Shimada K., Teramoto T. et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial // JAMA. 2014, Dec 17. Vol. 312 (23). P. 2510–2520.
9. Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? // Lancet. 2007, Dec 22. Vol. 370. P. 2138–2151.
10. Ливзан М. А., Осипенко М. Ф., Лялюкова Е. А. Поражение органов пищеварения у пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: факторы риска, тактика ведения // Лечащий Врач. 2013. № 7. С. 27–34.
11. Tubaro E., Belogi L., Mezzadri C. M. The mechanism of action of amtolmetin guacyl, a new gastroprotective nonsteroidal anti-inflammatory drug // Eur. J. Pharmacol. 2000. 387. P. 233–244.



Dr.Reddy's

ПЕРВЫЙ НПВП С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ЗАЩИТЫ ЖЕЛУДКА



Найзилат®
АМТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ
таблетки 600 мг, 20 таблеток в упаковке

ООО «Др. Редди'с Лабораторис»

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 783 29 01. e-mail: inforus@drreddys.ru

С полной инструкцией по применению препарата «Найзилат»
Вы можете ознакомиться на сайте www.drreddys.ru
Реклама. Для Медицинских и фармацевтических работников.

Нестероидные противовоспалительные препараты как причина обострения астмы и других респираторных заболеваний: диагностика и лечение

Н. Г. Астафьева¹, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Гамова, кандидат медицинских наук

Д. Ю. Кобзев, доктор медицинских наук, профессор

Е. Н. Удовиченко, кандидат медицинских наук

И. А. Перфилова, кандидат медицинских наук

И. Э. Михайлова

ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов

Резюме. Рост распространенности астмы, особенно ее тяжелых форм, во всех регионах мира вызывает серьезную озабоченность. К числу тяжелых форм бронхиальной астмы относится астма у пациентов, чувствительных к нестероидным противовоспалительным препаратам. Необходимо правильное ведение пациентов, что означает всесторонний целостный подход к лечению и реабилитации, основанный на понимании механизмов и естественного течения болезни.

Ключевые слова: астма, нестероидные противовоспалительные средства, респираторные болезни, обостряющиеся после приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НОРБ), лекарственная аллергия, лекарственная гиперчувствительность.

Abstract. The increase of asthma prevalence, especially its severe forms, in all regions of the world is a serious concern. Among severe forms of asthma, there is asthma in patients sensitive to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Proper management of patients is necessary, which means a comprehensive integrated approach to treatment and rehabilitation based on understanding of the mechanisms and the natural course of the disease.

Keywords: asthma, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, respiratory diseases exacerbated after administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NERD), drug allergy, drug hypersensitivity.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 4, 2016 г.

Провокационные тесты

В соответствии с рекомендациями, разработанными специалистами EAACI/GA2LEN, из-за отсутствия безопасных высокочувствительных и специфичных тестов *in vitro* в диагностический алгоритм включается провокационный тест, поскольку он является важным компонентом окончательной диагностики. Однако с клиническими целями диагностические провокационные тесты проводятся ограниченному контингенту больных — только той группе, которым НПВП необходимы для лечения сопутствующих хронических заболеваний. Любые провокационные тесты с Аспирином проводятся только больным с ОФВ₁ не менее 70% от должных величин. Перед проведением теста необходима отмена лекарственных препаратов, которые могут повлиять на его результаты (антилейкотриены, ГКС, антигистаминные препараты, адреномиметики, холинолитики, теофиллины и др.) [56].

Для диагностики Н/АОРБ рекомендуются:

- оральным простым слепым плацебо-контролируемый провокационный тест с Аспирином;
- ингаляционным простым слепым плацебо-контролируемый провокационный тест с растворимыми формами АСК (lysine-aspirin, L-ASA);

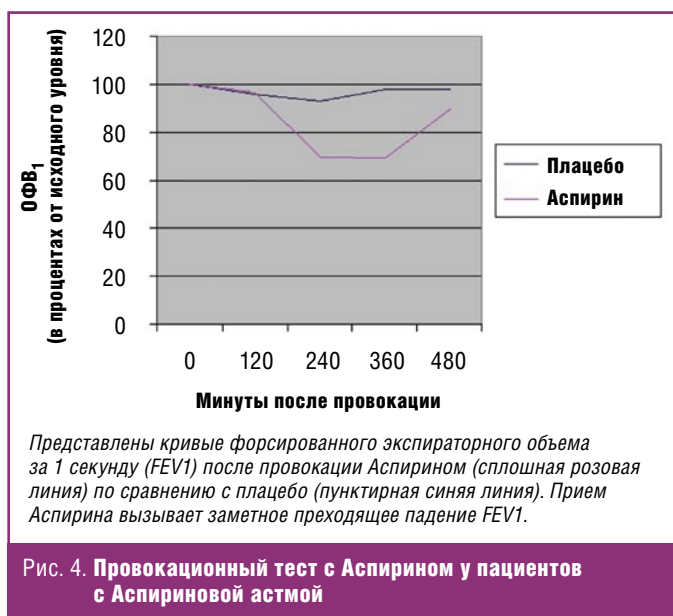
- назальный простой слепой плацебо-контролируемый провокационный тест с lysine-aspirin (L-ASA).

При проведении провокационного теста *in vitro* используют прием Аспирина внутрь с последующим мониторингом показателей бронхиальной проходимости. Типовая схема дозируемого теста с ацетилсалициловой кислотой включает прием первоначальной дозы 3 мг, при отсутствии изменений со стороны ФВД дозу Аспирина увеличивают постепенно: 30, 60, 100, 150, 325, 650 мг. Интервал между приемом каждой дозы составляет 3 часа. Тест считают положительным, если ОФВ₁ или пиковая объемная скорость выдоха (ПОС) снижаются не менее чем на 15% в сочетании с симптомами бронхообструкции и раздражением носа и глаз. При отсутствии этих клинических данных тест считают положительным при снижении показателей ОФВ₁ или ПОС не менее чем на 20%. При появлении признаков развивающейся реакции последующее введение ацетилсалициловой кислоты прекращают и проводят активную терапию с бронхолитиками.

После перенесенной реакции наступает 2–5-дневный рефрактерный период, в течение которого у больного имеется толерантность к АСК и другим НПВП.

Типичный ответ на Аспириновую провокацию представлен на рис. 4.

¹ Контактная информация: astang@mail.ru



В рекомендациях [56] представлены протоколы оральной, бронхальной и назальной провокаций Аспирином.

Ингаляционные тесты с водорастворимыми формами АСК — Аспирин-лизин (ацетилсалицилат лизина аспизол) являются более безопасными. Интраназальная проба менее чувствительна, но более безопасна, чем ингаляционная, может рассматриваться как процедура первоначальной оценки астмы с непереносимостью НПВП при Н/АОРБ.

При положительных провокационных тестах и появлении симптомов бронхиальной обструкции больному назначают быстродействующие бета2-агонисты через дозированный аэрозольный ингалятор (2–4 вдоха) или через небулайзер (например, 2,5–5,0 мг салбутамола) до тех пор, пока уровень ОФВ₁ не достигнет 90% от исходного уровня. При тяжелых реакциях назначают ГКС перорально или внутривенно в дозе, эквивалентной 40 мг преднизолона. Анафилактические реакции требуют немедленного введения адреналина и проведения мероприятий в соответствии со стандартом терапии при анафилактическом шоке.

Провокационные тесты осуществляются не только с Аспирином, но и другими НПВП, большинство из которых используют перорально. Кроме того, предложен тест с кеторолаком, который можно вводить внутривенно с заданной скоростью, внутримышечно или путем интраназального, интраконъюнктивного применения.

Лабораторные тесты

Для подтверждения диагноза предлагаются тесты с определением уровня цистеиновых лейкотриенов, но они требуют дальнейшего обоснования как в случае IgE-зависимых, так и при IgE-независимых реакциях. Определение базального ЛТЕ₄ в моче не является диагностическим маркером Аспириновой непереносимости, провокация Аспирином увеличивает уровень ЛТЕ₄ в моче и у здоровых лиц. Также не оправдал себя тест изолированного высвобождения лейкотриенов из лейкоцитов периферической крови после провокации, поскольку различий между Аспирин-чувствительными и Аспирин-толерантными пациентами получено не было [57].

Большую чувствительность и специфичность продемонстрировал ASPI-Test — Aspirin Sensitive Patients Identification Test. Значимость определения Аспирин-индуцированного образования 15-НЕТЕ в лейкоцитах периферической крови (ELISA для определения эйкозаноидов после инкубации лейкоцитов с лизин-Аспирином, напроксеном) продолжает анализироваться [15, 58].

Для диагностики *in vitro* Н/АОРБ был предложен тест базофильной активации (БАТ) с измерением экспрессии на мембране базофилов маркерной молекулы CD63 после провокации. Однако специфичность и чувствительность были вариабельными, поэтому тесты не могли рассматриваться как надежные диагностические подходы [59, 60].

В своих ранних работах по изучению роли тромбоцитов [38] мы обнаружили, что наиболее яркой отличительной способностью тромбоцитов, выделенных из крови пациентов с Аспириновой астмой, было аномальное изменение внутриклеточного уровня цАМФ при АДФ-индуцированной агрегации в отличие от пациентов с атопией. Кроме того, тромбоциты больных с гиперчувствительностью к НПВП, обусловленной неиммунологическими феноменами, были слабочувствительны к действию агонистов, но высокочувствительны к действию ингибиторов агрегации, что рассматривалось как признак четкой дифференциальной диагностики неиммунологической гиперчувствительности к НПВП.

Как потенциальные серологические биомаркеры для определения фенотипа Н/АОРБ рассматриваются сывороточный периостин и дипептидил пептидаза 10 (dipeptidyl peptidase 10, DPP10) [61].

Лечение

Достижение и поддержание контроля астмы при Н/АОРБ должно осуществляться с позиций обновленных клинических рекомендаций, где основными препаратами для лечения фенотипа тяжелой астмы являются иГКС или комбинированные препараты [48–51, 62].

Нередко из-за тяжести течения процесса лечение сразу начинается с назначения системных кортикостероидов в комбинации с интраназальными кортикостероидными препаратами. В настоящее время спектр противовоспалительных препаратов для лечения Аспириновой астмы расширился за счет антилейкотриеновых препаратов (АЛТП).

Терапия полипозного риносинусита в соответствии с национальными рекомендациями [63] и европейской позицией специалистов ЕРЗ ОС [52] предполагает интенсивное их лечение у больных с Н/АОРБ. Назальные стероиды должны назначаться достаточно активно и в должной дозировке для того, чтобы добиться прекращения роста полипов и регресса процесса.

Рекомендуемая начальная дозировка иГКС в пересчете на беклометазон — не менее 100 мкг в каждую половину носа дважды в день (по 2 инсuffляции, или 2 дозы на каждое впрыскивание). При необходимости доза увеличивается в 2 раза. Современные иГКС (будесонид, флутиказона пропионат и фураат, мометазона фураат) доказали свою эффективность при лечении полипов [64, 65].

При неэффективности назальных форм проводится 5–7-дневный курс преднизолона в ежедневной дозе 30 мг. После уменьшения полипов после курса сГКС для профилактики рецидивов назначаются топические стероиды.

При сопутствующей инфекции носовых пазух проводится длительная антибиотикотерапия — адекватные дозы в течение 6–8 недель. Однако российская школа оториноларингологов рекомендует продолжительность курсовой антибактериальной терапии 10–20 дней [52, 63, 66].

Простое удаление полипов носа приводит лишь к временному облегчению симптомов обструкции, за которым, как правило, следует рецидив.

При хирургическом лечении больных могут быть использованы различные методы, однако само вмешательство должно всегда следовать принципам функциональности и минимальной инвазивности.

Хирургическое лечение проводится по следующим показаниям:

- сочетание полипоза и хронического риносинусита, не поддающегося терапии;
- наличие полной обструкции носовых ходов, создающей особый дискомфорт;
- сочетание полипов с персистирующим этмоидитом и закупоркой ячеек.

При синуситах, резистентных к антибиотикотерапии, может потребоваться хирургический дренаж.

Антилейкотриеновые препараты. Определение ключевой роли лейкотриенов в патогенезе Н/АОРБ расширило возможности для специфической и эффективной терапии указанного синдрома. Ингибиторы синтеза лейкотриенов, а также антагонисты лейкотриеновых рецепторов подавляют ответ на провокацию Аспирином [67, 68]. Дополнительное назначение монтелукаста к иГКС или иГКС/ДДБА приводит к значительному улучшению симптомов астмы в течение 12 месяцев у всех пациентов [69]. Антагонисты лейкотриенов эффективны также при полипозном риносинусите [70]. Таким образом, антилейкотриеновые препараты рассматриваются как препараты эффективной базисной, профилактической терапии, особенно при Н/АОРБ. АЛТП не используются для купирования острых приступов бронхиальной обструкции вместо бета2-агонистов.

В настоящее время для лечения астмы в США разрешены Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA) три таких препарата: zileuton, являющийся ингибитором 5-ЛЮ, зафирлукаст и монтелукаст — антагонисты ЛТД₄ рецепторов. В России зарегистрированы зафирлукаст и монтелукаст.

Биологические молекулы. В современную клиническую практику активно внедряется целевая (или таргетная) терапия. В отличие от универсальных противовоспалительных препаратов (иГКС, АЛТП и т.п.) таргетные препараты способны изменить подходы к терапии астмы у отдельных групп пациентов. Проблема современной таргетной терапии именно в выборе цели. Поиск индивидуальных мишеней может привести к более совершенным клиническим исследованиям, выявлению новых биомаркеров и разработке новых методов лечения, направленных на определенные механизмы заболевания [71].

При Н/АОРБ были изучены омализумаб и меполизумаб [72]. Омализумаб (моноклональное тело против IgE) оказался полезным у больных с полипами носа. У 24 пациентов с хроническими полипозными риносинуситами и сопутствующей астмой, примерно половина из которых имели AERD, проведено лечение омализумабом. Субъекты получали от четырех до восьми подкожных доз препарата (n = 16) или плацебо (n = 8), в соответствии с принципами дозирования омализумаба для лечения астмы (на основании уровня сывороточного IgE и массы тела) [73]. Лечение омализумабом было связано с улучшением симптомов дыхательных путей и качества жизни, а также со значительным снижением общего количества эндоскопических носовых баллов полипоза через 16 недель по сравнению с плацебо. Изменения в течении полипоза были отчасти подтверждены с помощью компьютерной томографии (КТ) синусов и не зависели от наличия аллергии. Из-за малой выборки пока неясно, является ли данный эффект значимым для всех больных с Н/АОРБ. В двух клинических случаях у пациентов с AERD и тяжелой астмой использование омализумаба сопровождалось клиническим улучшением течения астмы и потерей чувствительности к АСК при оральной провокации [74]. Омализумаб был одобрен FDA для лечения недостаточно контролируемой среднетяжелой и тяжелой астмы и может рассматриваться как дополнительная

терапия у пациентов с сопутствующим хроническим полипозным риносинуситом [75].

Меполизумаб (моноклональное антитело против ИЛ-5) был изучен у больных с тяжелой астмой и эозинофилией крови или мокроты с удовлетворительным результатом [76].

После двух месяцев лечения у 12 из 20 пациентов, получавших меполизумаб, отмечалось уменьшение полипов по сравнению с группой плацебо. Исследование имеет значительные ограничения, требуется дальнейшая оценка эффективности препарата с учетом эозинофильной природы астмы и носовых полипов у больных Н/АОРБ.

Десенситизация Аспирином

Больным, чувствительным к НПВП, которым эти препараты необходимы для лечения других заболеваний (ишемическая болезнь сердца, ревматические болезни и др.), проводят десенситизацию в условиях стационара под руководством специалиста [48, 77].

Проведение десенситизации осуществляется в соответствии с протоколом, который требует пребывания пациента в стационаре не менее 3 дней, в течение которых достигается максимально переносимая доза 600 мг Аспирина с продолжением последующего ежедневного приема указанной дозы в течение 2 лет.

Показания к проведению десенситизации:

- сопутствующие ревматологические заболевания у больных Аспириновой астмой (ревматоидный артрит или остеоартроз);
- необходимость угнетения агрегации тромбоцитов для профилактики ишемической болезни сердца при непереносимости НПВП;
- больные с Н/АОРБ тяжелой астмой и полипами, резистентные к фармакотерапии или имеющие побочные эффекты от терапии ГКС.

Противопоказания к проведению десенситизации:

- обострение бронхиальной астмы;
- кровоточивость;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- тяжелые заболевания печени и почек;
- беременность.

При крапивнице, отеке, анафилаксии, вызванных приемом ацетилсалициловой кислоты или ее аналогов, десенситизация неэффективна.

Метод десенситизации основан на феномене развития толерантности больного с Аспириновой астмой к повторному воздействию НПВП в период 24–72 часов после удушья, вызванного приемом ингибиторов циклооксигеназы.

В первый день проведения десенситизации больной получает последовательно 3, 30 и 60 мг АСК, во второй — 100, 300 и 600 мг.

Указанные дозы АСК с учетом индивидуальной чувствительности назначаются каждые 3 часа, с таким же интервалом времени проводится мониторинг легочных симптомов и ФВД. При появлении реакции дозу, вызвавшую изменения состояния больного, повторяют после купирования бронхоспазма. При отсутствии реакции дозу увеличивают с 3-часовым интервалом до появления признаков реакции или до достижения дозы 600 мг АСК. Десенситизацию удается провести в течение 2, чаще 3 дней только у пациентов со стабильно протекающей астмой и только в условиях стационара, где имеются все необходимые условия для оказания неотложной помощи и интенсивного лечения.

При успешной десенситизации исчезает чувствительность и к другим НПВП. При приеме больным одной дозы ежедневно толерантность к НПВП может сохраняться неопределенно

Таблица

Показатели селективности различных НПВС и их подразделение на группы

Группа 1 Сильные ингибиторы ЦОГ-1, вызывающие бронхоспазм и перекрестные реакции (60–100%) у больных с гиперчувствительностью к НПВС. При высоких концентрациях ингибируют ЦОГ-2	Группа 2 Слабые ингибиторы ЦОГ-1, редко вызывающие бронхоспазм и перекрестные реакции (2–10%) у больных с гиперчувствительностью к НПВС. При высоких концентрациях слабо ингибируют ЦОГ-1 без ингибирования ЦОГ-2	Группа 3 НПВС хорошо переносятся всеми пациентами с гиперчувствительностью (за исключением единичных зарегистрированных случаев). Преимущественно ингибируют ЦОГ-2 при более низких дозах, но частично ингибируют ЦОГ-1, когда назначаются в более высоких дозах	Группа 4 Селективные ингибиторы ЦОГ-2. Ингибируют ЦОГ-2 в прописываемых дозах, но не ингибируют ЦОГ-1	Некоторые взаимозаменяющие НПВС средства, не ингибирующие циклооксигеназу
Аспирин Диклофенак Дифлунизал Ибупрофен Кетопрофен Кеторолак Меклофенамат Мефенамовая кислота Набуметон Напроксен Пироксикам Сулиндак Толметин Фенопрофен Флурбипрофен Флюрибруфен Этодолак	Ацетаминофен (дозы ниже 1000 мг) Салицилат натрия Салицилат холина Салицилсалициловая кислота Трисалицилат магния холина Фенилбутазон	Мелоксикам Нимесулид	Целекоксиб Рофекоксиб Вальдекоксиб Эторикоксиб Парекоксиб Лумиракоксиб	Декстропропроксибен Дипиридамол Гидроксихлорохин

долго. При отмене препарата толерантность исчезает в течение 2–3 дней.

Десенсибилизация Аспирином позволяет контролировать симптомы астмы и риносинусита у пациентов с Аспириновой астмой и с этой целью используется в некоторых центрах для лечения больных с рефрактерным течением Н/АОРБ («астматической триады»).

Последние достижения в понимании механизмов и усовершенствованные протоколы сделали процедуру значительно безопаснее, и амбулаторная десенсибилизация Аспирином теперь является стандартом лечения [78].

Немедикаментозная терапия Н/А ОРБ. Для таких методов терапии, как акупунктура, гомеопатия, нет опубликованных результатов контролируемых испытаний. Эффективность этих методов, возможно, сопоставима с эффектом плацебо. До появления соответствующих клинических испытаний и документированных данных о долговременном улучшении при Н/АОРБ применять эти методы лечения не рекомендуется [49–51, 79].

Диета с низким содержанием салицилатов. Многие пищевые продукты содержат естественные салицилаты. Это фрукты и ягоды (абрикосы, апельсин, виноград, вишня, грейпфрут, дыня, клубника, малина, персики, слива, смородина черная, чернослив, яблоки), овощи (огурцы, перец, помидоры). Салицилаты присутствуют в меде, пиве, миндале, в консервированных продуктах, в том числе колбасах, буженине, ветчине. В домашних условиях ацетилсалициловая кислота часто используется в качестве консерванта при приготовлении солений, компотов и других продуктов для длительного хранения. До последнего времени рекомендации по их ограничению носили эмпирический характер, поскольку не было проведено доказательных исследований по поводу того, способствует ли их элиминация уменьшению частоты осложнений, сокращению длительности заболевания и улучшению исходов [80]. Однако недавно проведенное пилотное исследование с перекрестным дизайном, в котором пациенты были рандомизированы на две группы, получавшие в течение 6 недель обычную диету или с низким содержанием салицилатов, позволяет говорить о значимости диетического режима.

Результаты экспериментального исследования свидетельствуют о том, что диета с низким содержанием салицилатов улучшает назальные симптомы и эндоскопическую картину полипозного риносинусита у пациентов с АЕРД [81]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы поддержать эти выводы.

Пациенты с Н/АОРБ часто сообщают о том, что алкогольные напитки вызывают симптомы со стороны верхних (заложенность носа и ринорея) и нижних (хрипы, одышка) дыхательных путей [82]. В анкетном опросе 59 пациентов с АЕРД, подтвержденным провокационным тестом с Аспирином, 83% сообщили о реакции дыхательных путей на различные алкогольные напитки в виде симптомов, как правило, развивающихся в течение часа после приема алкоголя [83]. Использовать подобные продукты больные с Н/АОРБ не должны.

Исключение НПВП и адекватная их замена. Ключевым компонентом для достижения контроля над симптомами Н/АОРБ является исключение использования НПВП. Наиболее безопасным для Аспирин-чувствительных пациентов препаратом из группы НПВП является ацетаминофен (пара-ацетаминофенол, или парацетамол). Это слабый ингибитор циклооксигеназы, он лишь в редких случаях может вызывать побочные реакции у Аспирин-чувствительных пациентов при применении в высоких дозах (1000 мг и более). При Аспирин-чувствительной астме реакции на парацетамол могут быть у 5%. Рекомендуется начинать прием с 1/2 табл. (250 мг). Кроме парацетамола к слабым ингибиторам циклооксигеназы, относительно безопасным и не вызывающим бронхоспазм при Аспириновой астме (за исключением особо чувствительных пациентов), относятся салицилат натрия, салицилат холина, салицилсалициловая кислота, трисалицилат магния холин, фенилбутазон. Врач любой специальности должен быть осторожным при назначении НПВП пациентам с Н/АОРБ. Сложности исключения НПВП для профилактики возможных нежелательных реакций при их использовании связаны с широтой их применения. Только в США ежегодно выписывается более 70 млн рецептов на НПВП, 14–20 млн пациентов принимают НПВП длительное время. В эти цифры не входят более 26 млрд таблеток в год, которые потребители

покупают без рецепта. В Италии в 2002 г. было продано более 58,5 млн упаковок НПВП. В развитых странах НПВП получают 20–30% лиц пожилого возраста. Применение НПВП постоянно увеличивается. В связи с изложенным важная роль отводится разработке новых НПВП и отбору среди уже имеющихся препаратов средств с наибольшей избирательностью по отношению к ЦОГ-2. Селективность к ЦОГ-2 обеспечивает меньший риск развития побочных эффектов. При необходимости назначения пациентам с Н/АОРБ анальгезирующих, жаропонижающих препаратов тактика врача — выбор селективного препарата; начало лечения с ½ терапевтической дозы; пристальное врачебное наблюдение в течение минимум 1 часа после приема препарата. Показатели селективности различных НПВП и их подразделение на группы представлены в табл.

Заключение

Респираторные болезни, которые обостряются при приеме Аспирина и НПВП, включают пациентов с астмой и хроническим полипозным риносинуситом и представляют особый фенотип (AERD, Н/АОРБ), диагностируемый у 5–20% всех пациентов, страдающих астмой. В основе развития синдрома лежит нарушение метаболизма арахидоновой кислоты с дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами, усугубляющимся под действием ингибиторов ЦОГ-2.

Наличие основных клинических проявлений (астма, хронический полипозный риносинусит и указание в анамнезе на непереносимость НПВП) позволяет поставить диагноз Н/АОРБ. Однако для окончательного диагноза требуется проведение провокационного теста с Аспирином или другими НПВП. Астма у больных с синдромом Н/АОРБ более тяжелая, плохо контролируемая, требует более агрессивной терапии ГКС, также как и имеющийся полипозный риносинусит. Полезным дополнением к лечению являются антилейкотриеновые препараты.

Исключение НПВП является ключевым моментом профилактики обострений, однако элиминация ингибиторов ЦОГ-1 в реальной практике не всегда возможна, кроме того, есть группы пациентов в общем пуле больных с Н/АОРБ, которым требуется назначение Аспирина и НПВП по поводу других заболеваний (например, периодические головные боли, ишемическая болезнь сердца, ревматические процессы, остеоартрозы и т. п.). В таких случаях специалистами (аллергологами, пульмонологами) проводится десенсибилизация Аспирином, если не удастся подобрать взаимозаменяемые препараты.

Спектр терапевтических вмешательств при Н/АОРБ расширяется за счет появления новых мишеней для лечения, включая биомолекулы. Развитие персонализированного подхода может рассматриваться как перспективное направление для повышения эффективности и безопасности лечения. ■

Литература

1. Дорофеев В. и др. Великие лекарства. В борьбе за жизнь / Под ред. В. Дорофеева. М.: Альпина нон-фикшн, 2015. 226 с.
2. Wiliński J., Lechowicz M., Kameczura T. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol in self-therapy of various disorders in students of different fields of study // *Folia Medica Cracoviensia*. 2015. Vol. 55 (2). P. 49–59.
3. Johansson S. G., Hourihane J. O., Bousquet J. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force // *J. Allergy*. 2001. Vol. 56. P. 813–824.
4. Kowalski M. L., Asero R., Bavek S. et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *J. Allergy*. 2013. Vol. 68. P. 1219–1232.
5. Widal M. F., Abrami P., Lermoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie // *La presse medicale*. Paris. 1922. Vol. 30. P. 189–192.
6. Samter M., Beers R. F. Jr. Concerning the nature of intolerance to aspirin // *Journal of Allergy*. St. Louis. 1967. Vol. 40. P. 281–293.

7. Bochenek G., Bánska K., Szabó Z. et al. Diagnosis, prevention and treatment of aspirin-induced asthma and rhinitis // *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2002. Vol. 1. P. 1–11.
8. Krouse H. J., Krouse J. H. Samter's Triad to Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: Historical Perspective and Current Clinical Practice // *ORL Head Neck Nurs*. 2015. Vol. 33. P. 14–8.
9. Williams A. N., Woessner K. M. The clinical effectiveness of aspirin desensitization in chronic rhinosinusitis // *Current allergy and asthma reports*. 2008. Vol. 8. P. 245–252.
10. Laidlaw T. M., Boyce J. A. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease — New Prime Suspects // *N Engl J Med*. 2016. Vol. 4. P. 484–488.
11. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.) / Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2015. С. 71.
12. Латышева Е. А. Аспирин-зависимые заболевания и возможности десенсибилизации: материалы Всероссийской конф. «Аллергология и иммунология: клинические рекомендации в практику врача». М., 2016.
13. Воржева И. И., Секретарева Л. Б., Черник Б. А. Характеристика AERD-синдрома (aspirin-exacerbated respiratory disease) у больных бронхиальной астмой и полипозным риносинуситом в пожилом возрасте / Сб. трудов XXII Национального Конгресса по болезням органов дыхания. М., 2012. С. 33–34.
14. Kowalski M. L., Asero R., Bavek S. et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Allergy*. 2013. Vol. 68. P. 1219–1232.
15. Kowalski M. L., Makowska J. S., Blanca M. et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) — classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA // *Allergy*. 2011. Vol. 66. P. 818–829.
16. Lee R. U., Stevenson D. D. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: Evaluation and Management // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011. Vol. 3. P. 3–10.
17. Chang J. E., White A., Simon R. A. et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease: burden of disease // *Allergy Asthma Proc*. 2012. Vol. 33. P. 117–121.
18. Rajan J. P., Wineinger N. E., Stevenson D. D. et al. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 135. P. 676–681.
19. Nabavi M., Esmaeilzadeh H., Arshi S. et al. Aspirin hypersensitivity in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis: frequency and contributing factors // *Am J Rhinol Allergy*. 2014. Vol. 28. P. 239–243.
20. Weber R. W., Hoffman M., Reine D. A. et al. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes and preservatives in a population of perennial asthmatics // *J Allergy Clin Immunol*. 1979. Vol. 64. P. 32–37.
21. Israel E. Aspirin-induced asthma // *UpToDate*. 2000. Vol. 8. № 3.
22. Ameratunga R., Randall N., Dalziel S. et al. Samter's triad in childhood: a warning for those prescribing NSAIDs // *Paediatr Anaesth*. 2013. Vol. 23. P. 757–759.
23. Szczeklik A., Gryglewski R. J., Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients // *BMJ*. 1975. Vol. 1. P. 67–69.
24. Szczeklik A., Nizankowska-Mogilnicka E., Sanak M. Hypersensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Adkinson N., Busse W. W., Bochner B. S., Holgate S. T., Simons E. R. & Lemanske R. F. editors. *Middleton's Allergy 7th Edition*. London: Mosby Elsevier, 2009: 1227–1243.
25. Cahill K. N., Bensko J. C., Boyce J. A. et al. Prostaglandin D₂: a dominant mediator of aspirin-exacerbated respiratory disease // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 135. P. 245–252.
26. Astafieva N. G. Platelet role in pathogenesis of atopic and nonimmunologic asthma // *Allergol Immunopathol*. 1990. Vol. 18. P. 19–26.
27. Laidlaw T. M., Kidder M. S., Bhattacharyya N. et al. Cysteinyl leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease is driven by platelet-adherent leukocytes // *Blood*. 2012. Vol. 119. P. 3790–3798.
28. Mitsui C., Kajiura K., Hayashi H. et al. Platelet activation markers overexpressed specifically in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137. P. 400–411.
29. Laidlaw T. M., Boyce J. A. Platelets in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 135. P. 1407–1414.
30. Есюкова Е. В. Аспириновая астма. СПб: Норммедиздат, 2010. С. 216.
31. Bachert C., van Steen K., Zhang N. et al. Specific IgE against *Staphylococcus aureus* enterotoxins: an independent risk factor for asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 130. P. 376–381.
32. Kim M. A., Izuhara K., Ohta S. et al. Association of serum periostin with aspirin-exacerbated respiratory disease // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014. Vol. 113. P. 314–320.
33. Shin H. W., Kim D. K., Park M. H. et al. IL-25 as a novel therapeutic target in

- nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 135. P. 1476–1485.
34. Lee S. H., Rhim T., Choi Y. S. et al. Complement C3 a and C4 a increased in plasma of patients with aspirin-induced asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2006. Vol. 173. P. 370–378.
 35. Akdis C. A., Hellings P. W., Agache I. Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2015. P. 232–233.
 36. Ledford D. K., Wenzel S. E., Lockey R. F. Aspirin or other nonsteroidal inflammatory agent exacerbated asthma // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014. Vol. 2. P. 653–657.
 37. Morales D. R., Guthrie B., Lipworth B. J. et al. NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity // *Allergy*. 2015. Vol. 70. P. 828–835.
 38. Астафьева Н. Г. Роль тромбоцитов в развитии аллергических заболеваний. Дисс. д.м.н. Саратов, 1989. С. 439.
 39. Bochenek G., Kuschill-Dziurda J., Szafraniec K. et al. Certain subphenotypes of aspirin-exacerbated respiratory disease distinguished by latent class analysis // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133. P. 98–103.
 40. Skloot G. S. Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment // *Curr Opin Pulm Med*. 2016. Vol. 22. P. 3–9.
 41. Szczeklik A., Picado C. Aspirin-induced asthma // *Eur Respir Mon*. 2003. Vol. 23. P. 239–248.
 42. Jenkins C., Costello J., Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice // *BMJ*. 2004. Vol. 328. P. 434.
 43. Fahrenholz J. M. Natural history and clinical features of aspirin-exacerbated respiratory disease // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003. Vol. 24. P. 113–124.
 44. Hedman J., Kaprio J., Poussa T. et al. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study // *Int J Epidemiol*. 1999. Vol. 28. P. 717–722.
 45. Szczeklik A., Stevenson D. D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management // *J Allergy Clin Immunol*. 2003. Vol. 111. P. 913–921.
 46. Stevens W. W., Peters A. T., Suh L. et al. A retrospective, cross-sectional study reveals that women with CRSwNP have more severe disease than men // *Immun Inflamm Dis*. 2015. Vol. 3. P. 14–22.
 47. Kowalski M. L., Bawbek S. Aspirin exacerbated respiratory disease. Global Atlas of Asthma/Ed. Akdis C. A., Agache I. EAACI, 2013. P. 92–94.
 48. Респираторная медицина: руководство в 2 т. /Под ред. А. Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т. 1, 800 с. Т. 2, 816 с.
 49. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. URL: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php> (дата обращения: 01.10.2015).
 50. Global Strategy for asthma management and prevention GINA. URL: http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/2392014143556-GINA_Report_2014_Aug12.pdf.
 51. Global Strategy for asthma management and prevention GINA. URL: <http://www.slideshare.net/cristobalbunuel/gina-report-2015>.
 52. Fokkens W. J., Lund V. J., Mullol J. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 // *Rhinol Suppl*. 2012. Vol. 23. P. 1–298.
 53. Barranco P., Bobolea I., Larco J. I. et al. Diagnosis of aspirin-induced asthma combining the bronchial and the oral challenge tests: a pilot study // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009. Vol. 19. P. 446–452.
 54. Poznanovic S. A., Kingdom T. T. Total IgE levels and peripheral eosinophilia: correlation with mucosal disease based on computed tomographic imaging of the paranasal sinus // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007. Vol. 133. P. 701–704.
 55. Fountain C. R., Mudd P. A., Ramakrishnan V. R. et al. Characterization and treatment of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013. Vol. 111. P. 337–341.
 56. Nizankowska-Mogilnicka E., Bochenek G., Mastalerz L. et al. EAACI/GA2 LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity // *Allergy*. 2007. Vol. 62. P. 1111–1118.
 57. Pierzchalska M., Mastalerz L., Sanak M. et al. A moderate and unspecific release of cysteinyl leukotrienes by aspirin from peripheral blood leucocytes precludes its value for aspirin sensitivity testing in asthma // *Clin Exp Allergy*. 2000. Vol. 30. P. 1785–1791.
 58. Kowalski M. L., Ptasińska A., Jedrzejczak M. et al. Aspirin-triggered 15-HETE generation in peripheral blood leukocytes is a specific and sensitive Aspirin-Sensitive Patients Identification Test (ASPITest) // *Allergy*. 2005. Vol. 60. P. 1139–1145.
 59. Gamboa P., Sanz M. L., Caballero M. R. et al. The flowcytometric determination of basophil 1 activation induced by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is useful for in vitro diagnosis of the NSAID hypersensitivity syndrome // *Clin Exp Allergy*. 2004. Vol. 34. P. 1448–1457.
 60. Sanz M. L., Gamboa P. M., Mayorga C. Basophil activation tests in the evaluation of immediate drug hypersensitivity // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 9. P. 298–304.
 61. Kim S. H., Choi H., Yoon M. G. et al. Dipeptidyl-peptidase 10 as a genetic biomarker for the aspirin-exacerbated respiratory disease phenotype // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015. Vol. 114. P. 208–213.
 62. Custovic A., Johnston S. L., Pavord I. et al. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma // *Allergy*. 2013. Vol. 68. P. 1520–1531.
 63. Рязанцев С. В., Лопатин А. С., Пискунов Г. З., Карнеева О. В. Полипозный риносинусит: клинические рекомендации. М.-СПб, 2014.
 64. Рязанцев С. В., Артюшкина В. К., Начаров П. В., Лантуева М. А. Современные аспекты системной кортикостероидной терапии у больных хроническим полипозным риносинуситом // *Российская оториноларингология*. 2013. № 2. С. 114–121.
 65. Small C. B., Hernandez J., Reyes A. et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis // *J Allergy Clin. Immunol*. 2005. Vol. 116. P. 1275–1281.
 66. Varvyanskaya A. V., Lopatin A. S. Efficacy of long-term low-dose macrolide therapy in preventing early recurrence of nasal polyps after endoscopic sinus surgery // *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014. Vol. 4. P. 533–541.
 67. Stewart R. A., Ram B., Hamilton G. et al. Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis // *Otolaryngol. Head. Neck Surg*. 2008. Vol. 139 (5). P. 682–687.
 68. Zhang H. P., Jia C. E., Lv Y. et al. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: Systematic review and meta-analysis // *Allergy Asthma Proc*. 2014. Vol. 35. P. 78–87.
 69. Virchow J. C., Mehta A., Ljungblad L. et al. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONTelukast In Chronic Asthma (MONICA) study // *Respir Med*. 2010. Vol. 104. P. 644–651.
 70. Pauli C., Fintelmann R., Klemens C. et al. Polyposis nasi — improvement in quality of life by the influence of leukotrien receptor antagonists // *Laryngorhinootologie*. 2007. Vol. 86 (4). P. 282–286.
 71. Чучалин А. Г. Новые перспективы в терапии бронхиальной астмы // *Пульмонология*. 2011; (4): 5–12.
 72. Bachert C., Zhang L., Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 136. P. 1431–1440.
 73. Gevaert P., Calus L., Van Zele T. et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 131. P. 110–116.
 74. Aksu K., Kurt E. Aspirin tolerance following omalizumab therapy in a patient with aspirin-exacerbated respiratory disease // *Allergol Immunopathol*. 2013. Vol. 41. P. 208–210.
 75. Hayashi H., Mitsui C., Nakatani E. et al. Omalizumab reduces cysteinyl leukotriene and 9 α ,11 β -prostaglandin F₂ overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Nov 7.
 76. Gevaert P., Van Bruene N., Cattaert T. et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 128. P. 989–995.
 77. Stevenson D. D., White A. A. Aspirin Desensitization in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: Consideration of a New Oral Challenge Protocol // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015. Vol. 3. P. 932–933.
 78. White A. A., Stevenson D. D. Aspirin-exacerbated respiratory disease: update on pathogenesis and desensitization // *Semin Respir Crit Care Med*. 2012. Vol. 33. P. 588–594.
 79. Астафьева Н. Г., Кобзев Д. Ю. Между верой и знанием: официальная, альтернативная и комплементарная медицина в лечении астмы и аллергии (ч. 1, ч. 2) // *Лечащий Врач*, 2012, № 6, с. 59–62; № 8, с. 74–77.
 80. Астафьева Н. Г. Аспириновая бронхиальная астма: диагностика, лечение и профилактика. В кн.: Клинические рекомендации. Бронхиальная астма / Под ред. А. Г. Чучалина. М.: Издат. дом «Атмосфера», 2008. С. 141–116.
 81. Sommer D. D., Hoffbauer S., Au M. et al. Treatment of aspirin exacerbated respiratory disease with a low salicylate diet: a pilot crossover study // *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015. Vol. 152. P. 42–47.
 82. Ta V., White A. A. Survey-Defined Patient Experiences With Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015. Vol. 3. P. 711–718.
 83. Cardet J. C., White A. A., Barrett N. A. et al. Alcohol-induced respiratory symptoms are common in patients with aspirin exacerbated respiratory disease // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014. Vol. 2. P. 208–213.

Ювенильный артрит:

особенности клинико-инструментальной картины и дифференциальной диагностики

А. Н. Кожевников*¹, кандидат медицинских наук

Н. А. Поздеева*, кандидат медицинских наук

М. А. Конев*

В. В. Селизов*

А. В. Москаленко*

К. А. Афоничев*, доктор медицинских наук

Г. А. Новик**, доктор медицинских наук, профессор

* ФГБУ НИДОО им. Г. И. Турнера МЗ РФ, Санкт-Петербург

** ГБОУ ВПО СпбГМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. В статье даны современные представления о ювенильном артрите, подробно изложены варианты течения, клиническая и инструментальная картина данного заболевания. Рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики хронического синовита и полиартрита у детей.

Ключевые слова: ювенильный артрит, хронический синовит, моноартрит, полиартрит, дифференциальная диагностика.

Abstract. The article contains current concepts about juvenile arthritis. Detailed description of the clinical course variants, clinical and instrumental picture of the disease was given. The issues of differential diagnosis of chronic synovitis and polyarthritis in children were also presented.

Keywords: juvenile arthritis, chronic synovitis, monoarthritis, polyarthritis, differential diagnosis.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 4, 2016 г.

Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (СРМО) характеризуется множественными асептическими очагами деструкции костной ткани рецидивирующего характера с эпизодами обострения и ремиссии. Характерными фокусами деструкции являются метафизы трубчатых костей, тела позвонков и плоские кости, не затрагивающие зоны роста. Некоторые исследователи относят данное заболевание к группе аутовоспалительных синдромов. Спектр заболевания включает такие моногенные синдромы, как SAPHO, PAPA, DIRA, Majeed и некоторые другие. Терапия основана на применении препаратов группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и цитостатических препаратов (сульфасалазин и метотрексат), бисфосфонатов, а также ингибиторов ФНО-α.

Пигментный виллезно-нодулярный синовит (ПВНС) — это редко встречаемое опухолеподобное заболевание сустава неизвестной этиологии, которое характеризуется хронической гиперплазией синовиальной оболочки с отложением пигмента гемосидерина. Распространенность заболевания составляет от 2 до 10 случаев на 1 000 000 населения и возникает преимущественно на 3–4 десятилетиях жизни, реже в подростковом возрасте. У детей до 10 лет — казуистические случаи.

Выделяют три формы пигментного виллезно-нодулярного синовита:

- изолированный вариант с поражением влагалища сухожилия (гигантоклеточная опухоль влагалища сухожилия);
- внутрисуставной узел (локализованный ПВНС);
- диффузный вариант ПВНС.

Заболевание носит, как правило, медленно прогрессирующий характер течения. Для диффузной и узловой форм ПВНС наиболее характерна картина хронического моноартрита с тотальной торпидностью к противовоспалительной терапии. Наиболее часто поражаются коленный, реже плечевой, локтевой, голеностопный суставы, однако описаны крайне редкие случаи картины олигоартрита. Узел при ПВНС может располагаться экстраартикулярно, а именно по ходу сухожилий с излюбленной локализацией в области кисти у взрослых. Пунктат при диффузной форме ПВНС имеет крайне вязкую консистенцию с геморрагическим окрашиванием от ржаво-коричневого до красного цвета. Длительное течение заболевания может приводить к формированию костно-хрящевых эрозий, очагов костной деструкции и околоуставных кист, вследствие непосредственного внедрения ворсин. Заподозрить течение ПВНС можно при помощи МРТ: характерно наличие узла, распространенная гроздевидная или тотальная пролиферация синовиальной оболочки, синовит (рис. 2а, б). Лабораторное течение артрита, как пра-

¹ Контактная информация: Infant_doc@mail.ru

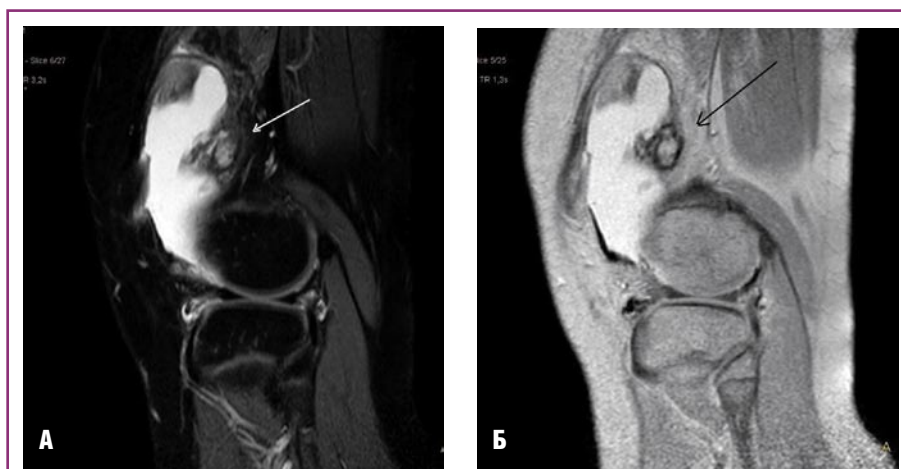


Рис. 2. МР-картина узлового образования синовиальной оболочки с выраженными явлениями синовита коленного сустава (МР-картина в двух режимах)

вило, «немое». Диагноз устанавливается по результатам артроскопии или открытого удаления узла, биопсии синовиальной оболочки. Диагноз основан на микроскопическом выявлении гистиоцитарно-фибробластической пролиферации стромальных клеток синовиальной оболочки с характерным наличием гигантских многоядерных клеток, а также очаговым или диффузным отложением внутриклеточного и внеклеточного гемосидерина. Лечение заболевания хирургическое — тотальная или субтотальная синовэктомия.

Синовиальный хондроматоз — это хроническое доброкачественное метапластическое заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется появлением очагов хондроидной метаплазии синовиальной оболочки с образованием в ней множественных хрящевых тел. В основе заболевания лежит нарушение созревания хондроцитов, что приводит к гиперпродукции островков хряща. Образующиеся хондромные тела вытесняются на поверхность, могут кальцифицироваться и отщепляться от синовиальной оболочки. Как правило, болеют лица мужского пола, наиболее часто поражаются коленный, реже плечевой и локтевой суставы. Среди детей подросткового возраста наиболее часто отмечено поражение плечевого сустава. Клинически заболевание характеризуется неярко выраженным хроническим моноартритом, при этом могут отмечаться блоки в суставе. Картина суставного поражения часто напоминает наличие свободных внутрисуставных тел. Заподозрить течение синовиального хондроматоза на ранней стадии можно при помощи МРТ (синовит, множественные узелки хрящевой ткани), на поздней — с помощью рентгенографии (множественные внутрисуставные тела костной плотности). Лабораторное течение артрита, как правило, «немое». Диагноз устанавливается по результатам артроскопии и биопсии синовиальной оболочки. Течение заболевание приводит к формированию остеонекроза, остеоартроза. Выделяют так называемый вторичный синовиальный хондроматоз, который является проявлением тяжелого течения РА у взрослых. Лечение хирургическое — тотальная или субтотальная синовэктомия.

Остеоид-остеома — это доброкачественная опухоль диаметром до 1,0 см округлой или овоидной формы с характерной клинко-инструментальной картиной. Опухоль составляет 2–3%, по некоторым данным до 5% всех первичных новообразований скелета и до 12% доброкачественных новообразований у детей. Это всегда единичное опухолевое образование. Наиболее частая локализация — диафизы бедренной,



Рис. 3. КТ-картина наличия очагового деструктивного образования округлой формы со склеротическим ободком и секвестроподобным содержимым области вертлужной впадины левого тазобедренного сустава диаметром до 1,0 см (остеоид-остеома)

большеберцовой, плечевой костей, реже локтевой, пяточной, таранной костей, тела позвонков. Однако в некоторых случаях возможна атипичная локализация остеоид-остеоиды, в том числе в области суставного конца кости, например вертлужная впадина или дно венечной ямки плечевой кости (рис. 3). Клинически заболевание проявляется частыми, интенсивными, прогрессирующими болями в пораженном сегменте, особенно характерны эпизоды ночных болей, купируемые приемом НПВС. В случае прилегания очага к области сустава характерно развитие хронического (вторичного) синовита. Заподозрить течение остеоид-остеоиды можно при помощи рентгенографического исследования, в том числе компьютерной томографии. Типично наличие асимметрично расположенного очага разрастания костной ткани округлой, овальной или щелевидной формы с четко очерченным, склерозированным контуром, возможно наличие секвестроподобного содержимого. Одним из методов диагностики является трехфазная остеосцинтиграфия, на которой определяется локальная регионарная гиперваскуляризация более 150% (1–2 фаза) и гиперфиксация радиофармпрепарата более 200% (3-я фаза). Однако при длительном персистировании доброкачественной опухоли костной ткани возможно развитие синдрома «выгорания». Лечение заболевания хирургическое.

Остеобластома — это доброкачественная опухоль с клинко-инструментальной картиной и гистологической структурой, сходной с остеоид-остеоидой, но большего размера (более 1,0 см). Остеобластома выявляется значительно реже, при этом локализация очага может быть разнообразной: как метафизы длинных трубчатых костей, так тела позвонков и другие плоские кости (рис. 4а, б).

Большинство доброкачественных и злокачественных опухолей хрящевой происхождения располагаются вблизи суставов и имеют специфическую инструментальную картину.

Хондрома — это доброкачественная опухоль, которая характеризуется образованием хорошо дифференцированной хрящевой ткани, нередко с очагами окостенения, и составляет 10–27% среди доброкачественных опухолей костей. До 80% случаев возникает на втором-третьем десятилетии жизни с поражением, как правило, коротких трубчатых костей и стоп; в длинных трубчатых костях очаг локализуется в области эпифиза. Остеохондрома — это костно-хрящевой экзостоз.

Но наибольшую трудность в диагностике хрящевых опухолей представляет хондробластома. Это опухоль наиболее характер-

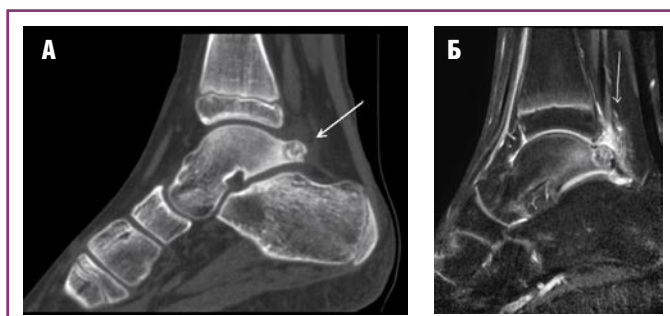


Рис. 4. КТ- и МР-картина наличия патологического очага заднего отростка таранной кости справа, округлой формы, ограниченный остеосклерозом с секвестроподобным содержимым диаметром более 1,0 см (остеобластома). В полости голеностопного и подтаранного сустава определяется патологический выпот, отек периартикулярных мягких тканей

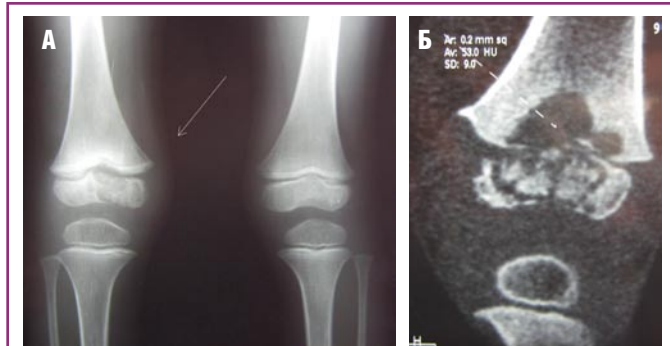


Рис. 5. Рентген- и КТ-наличие деструкции эпиметафиза правой бедренной кости, распространяющейся на зону роста, со секвестроподобным содержимым в полости деструкции. Определяется внутрисуставной выпот, реакция окружающих мягких тканей, уплотнение капсулы правого коленного сустава

на для лиц с незавершенным эпифизарным ростом и составляет до 1% всех новообразований скелета. Как правило, очаг хондробластомы располагается в области эпифиза длинных трубчатых костей и прилежит к эпифизарной хрящевой пластинке. Зачастую место локализации опухоли сопровождается развитием хронического синовита. Диагноз устанавливается с помощью рентгенографии посредством обнаружения округлого очага просветления до 5,0 см в диаметре, наиболее часто расположенного эксцентрично, с четко очерченными контурами и зоной склероза. Лечение заболевания хирургическое.

Туберкулезное поражение суставов у детей, как правило, носит вторичный характер, случаи истинно первичного суставного поражения довольно редки. Туберкулезный артрит может быть следствием непосредственного проникновения микобактерии в полость сустава из первичного очага, последствием БЦЖ-остита или протекать в виде асептического артрита при наличии экстраартикулярного очага (вариант Понсе). Специфический туберкулезный процесс развивается в костях, имеющих хорошее кровоснабжение, богатых губчатым веществом — это тела позвонков, метафизы и эпифизы длинных трубчатых костей. Старт туберкулезного поражения, как правило, происходит с формирования гранулемы в синовиальной оболочке или собственно костной ткани, при этом типичным для туберкулеза является первичное поражение метафиза в области ростковой зоны с образованием крупного очага деструкции, хорошо визуализируемого на рентгенографии. Прогрессирование процесса

приводит к пенетрации патологического очага через хрящевой барьер с развитием септического артрита. При этом неспецифические клинические признаки туберкулезной патологии, проявляемые в виде интоксикации и лихорадки, равно как и изменения в пробах Манту с 2 ТЕ, могут отсутствовать. Поэтому туберкулезный процесс требует исключения в случае наличия клинко-инструментальной картины хронического моноартрита с деструктивными изменениями костной ткани (рис. 5а, б). Окончательная установка диагноза основана на микробиологическом методе диагностики. В редких случаях туберкулезный лимфаденит области крупного сустава с исходом в холодный абсцесс может симулировать картину синовиальной кисты, что затрудняет раннюю диагностику патологии.

Остеохондропатии — это большая группа заболеваний скелета, которая проявляется асептическим некрозом субхондрального участка костной ткани наиболее нагружаемых зон, протекающим поэтапно. Компрессия, ишемия или недостаточность кровоснабжения, васкулит и микротромбоз сосудов — это наиболее частые причинные факторы, играющие роль в формировании очага асептического (аваскулярного) некроза костной ткани.

Болезнь Кенига — это нередкое заболевание коленного сустава, в основе которого лежит асептический некроз медиального мыщелка бедренной кости. Средний возраст возникновения патологии 15–35 лет. При ювенильном процессе заболевание в большинстве случаев имеет благоприятный прогноз и заканчивается полным выздоровлением. Заболевание протекает в четыре стадии, с постепенным формированием очага некроза, вплоть до полного отщепления фрагмента. Течение заболевания протекает с явлениями синовита, болевым синдромом. Лечение заболевания хирургическое. Аналогичные очаги некроза могут возникать в таранной, ладьевидной и плюсневых костях, мыщелках плечевой кости, телах позвонков и костях запястья (рис. 6а, б). Однако наибольшие трудности диагностики и неблагоприятные варианты исхода заболевания возникают в случае асептического некроза головки бедренной кости (болезнь Пертеса). Заболевание протекает в пять стадий. Сроки постановки диагноза и начала терапии в значительной степени определяют вариант исхода заболевания. Трудность и коварность патологии определяются неспецифической клинко-инструментальной картиной дебюта остеохондропатии. Формирующийся очаг асептического некроза костной ткани на ранней стадии заболевания может визуализироваться только на МРТ, в остальном клинко-рентгенологическая картина может не отличаться от острого коксита. Начиная со второй стадии заболевания (стадия компрессионного перелома) постановка диагноза при помощи рентгенографического метода, как правило, не вызывает затруднений. В других случаях дистрофические изменения головки бедра, возникающие при затяжных вариантах течения инфекционно-аллергического коксита, как правило, носят обратимый характер. Необратимые дистрофические изменения головки бедренной кости могут иметь место у лиц с ювенильной спондилоартропатией. Коварность данной патологии определяется риском возникновения истинных очагов асептического некроза костной ткани на фоне хронического воспалительного процесса, что требует безотлагательного изменения тактики терапии с полной осевой разгрузкой конечности.

Круг дифференциальной диагностики полиартрита составляет гораздо меньшее число заболеваний, течение которых сопровождается развитием контрактур (табл. 3), — это некоторые формы скелетных дисплазий, болезни накопления, синдром Фарбера, а также ретикулогистиоцитоз и ряд других заболеваний [13, 17–19].

Хондродисплазия — это объединенное название редких наследственных заболеваний скелета, которые характеризуются различного рода нарушениями хрящевой ткани. Известно, что рост и развитие скелета представляет собой длительный процесс, который начинается внутриутробно (превалирует прямой остеогенез), продолжается постнатально (превалирует непрямой остеогенез) и заканчивается к 20–25 годам. Хондродисплазии возникают вследствие мутаций в генах, кодирующих структурные и регуляторные белки хрящевого матрикса, включающие факторы роста и клеточные рецепторы, участвующие в непрямом остеогенезе, что приводит к нарушению именно энхондрального окостенения. Известно более 100 клинических форм хондродисплазий (ахондроплазия, гипохондроплазия, метафизарные хондродисплазии и др.), однако изолированное дегенеративное поражение суставов с формированием контрактур характерно для спондилоэпифизарных и эпифизарных дисплазий. Как правило, первые клинические проявления возникают с раннего детского возраста и характеризуются быстрым развитием множественного деформирующего артроза. При некоторых легких формах хондродисплазии может страдать исключительно суставной хрящ, что проявляется формированием болезненных контрактур, симулирующих артрит или артропатию в более позднем возрасте. Диагноз устанавливается при рентгенологическом обследовании, а именно при выявлении характерного уплощения и деформации тел позвонков, смежных эпифизов, образующих сустав, фрагментации надколенника. У подобного рода больных детей выявлена высокая склонность к формированию очагов асептического остеонекроза. Лечение заболевания хирургическое.

Синдром Фарбера (липогрануломатоз) — это очень редкое заболевание из группы лизосомных болезней накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования. Нарушение метаболизма липидов связано с мутацией в гене фермента кислой церамидазы (ASAH1), что способствует внутриклеточному накоплению гликолипида церамида в органах и тканях организма (паренхиматозные органы, суставы, центральная нервная система, легкие). Выделяют несколько подтипов заболевания, тяжесть заболевания варьирует от легкой до тяжелой степени. Диссеминированный липогрануломатоз, как правило, дебютирует в возрасте 4–5 месяцев, первыми клиническими симптомами являются осиплость голоса из-за утолщения голосовых связок, припухлость и болезненность суставов. В последующем отмечается образование множества подкожных болезненных узелков вокруг суставов с быстрым развитием контрактур, множественного деформирующего артроза. При тяжелых формах отмечается накопление нерасщепленного субстрата в центральной нервной системе, печени и других внутренних органах. Носители одного или несколько мутантных аллелей в гетерозиготном состоянии могут страдать менее тяжелым вариантом заболевания, без поражения центральной нервной системы, что затрудняет диагностику на ранней стадии. Характер суставного поражения может в значительной степени походить на картину полиартикулярного варианта ЮРА с развитием эрозивных изменений. Лабораторная картина может варьировать, вплоть до воспалительной активности II–III степени. Фермент-замещающей терапии в настоящее время нет, проводится симптоматическое лечение. Эффективна трансплантация костного мозга у данной категории больных детей.

Пахидермодактилия — это редкий вариант фиброматоза кожи пальцев кистей неизвестной этиологии, невоспалительной природы, расцениваемый как бессимптомное утолщение



Рис. 6. Рентген- и МР-картина отека прилегающей костной ткани с очагом асептического некроза тела таранной кости и воспалительными изменениями подтаранного и голеностопного суставов

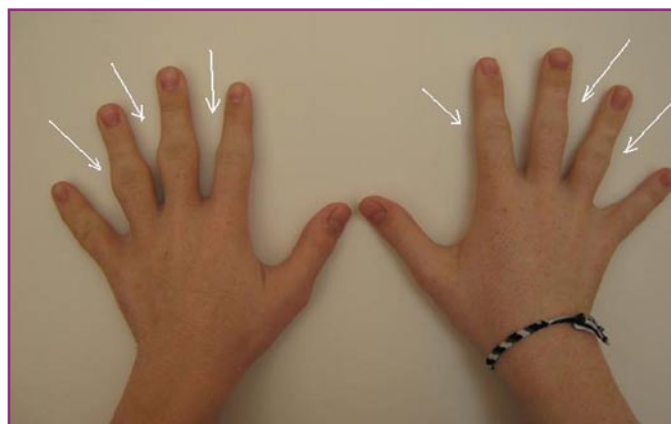


Рис. 7. Картина утолщения кожи и мягких тканей над областью проксимальных межфаланговых суставов обеих кистей (пахидермодактилия)

кожи над областью проксимальных межфаланговых суставов кистей (рис. 7). Клинико-инструментальная картина характеризуется безболезненным, равномерным и симметричным валикообразным утолщением кожи и околоуставных мягких тканей области проксимальных межфаланговых суставов кистей, без признаков воспаления. На рентгенографии костная ткань области суставов не изменена, на МРТ признаков синовита нет; может быть выявлен отек области коллатеральных связок. Данная картина может сохраняться в течение нескольких лет с последующей инволюцией. Лечение не требуется.

Семейный гипертрофический синовит, или САСР-синдром, — это редко встречаемое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое характеризуется развитием хронического симметричного гипертрофического синовита невоспалительной природы. В основе заболевания лежит мутация гена *proteoglycan-4* (PRG4), продуктом которого является белок лубрицин. Лубрицин — это крупный гликопротеид с массой 227,5 kDa, который секретируется синовиальными фибробластами и хондроцитами, образуя «лубрикантный покров», выстилающий поверхность хряща и сухожильных влагалищ. Кроме того, данный белок активно синтезируется клетками печени, легких и сердца. В настоящее время известно около 15 болезней-ассоциированных точечных мутаций гена PRG4. Классической тетрадой заболевания являются: камподактилия (сгибательные контрактуры МФС обеих кистей), артропатия, соха *vara* и перикардит (САСР), при этом прогрессирующая соха *vara* и перикардит встречаются абсолютно не у всех больных, что, вероятно, связано с вариантом носительства мутантных аллелей гена. Дебют заболевания в раннем возрасте начинается с появления первых призна-

ков камподактилии на 2–3 месяце, которые расцениваются первично как стенозирующий лигаментит. В последующем прогрессирование заболевания приводит к развитию симметричной полиартропатии с гиперпродукцией синовиальной жидкости невоспалительной природы, контрактур суставов. Синовиальная жидкость, как правило, соломенного цвета, вязкая, с обедненным клеточным составом. В редких случаях встречается врожденная катаракта. Патогномоничным симптомом данной патологии является обнаружение крупных синовиальных кист вертлужных впадин. Противоревматическая терапия, в том числе с применением метотрексата, ГКС-препаратов и ингибиторов ФНО- α , — неэффективна.

Множественный ретикулогистиоцитоз — это крайне редко встречаемый в детском возрасте системный дерматоартрит неизвестной этиологии, который характеризуется накоплением гистиоцитов, нагруженных гликолипидом, и многоядерных гигантских клеток в коже и суставах. Самое частое проявление заболевания — это болезненный деструктивный симметричный полиартрит, напоминающий ревматоидный или псориазический (по характеру поражения) в сочетании с кожным синдромом. Суставные проявления могут предшествовать кожному синдрому, который клинически проявляется в разрастании множественных кожных узелков — «ксантом» желтоватого или фиолетового цвета, с излюбленной локализацией в области лица и шеи, локтевых суставов и кистей. Характерно появление мелкой сыпи в виде папул или бусинок в области ногтевого валика, а также рецидивирующее афтозное поражение слизистых полости рта и носа. Никаких специфических лабораторных тестов нет. Диагноз выставляется на основании биопсии кожи. При пункции сустава в синовиальной жидкости определяется гиперпродукция ФНО- α , избыточное количество моноцитов. Показана хорошая эффективность противоревматической терапии препаратами метотрексата, а также ингибиторами ФНО- α и ИЛ-6. Диагностируемый ретикулогистиоцитоз требует исключения саркоидоза, онкогематологического синдрома, опухолевого процесса.

Таким образом, принимая во внимание многообразие форм артритов и артропатий детского возраста, следует учитывать, что любой артрит, особенно не поддающийся стандартной противовоспалительной и антибактериальной терапии, имеющий хронический характер течения с нетипичной инструментальной картиной, должен быть подвергнут сомнению об истинности ревматической природы. Необходима более широкая информированность детских ревматологов и ортопедов о смежной суставной патологии, течение которой может протекать под маской ювенильного артрита. Проведение курсов повышения квалификации детских ревматологов с привлечением специалистов ортопедического профиля и наоборот будет способствовать снижению количества ошибок в работе врача и улучшению качества медицинской помощи. ■

Литература

- Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: рук. Для врачей, преподавателей, науч. сотр. / Под общ. ред. А. А. Баранова. М.: Веди, 2007. 360 с.
- Копчак О. Л., Костик М. М., Мушкин А. Ю. Хронический небактериальный («стерильный») остеомиелит в практике детского ревматолога, современные подходы к диагностике и лечению: обзор литературы и анализ собственных данных // Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (1). С. 33–44.
- Кузьмина Н. Н., Салугина С. О., Никишина И. П. Ювенильный артрит XXI век. Как мы сегодня понимаем терминологические и классификационные аспекты // Научно-практическая ревматология. 2006. № 4. С. 86–96.
- Никишина И. П. Диагностика ювенильных спондилоартритов: классификационный и нозологический подходы // Consilium Medicum. 2008. № 2 (2). С. 10–13.
- Новик Г. А., Абакумова Л. Н., Летенкова Н. М., Слизовский Н. В., Слизовская Н. Н. Ювенильные артриты — опыт диагностики и лечения // Лечащий Врач. 2008. № 4. С. 23–27.
- Рохлина Ф. В., Новик Г. А., Калинина Н. М., Бычкова Н. В. Фенотипы ювенильного идиопатического артрита // Лечащий Врач. 2014. № 8. С. 51–56.
- Турцевич И. З., Новик Г. А., Калинина Н. М., Бычкова Н. В., Давыдова Н. И. Значение Th17-пути дифференцировки лимфоцитов в патогенезе ювенильного идиопатического артрита // Лечащий Врач. 2014. № 9. С. 52–58.
- Avcin T., Cimaz R., Falcini F. et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis // Ann Rheum Dis. 2002. № 61. P. 608.
- Bader-Meunier B., Wouters C., Job-Deslandre C. et al. Guidelines for diagnosis and treatment of oligoarticular and polyarticular juvenile idiopathic arthritis // Arch. Pediatr. 2010. № 17 (7). P. 1085–1089.
- Behrens E. M., Beukelman T., Gallo L. et al. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania systemic onset juvenile arthritis registry (PASOJAR) // Journal of Rheumatology. 2008. № 35. P. 343–348.
- Cassidy J. T., Petty R. E. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Textbook of pediatric rheumatology, 4th ed [Cassidy J. T., Petty R. E. (Eds)], WB Saunders Company, Philadelphia. 2001. P. 233.
- Cimaz R., Lehman T. J. A., Asherson R. Children with juvenile idiopathic arthritis // J. Rheumatol. 2003. № 30 (4). P. 825–828.
- Fisher C., Ioannou Y., Hall-Craggs M. et al. Enthesitis Related Arthritis: a New Era of Understanding // Annals of Paediatric Rheumatology. 2012. № 1. P. 8–16.
- Elhai M., Wipfl J., Bazeli R. et al. Radiological cervical spine involvement in young adults with polyarticular juvenile idiopathic arthritis // Rheumatology (Oxford). 2013. № 52 (2). P. 267–275.
- Ezra D. B., Cohen E., Maftzir G. Uveitis in children and adolescents // Br J Ophthalmol. 2005 № 89. P. 444–448.
- Habiba H. M., Shaheen D. A., Elsedfy G. O. et al. Clinical, laboratory and radiological predictors of extension of oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a prospective study // Int J Clin Pediatr. 2012. № 1. P. 76–81.
- Hahn Y. S., Kim J. G. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis // Korean J Pediatr. 2010. № 53 (11). P. 921–930.
- Gutierrez K. Bone and Joint Infections in Children // Pediatr Clin N Am. 2005. № 52. P. 779–794.
- Kim K. H., Kim D. S. Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and differential diagnosis // Korean J Pediatr. 2010. № 53. P. 931–935.
- Nistala K., Woo P., Wedderburn L. R. Juvenile idiopathic arthritis. In: Firestein G. S., Budd R. C., Harris E. D., McInnes I. B., Ruddy S., Sargent J. S., editors. Kelley's textbook of rheumatology. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2008. P. 1657–1676.
- Packham J. C., Hall M. A. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome // Oxford Journals Medicine Rheumatology. 2002. № 41. P. 1428–1435.
- Phelan J. D., Thompson S. D., Glass D. N. Susceptibility to JRA/JIA: complementing general autoimmune and arthritis traits // Genes and Immunity. 2006. № 7. P. 1–10.
- Prabhu A. S., Bala S. Approach to a child with monoarthritis // Indian J Pediatr. 2010. № 77. P. 997–1004.
- Ravelli A. Macrophage activation syndrome // Current Opinion in Rheumatology. 2002. № 14. P. 548–552.
- Ravelli A., Varnier G. C., Oliveira S. et al. Antinuclear antibody positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis // Arthritis Rheum. 2011. № 63. P. 267–275.
- Stephan J. L., Kon'e-Paut I., Galambun C. et al. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients // Rheumatology. 2001. № 11. P. 1285–1292.
- Thomson W., Donn R. Juvenile idiopathic arthritis genetics-what's new? What's next? // Arthritis Res. 2002. № 4. P. 302–306.

Микродозированная оральная контрацепция с дополнительными возможностями

А. Л. Тихомиров, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Резюме. Представлена эффективность использования микродозированного комбинированного орального контрацептива, содержащего в своем составе дроспиренон. Использование данного препарата расширяет возможности применения гормональной контрацепции. Рассматриваются отличительные особенности препарата, снижение выраженности нежелательных лекарственных реакций, дополнительные положительные эффекты.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, оральные контрацептивы, дроспиренон, повышение эффективности.

Abstract. The effectiveness of the microdose hormonal contraceptive containing drospirenone is described. Use of this drug enhances potential of hormonal contraception application. The distinctive features of the drug: reduction in severity of side effects; positive effects were considered.

Keywords: hormonal contraception, combined oral contraceptive, drospirenone, efficiency.

Гормональная контрацепция в настоящее время — это не только один из путей сохранения репродуктивного здоровья женщины, но и средство профилактики и лечения ряда гинекологических заболеваний.

Что, помимо высокой контрацептивной эффективности, хорошей переносимости, улучшения общего самочувствия, простоты применения, молодые женщины XXI века ожидают от современных оральных контрацептивов (ОК)? Отсутствия повышения веса — 69,9%; профилактики дисменореи, мастодинии, предменструального синдрома (ПМС) и предменструального дисфорического расстройства (ПМДР) — 57,1%; положительное влияние на кожу, себорею и вульгарные угри — 49,7%; хороший контроль цикла — 55,0% [1].

Этим требованиям соответствовала эволюция прогестинных в составе ОК от препаратов первого, второго и третьего поколения до уникального прогестина XXI века, препарата четвертого поколения, отвечающего основным требованиям: отсутствие глюкокортикоидных и андрогенных эффектов.

Гестагены, являющиеся производными различных соединений, включают в себя большой диапазон стероидов с прогестероноподобным действием [2]. В большинстве ОК гестаген, применяемый в соответствующей дозировке, предотвращает наступление беременности путем подавления овуляции. Кроме этого локаль-

ные изменения вязкости цервикальной слизи препятствуют проникновению сперматозоидов через цервикальный канал. За последнее десятилетие были синтезированы новые гестагены для использования в составе ОК [3]. Главной целью было создание гестагена, который сочетал бы в себе преимущества прогестерона с более эффективным прогестагеном и антиэстрогенным воздействием на эндометрий вместе с выраженным антигонадотропным влиянием и без какого-либо взаимодействия с андрогенными, эстрогенными или глюкокортикоидными рецепторами для предотвращения нежелательных лекарственных реакций [4]. В итоге за полувековую историю развития гормональной контрацепции [16, 17] наиболее важный прогресс в эволюции ОК был достигнут благодаря введению новых более современных прогестинов.

Дроспиренон (ДРСП) — новый прогестаген, входящий в состав монофазного микродозированного ОК. Это — антиминералокортикоидный гестаген, производное спиронолактона [5–7]. Благодаря своей антиминералокортикоидной активности этот гестаген способен контролировать уровень повышения ангиотензиногена, обусловленный действием этинилэстрадиола (ЕЕ), когда обе эти молекулы объединены в противозачаточном препарате. Предотвращая трансактивацию минералокортикоидных рецепторов (МР), сочетание ДРСП и ЕЕ приводит к выведению воды и натрия и небольшому уменьшению массы тела по сравнению с классическими оральными контрацептивами предыдущих поколений, содержащими комбинацию ЕЕ и левоноргестрела или его производных [8]. ДРСП также проявляет антиан-

дрогенную активность, хотя и меньшую, чем ципротерона ацетата (ЦПА), однако достаточную, чтобы быть полезной женщинам с акне [9]. ДРСП в комбинации с ЕЕ вызывает высокий рост глобулинов, связывающих половые гормоны (ГСПГ). Поэтому, кроме использования в контрацепции, сочетание ДРСП и ЕЕ оказалось полезным в лечении умеренно выраженной угревой сыпи, оказывающей значительное негативное влияние на качество жизни подростков и возникающей в результате жирной кожи и расширения пор. Антиандрогенный эффект дроспиренона обусловлен тем, что он переносится альбуминами и не вытесняет тестостерон из связи с ГСПГ, снижает синтез андрогенов яичниками, блокирует андрогенные рецепторы кожи и волосяных фолликулов, не препятствует повышению синтеза ГСПГ, вызванного эстрогенами.

Дроспиренон — единственный прогестагенный компонент ОК, утвержденный для лечения эмоциональных и физических симптомов ПМДР. Эффективность доказана в двойных слепых, плацебо-контролируемых, многоцентровых исследованиях (параллельная и перекрестная модели) [1, 10]. Также в проведенных ранее исследованиях было отмечено положительное влияние на кровяное давление и индекс массы тела [11, 12]. У женщин, принимавших ОК, в состав которых входил ДРСП, не было выявлено отрицательного влияния на фертильность [13, 11].

Идеальная фармакокинетика двух компонентов препарата обеспечивает быстрое достижение максимальной концентрации в сыворотке крови после введения: этинилэстрадиол — 1,5 часа, дроспиренон — 1,7 часа [14].

Таблица

Фармакологический профиль дроспиренона и других прогестагенов

Название	Прогестагенная/ антиэстрогенная активность	Глюкокортикоидная активность	Андрогенная активность	Антиандрогенная активность	Антиминералокортикоидная активность
Прогестерон	+	—	—	(+)	+
Дроспиренон	+	—	—	+	+
Левоноргестрел	+	—	(+)	—	—
Гестоден	+	—	(+)	—	(+)
Норгестимат*	+	—	(+)	—	—
Дезогестрел**	—	+	—	(+)	—
Диеногест	+	—	—	+	—
Ципротерона ацетат	+	(+)	—	+	—

Примечание. * Главный метаболит левоноргестрел; ** активный метаболит 3-кетодезогестрел.

При приеме первых высокодозированных средств стероиды не выводились полностью из организма в течение 7-дневного перерыва, и поэтому выработка фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) была подавлена и во время перерыва в приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК). В этом причина успеха «старого» режима. Прогрессивное снижение доз этинилэстрадиола и прогестина в КОК способствовало появлению опасений, связанных с возможным увеличением частоты нарушений цикла и снижением эффективности в случае типичного применения таких низких доз в режиме 21/7, да еще и с возможными «ошибками пользователя». Микродозированный ОК с ДРСП применяется с первого дня менструального цикла в режиме 24 + 4 (24 — активные + 4 — плацебо).

Обоснованиями сокращения безгормонального интервала являются следующие положения: неблагоприятные симптомы значительно ярче выражены в течение 7 безгормональных дней, чем в течение 21 дня терапии активными таблетками при стандартном режиме 21 + 7; низкие дозы этинилэстрадиола и прогестина в современных ОК меньше подавляют овариальную активность, чем высокодозированные ОК в течение стандартного 7-дневного безгормонального интервала, — нет риска синдрома гиперторможения функции гипоталамуса; повышение уровня ФСГ в течение безгормонального интервала приводит к росту фолликулов и выработке эстрадиола — прорывным кровотечениям; основной синтез андрогенов происходит в 7-дневный перерыв — снижение эффективности лечения дерматопатий.

Необходимо отметить, что, несмотря на пропущенные в начале цикла таблетки, более выраженное подавление овариальной активности наблюдалось при приеме комбинации 20 мкг этинилэстрадиола с дроспиреноном в режиме 24 + 4 по сравнению с использованием низкодозированных

(30 мкг ЕЕ) ОК в режиме 21/7. Подавление овариальной функции при применении режима 24 + 4 после плановых ошибок приема препарата было таким же, как в группе режима 21/7 при регулярном безошибочном приеме [15]. Откорректированный индекс Перля составляет 0,44. Микродозированный ОК с ДРСП обеспечивает хороший контроль менструального цикла, такой же, как другие 20 мкг и 30 мкг оральные контрацептивы.

Известно, что себорея и вульгарные угри оказывают значительное негативное влияние на качество жизни молодых женщин. Антиандрогенная активность дроспиренона обеспечивается тем, что нет противодействия повышению под возможным влиянием этинилэстрадиола уровня ГСПС, снижается секреция андрогенов в яичниках, происходит антагонистическое влияние на андрогенные рецепторы в коже. Благодаря антиандрогенному и антиминералокортикоидному эффекту дроспиренона уменьшаются изменения голоса, связанные с гормональными колебаниями в течение менструального цикла. Кроме этого, благодаря снижению уровня тестостерона, на фоне дроспиренона + 20 мкг ЕЕ отмечается стабильность характеристик вибрации голосовых связок. Не прибавляется и даже снижается масса тела [10].

Таким образом, на фоне приема нового ОК с современным режимом использования, созданного на основе дроспиренона — уникального прогестина четвертого поколения и микродозы ЕЕ, суммарная частота нежелательных лекарственных реакций ничтожна. При этом микродозированный ОК с ДРСП обладает высокой контрацептивной эффективностью, хорошо переносится, имеет ряд преимуществ, таких как уменьшение выраженности симптомов ПМДР, угревой сыпи, акне, себореи при практическом отсутствии влияния на массу тела у молодых женщин. ■

Литература

1. Leutgeb R. German Survey. 2006.
2. Sitruk-Ware R., Nath A. The use of newer progestins for contraception // Contraception. 2010; 82: 410–417.
3. Rapkin A. J., Winer S. A. Drospirenone: a novel progestin // Expert Opin Pharmacother. 2007; 8: 989–999.
4. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins // Maturitas. 2008; 61: 151–157.
5. Elger W., Beier S., Pollow K., Garfield R., Shi S. Q., Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone // Steroids. 2003; 68: 91–905.
6. Fuhrmann U., Krattenmacher R., Slater E. P., Fritzsche K. H. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential // Contraception. 1996; 54: 243–251.
7. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen // Contraception. 2002; 62: 29–38.
8. Mosher W. D. et al. Use of contraception and use of family planning services in the United States: 1982–2002 // Adv Data. 2004; 350: 1–36.
9. Прилепская В. Н. Руководство по контрацепции. 2010.
10. Oelkers W. H. Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy // Climacteric. 2005; 8: 19–27.
11. Suthipongse W., Taneepanichskul S. An open-label randomized comparative study of oral contraceptives between medications containing 3 mg drospirenone/30 microg ethinylestradiol and 150 microg levonorgestrel/30 microg ethinylestradiol in Thai women // Contraception. 2004; 69: 23–26.
12. Yildizhan R., Yildizhan B., Adali E., Yoruk P., Birol F., Suer N. Effects of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol 30 microg combined with either gestodene or drospirenone on hemostatic parameters, lipid profiles and blood pressure // Arch Gynecol Obstet. 2009; 280: 255–261.
13. Schindler A. E., Campagnoli C., Druckmann R. et al. Classification and pharmacology of progestins // Maturitas. 2008; 61: 171–180.
14. Keam S. J., Wagstaff A. J. ADIS Drug Evaluation // Treat Endocrinol. 2003; 2: 49.
15. Klipping C., Duijkers I., Trummer D., Marr J. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen.
16. Dhont M. History of oral contraception // The European Journal of contraception and reproduction health care. 2010; 15 (2): 12–18.
17. Mishell Jr. D. R. An oral contraceptive with 3 approved indications // J Reprod Med. 2008; 53: 717–719.

ЯРКИЕ НОЧИ ЯСНЫЕ ДНИ

- ✦ НАДЕЖНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ^{1,2}
- ✦ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА^{1,3}
- ✦ ЛЕЧЕНИЕ АКНЕ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ^{1,4}
- ✦ СТАБИЛЬНОСТЬ ГОРМОНАЛЬНОГО ФОНА (РЕЖИМ 24 + 4)^{1,5}



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЛЕЯ®. Регистрационный номер: ЛП-003298. Международное непатентованное название: дроспиренон + этинилэстрадиол. Фармакотерапевтическая группа: контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген). Код АТХ G03AA12. Показания к применению: контрацепция; контрацепция и лечение угревой сыпи средней степени тяжести (acne vulgaris); контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС). Противопоказания: тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе, цереброваскулярные нарушения (в т. ч. в анамнезе), состояния, предшествующие тромбозу в настоящее время или в анамнезе. Наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию венозных или артериальных тромбозов, такая как резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистемия и антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт). Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе. Множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза; заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий; неконтролируемая артериальная гипертензия; тяжелая дислипотеинемия, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, серьезное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией; курение в возрасте старше 35 лет; ожирение с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м²; обширная травма. Печеночная недостаточность, тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени). Опухоли печени, в т. ч. в анамнезе. Тяжелая почечная недостаточность, острая почечная недостаточность. Надпочечниковая недостаточность. Панкреатит, в т. ч. в анамнезе, если связан с наличием тяжелой триглицеридемии. Выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания или подозрение на них. Кровотечение из влагалища неуточненной этиологии. Беременность или подозрение на нее и период грудного вскармливания. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата Лея®. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в состав входит лактозы моногидрат). Способ применения и дозировка: внутрь, ежедневно, в течение 28 дней по 1 таблетке без перерывов, приблизительно в одно и то же время. Прием таблеток из новой упаковки начинается на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: взаимодействие пероральных контрацептивов с другими лекарственными средствами может привести к «прорывным» кровотечениям и/или снижению контрацептивной надежности. Женщины, принимающие эти препараты, должны временно использовать барьерные методы контрацепции дополнительно к приему препарата Лея® или выбрать другой метод контрацепции. Применение препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты печени (например, фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин; также есть предположение в отношении окскарбазепина, топирамата, фелбамата, гризеофульвина и препаратов, содержащих зверобой продырявленный). ВИЧ-протеазы (например, ритонавир) и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, неврирапин) и их комбинации. Во время приема препаратов, влияющих на микросомальные ферменты, и в течение 28 дней после их отмены следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции. Во время приема антибиотиков (таких как ампициллины и тетрациклины) и в течение 7 дней после их отмены следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции. Если в течение этих 7 дней использования барьерного метода контрацепции заканчиваются активные (розовые) таблетки, то следует пропустить прием таблеток плацебо (белых) из текущей упаковки и начать прием таблеток из следующей упаковки препарата Лея®. КОК могут влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например, циклоспорин) или снижению (например, ламотриджин) их концентрации в плазме и тканях. У женщин, принимающих препараты, которые могут увеличивать концентрацию калия в плазме крови, рекомендуется определять концентрацию калия в плазме крови во время первого цикла приема препарата Лея®. Особые указания: перед началом или возобновлением применения препарата Лея® необходимо ознакомиться с анамнезом жизни, семейным анамнезом женщины, провести тщательное медицинское и гинекологическое обследование, исключить беременность. Обследование необходимо регулярно повторять. Следует предупредить женщину, что КОК не предохраняют от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем! Побочные явления (указаны только частые и серьезные, см. полную инструкцию по применению): часто: эмоциональная лабильность, головная боль, тошнота, боль в молочных железах, нагрубание молочных желез, метроррагия, отсутствие менструальноподобного кровотечения, увеличение массы тела. Нечасто: тромбоэмболия легочной артерии, варикозная болезнь вен. Редко: бронхиальная астма, артериальная и венозная тромбоэмболия. Данные постмаркетингового применения: сообщалось о следующих тяжелых побочных реакциях с неизвестной частотой у женщин, принимающих КОК: венозные тромбоэмболические осложнения, артериальные тромбоэмболические осложнения, повышение артериального давления, новообразования печени. Частота диагностики рака молочной железы среди женщин, принимающих КОК, незначительно увеличена, хотя причинно-следственная связь с употреблением КОК не установлена. Передозировка: лечение симптоматическое. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг + 0,02 мг. По 24 активных таблетки вместе с 4 таблетками плацебо в блистере из ПВХ/ПВДХ/Алю. По 1, 2, 3 или 6 блистеров вместе с кармашком для ношения блистера и инструкцией по применению в картонной пачке. Перед назначением ознакомиться с полной инструкцией по применению.

Реклама

SARUBETDRZ.16.03.0286

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лея® от 10.11.2015. 2. Hemdri L. et al. Contraception. 2009 Jul; 80(1): 18–24. 3. Yonkers K.A. et al. Obstet Gynecol. 2005 Sep; 106(3): 492–501. 4. Koltun W. et al. Contraception 77 (2008) 249–256. 5. Bresciani B.V. et al. Minerva Ginecol. 2010 Jun; 62(3): 261–6.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция), Россия, 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11

ZENTIVA
КОМПАНИЯ ГРУППЫ САНОФИ

Оценка эффективности оригинального комплексного препарата с патогенетическим действием при функциональной диарее и синдроме раздраженного кишечника с диареей: клиническое исследование

И. А. Подъяпольская*,¹, кандидат медицинских наук

В. О. Казанцева*

И. А. Черноусова*

В. В. Сущенко**

* НУЗ ОКБ ст. Барнаул ОАО «РЖД», Барнаул

** КГБУЗ ГП № 11, Барнаул

Резюме. Обследовано 30 пациентов с функциональной диареей и диареей при синдроме раздраженной кишки в возрасте от 19 до 57 лет. Все больные на этапе скрининга имели клинические симптомы, характерные для функциональной диареи или диареи при синдроме раздраженной кишки. В результате 12-недельного курса терапии оригинальным комплексным препаратом с патогенетическим действием нормализация стула достигнута у 86% пациентов, в том числе тип 4 по Бристольской шкале отметили 73% (n = 22), тип 5 — 13% (n = 4) пациентов. Уменьшилась частота дефекаций в сутки до $1,97 \pm 0,28$ раза. Уменьшение клинической симптоматики сопровождалось улучшением висцеральной чувствительности и качества жизни пациентов.

Ключевые слова: функциональная диарея, синдром раздраженного кишечника с диареей, современная терапия, паттерн стула, висцеральная чувствительность, качество жизни.

Abstract. 30 patients at the age from 19 to 57 with Functional Diarrhea and Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea were examined. All the patients under screening had clinical symptoms, associated with Functional Diarrhea and Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. Following 12 week therapy 86% patients have achieved defecation recovery, also 73% (n = 22) have noted type 4 in Bristol stool scale, type 5 — 13% (n = 4) patients. The quantity of defecation was reduced up to $1,97 \pm 0,28$ times per day. The reduction of clinical symptoms was accompanied by improvement of visceral sensitivity and quality of life of patients.

Keywords: functional diarrhea, irritable bowel syndrome with diarrhea, stool pattern, visceral sensitivity, quality of life.

Функциональные расстройства кишечника — достаточно частая причина обращения к врачу, поскольку они характеризуются упорным, рецидивирующим течением. Их частота в популяции при оценке соответствия Римским диагностическим критериям III (2006 г.) составляет более 42% [1].

К распространенным в клинической практике формам функциональных расстройств кишечника относятся функциональная диарея (ФД) и диарея на фоне синдрома раздраженного кишечника (СРК-Д). Распространенность СРК в мире составляют от 10% до 25% и около 1/3 из них — пациенты с СРК-Д [2, 3]. Причем популяционные исследования показали, что частота встречаемости ФД сопоставима с частотой СРК-Д [4]. А в 27,6% случаев наблюдается клинический перекрест («overlap») ФД с СРК-Д [1]. Стоит также отметить, что до 40% пациентов с СРК находятся в активном, трудоспособном возрасте — от 35 до 50 лет [5].

Согласно Римским критериям III, ФД — это постоянный или периодический синдром, характеризующийся пассажем кашицеобразного (тип 6 по Бристольской шкале) или водянистого стула (тип 7 по Бристольской шкале) без абдоминальной боли или дискомфорта. Такой стул проявляется по крайней мере в 75% случаев опорожнений кишечника [6]. Стоит заметить, что в рутинной практике ФД — чрезвычайно сложное для диагностики функциональное расстройство кишечника, требующее

глубокого и зачастую длительного дифференциально-диагностического поиска для постановки данного диагноза. В то же время пациенты с ФД встречаются довольно часто. Клинические признаки, позволяющие предположить функциональный характер диареи: отсутствие диареи в ночное время, утренний стул, императивный позыв на дефекацию [7].

СРК определяют как функциональное расстройство, при котором периодическая боль или дискомфорт в животе связаны с дефекацией, изменением частоты и характера стула при отсутствии органических причин. При СРК-Д стул типа 6, 7 (по Бристольской шкале кала) должен быть в 25% случаев дефекации, оформленный стул менее чем в 25%. Дополнительные критерии: частота стула более 3 раз в сутки, императивные позывы на дефекацию и отсутствие твердого стула [6].

Согласно Римскому консенсусу III, диагностические критерии для ФД и СРК должны присутствовать не менее 3 месяцев с началом проявления не менее 6 месяцев перед диагностикой [6].

Отличительной особенностью функциональных расстройств кишечника является многообразие жалоб, наличие психосоматического компонента и длительность заболевания. Не представляя собой непосредственную угрозу для жизни, данная группа расстройств требует серьезного внимания в силу значительного влияния на качество жизни (КЖ) пациентов, обуславливая их поведение, соответствующее тяжелому органическому заболеванию [8, 9]. Так, например, известно, что пациенты с СРК-Д имеют более низкое КЖ по сравнению с пациентами с СРК с запорами [10]. При этом тяжесть течения СРК зачастую клинически недооценивается, хотя

¹ Контактная информация: i_podyapolskaya@mail.ru

по данным исследований рабочей группы по Римским критериям его легкое течение наблюдается лишь у примерно 40%, умеренное — в 35% случаев, а почти 25% пациентов имеют тяжелое течение заболевания [11].

Вышеизложенное диктует необходимость использовать для лечения пациентов с ФД и СРК-Д не только традиционные лекарственные препараты (селективные спазмолитики, противодиарейные средства, кишечные анти- и эубиотики, препараты для коррекции психоэмоциональных нарушений), но и другие, принципиально новые препараты, оказывающие комплексное влияние на разные звенья патогенеза, в том числе воспалительный процесс [12]. Одним из таких препаратов является отечественный препарат Колофорт. Данный препарат представляет собой комбинацию действующих веществ в релиз-активной форме:

- релиз-активные антитела к белку S-100, которые действуют на центральную нервную систему, тем самым устраняя внутреннее напряжение, тревогу, нормализуют ряд висцеральных функций, в том числе деятельность толстого кишечника, не вызывая привыкания;
- релиз-активные антитела к гистамину воздействуют на вегетативную нервную систему, оказывая спазмолитическое, противовоспалительное, противоотечное действие;
- релиз-активные антитела к фактору некроза опухоли-альфа (ФНО- α) оказывают влияние на иммунные нарушения и воспаление, нормализуя выработку про- и противовоспалительных цитокинов.

Колофорт оказывает регулирующее влияние на взаимодействия белка S-100 и гистамина с серотониновыми, сигма-1 рецепторами, H_4 -гистаминовыми рецепторами, а также модифицирует (регулирует) функциональную активность ФНО- α . Регулирующее влияние препарата на уровне центральной и вегетативной нервных систем и иммунной системы проявляется спазмолитическим, противовоспалительным, успокаивающим действием, что в комплексе эффективно нормализует моторику желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, Колофорт — препарат, который оказывает патогенетически обоснованное при функциональных расстройствах кишечника спазмолитическое, противовоспалительное и анксиолитическое действие [13].

Целью нашего исследования стала оценка эффективности препарата Колофорт в купировании диареи у пациентов с ФД и СРК-Д с анализом его влияния на паттерн стула, динамику висцеральной чувствительности и качество жизни пациентов.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 30 пациентов от 19 до 57 лет (средний возраст $34,5 \pm 10,87$ года), из которых 23% ($n = 7$) составили пациенты с ФД и 77% ($n = 23$) — с СРК-Д. Среди включенных в исследование было 34% мужчин ($n = 10$) и 66% женщин ($n = 20$). На момент включения в исследование длительность заболевания составляла от 6 месяцев до 15 лет.

На этапе скрининга проводился сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование. Оценка выраженности симптомов (диарея, метеоризм, абдоминальная боль, рвота/тошнота) проводилась с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 10 баллов.

Формулировка диагноза, клинично-функциональная интерпретация проводились в соответствии с Римскими критериями III.

Критериями не включения пациентов в исследование стали следующие: дебют симптомов после 50 лет, наличие другой патологии кишечника, включая целиакию и лактазную недостаточность, тяжелой соматической патологии и онкологических заболеваний, вирусных гепатитов, ВИЧ и туберкулеза в анамнезе, перенесенные оперативные вмешательства на брюшной полости, беременность и период кормления грудью, прием ряда лекарственных препаратов (слабительные, в т.ч. растительного происхождения, прокинетики, спазмолитики, агонисты опиатных рецепторов, ветрогонные, антибиотики, нестероидные противовоспалительные, психотропные и пробиотики).

После включения в исследование все пациенты получали Колофорт по схеме: 2 таблетки 3 раза в день сублингвально в течение первых 2 недель, затем по 2 таблетки 2 раза в день в течение 10 недель. Общая продолжительность терапии составила 12 недель.

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

Таблица 1

Динамика выраженности симптомов по шкале ВАШ у пациентов с ФД и СРК-Д

Показатель	До лечения $\bar{X} \pm \sigma$	Через 2 недели $\bar{X} \pm \sigma$	Через 4 недели $\bar{X} \pm \sigma$	Через 8 недель $\bar{X} \pm \sigma$	Через 12 недель $\bar{X} \pm \sigma$
Диарея	7,23 ± 1,65	5,7 ± 1,69**	3,87 ± 1,72**	2,97 ± 1,74**	1,97 ± 1,52**
Метеоризм	6,4 ± 2,08	4,93 ± 2,36*	3,6 ± 2,49**	2,53 ± 2,05**	1,77 ± 1,74**
Абдоминальная боль	4,2 ± 2,58	3,1 ± 2,31	2,07 ± 1,87**	1,27 ± 1,49**	0,8 ± 1,0**
Рвота/тошнота	0,63 ± 1,71	0,63 ± 1,5	0,33 ± 0,99	0,23 ± 0,36	0,13 ± 0,35

Примечание. * Достоверность различий при сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$); ** достоверность различий при сравнении с показателями до лечения ($p < 0,001$).



Рис. 1. Выраженность диареи по ВАШ на фоне терапии Колофортом



Рис. 2. Выраженность абдоминальной боли по ВАШ на фоне терапии Колофортом

Весь период приема препарата Колофортом пациенты вели дневники, в которых ежедневно отмечали частоту и форму кала по Бристольской шкале.

В течение 12 недель лечения пациенты совершили 4 визита к врачу (на 2-й, 4-й, 8-й и 12-й неделях), в ходе которых оценивалось состояние, проводилось объективное обследование, анкетирование и тестирование, регистрировались возникшие нежелательные явления и оценивалась приверженность пациента к лечению.

Степень душевного благополучия и влияния симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта на повседневную жизнь оценивалась по визуальной аналоговой шкале ВАШ (Visual Analog Scale — Irritable Bowel Syndrome — VAS-IBS). С целью оценки индекса висцеральной чувствительности использовался опросник VSI (Visceral Sensitivity Index). Для оценки КЖ — опросник IBS-QoL (Irritable Bowel Syndrome — Quality of Life).

Статистическая обработка результатов проводилась по методам, описанным С. Глянц (1998). Количественные переменные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение ($\bar{X} \pm \sigma$). Количественные различия представлены парным t-критерием Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Также определялась корреляционная связь между параметрами с помощью r-коэффициента корреляции Пирсона. Расчеты выполнены с помощью программы BIostat.

Результаты исследования и их обсуждение

Основными клиническими проявлениями являлись нарушение частоты стула в виде диареи у 100% ($n = 30$), синдром метеоризма у 100% ($n = 30$). Все пациенты были с типом стула от 6 и выше по Бристольской шкале — 6-й тип стула наблюдался у 80% пациентов ($n = 24$), 7-й — у 20% ($n = 6$). На этапе скрининга частота стула у пациентов была от 2 до 10 раз в сутки и в среднем в группе исследования составила $7,23 \pm 1,65$ раза в сутки.

Исходно наряду с диареей 93% ($n = 28$) пациентов испытывали минимальный и кратковременный болевой абдоминальный синдром, в основном при натуживании и императивных позывах на дефекацию, оцененный по ВАШ в среднем на $4,2 \pm 2,58$ балла. Отмеченный метеоризм по ВАШ был оценен в среднем в $6,4 \pm 2,08$ балла, а рвота/тошнота — $0,63 \pm 1,71$ балла.

По VAS-IBS пациенты на этапе скрининга оценивали свое душевное благополучие за последние 4 недели на $4,23 \pm 1,85$ балла и считали, что проблемы в желудочно-кишечном тракте влияли на их повседневную жизнь на $6,67 \pm 2,47$ балла.

Индекс висцеральной чувствительности исходно в среднем составил $40,9 \pm 19,31$ балла. При оценке КЖ по шкале IBS-QoL установлен его низкий уровень — в среднем $86,23 \pm 26,71$ балла.

В период наблюдения за пациентами с ФД на фоне приема препарата Колофортом отмечена положительная динамика в изменении частоты и консистенции стула (паттерн стула).

На визите 2, уже через 2 недели лечения Колофортом, частота стула статистически значимо уменьшилась в среднем с $7,23 \pm 1,65$ до $5,7 \pm 1,69$ раза в день ($p < 0,001$) (табл. 1).

Статистически достоверная положительная динамика на визите 2 отмечена и в отношении метеоризма — уменьшение его выраженности с $6,4 \pm 2,08$ до $4,93 \pm 2,36$ балла ($p < 0,05$). Также выявлена тенденция к уменьшению интенсивности абдоминальной боли с $4,2 \pm 2,58$ до $3,1 \pm 2,31$ балла и симптома рвота/тошнота с $0,63 \pm 1,71$ до $0,63 \pm 1,5$ балла ($p > 0,05$) (табл. 1).

На визите 2 пациенты также оценивали удовлетворенность лечением — в среднем данный показатель составил $6,2 \pm 1,42$ балла по шкале ВАШ, что свидетельствовало о положительной оценке эффективности приема Колофорта.

Выявленная на визите 2 положительная динамика продолжилась и в дальнейшем. Так, через 4 недели частота стула до трех раз в сутки уменьшилась у 37% ($n = 11$), а к 8-й неделе — у 63% ($n = 19$) пациентов. К концу исследования (12-й неделе) нормализация частоты стула была достигнута у 77% ($n = 23$) пациентов, что статистически достоверно отразилось на итоговых средних значениях оценки выраженности диареи по ВАШ, составивших $1,97 \pm 1,52$ балла (табл. 1, рис. 1).

Также к визиту 3, через 4 недели терапии, отмечено существенное влияние Колофорта на абдоминальную боль с уменьшением ее выраженности в 2 раза при оценке по ВАШ. К окончанию терапии полное купирование абдоминальной боли на фоне приема Колофорта отметили 50% ($n = 15$) пациентов, а снижение боли до 1 балла отметили еще 27% ($n = 8$) (табл. 1, рис. 2).

Таблица 2

Динамика показателя висцеральной чувствительности по VSI и качества жизни по IBS-QoL у пациентов с ФД и СРК-Д

Показатель	До лечения $\bar{X} \pm \sigma$	Через 2 недели $\bar{X} \pm \sigma$	Через 4 недели $\bar{X} \pm \sigma$	Через 8 недель $\bar{X} \pm \sigma$	Через 12 недель $\bar{X} \pm \sigma$
Висцеральная чувствительность	40,9 ± 19,31	45,33 ± 16,44	51,13 ± 17,3*	55,63 ± 18,36**	58 ± 19,21**
Качество жизни	86,23 ± 26,71	82,3 ± 22,01	71,4 ± 19,92*	63,9 ± 17,4**	59 ± 16,47**

Примечание. * Достоверность различий при сравнении с показателями до лечения ($p < 0,05$); ** достоверность различий при сравнении с показателями до лечения ($p < 0,001$).

На визите 5, к 12-й неделе терапии, достоверно снизился показатель метеоризма — в среднем с $6,4 \pm 2,08$ до $1,77 \pm 1,74$ ($p < 0,001$). 18 пациентов (60%) оценили выраженность метеоризма от 0 до 1 балла по шкале ВАШ в конце исследования, тогда как до лечения все пациенты отмечали выраженность вздутия живота более 2 баллов.

Колофорт оказывал положительное влияние и на динамику формы кала в соответствии с Бристольской шкалой. К концу второй недели приема Колофорта у подавляющего большинства пациентов отмечено достоверное изменение типа стула с 6–7 по Бристольской шкале до 5-го типа ($p < 0,001$). Очевидно, что улучшение консистенции стула с тенденцией к его нормализации было обусловлено терапевтическим эффектом препарата Колофорт, т.к. в ходе исследования пациенты не принимали какие-либо другие препараты, улучшающие форму стула. К концу исследования (к 12-й неделе) тип 4 по Бристольской шкале отметили 73% ($n = 22$), тип 5 — 13% ($n = 4$) пациентов, в целом нормализация стула к окончанию исследования достигнута у 86% испытуемых. Трое пациентов (10%) отметили уплотнение стула, что приводило к затруднению дефекации, к концу 12-й недели приема Колофорта.

Динамика показателя душевного благополучия и оценки влияния симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта на повседневную жизнь

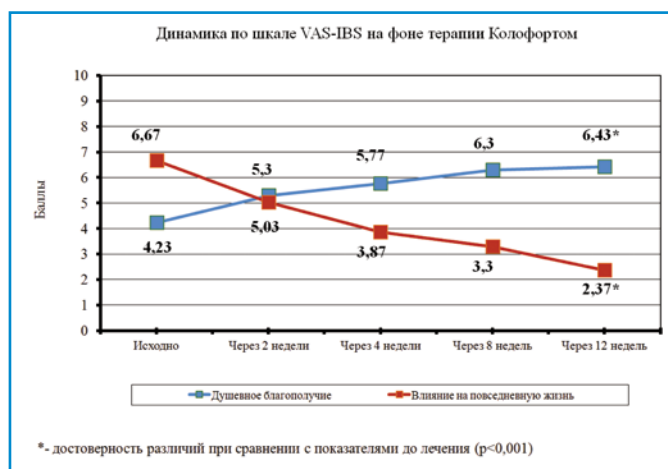


Рис. 3. Динамика по шкале VAS-IBS на фоне терапии Колофортом

по шкале VAS-IBS к окончанию терапии Колофортом характеризовалась положительными статистически достоверными результатами (рис. 3).

Колофорт

**комплексный лекарственный препарат
для лечения синдрома
раздраженного кишечника**

- Нормализует моторику кишечника
- Снижает интенсивность абдоминальной боли
- Нормализует стул при любой форме СРК
- Обладает стресспротекторным действием
- Оказывает противовоспалительное действие

горячая линия:
+7(495) 681-09-30
www.materiamedica.ru

реклама
РУ №006226/10

Схема приема:

курс от 1 месяца
сублингвально



ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С
ИНСТРУКЦИЕЙ, ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Уменьшение частоты стула находилось в весомой отрицательной корреляционной связи с улучшением показателя оцененной по опроснику VSI висцеральной чувствительности ($r = -0,64$; $p = 0,0001$) на фоне приема Колофорта к концу 4-й недели. Тогда как улучшение консистенции стула находилось в значимой отрицательной корреляции с показателем висцеральной чувствительности уже к концу 2-й недели наблюдения ($r = -0,7$; $p = 0$).

Индекс висцеральной чувствительности к концу 2-й недели приема Колофорта достоверно не изменился, однако к концу 4-й недели он достоверно улучшился и достиг максимального достоверного улучшения к концу исследования с $40,9 \pm 19,31$ до $58 \pm 19,21$ балла ($p < 0,001$). КЖ пациентов по шкале IBS-QoL на фоне приема Колофорта достоверно улучшилось к концу 12-й недели исследования с $86,23 \pm 26,71$ до $59 \pm 16,47$ балла ($p < 0,001$) (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа прослеживалась четкая корреляция между улучшением КЖ и изменением паттерна стула. Так, выявлена сильная корреляционная связь с уменьшением частоты стула через 4, 8 и 12 недель со значением коэффициента корреляции $r = 0,76$ ($p = 0$), $r = 0,62$ ($p = 0,0003$) и $r = 0,57$ ($p = 0,0011$) соответственно, и умеренная корреляционная связь с улучшением консистенции стула к концу 2-й, 4-й и 8-й недель ($r = 0,54$ при $p = 0,002$; $r = 0,45$ при $p = 0,01$; $r = 0,37$ при $p < 0,05$ соответственно).

Также установлена сильная отрицательная корреляционная связь между индексом висцеральной чувствительности и КЖ, зарегистрированных на всех визитах (до лечения — $r = -0,75$, $p < 0,001$; через 2 недели — $r = -0,64$, $p = 0,0001$; через 4 недели — $r = -0,75$, $p = 0$; через 8 недель — $r = -0,74$, $p = 0$; через 12 недель — $r = -0,7$, $p = 0,0001$).

В процессе исследования Колофорт продемонстрировал высокую безопасность. Только у одного пациента зарегистрировано одно нежелательное явление, в виде болей в прямой кишке возникшее на 7-е сутки приема препарата. Данное явление было расценено как не имеющее связи с приемом препарата, купировалось самостоятельно к 14-му дню приема препарата Колофорт и не потребовало отмены препарата. Препарат Колофорт не оказывал отрицательного влияния на частоту сердечных сокращений, артериальное давление, частоту дыхания и температуру тела. Также на протяжении исследования отмечалась высокая приверженность пациентов к лечению Колофортом у всех пациентов.

Выводы

Проведенное исследование продемонстрировало соответствие Колофорта потребностям терапии таких функциональных расстройств кишечника, как ФД и СРК-Д, — препарат оказывает комплексное действие, влияя не только на симптом диареи, но и на основные звенья патогенеза данных расстройств, способствуя купированию их других кишечных и внекишечных проявлений.

В основе терапевтической эффективности Колофорта — сочетание спазмолитического, противовоспалительного, успокаивающего действия, позволяющее нормализовать моторику желудочно-кишечного тракта, за счет регулирующего влияния препарата на уровне центральной и вегетативной нервной систем и иммунной системы.

Комбинация терапевтических свойств Колофорта позволяет достигнуть следующих результатов при ФД и СРК-Д:

1. Колофорт улучшает паттерн стула у большинства пациентов с ФД и СРК-Д на фоне уменьшения абдоминального болевого синдрома и метеоризма — у 77% пациентов нормализовалась частота стула и у 86% — его консистенция.
2. Колофорт способствует уменьшению абдоминальной боли в 2 раза уже через 4 недели терапии с полным ее купированием к окончанию 12-й недели у половины пациентов и практическим отсутствием еще у 27% пациентов.
3. Прием Колофорта способствует уменьшению и купированию метеоризма у большинства пациентов (60%) к окончанию терапии.

4. Колофорт восстанавливает психоэмоциональный фон пациентов, что характеризует положительная динамика показателей душевного благополучия и оценки влияния симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта на повседневную жизнь по шкале VAS-IBS к окончанию терапии.

5. Регресс и купирование клинической симптоматики при приеме Колофорта сопровождаются достоверным улучшением показателя висцеральной чувствительности по опроснику VSI и качества жизни пациентов по шкале IBS-QoL уже к концу 4-й недели терапии с нарастанием положительного эффекта к концу исследования.

6. Колофорт имеет высокий профиль безопасности и способствует формированию приверженности к лечению у 100% пациентов.

Таким образом, результаты проведенного клинического исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности применения Колофорта. Колофорт — препарат для патогенетического лечения и решает проблему функциональных расстройств кишечника в целом, а не только купирует отдельные симптомы, что позволяет рекомендовать его к широкому применению в клинической практике при ФД и СРК-Д. ■

Литература

1. Ford A.C., Bercik P., Morgan D.G. et al. Characteristics of functional bowel disorder patients: a cross-sectional survey using the Rome III criteria // *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39 (3): 312–321.
2. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome // *Clin Epidemiol.* 2014; 6: 71–80.
3. Engsbro A.L., Simren M., Bytzer P. Short-term stability of subtypes in the irritable bowel syndrome: prospective evaluation using the Rome III classification // *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 35 (3): 350–359.
4. Zhao Y.-F., Guo X.-J., Zhang Z.-S. et al. Epidemiology of Functional Diarrhea and Comparison with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Population-Based Survey in China // *PLoS One.* 2012; 7 (8): e43749.
5. Guideline on the evaluation of medicinal products for 5 the treatment of irritable bowel syndrome European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). 27 June 2013. CPMP/EWP/785/97 Rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500146176.pdf. Доступ свободный, дата обращения: 17.03.2016 г.
6. Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. — http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19_RomeIII_apA_885-898.pdf. Доступ свободный, дата обращения: 17.03.2016 г.
7. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Балашов Д.В., Осадчук М.М. Функциональные заболевания кишечника в терапевтической практике: учебное пособие для врачей. М.: ООО «Издательство МБА», 2015. 64 с.
8. Soares R.L.S. Irritable bowel syndrome: A clinical review // *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (34): 12144–12160.
9. Авалуева Е.Б., Адашева Т.В., Бабаева А.Р. и др. Эффективность и безопасность применения Колофорта при синдроме раздраженного кишечника: итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования // *Гастроэнтерология.* 2014; 1, 36–43.
10. Singh P., Staller K., Barshop K. Patients with irritable bowel syndrome-diarrhea have lower disease-specific quality of life than irritable bowel syndrome-constipation // *World J Gastroenterol.* 2015; 21 (26): 8103–8109.
11. Drossman D.A., Chang L., Bellamy N. et al. Severity in irritable bowel syndrome: a Rome Foundation Working Team report // *Am J Gastroenterol.* 2011 Oct; 106 (10): 1749–1759; quiz 1760.
12. Еремина Е.Ю. Синдром раздраженного кишечника: можно ли достичь эффекта минимальным лекарственным воздействием? // *Терапия.* 2015; 2 (2), 82–88.
13. Осадчук М.А. Колофорт — новый препарат в терапии функциональных расстройств кишечника // *Медицинский альманах.* 2015; № 1, 53–55.

Обоснованность применения интерферонотерапии при лечении герпесвирусной инфекции в дерматовенерологической практике

О. А. Гизингер¹, доктор биологических наук, профессор

М. А. Шеметова^{}**

О. Р. Зиганшин^{*}, доктор медицинских наук, профессор

*** ГБОУ ВПО Южно-Уральский ГМУ МЗ РФ, Челябинск**

**** ГБУЗ ЧОККВД, Челябинск**

Резюме. Результаты исследования показали высокую клиническую эффективность и безопасность комплексных схем терапии генитального герпеса, выраженную в нормализации клинической картины и снижении количества рецидивов заболевания, отсутствии изменений основных биохимических параметров периферической крови за период лечения.

Ключевые слова: интерферон, герпесвирусная инфекция, генитальный герпес, лечение.

Abstract. The results showed a high clinical efficacy and safety of complex regimens of genital herpes, expressed in the normalization of clinical picture and reducing the number of relapses of the disease, absence of changes in the basic biochemical parameters of peripheral blood.

Keywords: interferon, herpes virus infection, genital herpes, treatment.

Общая эпидемиологическая картина, представленная экспертами ВОЗ, свидетельствует о практически 100% инфицировании населения планеты вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ 1-го типа, ВПГ 2-го типа) [1]. Масштабы заболевания в сочетании с наносимым психологическим, физиологическим, экономическим уроном определяют важное медицинское и социальное значение терапии герпесвирусной инфекции [2]. Одной из нозологических форм, которую ВПГ вызывают у человека, является генитальный герпес (ГГ). Этиологическими факторами ГГ являются два серотипа вируса простого герпеса: ВПГ 1-го и 2 типа, чаще ВПГ 2-го типа. Согласно данным сероэпидемиологических исследований, инфицирование ВПГ 1-го типа выявляется у 20–40%, а ВПГ 2-го типа — у 50–70% больных ГГ [3]. Введение методов учета ГГ в Российской Федерации только с 1994 г. не дает возможность объективно оценить эпидемиологическую и медико-социальную значимость и масштаб проблемы ГГ не только в РФ, но и в мировом масштабе, что подтверждается данными клинко-эпидемиологического исследования международного герпетического форума IHMF (International Herpes Management Forum), в котором не представлены статистические данные распространенности ГГ по Российской Федерации [1]. На сегодняшний день доказанным является факт того, что ВПГ 1-го типа и ВПГ 2-го типа, проникнув в организм, достигают регионарного чувствительного ганглия, где и персистируют [4]. Латентное состояние вируса определяется биологическим равновесием между микро- и макроорганизмом, в том числе сбалансированностью иммунных реакций и экзогенными факторами, наличие которых может стать «триггером» заболевания [5]. В числе таких факторов психоэмоциональное возбуждение, переохлаждение, интоксикация, инсоляция,

перегревание [6]. Имеющиеся противовирусные препараты для лечения и борьбы с генитальным ВПГ обладают схожим механизмом действия, направленным на инициацию процесса избирательного фосфорилирования в инфицированных ВПГ клетках и конкурентного субстратного ингибирования полимеразы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), ведущей к окончанию считывания цепи ДНК вируса [7]. Применение противовирусных препаратов не всегда сопровождается ожидаемым противовирусным эффектом, что, по мнению ряда авторов, связано с явлениями резистентности [8]. Важное значение в противовирусной защите придается системе интерферонов (ИФН), тем более что патологическое состояние, вызванное герпесвирусами, характеризуется подавлением интерфероногенеза. В организме человека вырабатываются три группы интерферонов: α , β и γ , обладающих противовирусным действием и выраженными иммуномодулирующими свойствами, причем иммунопатогенез ГГ характеризуется угнетением способности эффекторов иммунной системы синтезировать ИФН- α , что делает обоснованным использование в терапии герпетической инфекции препаратов, содержащих данный ИФН [3, 7]. Доказанным свойством интерферонов и их привлекательностью в схемах лечения ГГ является как прямое противовирусное действие, так и опосредованные эффекты за счет нормализации иммунного ответа и стимуляции клеточных иммунных реакций [4]. Взаимодействие ИФН с мембранными рецепторами запускает ряд внутриклеточных процессов, в том числе индукции синтеза ферментов, подавляющих пролиферацию, стимулирующих киллинговую активность фагоцитов, повышающих специфическую цитотоксичность Т-лимфоцитов, что обеспечивает противовирусное, иммуномодулирующее и антипролиферативное действие [11]. Механизм противовирусного эффекта ИФН- α реализуется через активацию ферментов, ингибирующих репликацию вирусов. Иммуномодулирующее действие проявляется усилением клеточно-опосредованных реакций

¹ Контактная информация: OGizinger@gmail.com

Выраженность объективных симптомов у пациентов с ГГ группы 1 (n = 20) на амбулаторных визитах (оценка в баллах)*		
Показатель	1-й день терапии	10-й день терапии
Гиперемия слизистых оболочек	2,17 ± 1,1	0*
Наличие пузырьков	2,46 ± 1,12	0*
Жжение слизистых оболочек	2,69 ± 0,99	0*
Корочки	0,58 ± 0,01	0*
Эрозии	2,07 ± 1,14	0*
Отечность слизистых оболочек	2,17 ± 0,01	0*
Боль в области высыпаний	2,35 ± 0,26	0*
Примечание. * Для оценки терапевтического эффекта будет использована 3-балльная шкала: 0 — нет симптома, 1 — симптом слабо выражен, 2 — симптом умеренно выражен, 3 — симптом значительно выражен. * $p < 0,05$ — достоверность по критерию Манна–Уитни.		

Динамика объективных симптомов у пациентов с ГГ группы 2 (n = 20) на амбулаторных визитах (оценка в баллах)*		
Показатель	1-й день терапии	10-й день терапии
Гиперемия слизистых оболочек	2,87 ± 1,16	0*
Наличие пузырьков	2,26 ± 1,14	0*
Жжение слизистых оболочек	2,87 ± 0,99	0*
Корочки	0,12 ± 0,05	0*
Эрозии	2,58 ± 1,24	0*
Отечность слизистых оболочек	2,13 ± 0,21	0*
Боль в области высыпаний	2,16 ± 0,21	0*
Примечание. * Для оценки терапевтического эффекта будет использована 3-балльная шкала: 0 — нет симптома, 1 — симптом слабо выражен, 2 — симптом умеренно выражен, 3 — симптом значительно выражен. * $p < 0,05$ — достоверность по критерию Манна–Уитни.		

иммунной системы, что повышает эффективность иммунного ответа в отношении вирусов. Иммуномодулирующие эффекты достигаются за счет активации CD8+ лимфоцитов, NK-клеток, клональной экспансии В-лимфоцитов с усилением антителопродукции, повышением функциональной активности клеток моноцитарно-макрофагальной системы, увеличением экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I типа, что увеличивает вероятность распознавания инфицированных ВПГ 1-го, 2-го типа клеток индукторами иммунной системы [9]. Активизация под воздействием ИФН фагоцитов, содержащихся во всех слоях слизистой оболочки, обеспечивает их активное участие в ликвидации патологических очагов, влияет на синтез секреторного иммуноглобулина А [6]. Широко используемым в дерматовенерологической практике, в частности в терапии ГГ, является Виферон® — препарат человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b с противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным действием, в состав которого входят человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b, мембраностабилизирующие компоненты (витамины Е и С). Комплексный состав обуславливает системные эффекты препарата Виферон®, поскольку наличие компонентов, влияющих на стабильность мембран, позволяет усилить противовирусную активность рекомбинантного интерферона альфа-2b в 10–14 раз, формируя баланс Th1/Th2-лимфоцитов, кислородзависимый и кислороднезависимый метаболизм фагоцитов [4]. Лекарственная форма препарата Виферон® ректальные суппозитории являются безопасным, безболезненным способом введения лекарства в организм, поскольку в прямой кишке процессы

всасывания происходят наиболее активно через кровеносную и лимфатическую системы, которые здесь особенно развиты [6]. Рост знаний о природе ВПГ, иммунопатогенезе заболеваний, вызванных ВПГ 1-го типа, ВПГ 2-го типа предполагает применение различных, ранее не использованных схем терапии с использованием препарата Виферон® с содержанием рекомбинантного интерферона альфа-2b 1 000 000 МЕ и 3 000 000 МЕ. Поскольку основой правильной врачебной деятельности является использование принципов доказательной медицины [5], основывающейся на знании использования эффективных лечебных воздействий и подтверждения их безопасности, то оценка соотношения предполагаемой пользы к прогнозируемому (ожидаемому) риску является доминантной при каждой новой терапевтической схеме [9], что явилось целью исследования.

Целью настоящего исследования было оценить эффективность и безопасность использования препарата Виферон® 1 000 000 МЕ, 3 000 000 МЕ в терапии герпесвирусной инфекции, вызванной ВПГ 1-го типа, ВПГ 2-го типа.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в соответствии с национальным стандартом Российской Федерации (ГОСТ Р 52379–2005) и Хельсинкской декларацией (ICH GCP) на базе ГБУЗ ЧОККВД (г. Челябинск). Период набора пациентов для исследования с 01.04.2015 года по 30.11.2015. В исследовании приняли участие 60 пациентов — 35 мужчин и 25 женщин с рецидивом ГГ, в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $31,2 \pm 0,32$ года) с количеством рецидивов не менее 5–6 в год, подписавшие информированное добровольное согласие на участие в исследовании, получившие полную информацию об исследуемом препарате, ожидаемой пользе, степени риска и требованиях, которые необходимо выполнять в ходе терапевтических мероприятий. Критерии исключения из исследования: отказ больного от участия, нарушение протокола исследования, индивидуальная непереносимость компонентов и препаратов, назначаемых врачом, алкоголизм, наркомания, психическое заболевание, активный туберкулез, системные заболевания, ВИЧ-инфекция, острый и хронический гепатит, использование ранее (не менее двух месяцев до начала исследования) препаратов с противовирусной и иммуномодулирующей активностью, беременность, лактация. При оценке однородности групп по полу и возрасту статистически значимых различий не выявлено ($\chi^2 = 0,2$, $p > 0,05$). Характеристика группы 1: 20 пациентов, получавших препарат Виферон® суппозитории ректальные 3 000 000 МЕ и противовирусную терапию. Группа 2: 20 пациентов получали препарат Виферон® суппозитории ректальные 1 000 000 МЕ и противовирусную терапию. Продолжительность периода терапии: Виферон® 3 000 000 МЕ (группа 1) или Виферон® 1 000 000 МЕ (группа 2) составила 10 дней, 2 раза в сутки в комплексе с противовирусной терапией, препаратом Валацикловир по 500 мг 2 раза в сутки. Группа 3: 20 пациентов, получавших 10-дневный курс терапии препаратом Валацикловир по 500 мг 2 раза в сутки [8]. В качестве основного критерия эффективности препарата Виферон® 1 000 000 МЕ, 3 000 000 МЕ была принята оценка частоты рецидивов за период наблюдения в 270 дней, их длительность, выраженность клинической симптоматики в период обострений. При постановке диагноза были учтены требования, изложенные в Клинических рекомендациях «Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями», ГУ ЦНИКВИ МЗ РФ (2012) [9], МКБ-10. Для исключения гонорейной инфекции и трихомониаза пациенткам всех групп сравнения был проведен комплекс диагностических мероприятий согласно Приказу МЗ РФ № 176 от 28.02.2005 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным гонококковой инфекцией» и рекомендаций Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера», утвержденной Постановлением Правительства РФ от 13 ноя-

Таблица 3

Динамика объективных симптомов у пациентов с ГГ группы 3 (n = 20) на амбулаторных визитах (оценка в баллах)*

Показатель	1-й день терапии	10-й день терапии
Гиперемия слизистых оболочек	2,77 ± 1,19	2,22 ± 0,1*
Наличие пузырьков	2,16 ± 1,11	0*
Жжение слизистых оболочек	2,88 ± 1,01	0,98 ± 0,11*
Корочки	0,12 ± 0,05	0*
Эрозии	2,58 ± 1,22	0*
Отечность слизистых оболочек	2,13 ± 0,23	1,16 ± 1,1*
Боль в области высыпаний	2,16 ± 0,21	0,77 ± 0,15*

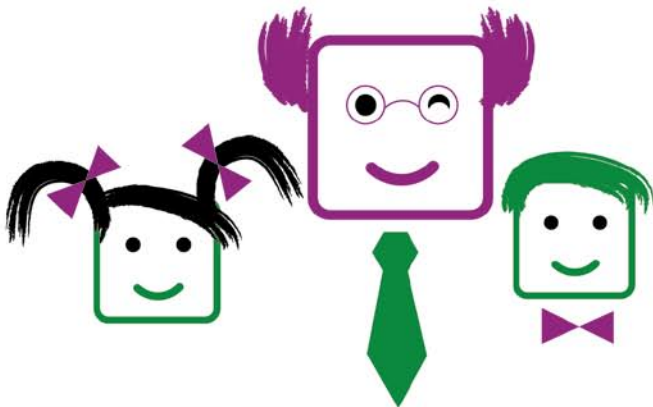
Примечание. * Для оценки терапевтического эффекта будет использована 3-балльная шкала: 0 — нет симптома, 1 — симптом слабо выражен, 2 — симптом умеренно выражен, 3 — симптом значительно выражен. * $p < 0,05$ — достоверность по критерию Манна-Уитни.

Таблица 4

Общая оценка терапевтического эффекта терапии генитального герпеса с использованием различных терапевтических схем

Оценка эффекта	Пациенты с ГГ (n = 60)		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)
Отличный эффект	20 (33,33)	17 (28,33)	10 (16,67)
Хороший эффект	0	3 (5)	3 (5)
Неудовлетворительный эффект	0	0	7 (11,67)

бря 2001 года (№ 790). Объективное обследование с постановкой клинического диагноза включало в себя физикальное обследование, сбор биоматериалов для проведения лабораторных биохимических тестов до лечения, на 10-й день исследования (аланин-аминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий белок, щелочная фосфатаза). Активность щелочной фосфатазы определяли унифицированным методом Бессея, Лоури, Брока по гидролизу п-нитрофенилфосфата. Наборы реагентов «Диаком ЩФ» фирмы «Диаком-ВНЦМДЛ». Нормы: 0,5–1,3 ммоль/ (ч-л). Активность аланин-аминотрансферазы определяли унифицированным колориметрическим динитрофенилгидразиновым методом Райтмана–Френкеля. Наборы реагентов фирмы «Лаксима». Нормы: 0,1–0,68 мкмоль/с-л. Активность аспартатаминотрансферазы — унифицированный метод по оптимизированному оптическому тесту. Наборы фирмы «Лаксима». Нормы: 0,1–0,45 мкмоль/с-л. Исследования на наличие антигена ВПГ в соскобе с места локализации высыпаний проведено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием тест-систем производства ФГУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора (Москва, РФ). Оценка рецидивов проведена за 270 дней наблюдения. Оценка эффективности лечения была проведена с использованием шкалы градации признаков: «отличный эффект» — отсутствие рецидивов — клиническое излечение. Значительное улучшение, сокращение рецидивов в 2 раза охарактеризовано как «хороший эффект», сохранение частоты обострений ГГ с выраженностью клинической симптоматики — «неудовлетворительный эффект». Для оценки терапевтического эффекта использована 3-балльная шкала: 0 — нет симптома, 1 — симптом слабо выражен, 2 — симптом умеренно выражен, 3 — симптом значительно выражен [10]. Показателями противорецидивной эффективности терапии с использованием препарата Виферон®, проведенной через 270 дней, было отсутствие субъективных жалоб пациентов: зуда, боли, жжения, высыпаний на поверхности слизистых, объектив-



ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

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

Стоимость пакета

1980 руб.

Реклама

Д. П. Кроулик, А. Дж. Манн
перевод с английского под редакцией
Н. Г. Короткого

ДЕТСКАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ

СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ
«краткий словарь-справочник»
Полное руководство для врачей. А. Н. Смирнов

Полный перечень ЗДЕСЬ

www.lvrach.ru/special/book

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

Цена действительна до 31 декабря 2016 г.

16+

Таблица 5

Биохимические показатели сыворотки крови больных ГГ после лечения с использованием препарата Виферон® 3 000 000 МЕ/Виферон® 1 000 000 МЕ

Показатели	Здоровые	Пациенты с генитальным герпесом, n = 60		
		1-я группа, n = 20	2-я группа, n = 20	3-я группа, n = 20
Аланинаминотрансфераза, мкмоль/с-л (АЛТ)	0,55 ± 0,02	0,56 ± 0,04	0,57 ± 0,01	0,77 ± 0,03*
Аспаратаминотрансфераза, мкмоль/с-л (АСТ)	0,39 ± 0,01	0,36 ± 0,01	0,38 ± 0,03	0,52 ± 0,01 *
Щелочная фосфатаза, ммоль/ч-л	0,69 ± 0,04	0,64 ± 0,02	0,71 ± 0,02	0,78 ± 0,02 *
Общий белок, г/л	70,93 ± 2,48	79,99 ± 2,55	81,34 ± 2,21	79,93 ± 2,33

Примечание. Приведены достоверные различия между показателями: * $p < 0,05$ достоверность по отношению к показателям здоровых женщин.

ных симптомов: гиперемии, болезненности, отека, эрозий, корочек на поверхности слизистых; лабораторных признаков инфекции ВПГ 1-го типа, ВПГ 2-го типа, отрицательный ПЦР — тест на наличие антигена ВПГ 1-го типа, ВПГ 2-го типа, отсутствие рецидивов в течение 270 дней от начала заболевания. Результаты исследований подвергались статистической обработке с помощью критерия Манна-Уитни, χ^2 -квадрат. Критерием достоверности «отвергания нулевой гипотезы» служил уровень $p < 0,05$. При проведении обработки результатов исследований использовались редактор электронных таблиц Microsoft Excel и математический пакет Mathsoft Mathcad.

Результаты и обсуждение

До начала терапевтических мероприятий у всех пациентов с ГГ были выявлены общие, местные и субъективные признаки рецидива герпетической инфекции: жалобы на общую слабость, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, зуд, жжение, гиперемии, отек в области герпетических высыпаний. Жалобы больных и данные объективного обследования до начала лечения соответствовали клинической картине заболевания. Применяв U-критерий Манна-Уитни для сравнения показателей групп по величинам выраженности объективных симптомов до начала исследования, статистически значимой разницы в показателях установлено не было, что говорит об однородности участников исследования ($U = 1092,5$, $p = 0,2$). В ходе исследования все 60 больных получили полный курс лечения, согласно клиническим рекомендациям [8]. Случаев выбывания испытуемых из исследования в связи с возникшей побочной реакцией зафиксировано не было. Развитие атипичных, висцеральных или генерализованных форм герпетической инфекции у пациентов сравниваемых групп за период проведения исследования не наблюдалось. Все пациенты, получающие в составе комбинированной противовирусной терапии Виферон®, не отмечали гриппоподобного и астеновегетативного синдромов. Общий анализ крови, проведенный до начала лечения, через 10 дней от начала терапии не выявил достоверных различий по показателям абсолютного и относительного содержания форменных элементов между группами ($p < 0,05$), поскольку они находились в пределах референсных значений. Исследования на наличие антигена ВПГ методом ПЦР в соскобе с места локализации высыпаний не выявили наличия антигена вируса на 10-й день терапии. У всех пациентов, принимавших участие в исследовании, независимо от метода используемой терапии зарегистрировано достоверное снижение выраженности объективных симптомов (наличия боли, жжения, гиперемии и отека, пузырьков, эрозий, корочек на поверхности слизистых) на 10-й день терапии, более значимое у пациентов групп 1, 2. Выраженность объективных симптомов у пациентов с ГГ в баллах и оценка динамики выраженности оцениваемых признаков, регистрируемая на 10-й день от начала лечения, представлена в табл. 1–3.

Общая оценка терапевтического эффекта препарата Виферон® 3000000 МЕ и Виферон® 1000000 МЕ за 10 дней терапии представлена в табл. 4. «Отличный» эффект отметили 20 (33,33%) группы 1,

17 (28,33%) группы 2 и 10 (16,67%) группы 3. «Хорошей» посчитали эффективность терапии только 3 (5%) пациента группы 2 и 3 (5%) пациента группы 3. «Неудовлетворительный» эффект от лечения отметили 7 (11,67%) группы 3. Сравнение показателей групп 1–3 было проведено по критерию χ^2 , значения χ^2 находились в интервале от 7,61 до 7,79. Таким образом, максимальная эффективность терапии генитального герпеса зарегистрирована в группах, получавших в процессе лечения препарат Виферон® 3000000 МЕ и Виферон® 1000000 МЕ (табл. 4).

В результате исследования количества рецидивов за период в 270 дней во всех группах сравнения установлено: 20 человек из 1-й группы не отмечали рецидивов за период наблюдения (получали Виферон® 3000000 МЕ + Валацикловир 500 мг). 17 человек из группы 2 (28,33%) не отмечали рецидивов за период наблюдения 270 дней (получали Виферон® 1000000 МЕ + Валацикловир 500 мг), 3 человека (5%) их группы 2 отмечали в среднем $4,12 \pm 0,11$ рецидива за период в 270 дней. В группе 3 за период наблюдения отмечено в среднем $5,0 \pm 1,34$ рецидива у 7 (11,67%). Наименьший процент рецидивов наблюдался у пациентов, пролеченных по схеме Виферон® 3000000 МЕ + Валацикловир 500 мг, наибольший процент рецидивов наблюдался у пациентов, пролеченных без использования препарата Виферон®. Длительность рецидива в днях в среднем в группах 1–2 составила $4,2 \pm 0,11$ дня, в группе пролеченных без использования препарата Виферон® составила $7,1 \pm 0,5$ дня.

Анализ результатов ряда биохимических показателей сыворотки крови пациентов с ГГ до начала терапии и на 10-й день лечения показал, у всех пациентов с ГГ, включенных в исследование, имелись случаи отклонения лабораторных тестов, выходящие за пределы референсных значений, что свидетельствует о влиянии ВПГ 1-го типа, ВПГ 2-го типа не только на местные процессы в репродуктивных органах, но и на общее состояние организма. Повышение содержания общего белка, активности аминотрансфераз по сравнению показателями здоровых характерно как для острых, так и хронических инфекций, причем повышение содержания общего белка стать следствием компенсаторной дегидратации и одно-временного возрастания синтеза белков острой фазы, кроме того, содержание общего белка в крови может нарастать в результате активации иммунных реакций и повышенного образования иммуноглобулинов [5]. Повышение активности аминотрансфераз, при неизмененных значениях щелочной фосфатазы, зарегистрированное у пациентов с ГГ, может указывать на наличие внешне бессимптомных активных процессов в печени, желудочно-кишечном тракте при ВПГ 1-го типа, ВПГ 2-го типа. Биохимические показатели сыворотки крови больных ГГ, леченных с использованием препарата Виферон® 3000000 МЕ и Виферон® 1000000 МЕ, на момент завершения лечения представлены в табл. 5.

Уровень активности трансаминаз, содержание общего белка сыворотки крови на момент завершения терапии с использованием препарата Виферон® 3000000 МЕ или Виферон® 1000000 МЕ

продемонстрировали тенденцию к нормализации, возможно связанную с тем, что по мере освобождения от патогена снижается активность компенсаторных биохимических процессов. В группе 3 показатели биохимической активности сыворотки крови остались на исходном уровне, т.е. соответствовали показателям до лечения. Несмотря на то, что лабораторных критериев, требующих отмены исследуемого препарата, ни в одной из групп, включенных в исследование зафиксировано не было, выявленные в процессе анализа случаи отклонения уровней АЛТ, АСТ, общего белка диктуют необходимость проведения клинического и биохимического исследования пациентов с ГГ перед началом лечения с целью персонализированной оценки клинко-лабораторной ситуации при данной патологии, а также лабораторного контроля за пациентами.

Выводы

1. Установлена высокая клиническая эффективность препарата препарата Виферон® 1 000 000 МЕ, Виферон® 3 000 000 МЕ в комплексной терапии генитального герпеса.
2. Биохимические показатели сыворотки крови после окончания терапии с использованием препарата Виферон® 1 000 000 МЕ, Виферон® 3 000 000 МЕ остались в пределах референсных значений, что позволяет судить об отсутствии побочных эффектов терапии препаратом Виферон® 1 000 000 МЕ, Виферон® 3 000 000 МЕ на организм. ■

Литература

1. Looker K. G., Garnett G. P., Schmid G. P. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection // Bull World Health Organ. 2008. № 86. P. 805–812.
2. Хрянин А. А., Решетников О. В., Кандрушина М. П. Многолетние тенденции в распространенности вируса простого герпеса в популяции Сибири // В помощь практическому врачу. 2010. № 5. С. 96–101.
3. Исаков В. А., Архипова Е. В., Исаков Д. А. Герпесвирусные инфекции человека. Litres, 2015.
4. Петрунин Д. Д. Использование препаратов интерферона альфа для лечения урогенитальных инфекций // АГ-инфо. 2009. № 2. С. 6–12.
5. Безпалько Ю. В., Зиганшин О. Р., Долгушин И. И., Рышков В. Л., Колобов А. А., Симбирцев А. С. Бестим и беталейкин в комплексной терапии хронической гонококковой инфекции мочеполовых органов у женщин // Цитокины и воспаление. 2008. Т. 7. № 4. С. 58–62.
6. Гизингер О. А., Летяева О. И., Долгушин И. И. НАДФ-оксидаза нейтрофилов: активация и регуляция лазером низкой интенсивности // Южно-Уральский медицинский журнал. 2015. № 2. С. 11–15.
7. Баранов А. В., Мишкина Л. В. Взаимосвязь показателей гуморального иммунного ответа и активности аминотрансфераз в сыворотке крови больных с хроническим течением гепатита В // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2010. № 14. С. 65–68.
8. Буданов П. В. Дифференцированный подход к выбору метода иммунокорригирующей терапии в акушерстве и гинекологии // Эффективная фармакотерапия. № 5. 2007. С. 4–11.
9. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2013) по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями/Под ред. А. А. Кубановой. М., 2013. 45 с.
10. Гизингер О. А. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на состояние местного иммунитета репродуктивной системы у женщин с хламидийной инфекцией: Дисс. ... канд. биол. наук. Челябинск, 2004. 216 с.
11. Aynaud O., Poveda J. D., Huynh B. et al. Frequency of herpes simplex virus, cytomegalovirus and human papilloma DNA in semen // Int J STD AIDS. 2002; 13: 8: 547–550.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов





Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).



БЛОКИРУЕТ
размножение вируса



ЗАЩИЩАЕТ
здоровые клетки от заражения



ВОССТАНАВЛИВАЕТ
баланс иммунной системы



РАЗРЕШЕН детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности



СОЧЕТАЕТСЯ с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



P N 000017/01 P N 001142/02 Виферон Суппозитории


ферон | (499) 193 30 60 | viferon.ru

Эффективность и безопасность *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori*

Д. С. Бордин¹, доктор медицинских наук

И. Н. Войнован

С. Г. Хомерики, доктор медицинских наук, профессор

О. Б. Янова, кандидат медицинских наук

В. А. Ким, кандидат медицинских наук

Е. В. Быстровская, доктор медицинских наук

К. В. Шишин, доктор медицинских наук

ЦНИИГ ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, Москва

Резюме. Проведено исследование эффективности и безопасности двух режимов 28-дневной монотерапии *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori*, не имеющих абсолютных показаний для эрадикационной терапии. Уровень колонизации *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка оценивался по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста. Степень и стадия гастрита оценивались по данным морфологического исследования по системе OLGA.

Ключевые слова: *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648, обсеменение *Helicobacter pylori*, ¹³C-уреазный дыхательный тест, OLGA.

Abstract. The study of efficiency and safety of two modes of 28-day monotherapy with *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 in patients infected with *Helicobacter pylori* who have no absolute indications for eradication therapy, was conducted. The level of *Helicobacter pylori* colonization in the stomach mucous membrane was estimated by the data of ¹³C-ureas respiratory test. The level and stage of gastritis were estimated by the data of morphological research by OLGA system.

Keywords: *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648, insemination with *Helicobacter pylori*, ¹³C-ureas respiratory test, OLGA.

Н *elicobacter pylori* (HP) относится к наиболее частым инфекциям человека. Распространенность этой инфекции в Москве составляет 60,7–88% [1, 2], в Санкт-Петербурге — 63,6% [3], в Восточной Сибири — достигает 90% [4, 5].

Эрадикация (устранение) HP строго рекомендована больным язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомой желудка, атрофическим гастритом, перенесшим резекцию желудка по поводу рака желудка и при первой степени родства с больным раком желудка, кроме того, эрадикация показана при желании инфицированного HP пациента после консультации с доктором [6].

Тактика ведения инфицированных HP без симптомов или с проявлениями функциональной диспепсии, с хроническим неатрофическим гастритом является предметом дискуссии. Ранее считалось, что у таких пациентов абсолютных показаний к эрадикации HP нет. Однако опубликованный в сентябре 2015 г. Киотский консенсус [7] рассматривает хронический гастрит, ассоциированный с HP, как инфекционное заболевание и рекомендует проведение эрадикации, поскольку устранение HP может привести к полному восстановлению слизистой желудка. Напротив, хроническое воспаление при длительном персистировании HP ведет к развитию атрофического гастрита [8, 9] и ряду последующих изменений слизистой оболочки желудка, приводящих к раку (каскад Корреа) [10]. HP является наиболее важным фактором риска рака желудка, ее эрадикация

признана наиболее перспективной стратегией снижения заболеваемости раком желудка [11, 12].

Вместе с тем широкое использование антибиотиков для устранения HP сопряжено со значительными проблемами. Среди них снижение эффективности лечения, обусловленное формированием резистентности HP к антибиотикам, применяемым как в схемах эрадикации HP, так и на популяционном уровне [13–16]. В Киотском консенсусе [7] отмечена обеспокоенность по поводу негативного влияния эрадикационной терапии на здоровье человека, в частности, учащение аллергии или ожирения, нарушение состава кишечной микробиоты. Кроме того, значительное увеличение потребления антибиотиков в условиях массовой эрадикации HP неминуемо приведет к росту резистентности иной опасной микрофлоры, несущей угрозу человеку.

В желудке располагается хорошо адаптированное нише-специфическое микробиологическое сообщество. Использование пробиотиков рассматривается в качестве альтернативы или дополнения к эрадикационной терапии или даже в качестве превентивной стратегии [17]. Консенсус «Маастрихт-4» констатировал, что «некоторые пробиотики и пребиотики, добавляемые в схемы эрадикации, демонстрируют многообещающие результаты в снижении частоты побочных эффектов» [18]. Проводятся исследования пробиотических культур различного происхождения. Среди них наиболее перспективными выглядят *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*), обладающие анти-HP-активностью [18]. Было показано, что *L. reuteri* устойчивы как к кислоте (pH 2,0), так и желчи (4%), оказывают прямое ингибирующее действие в отношении HP, в основе кото-

¹ Контактная информация: d.bordin@mknc.ru

рого выработка бактериоцинов, H_2O_2 и реутерина. Последний оказывает антибактериальный эффект в отношении Грам(-) и Грам(+) микроорганизмов. Кроме реутерина *L. reuteri* производит такие мощные антимикробные соединения, как реутерин 6 и реутецилин, воздействующие на грамположительные бактерии (что может способствовать снижению частоты повреждения микрофлоры кишечника в условиях антибактериальной терапии). Отмечено, что *L. reuteri* уменьшают адгезию *HP* к эпителиоцитам желудка, обладают антиоксидантной активностью, играют важную роль в стабилизации барьерной функции желудка и уменьшают воспаление слизистой оболочки [17]. Доказана уникальная способность *L. reuteri* DSMZ17648 специфично связываться с клетками *HP*, образуя ко-агрегаты, которые выводятся из организма естественным путем, в результате чего происходит снижение уровня колонизации *HP* в желудке [19].

На базе Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии Московского клинического научного центра с августа 2014 г. по март 2016 г. проведено клиническое исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности 28-дневного приема инактивированных клеток пробиотических бактерий *L. reuteri* DSMZ17648 (Хелинорм) у пациентов с выявленным *HP*, не имеющих абсолютных показаний для эрадикационной терапии.

Основные задачи исследования:

- оценка динамики обсемененности *HP* по данным ^{13}C -уреазного дыхательного теста при приеме пробиотических бактерий *L. reuteri* DSMZ17648;
- оценка морфологической динамики степени и стадии гастрита по системе OLGA на фоне лечения;
- оценка динамики клинических проявлений заболевания и частоты нежелательных явлений терапии.

Исследование одобрено решением Локального комитета по этике при МКНЦ № 3/2014 от 4 июля 2014 г.

Материалы и методы исследования

В исследовании принимали участие пациенты в возрасте от 18 до 60 лет с подтвержденным ^{13}C -уреазным дыхательным тестом (^{13}C -УДТ) наличием *HP*, подписавшие информированное согласие, одобренное ЛЭК при МКНЦ.

В исследование не включались больные:

- 1) с выраженным болевым и диспепсическим синдромом;
- 2) имеющие абсолютные показания для проведения эрадикационной терапии (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, атрофический гастрит, родственники больных раком желудка (первая степень родства), больные раком желудка, больные MALT-лимфомой желудка);
- 3) принимавшие антибиотики, ингибиторы протонной помпы, H_2 -блокаторы, препараты висмута в течение 30 дней до визита;
- 4) с новообразованиями;
- 5) при наличии клинически значимых аллергических реакций в анамнезе;
- 6) при наличии тяжелых клинически значимых неврологических, сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, печеночных, почечных, иммунных и прочих заболеваний в анамнезе;
- 7) больные психическими заболеваниями, которые, по мнению исследователя, делают неприемлемым участие пациента в исследовании;
- 8) беременные и в период лактации;
- 9) пациенты, склонные к отказу от исследования и выполнения предписаний врача.

Из исследования исключались больные, отказавшиеся от дальнейшего исследования, при ухудшении объективных показателей состояния больного, при появлении заболеваний, требующих приема препаратов, влияющих на оценку эффективности терапии (антибиотики, ингибиторы протонной помпы, H_2 -блокаторы, препараты висмута), при возникновении серьезных нежелательных явлений.

Больные с впервые выявленной в ходе исследования атрофией слизистой оболочки желудка из исследования не исключались, эрадикационная терапия с антибиотиками и последующее наблюдение в соответствии с международными рекомендациями им предлагались по завершении протокола.

Дизайн исследования

Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа получала монотерапию препаратом Хелинорм в дозе по 200 мг (1 капсула) в день в течение 28 дней, 2-я группа — по 200 мг (1 капсула) 2 раза в день в течение 28 дней.

Уровень обсемененности *HP* определялся с помощью ^{13}C -УДТ, который проводился до начала приема препарата Хелинорм, через 2 недели и через 4 недели после начала терапии.

^{13}C -УДТ состоит в следующем: пациенту предлагается выдохнуть в емкость воздух. Емкость после выдоха сразу закупоривают. Затем он выпивает тестовый раствор (карбамид, обогащенный изотопом углерода ^{13}C) и через полчаса выдыхает вновь в другую емкость. При наличии в желудке обследуемого *HP* мочевины подвергается гидролизу с выделением меченого ^{13}C -углекислого газа, который поступает в кровь и выводится из организма через легкие. При отсутствии *HP* этого не происходит. Изотопный состав углерода в выдыхаемом воздухе оценивается спектрометром (анализатором) до и после приема карбамида с определением отношения $^{13}C/^{12}C$. Вывод о наличии бактерии делается, если изменение этого отношения во второй пробе превышает 2‰.

До начала терапии и по ее завершении проводилась эзогастро-дуоденоскопия (ЭГДС), забор биоптатов (3 в антральном отделе и 2 в теле желудка) и морфологическое исследование с целью оценки степени и стадии гастрита по системе OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) [20]. Под степенью гастрита понимают выраженность воспаления слизистой оболочки (суммарной воспалительной инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами и мононуклеарными клетками) с интегративной оценкой выраженности изменений в теле и антральном отделе желудка. Степень отражает риск развития атрофического гастрита. Под стадией хронического гастрита понимают выраженность утраты железистых структур, характерных для тела и антрального отдела желудка. Стадия отражает риск развития рака желудка [8].

Больные вели дневник, в котором ежедневно отмечали факт приема препарата, оценивали выраженность симптомов по 3-балльной шкале (выраженный симптом — 3; умеренно выраженный симптом — 2; слабо выраженный симптом, проявляющийся время от времени — 1; отсутствие симптомов — 0) и указывали возможные нежелательные явления.

В скрининг было включено 72 пациента с предполагавшимся ранее наличием *HP* (рис. 1). У 12 из них при ^{13}C -УДТ был получен отрицательный результат. Отказался от проведения ЭГДС и выбыл из исследования до начала терапии 1 больной. Получили препарат и начали лечение 59 больных. Средний возраст $45,5 \pm 13,2$ года. 1 больной во 2-й группе был исключен из исследования перед визитом 3, т. к. при морфологическом исследовании выявлена MALT-лимфома желудка. Через 2 недели терапии ^{13}C -УДТ был проведен 49 пациентам. Через 4 недели терапии динамика обсемененности *HP* по данным ^{13}C -УДТ оценена у 23 больных 1-й группы и 27 больных — 2-й. Морфологическая динамика — у 20 больных — в 1-й группе и 21 пациента — во 2-й группе.

Результаты исследования

Количественная оценка обсемененности *H. pylori* по данным ^{13}C -уреазного дыхательного теста

^{13}C -уреазного дыхательного теста

При сопоставлении количественных данных результата ^{13}C -УДТ до терапии и на 14-й день лечения положительная

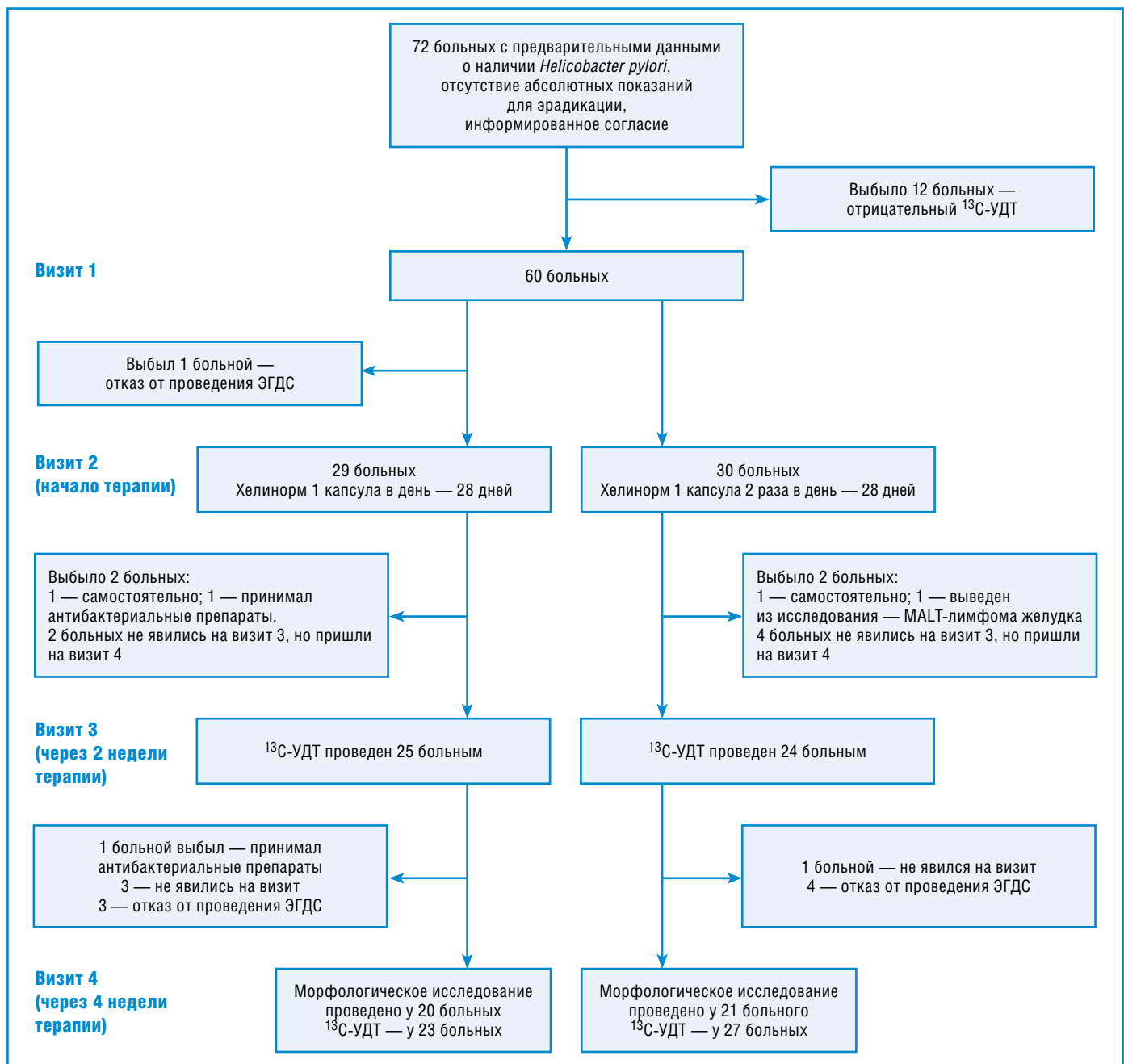


Рис. 1. Скрининг. Наблюдение за больными и оценка эффективности терапии на визитах

Динамика показателя ¹³С- уреазного дыхательного теста на 14-й и 28-й дни лечения Хелинорм

Таблица 1

Динамика	Через 14 дней терапии				Через 28 дней терапии			
	1-я группа (n = 25)		2-я группа (n = 24)		1-я группа (n = 23)		2-я группа (n = 27)	
Снижение	14	56,0%	13	54,2%	13	56,5%	19	70,4%
Без изменений	4	16,0%	4	16,6%	3	13,1%	3	11,1%
Повышение	7	28,0%	7	29,2%	7	30,4%	5	18,5%

динамика (уменьшение показателя более чем на 1%) отмечена у 56% больных в 1-й группе и у 54,1% — во 2-й группе, к 28-му дню терапии — у 56,5% пациентов в 1-й группе и у 70,4% — во 2-й (табл. 1).

При оценке динамики обсемененности через 28 дней лечения было отмечено, что в 1-й группе средний показатель не изменился (до лечения $10,2 \pm 5,2\%$, после лечения $9,9 \pm 7,6\%$, $p = 0,424$),

в то время как во 2-й группе достоверно снизился ($12,2 \pm 7,3\%$, после лечения $7,9 \pm 6,6\%$, $p = 0,02$).

Морфологическая оценка признаков воспаления в гастродуоденальной зоне (по системе OLGA)

При оценке морфологической динамики через 28 дней лечения показано снижение степени гастрита в 1-й группе у 25% больных; во 2-й группе — у 28,6% (табл. 2).

Стадия гастрита III по результатам морфологического исследования была выявлена у 6 больных, IV — у 7. При анализе протоколов ЭГДС отмечено, что лишь у 1 больного со стадией IV описана «слизистая оболочка пестрая, гиперемирована с очагами атрофии». Данный факт демонстрирует настоятельную необходимость широкого внедрения морфологического исследования по системе OLGA в клиническую практику.

Динамика клинических симптомов заболевания

На фоне лечения в 1-й и 2-й группах было отмечено уменьшение доли больных, которых беспокоили симптомы диспепсии — боль в эпигастрии натощак и после приема пищи, тяжесть после приема пищи. Доля больных, которых беспокоила тошнота, не изменилась в 1-й группе, но снизилась во 2-й (рис. 2). Также к 28-му дню лечения отмечено достоверное уменьшение выраженности боли и тяжести, возникающих после еды (табл. 3).

Таким образом, наблюдалось снижение как доли больных с симптомами диспепсии, так и выраженности этих симптомов.

На фоне лечения не было отмечено нежелательных явлений.

Обсуждение

Представленные данные позволяют заключить, что 28-дневный прием *L. reuteri DSMZ17648* сопровождается снижением обсемененности слизистой оболочки желудка *HP* (по ^{13}C -УДТ), при этом эффективность зависит от кратности: при приеме 1 раз в день положительная динамика наблюдалась у 51,9% больных, при 2-кратном — у 70,4%. Показано, что у большинства больных 1-й группы, ответивших на лечение, положительный ответ наблюдался уже к 14-му дню терапии. При двукратном приеме наблюдался прирост эффективности к 28-му дню. При этом особо следует отметить, что лишь при двукратном приеме Хелинорма наблюдалось достоверное снижение среднего показателя обсемененности *HP* ($12,2 \pm 7,3\%$, после лечения $7,9 \pm 6,6\%$, $p = 0,02$).

На фоне монотерапии отмечена положительная динамика симптомов диспепсии, как снижение доли больных с симптомами, так и уменьшение их интенсивности. Независимо от кратности приема уменьшение степени воспаления наблюдалось в 25–28,6% наблюдений.

H. Mehling и соавт. (2013) в ходе слепого плацебо-контролируемого исследования у лиц, инфицированных *HP*, без клинических симптомов заболеваний, показали, что на фоне приема высушенных клеток *L. reuteri DSMZ17648* происходило существенное снижение уровня колонизации желудка *HP*. Уровень обсемененности *HP* определялся с помощью ^{13}C -уреазного дыхательного теста до и через 14 дней при-

Таблица 2

Динамика степени гастрита по системе OLGA к 28-му дню лечения Хелинорм

Динамика	1-я группа (n = 20)		2-я группа (n = 21)	
Снижение	5	25%	6	28,6%
Без изменений	14	70%	12	51,1%
Повышение	1	5%	3	14,3%

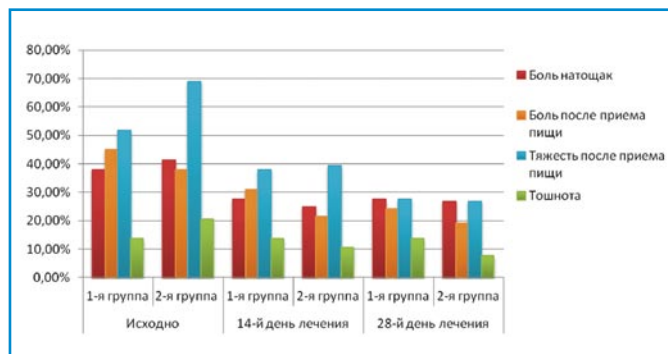


Рис. 2. Доля больных с симптомами до лечения, на 14-й и 28-й дни приема Хелинорм, %

ема препарата. Значительное снижение уровня обсемененности *HP* было выявлено в группе получавших *L. reuteri DSMZ17648* (ежедневная доза 2×10^{10} нежизнеспособных клеток в два приема — после завтрака и ужина), но не в группе плацебо. Ответ был значительно более выражен при высокой исходной степени обсемененности *HP* [19].

По данным плацебо-контролируемого исследования, проведенного С. Holz и соавт. (2014) у бессимптомных инфицированных *HP* (47 пар близнецов и 34 лиц, инфицированных *HP*), в группе принимавших *L. reuteri DSMZ17648* было отмечено выраженное снижение показателя ^{13}C -уреазного дыхательного теста ($-4,9 \pm 7,8$, в группе плацебо $-0,6 \pm 5,3$, $p = 0,026$), отражавшее уменьшение обсемененности желудка *HP*. Препарат также назначался в два приема — после завтрака и ужина [21].

Наши данные о снижении обсемененности *HP* при приеме *L. reuteri DSMZ17648* сопоставимы с результатами, опубликованными Mehling и Holz, помимо этого нами отмечена положительная клиническая, а в четверти наблюдений — положительная морфо-

Таблица 3

Выраженность симптомов по 3-балльной шкале до лечения, на 14-й и 28-й дни приема Хелинорм

Симптом	Исходно			14-й день лечения					28-й день лечения				
	1-я группа	2-я группа	p	1-я группа	p_{1-1} к исходному уровню	2-я группа	p_{2-2} к исходному уровню	p_{1-2} на 14-й день	1-я группа	p_{1-1} к исходному уровню	2-я группа	p_{2-2} к исходному уровню	p_{1-2} на 28-й день
Боль натощак	$0,8 \pm 1,0$	$0,7 \pm 1,0$	0,376	$0,4 \pm 0,6$	0,065	$0,4 \pm 0,8$	0,151	0,422	$0,4 \pm 0,6$	0,055	$0,4 \pm 0,7$	0,110	0,49
Боль после приема пищи	$0,8 \pm 1,0$	$0,6 \pm 1,0$	0,324	$0,4 \pm 0,8$	0,099	$0,3 \pm 0,7$	0,106	0,311	$0,3 \pm 0,7$	0,035	$0,2 \pm 0,5$	0,034	0,253
Тяжесть после приема пищи	$0,9 \pm 0,9$	$0,9 \pm 0,7$	0,483	$0,6 \pm 0,9$	0,179	$0,5 \pm 0,7$	0,047	0,340	$0,4 \pm 0,8$	0,034	$0,4 \pm 0,7$	0,011	0,441
Тошнота	$0,2 \pm 0,5$	$0,3 \pm 0,6$	0,278	$0,2 \pm 0,5$	0,480	$0,1 \pm 0,3$	0,153	0,288	$0,1 \pm 0,4$	0,396	$0,0 \pm 0,2$	0,057	0,114

логическая динамика. Последний факт заслуживает внимания и, очевидно, требуются дальнейшие исследования для определения предикторов положительного морфологического ответа при монотерапии *L. reuteri* DSMZ17648, штамма, рассматриваемого в качестве альтернативы эрадикационной терапии или в качестве средства профилактики.

Большая доказательная база накоплена о применении *L. reuteri* в качестве дополнительного компонента эрадикационной терапии, повышающего эффективность и снижающего частоту нежелательных явлений. Так, в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования было показано, что добавление *L. reuteri* повышает эффективность 14-дневной тройной схемы эрадикации (омепразол 40 мг/сут, амоксициллин 2000 мг/сут, кларитромицин 1000 мг/сут) на 8,6% (74,3% против 65,7% в группе плацебо), уменьшает частоту нежелательных явлений, прежде всего нарушения вкуса и диареи ($p = 0,002$), дает значимое межгрупповое отличие в приросте качества жизни (опросник GSRS) и уменьшении выраженности воспаления [22].

В другом рандомизированном клиническом исследовании оценивалось влияние *L. reuteri* на эффективность терапии второй линии (эзомепразол 40 мг/сут, левофлоксацин 1000 мг/сут, амоксициллин 2000 мг/сут — 7 дней). В группе больных, получавших указанное лечение в комбинации с *L. reuteri*, эффективность составила 80% против 60% в группе плацебо ($p = 0,038$). Мультивариативный анализ показал, что *L. reuteri* являются фактором, обеспечивающим эффективность эрадикации: OR = 3,055 (95% ДИ 1,146–8,150, $p = 0,026$). У больных, получавших *L. reuteri*, значимо снижалась частота нежелательных явлений, прежде всего тошноты ($p < 0,001$) и диареи ($p < 0,004$) [23].

Представленные данные демонстрируют перспективность оценки влияния *L. reuteri* DSMZ17648 на эффективность и частоту нежелательных явлений схем эрадикации.

Таким образом, показано, что 28-дневная монотерапия *L. reuteri* DSMZ17648 (Хелинорм) дозозависимо снижает обсемененность слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*. Независимо от кратности приема у четверти больных отмечено уменьшение степени воспаления по системе OLGA. К 28-му дню лечения наблюдалось снижение как доли больных с симптомами диспепсии, так и степени выраженности этих симптомов. ■

Литература

1. Лазебник Л. Б., Васильев Ю. В., Щербаков П. Л., Хомерики С. Г., Машарова А. А., Бордин Д. С., Касьяненко В. И., Дубцова Е. А. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 2: 3–7.
2. Герман С. В., Зыкова И. Е., Модестова А. В., Ермаков Н. В. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы // РЖГГК. 2010; 2: 25–30.
3. Барышникова Н. В., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. Современные аспекты состояния проблемы *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний / В кн.: Гастроэнтерология. Болезни взрослых. Под общ. ред. Л. Б. Лазебника, П. Л. Щербакова. М.: МК, 2011. С. 103.
4. Цуканов В. В., Хоменко О. В., Ржавичева О. С., Буторин Н. Н., Штыгашева О. В., Маады А. С., Бичурина Т. Б., Амелчугова О. С. Распространенность *Helicobacter pylori* и ГЭРБ у монголоидов и европеоидов восточной Сибири // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009; 19 (3): 38–41.
5. Решетников О. В., Курилович С. А., Кротов С. А., Кротова В. А. Хеликобактерная инфекция в сибирских популяциях // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2010; 2: 88–93.
6. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV. Florence Consensus Report // Gut. 2012; 61: 646–664.
7. Sugano K., Tack J., Kuipers E. J., Graham D. Y., El-Omar E. M., Miura S., Haruma K., Asaka M., Uemura N., Malfertheiner P. Faculty Members Of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis // Gut. 2015; 64 (9): 1353–1367.
8. Бордин Д. С., Машарова А. А., Хомерики С. Г. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 5: 99–106.
9. Sakaki N., Kozawa H., Egawa N., Tu Y., Sanaka M. Ten-year prospective follow-up study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and progression of atrophic gastritis, particularly assessed by endoscopic findings // Aliment Pharmacol Ther. 2002; 16 Suppl 2: 198–203.
10. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis // Am. J. Surg. Pathol. 1995; 19 Suppl 1: S37–43.
11. IARC *Helicobacter pylori* Working Group (2014). *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, № 8). Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php>.
12. Бордин Д. С., Бяхов М. Ю., Федулкова Л. В. «Серологическая биопсия» и скрининг рака желудка // Злокачественные опухоли. 2014; 2 (9): 30–36.
13. Megraud F., Coenen S., Versporten A. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption // Gut. 2013; 62 (1): 34–42.
14. Graham D. Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance // Gut. 2010; 59 (8): 1143–1153.
15. Wang B., Lv Z. F., Wang Y. H., Wang H., Liu X. Q., Xie Y., Zhou X. J. Standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: a meta-analysis // World J Gastroenterol. 2014; 20 (40): 14973–14985.
16. McNicholl A. G., Tepes B., Gasbarrini A. et al. Pan-European Registry on *H. pylori* Management: Interim Analysis // Gastroenterology. 2014; 146 (5): S-395.
17. Delgado S., Leite A. M., Ruas-Madiedo P., Mayo B. Probiotic and technological properties of *Lactobacillus* spp. strains from the human stomach in the search for potential candidates against gastric microbial dysbiosis // Front Microbiol. 2015; 5: 766.
18. Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S. P., Magista A. M., Maurogiovanni G., Bucci N., De Canio A., Indrio F., Cavallo L., Ierardi E., Miniello V. L. Inhibition of *Helicobacter pylori* infection in humans by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and effect on eradication therapy: a pilot study // *Helicobacter*. 2008; 13 (2): 127–134.
19. Mehling H., Busjahn A. Non-Viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) as a New Approach to *Helicobacter pylori* Control in Humans // Nutrients. 2013; 5: 3062–3073.
20. Rugge M., Correa P., Di Mario F. et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial // Dig. Liver Dis. 2008; 40 (8): 650–658.
21. Holz C., Busjahn A., Mehling H., Arya S., Boettner M., Habibi H., Lang C. Significant Reduction in *Helicobacter pylori* Load in Humans with Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSM17648: A Pilot Study // Probiotics Antimicrob Proteins. 2015; 7 (2): 91–100.
22. Emara M. H., Mohamed S. Y., Abdel-Aziz H. R. *Lactobacillus reuteri* in management of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial // Ther Adv Gastroenterol. 2014; 7 (1): 4–13.
23. Ojetti V., Bruno G., Ainora M. E., Gigante G., Rizzo G., Roccarina D., Gasbarrini A. Impact of *Lactobacillus reuteri* Supplementation on Anti-*Helicobacter pylori* Levofloxacin-Based Second-Line Therapy // Gastroenterol Res Pract. 2012; 2012: 740381.

Новый подход к контролю Хеликобактер пилори*



- Способствует профилактике болезней желудка
- 1 капсула в день. Курс 4 недели

Дополнительная информация на сайте: **www.helinorm.ru**

* Среди реализуемых в России БАД, подавляющих *Helicobacter pylori*.

ИЗГОТОВИТЕЛЬ: ООО «Крафт», РФ, 197002, г. Санкт-Петербург, пр. Медиков д.5, лит. В, пом. 7-Н (адрес производства: 188679, Ленинградская обл., Всеволожский район, пос. им. Морозова на площадях Опытного завода ФГУП РНЦ «Прикладная химия», цех 206, корпус 102, 209).
МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «Нишфарм», РФ, 603950, г. Нижний Новгород, ГСП-459, ул.Салганская, д.7, тел. +7 831 278 80 88, факс +7 831 430 72 13.
Свидетельство о государственной регистрации: № - RU.77.99.11.004.E.007.414.07.14 от 31.07.2014 г. ТУ 9157-010-56264254-14.
Продукт прошел добровольную сертификацию. Произведено из сырья Pylopass (*Lactobacillus reuteri* DSMZ17648), Германия.
Имеются противопоказания. Реклама.

STADA
C I S
www.stada.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Неотложное акушерство	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	24.05–06.06	0,5 мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	31.05–28.06	1 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Аллергологи-иммунологи	23.05–20.06	1 мес
Неврология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Неврологи	10.05–21.06	1 мес
Актуальные вопросы сомнологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	10.05–06.06	1 мес
Акушерство и гинекология (новые подходы к диагностике и лечению болезней репродуктивной системы)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФДПО, Москва	Акушеры-гинекологи	23.05–20.06	1 мес
Клиническая аллергология и иммунология	МГМСУ, кафедра клинической аллергологии и иммунологии л/ф, Москва	Аллергологи-иммунологи, терапевты, педиатры, хирурги, инфекционисты, дерматологи, оториноларингологи	05.05–01.07	2 мес
Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней с/ф, Москва	Дерматовенерологи	05.05–02.06	1 мес
Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике инфекций, передаваемых половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней с/ф, Москва	Акушеры-гинекологи	06.05–03.06	1 мес
Актуальные вопросы неврологии в амбулаторной практике	РНИМУ, кафедра неврологии ФДПО, Москва	Неврологи, врачи общей практики, терапевты	16.05–10.06	1 мес
Офтальмология (детство) (сертификационный цикл)	РНИМУ, кафедра офтальмологии ФДПО, Москва	Офтальмологи	10.05–03.06	1 мес
Актуальные вопросы психосоматических и пограничных психических расстройств	РНИМУ, кафедра психиатрии ФДПО, Москва	Психиатры, психиатры-наркологи, неврологи, терапевты, педиатры, врачи общей практики лечебно-профилактических учреждений	23.05–17.06	1 мес
Терапия (сертификационный цикл)	РНИМУ, кафедра терапии и семейной медицины ФДПО, Москва	Терапевты	10.05–01.07	2 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи	11.05–07.06	1 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии, Москва	Неврологи	18.05–15.06	1 мес
Дерматовенерология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии, Москва	Дерматовенерологи	16.05–11.06	1 мес
Почечная недостаточность и заместительная почечная терапия ПК	РМАПО, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Заведующие и врачи отделений гемо- и перитонеального диализа	30.05–27.06	1 мес

The image shows a tablet displaying the cover of the 'Medical Journal' (Лечащий Врач), issue No. 9, 2015. The cover is divided into two main sections. The left section, titled 'Синдром' (Syndrome), features a blue background with a kidney illustration and the text 'УРОНЕФРОЛОГИЯ' (Urology). The right section, titled 'Коллективизм' (Collectivism), features a photo of two children holding a large rainbow umbrella and the text 'ПЕДИАТРИЯ. НЕОНАТОЛОГИЯ' (Pediatrics. Neonatology). The tablet is placed on a desk with a keyboard, a stethoscope, and a pair of glasses.



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

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



Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

Извещение	ООО «Издательство «Открытые системы» ИНН 9715004017 (получатель платежа) р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России» к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва (наименование банка, другие банковские реквизиты) Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 05 (наименование платежа)
Кассир	_____ _____ _____ (ФИО, адрес, контакты подписчика) Сумма платежа 1980 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	Форма № ПД-4 ООО «Издательство «Открытые системы» ИНН 9715004017 (получатель платежа) р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России» к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва (наименование банка, другие банковские реквизиты) Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 05 (наименование платежа) _____ _____ _____ (ФИО, адрес, контакты подписчика) Сумма платежа 1980 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 _____

16+

Церебрум композитум Н

Натуральный препарат для терапии энцефалопатий различного генеза

- * Эффективность подтверждена клиническими исследованиями
- * Оптимизирует церебральное кровообращение
- * Обладает антиастеническим, антитревожным и психостимулирующим эффектом
- * Действует на мнестические функции
- * Является мягким нейролептиком с холинолитическим компонентом
- * Выпускается в виде раствора для инъекций



Регистрационное удостоверение П №012126/01 от 13.01.2011

Реклама