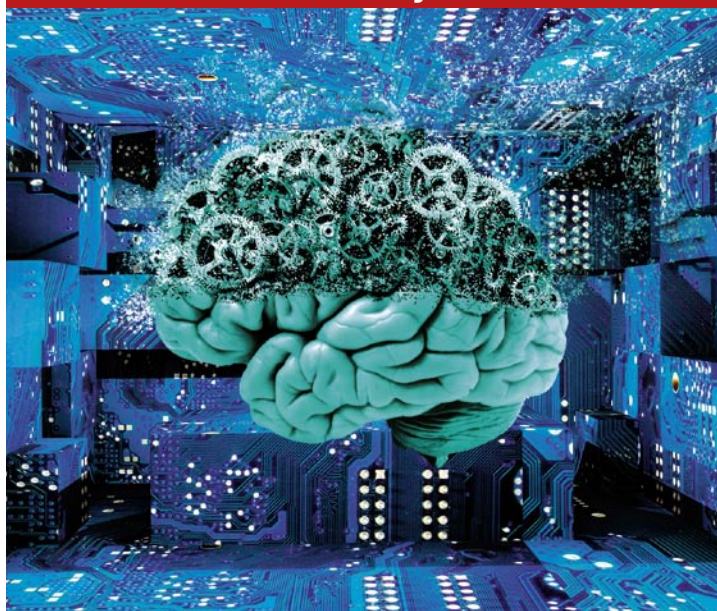


Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 5 2017

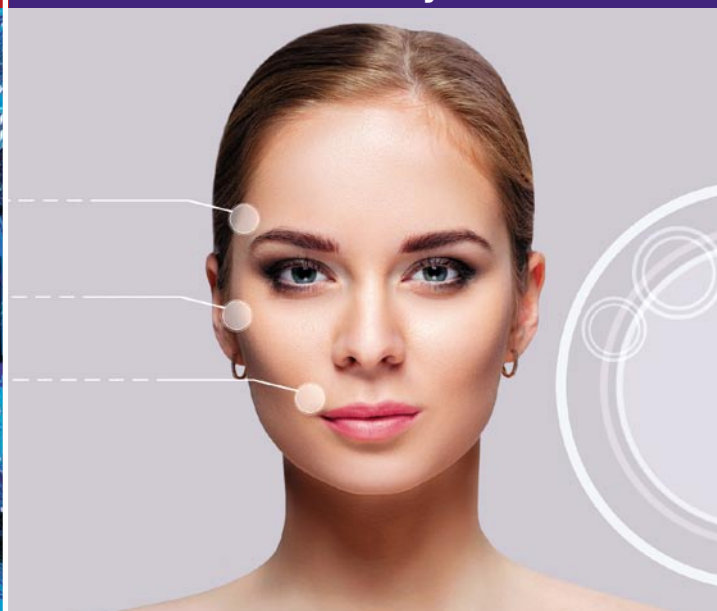
Симпозиум



ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

- Хронизация боли
- Тревожные расстройства
- Постинсультная спастичность
- Венозные церебральные нарушения
- Инвазивные методы рефлексотерапии
- Болезнь Паркинсона

Коллоквиум



ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

- Терапия пузырчатки
- Первичные лимфомы кожи
- Клинический случай *larva migrans*
- Атопический дерматит
- Фармакотерапия атеросклероза и псориаза аторвастатином

Страничка педиатра

- Грипп и острые респираторные вирусные инфекции у детей

Актуальная тема

- Онкологические аспекты эндометриоза гениталий
- Роль пробиотиков в питании здорового и больного человека
- Капсулярная контрактура после эндопротезирования молочных желез

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**

Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

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

1. Warach S., Benfield A., Schlaug G. et al. Ann Neurol. 1996; 40: 527-578. 2. Secades J.J. Rev Neurol. 2011; 52 (2): S1-S62. 3. Fioravanti M., Yanagi M. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 2: CD000269.

Сокращенная информация по применению: Цераксон® (Cerahon). 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.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

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.takeda.com/ru

Дата выпуска рекламы: апрель 2017



Лечащий Врач

№5 май 2017

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Андрей Данилов

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Телефон: (495) 725-4780/83, (499) 703-1854

Факс: (495) 725-4783

E-mail: pract@osp.ru

<http://www.lvrach.ru>

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Адрес редакции и издателя:

127254, город Москва,

пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, каб. 13

Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82

© 2017 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007

Дата выхода в свет — 05.05.2017 г.

**Журнал входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК**

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» — 38300

«Каталог российской прессы» — 99479

Каталог ФГУП «Почта России» — П1642

РЕКЛАМА

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Тел.: (495) 725-4780/81/82

Отпечатано в ООО «Богородский полиграфический комбинат»,
142400, Московская обл., г. Ногинск,
ул. Индустриальная, д. 406

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 читатели!

Перед вами майский номер нашего журнала, одна из ведущих тем которого — дерматовенерология. Вас ждут очень интересные статьи от ведущих клиницистов страны. Хотела бы обратить внимание на некоторые из них. Статья члена-корреспондента РАН, профессора А.А.Кубанова и соавт. «Экстракорпоральные методы терапии пузырчатки» привлечет ваше внимание не только приведенной медикаментозной терапией данной патологии, но также отечественным и зарубежным опытом применения экстракорпоральной фотохимиотерапии, плазмафереза и иммуноадсорбции. Еще одна очень актуальная тема изложена в статье профессора И.М.Корсунской и соавт. «Фармакотерапия атеросклероза и псориаза аторвастатином». Приведены данные о нарушении липидного обмена при псориазе и усилении процесса атеросклеротического поражения артерий при этой патологии. Поэтому назначение аторвастатина больным псориазом является обоснованным патогенетическим лечением.

Я желаю вам познавательного чтения.

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

Лечащий Врач

Май 2017, № 5

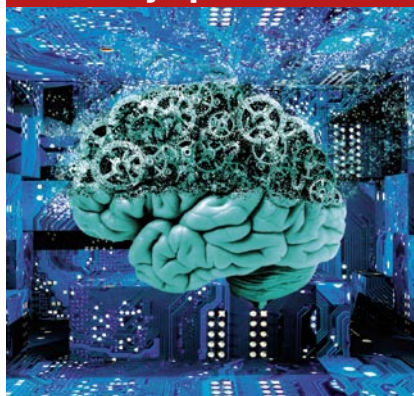
Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты 5

Achievements, developments, facts 5

Хронизация боли: факторы риска, механизмы и возможности
предупреждения/ О. С. Давыдов 6

Pain chronization: risk factors, mechanisms and possibilities for
prevention/ O. S. Davydov 6

Тревожные расстройства в неврологической практике/
О. В. Воробьева, В. В. Русая 12

Anxiety disorders in neurologic practice/ O. V. Vorobyeva,
V. V. Rusaya 12

Лечение постинсультной спастичности: акцент на безопасность/
Т. Л. Визило, А. Д. Визило, А. Г. Чеченин, Е. А. Полукарова 17

Treatment of post-stroke spasticity: focus on safety/ T. L. Vizilo,
A. D. Vizilo, A. G. Chechenin, E. A. Polukarova 17

Определение значения венозных церебральных нарушений
у детей в клинической практике с возможностью обоснованной
терапии/ М. Ф. Абрамова 23

Definition of significance of venous cerebral disorders in children
in clinical practice, with possibility of grounded therapy/
M. F. Abramova 23

Сравнительный анализ анальгетических и других характеристик
инвазивных методов рефлексотерапии/ Л. Г. Агасаров,
Т. Е. Соколова, Е. В. Кишиневский, А. В. Петров 29

Comparative analysis of analgetic and other characteristics of invasive
methods of reflexotherapy/ L. G. Agasarov, T. E. Sokolova,
E. V. Kishinevsky, A. V. Petrov 29

Болезнь Паркинсона и подходы к ее лечению/ Е. Ю. Федотова,
Е. О. Иванова 33

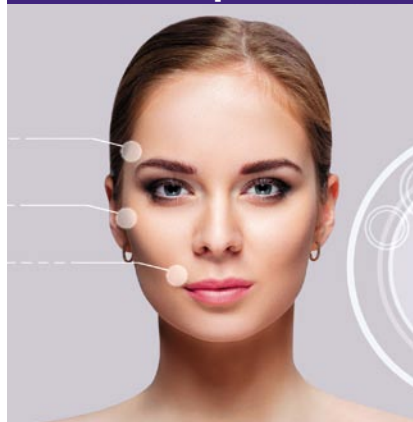
Parkinson's disease and approaches to its treatment/ E. Yu. Fedotova,
E. O. Ivanova 33

Под стекло 37

Under the glass 37

Коллоквиум

Colloquium



Экстракорпоральные методы терапии пузырчатки/ А. А. Кубанов, Т. В. Абрамова, Е. К. Мураховская, А. В. Асоскова	38
Extracorporeal therapies of pemphigus/ А. А. Kubanov, Т. V. Abramova, Е. К. Murakhovskaya, А. V. Asoskova	38
Клинико-лабораторная диагностика редких форм первичных лимфом кожи/ И. А. Куклин, М. М. Кохан, Г. Д. Сафонова, О. Г. Римар . .	42
Experience of clinical and laboratory diagnostics of rare forms of primary cutaneous lymphomas/ I. A. Kuklin, M. M. Kokhan, G. D. Safonova, O. G. Rimar	42
Клиническое наблюдение случая <i>larva migrans</i> у жителя города Сургута/ Е. В. Павлова, И. В. Улитина, Ю. Э. Русак, Е. Н. Ефанова	47
Clinical observation of a case of <i>larva migrans</i> in a person living in the city of Surgut/ E. V. Pavlova, I. V. Ulitina, Yu. E. Rusak, E. N. Efanova . . .	47
Показатели иммунитета у больных атопическим дерматитом с различными полиморфизмами в генах глутатион-S-трансфераз/ А. А. Кубанов, И. В. Кошелева, М. В. Немцова, Л. И. Шадыжева	50
Immunity indices in patients with atopic dermatitis with different polymorphisms in glutathione-S-transferase genes/ A. A. Kubanov, I. V. Kosheleva, M. V. Nemtsova, L. I. Shadyzheva.	50
Фармакотерапия атеросклероза и псориаза аторвастатином/ В. В. Соболев, М. Е. Саутин, А. Л. Пирюзян, А. Г. Соболева, И. М. Корсунская	54
Pharmacotherapy of atherosclerosis and psoriasis with atorvastatin/ V. V. Sobolev, M. E. Sautin, A. L. Piruzyan, A. G. Soboleva, I. M. Korsunskaya	54
Грипп и острые респираторные вирусные инфекции у детей: место препаратов интерферона в патогенетической терапии/ Т. А. Бокова	58
The influenza and acute respiratory viral infections in children: the place of interferon drugs in pathogenic therapy/ Т. А. Bokova	58
Онкологические аспекты эндометриоза гениталий/ Т. С. Качалина, А. Н. Зиновьев, М. С. Зиновьева, М. Е. Богатова	61
Oncologic aspects of genital endometriosis/ T. S. Kachalina, A. N. Zinovyev, M. S. Zinovyeva, M. E. Bogatova.	61
Роль пробиотиков в питании здорового и больного человека/ А. В. Погожева, С. А. Шевелева, Ю. М. Маркова	67
Role of probiotics in nutrition of healthy and ill person/ A. V. Pogosheva, S. A. Sheveleva, Yu. M. Markova	67
Способ прогнозирования образования капсулярной контрактуры после эндопротезирования молочных желез/ Ч. К. Мустафин.	76
Method of capsular contraction formation forecasting after endoprosthesis of mammary glands/ Ch. K. Mustafin	76
Последипломное образование	80
Postgraduate education	80

Страничка педиатра

Pediatrician's page

Актуальная тема

Topical theme

Alma mater

Редакционный совет / Editorial board

Н. И. Брико/ N. I. Briko, д. м. н., профессор, академик РАН, 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 ФПО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

И. Н. Денисов/ I. N. Denisov, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

И. Я. Конь/ I. Ya. Kon', д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАН, 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 РАН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАН, Москва

Т. Е. Морозова/ T. E. Morozova, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФПОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Л. С. Намазова-Баранова/ L. S. Namazova-Baranova, д. м. н., профессор, академик РАН, НЦЗД РАН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФПО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Е. Л. Насонов/ E. L. Nasonov, д. м. н., профессор, академик РАН, 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, академик РАН, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАН, 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 РАН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

В. П. Сметник/ V. P. Smetnik, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

В. М. Студеникин/ V. M. Studenikin, д. м. н., профессор, академик РАН, Научный центр здоровья детей РАН, Москва

А. Г. Чучалин/ A. G. Chuchalin, д. м. н., профессор, академик РАН, НИИ пульмонологии, Москва

Н. Д. Ющук/ N. D. Yuschuk, д. м. н., профессор, академик РАН, 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)

Е. Б. Башнина/ E. B. Bashnina (С.-Петербург)

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

Г. В. Волгина/ G. V. Volgina (Москва)

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

Н. А. Геппе/ N. A. Geppe (Москва)

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

С. Н. Зоркин/ S. N. Zorkin (Москва)

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

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

Е. Н. Климова/ E. N. Klimova (Москва)

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

Я. И. Левин/ Ya. I. Levin (Москва)

М. А. Ливзан/ M. A. Livzan (Омск)

Е. Ю. Майчук/ E. Yu. Maichuk (Москва)

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

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

Ю. Г. Мухина/ Yu. G. Mukhina (Москва)

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

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

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

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

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

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

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

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

В. В. Смирнов/ V. V. Smirnov (Москва)

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

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

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

Л. Г. Турбина/ L. G. Turbina (Москва)

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

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

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

М. Н. Шаров/ M. N. Sharov (Москва)

В. Ю. Шило/ V. Yu. Shilo (Москва)

А. М. Шилов/ A. M. Shilov (Москва)

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

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

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

П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev (Москва)

Детская эпилепсия: лечить нельзя бояться

По итогам Международного дня эпилепсии, ежегодно отмечающегося во второй понедельник февраля, и Фиолетового дня, ежегодно отмечающегося 26 марта с целью повышения осведомленности об эпилепсии, ведущие специалисты-неврологи рассказали об особенностях течения этого заболевания у детей. Его ранняя диагностика, своевременное и адекватное лечение, а также поддержка со стороны социума способны помочь большинству маленьких пациентов полностью излечиться и вырасти полноценными членами общества.

Эпилепсия занимает третье место в структуре наиболее распространенных заболеваний у детей. Частота заболеваемости среди детей и подростков составляет 0,75–1%. Дебютирует эпилепсия в 75% случаев в детском возрасте. На 1 января 2016 года в РФ проживало около 26 млн детей, из них примерно 260 тыс. детей с эпилепсией. Однако точной статистики по количеству больных эпилепсией в нашей стране нет, исследования проведены только в отдельных регионах.

Е. Белоусова, д.м.н., профессор, руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ: «Эпилепсия — это не одна болезнь, а целое большое семейство различных расстройств, более 40 форм, по-разному протекающих и имеющих очень разный прогноз. Так, у новорожденных приступы имеют одну специфику, в возрасте до года — другую и так далее. Кроме того, не все они сопровождаются такими судорогами, которые мы видим в обычной жизни, например, бывают приступы в виде вздрагиваний, поэтому распознать заболевание своевременно не всегда удается. Поэтому если у родителей появилось хотя бы малейшее подозрение на эпилепсию у ребенка, нужно сразу же обращаться к неврологу».

Сегодня при назначении своевременного лечения у 65–70% пациентов удается достигнуть прекращения приступов или значительного уменьшения их частоты. Эффективность терапии достигается совместными усилиями как врача, который способен подобрать нужный препарат, так и самого пациента или, в случае с детьми, родителей, которые должны следовать рекомендациям специалиста и контролировать эпилепсию.

На протяжении столетий эпилепсия была окружена завесой непонимания и стигматизации со стороны общества. Во многом это связано с низким уровнем осведомленности об этом заболевании. Сегодня же, благодаря информированию об особенностях течения этого заболевания, есть шанс изменить ситуацию.

Психиатрическая помощь должна быть гуманной

О том, как гуманистический подход к лечению психических заболеваний соотносится с концепцией развития столичной психиатрической службы, говорили в Общественной палате Москвы на заседании комиссии по социальной защите и здравоохранению. Это первая общественная дискуссия, прошедшая в рамках VIII Московского гражданского форума.

«Я очень рад, что тема психиатрической помощи прозвучала в первый день гражданского форума, потому что это действительно актуальная проблема. Отношение общества к людям с психическими заболеваниями очень дремучее, общество рассматривает этих людей как угрозу. Короткое слово «псих», и человек получает новые комплексы, становится изолированным от общества», — обозначил важность обсуждаемой темы председатель Общественной палаты Москвы К. Ремчуков.

В 2005 г. Российская Федерация подписала Европейскую декларацию по охране психического здоровья, взяв на себя определенные обязательства прежде всего в области гуманизации лечения людей, страдающих психическими заболеваниями. И в первую очередь — это сокращение пребывания пациента в больнице. Новая модель оказания психиатрической помощи, а именно сквозное сопровождение пациента от нахождения в стационаре до обслуживания в поликлинике с возможностью консультаций с врачами больницы, уже доказала свою эффективность.

«Самые явные наши успехи — в том, что мы наших пациентов можем вести вне стен психиатрических больниц. Нахождение в стенах стационара — это глубоко десоциализирующий фактор. Сейчас все происходит очень просто: пациенты, выписываясь из больницы, не бросаются, они переходят на дневные стационары, ими занимаются профессиональные медицинские бригады, психологи, психиатры, психотерапевты. Но сам пациент находится в привычной для себя обстановке и ведет обычный образ жизни», — рассказывает главный внештатный специалист-психиатр Департамента здравоохранения города Москвы Г. Костюк.

Как поясняют специалисты, в последние годы появляются новые препараты длительного действия. Одна инъекция заменяет трехмесячный курс лекарственных препаратов. Помощь в реабилитации людям с психическими заболеваниями оказывают и общественные организации. Их представители, присутствующие на заседании комиссии, говорили именно о социализации пациентов.

О новых принципах оказания помощи людям с психическими заболеваниями необходимо рассказывать москвичам больше, уверены участники дискуссии. Кроме этого, важно обеспечить доступность стационарной психиатрической помощи для жителей Москвы, вовлекать семьи и самих пациентов в выработку совместного формирования терапевтических подходов. Все эти положения уже в качестве рекомендаций будут переданы в Департамент здравоохранения и Департамент труда и социальной защиты населения города Москвы.

Полное импортозамещение в фармакологии не поддерживают 80% врачей

Исследовательская компания MAR CONSULT выяснила отношение врачей в 45 регионах России к идее полной замены импортных лекарств на отечественные.

46% назначаемых врачами наименований препаратов — это препараты отечественного производства, 54% — импортные, из которых более половины (58%) незаменимы чисто технически (отечественного аналога не существует), а если говорить о полноценной замене (аналогичные клинические свойства) — незаменимыми являются 87% наименований импортных препаратов.

Соответственно, к идее полного перехода на импортозамещение лекарственных препаратов каждый восьмой опрошенный относится отрицательно или крайне отрицательно. Такую позицию врачи объясняют тем, что отечественные аналоги уступают по эффективности — 45%, они токсичны и плохо переносятся — 22%, у некоторых препаратов нет аналогов — 16%, нет технологического обеспечения и производственной базы — 4%, отсутствие конкуренции повлияет на повышение цен — 4%, необходимые исследования не проводятся — 4%.

В пользу импортозамещения (21% докторов) многие высказываются с оговоркой: 35% отмечает, что это возможно при условии повышения качества производства аналогов; четверть опрошенных считает, что это улучшит доступность препаратов, пятая часть считает, что нужно развивать отечественный фармацевтический рынок.

Прогнозируя возможность полного замещения импортных лекарственных препаратов в России через 15–20 лет, только треть врачей считает, что это вполне вероятно. Они объясняют свой прогноз тем, что наука и фарминдустрия развиваются, идет работа по созданию препаратов — 31%, на это настроена государственная политика — 15%, необходимо развивать отечественную фармацевтическую промышленность — 11%.

Те, кто не верит в полное импортозамещение в далекой перспективе, полагают, что на внутреннем рынке сильно отстают технологии, слабо развита фармацевтическая промышленность и низкий научный потенциал — 26%, мало хороших полноценных аналогов — 35%, низкое финансирование и потребуются огромные капиталовложения — 9%.

Хронизация боли: факторы риска, механизмы и возможности предупреждения

О. С. Давыдов, кандидат медицинских наук

ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ, Москва

Резюме. Несмотря на то, что достаточно хорошо изучены факторы риска хронизации боли, значимость проблемы не уменьшается. Представляют интерес механизмы, приводящие к возникновению и поддержанию хронической боли, поскольку каждый из них потенциально является мишенью для фармакотерапии. Периферическая и центральная сенситизация, дизингибция вносят различный вклад в развитие хронической боли. В последнее время обсуждается потенциальная возможность действия ЦОГ-2 ингибиторов не только на периферическом, но на центральном, спинальном уровне с модулированием такого феномена, как центральная сенситизация.

Ключевые слова: острая и хроническая боль, центральная и периферическая сенситизация, дизингибция, НПВП, коксибы, эторикоксиб.

Abstract. In spite of the fact that the risk factors for pain chronization are sufficiently studied, significance of the problem stays the same. The mechanisms leading to occurrence and sustaining of chronic pain are of interest, as each of them is a potential target for pharmacotherapy. Peripheral and central sensitization, disinhibition make different contribution to development of chronic pain. Currently, on the agenda, there is a potential possibility of COX-2 inhibitors action not only at peripheral, but also at central- spinal level, with modulation of such phenomenon as central sensitization.

Keywords: acute and chronic pain, central and peripheral sensitization, disinhibition, NSAID, coxibs, etoricoxib.

Хронические болевые синдромы представляют серьезную угрозу качеству жизни населения земного шара, являясь источником страданий, кратковременной или стойкой утраты трудоспособности и социальных потерь для миллионов людей. Согласно исследованию глобального бремени болезней 2013, скелетно-мышечные и головные боли лидируют среди 10 ведущих медицинских причин, обуславливающих низкое качество жизни населения в мире, в том числе и в России [1]. Порядка 46% пациентов на амбулаторном приеме в первичном звене российского здравоохранения — это пациенты с жалобами на боль, преимущественно хроническую, различной локализации [2]. Благодаря широкомасштабным эпидемиологическим исследованиям, проходившим во многих странах мира, известно, что хронические болевые синдромы встречаются у 20–33%

популяции на момент опроса [3]. Хронической боли нередко сопутствуют коморбидные расстройства, такие как депрессия, тревога, нарушения сна, которые приводят к повышению степени дезадаптации больных [4, 5]. Несмотря на усилия, направленные на лечение, зачастую оно остается малоэффективным, увеличивая бремя для государства и общества, вынуждая тратить значительные средства на диагностику, терапию и социальные пособия для пациентов с хронической болью [1].

В настоящее время достаточно широко и полно изучены причины и факторы, приводящие к возникновению хронической боли. Принято выделять три группы факторов риска возникновения хронической боли: психологические, социодемографические и медицинские. К наиболее значимым, потенциально изменяемым психологическим факторам относятся: эмоциональный стресс в дебюте заболевания, тревога, депрессия; оценка пациентом боли как проявления «опасного» заболевания, ведущего к инвалидизации;

катастрофизация проблем; пассивное, «избегающее» поведение в сложных и конфликтных ситуациях. Среди социодемографических факторов имеют большое значение такие, как низкий уровень дохода, профессиональная невостребованность, компенсационные выплаты (рентные установли), поддержка пассивного поведения членами семьи. Среди медицинских факторов наиболее важную роль играют: неадекватное обследование пациента и различная оценка состояния больного разными специалистами, неправильное разъяснение врачами причины боли и нереалистичный прогноз заболевания, неоптимальное лечение и тяжесть структурных повреждений [6, 7]. В опубликованном российском исследовании на основании проведенного проспективного исследования на популяции мужчин трудоспособного возраста и в результате анализа данных литературы были выделены основные медицинские факторы хронизации боли в области спины: наличие более трех болевых эпизодов, травмы позвоночника

в анамнезе; позднее обращение к врачу и позднее начало обезболивания; радикулопатия; интенсивная боль, приводящая к нарушению двигательного стереотипа; ограничение подвижности позвоночника; длительная иммобилизация (постельный режим) в острый период; сохранение «остаточной» боли свыше 4 недель после купирования острого болевого эпизода [8].

Хроническую боль в настоящее время принято рассматривать как самостоятельное заболевание в рамках биопсихосоциальной концепции, где биологическим факторам отводится важная, но не определяющая роль в формировании и поддержании боли. Психологические и социальные факторы значимо влияют на оценку и восприятие болевых сигналов, формируя ответные поведенческие реакции. С другой стороны, психологические факторы и поведенческие реакции оказывают влияние на биологические, нарушая выработку гормонов и нейромедиаторов, изменяя структуру и биохимические процессы в мозге, нарушая работу вегетативной и нейроэндокринной систем [4, 5].

Тем не менее нейробиологические факторы и процессы, приводящие к хронизации боли, продолжают представлять интерес для углубленного изучения, поскольку каждый из патофизиологических механизмов потенциально является мишенью для фармакотерапии, что уже сегодня привело к появлению лечебного подхода, называемого «механизм-обоснованная терапия боли» [9, 10, 32].

Патофизиологические процессы, приводящие к хронизации боли, можно условно разделить на три этапа. Первый этап — сенситизация и повреждение ноцицепторов, второй — нарушение центральных процессов синаптической передачи и третий — изменение функций и структуры мозга, вызванное хронической болью (в контексте данной публикации обсуждаться не будет). Рассмотрение механизмов возникновения хронической боли невозможно без понимания физиологических ноцицептивных реакций, так как два этих процесса тесно интегрированы.

Физиологические ноцицептивные реакции

В рамках физиологических ноцицептивных реакций выделяют так называемую «первичную» и «вторичную» боль. «Первичная» боль локализуется строго в области нанесения болезненного сти-

мула, сигнализирует о нем; характеризуется как острая, колющая, режущая. В передаче данного типа боли участвуют в основном немиелинизированные альфа-дельта волокна. «Вторичная» боль является продолжением «первичной» и связана с повреждением тканей в области травмы; она имеет более размытые границы и чаще описывается как жгучая, тупая. Реализация ее происходит по С-волокам. В то время как первичная боль обеспечивает выживание организма посредством стратегий избегания, вторичная боль приводит к научению о том, каких стимулов следует избегать [11].

Физиологическая боль у человека вызывается только высокоинтенсивными стимулами, поскольку эти стимулы могут потенциально представлять угрозу функционированию организма или реально приводить к повреждению тканей. Вследствие повреждения тканей возникает также воспаление (септическое или асептическое), которое сопровождается выбросом широкого спектра тканевых, плазменных и нейрогенных медиаторов и альгогенов в области повреждения. Выброс медиаторов и альгогенов приводит к активации периферических ноцицепторов, чувствительных к различным механическим, температурным и химическим воздействиям. Одновременно с этим нейтрофилы продуцируют циклооксигеназу 2-го типа (ЦОГ-2), усиливающую выработку и секрецию простагландинов (ПГ). Выброс ПГ в области периферических ноцицепторов повышает их чувствительность, а аденозинтрифосфата (АТФ) — приводит к активации ноцицепторов, в результате чего возникает боль. Вследствие каскада описанных процессов возникает реакция гиперчувствительности к боли, несущая защитную функцию — предохранение места повреждения от повторных негативных воздействий до момента заживления [12].

Реакция гиперчувствительности к боли проявляется двумя клиническими вариантами:

- снижением порогов боли, в результате чего нормальный, неболевой стимул приводит к возникновению болевых ощущений, то есть возникает аллодиния;
- повышением порога восприятия болевого стимула; вследствие этого короткий и невысокий по интенсивности болевой стимул воспринимается как более длительный

и высокоинтенсивный, возникает гиперальгезия. Выделяют первичную и вторичную гиперальгезию. Первичная гиперальгезия развивается строго в области поврежденных тканей, вторичная локализуется шире зоны повреждения, захватывая здоровые ткани. В основе первичной гиперальгезии лежит феномен периферической сенситизации, вторичная гиперальгезия развивается вследствие включения механизмов центральной сенситизации. Принципиально, что периферическая и центральная сенситизация является обратимой. Их выраженность и продолжительность при физиологической (ноцицептивной) боли напрямую зависят от продолжительности и характера повреждения тканей, в случае заживления эти феномены будут исчезать [13].

Периферическая сенситизация

Периферическая сенситизация, или повышение чувствительности ноцицепторов к воздействию повреждающих стимулов, проявляется снижением порога и увеличением возбудимости периферических окончаний ноцицепторов, передающих ноцицептивный сигнал из периферических тканей (кожи, мышц, суставов и внутренних органов) по нервам в центральную нервную систему (ЦНС) (задние рога спинного мозга, ствол, таламус и соматосенсорную кору головного мозга) [14].

К основным медиаторам периферической сенситизации относятся: брадикинин; простагландины и лейкотриены; серотонин; гистамин; провоспалительные цитокины, такие как фактор ФНО- α , ИЛ-1 β ; хемокины; нейротрофины, например, фактор роста нервов (ФРН); глутамат; субстанция Р [11].

Периферическая сенситизация является ответом периферических окончаний нервов на воздействие медиаторов воспаления. Этот ответ приводит к выработке новых молекул, например, ПГ синтезируются из арахидоновой кислоты вследствие выброса нейтрофилами ЦОГ-2. ПГ, в свою очередь, вносят вклад в возбудимость периферических окончаний ноцицепторов. Субстанция Р, с одной стороны, повышает выброс брадикинина из эндотелия кровеносных сосудов и повышает их проницаемость, приводя одновременно к сенситизации ноцицепторов; с другой стороны, стимулирует выде-

ление гистамина и серотонина из эритроцитов через стенки сосудов с уже повышенной к тому моменту проницаемостью [11].

Стимуляция ванилоидных рецепторов 1-го типа осуществляется протонами и приводит к снижению порога температурной чувствительности, что также приводит к повышению возбудимости ноцицепторов. Ионные каналы (Na^+ , Ca^+ , K^+) получили широкую известность благодаря их участию в трансдукции — процессе, при котором повреждающее воздействие трансформируется в электрическую активность. Метаботропные рецепторы глутамата могут обладать двойным действием, возбуждающим и ингибирующим, и играют важную роль в модуляции болевого сигнала. Рецепторы нейротрофина регулируют поступление ФРН, известного своим свойством приводить к сенситизации ноцицепторов [11].

Периферическая сенситизация условно подразделяется на две фазы. В первой фазе происходят изменения в уже существующих в ноцицепторе белках (посттрансляционные изменения), во второй — экспрессия генов белков, приводящая к выработке новых. Посттрансляционные изменения обычно включают добавление фосфатных групп к некоторым из аминокислот белков (фосфорилирование). Процесс происходит при участии ферментов, известных как протеинкиназы. Протеинкиназы активируют цитокинный каскад, ранее инициированный медиаторами воспаления, например PGE_2 . Большинство из этих реакций реализуется локально, в окончании ноцицептора, а их действие направлено на изменение свойств белков, присутствующих на мембране.

Часть сигналов передается из окончаний ноцицепторов по аксонам к телам клеток сенсорных нейронов спинномозговых ганглиев, где происходит изменение процесса транскрипции (повышается экспрессия определенных генов) или увеличение трансляции (обеспечивается получение большего количества белка из матричной РНК). Повышенное количество белка затем передается обратно в окончание ноцицептора и способствует повышению чувствительности этого окончания к периферическим стимулам. Активация протеинкиназ возникает в течение нескольких минут, количество белка увеличивается примерно через 24 часа [14].

Периферические механизмы хронизации боли

Вышеописанные периферические механизмы острой боли непродолжительны, требуется наличие дополнительных звеньев, для того чтобы сенситизация ноцицепторов перешла в более длительную стадию. Одним из таких механизмов считается не так давно описанная активация эпсилон изоформы протеинкиназы С, приводящая к появлению стойкой и длительной механической гипералгезии. Другой аспект хронизации боли на периферическом уровне связывают с нейротрофинами и цитокинами. Было показано, что усиление выработки нейротрофинов, в частности ФРН, в месте воспаления приводит к продолжительной сенситизации ноцицепторов. После связывания с рецепторами тирозинкиназы ФРН через окончания ноцицепторов попадает внутрь тела клетки, приводя к изменению генома и развитию длительной гипервозбудимости. Провоспалительные цитокины, такие как ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6, в результате связывания с мембраной ноцицепторов, провоцируют возникновение длительной сенситизации [15].

Центральная сенситизация

Всплеск активности периферических ноцицепторов, вызванный травмой или повреждением, провоцирует повышенную возбудимость центральных нейронов. Изменяется сила синаптических связей между ноцицепторами и нейронами задних рогов спинного мозга, появляется так называемая «стимул-зависимая синаптическая пластичность» или центральная сенситизация. Центральная сенситизация — это повышение возбудимости нейронов в ЦНС, в первую очередь в задних рогах спинного мозга, приводящее к тому, что обычные, «нормальные» по интенсивности стимулы начинают продуцировать аномальный ответ [12].

Феномен центральной сенситизации, впервые описанный более 30 лет назад, в виде центрального компонента гиперчувствительности к боли, вызванной повреждением, сегодня рассматривается гораздо шире, чем первоначально было предложено. Прежде всего, обратимая центральная сенситизация может быть компонентом физиологических антиноцицептивных реакций, поддерживая защитную реакцию гиперчувствительности к боли. При патологической боли считается доказанным наличие данного механизма

при болевых синдромах, связанных с заболеванием или повреждением соматосенсорной нервной системы, то есть при невропатической боли. Все больше данных накапливается о роли центральной сенситизации в поддержании и модуляции хронической ноцицептивной боли при таких заболеваниях, как остеоартроз, ревматоидный артрит и хроническая неспецифическая боль в спине, при этом обсуждается ведущая роль данного механизма на более поздних стадиях развития этих заболеваний. Предположение о ведущей роли центральной сенситизации при указанных состояниях позволяет более четко объяснить существующую нередко диссоциацию между степенью повреждения тканей и структур и интенсивностью боли и зоной ее распространения. Предполагается, что центральная сенситизация является одним из ключевых механизмов, обеспечивающих существование дисфункциональных болевых синдромов, таких как фибромиалгия, синдром раздраженного кишечника, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, хроническая тазовая боль, и других. Характерно, что при этих состояниях центральная сенситизация существует изолированно, не поддерживаемая четко выявленной и локализованной периферической ноцицептивной стимуляцией, а возникновение ее вторично по отношению к дисфункции нисходящих ингибиторных систем. И, наконец, центральная сенситизация, наряду с недостаточностью нисходящих ингибиторных антиноцицептивных влияний рассматривается в качестве одного из важнейших механизмов формирования хронической боли в целом [11, 12, 14, 15]. В целях упрощения в настоящей публикации феномен центральной сенситизации подразумевает именно свое первоначальное значение — стимул-зависимая центральная сенситизация.

Клинически центральная сенситизация проявляется в виде усиления первичной гипералгезии и аллодинии, появления зон вторичной гипералгезии, распространяющихся гораздо шире зон первичного поражения, развитием холодовой и механической гипералгезии, обусловленной развитием феномена «разрастания» (sprouting) терминалей А-волокон в задних рогах спинного мозга. Кроме того, характерно сенсорное последствие, то есть сохранение болезненных ощущений после прекращения

стимула и временная суммация (при нанесении серии болевых стимулов одинаковой интенсивности, последние по времени стимулы воспринимаются как более интенсивные).

В основе центральной сенситизации лежит усиление активации рецепторов глутамата [11, 16].

Установлено, что основным нейротрансмиттером ноцицептивных систем задних рогов спинного мозга является аминокислота глутамат, молекула которого может связываться с несколькими различными классами рецепторов. На постсинаптической мембране чувствительных нейронов существует три типа глутаматных рецепторов. В восприятие острой боли наиболее вовлечены AMPA-рецепторы (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic-acid). В случае острой боли взаимодействия глутамата с AMPA-рецепторами ведет к деполяризации мембран нейронов задних рогов спинного мозга и формированию потенциала действия в случае превышения порога возбуждения [11, 12].

При длительной, повторяющейся болевой стимуляции, обеспечивающей постоянное и значительное присутствие глутамата в пресинаптическом пространстве, в постсинаптической мембране происходит активация других типов рецепторов, NMDA-рецепторов (N-methyl-D-aspartate) и метаботропных рецепторов глутамата, что происходит путем вытеснения ионов магния, закрывающих их натриевые и кальциевые каналы. Активация NMDA и метаботропных рецепторов приводит к резкому повышению уровня кальция, который в свою очередь активирует несколько типов кальций-зависимых киназ, известных благодаря своей роли в усилении центральной сенситизации, таких как кальмодулинкиназа, протеинкиназа C, ЦОГ-2 и NO-синтаза. Их производные, ПГЕ₂ и оксид азота усиливают ноцицептивную трансмиссию и поддерживают центральную сенситизацию посредством усиления выброса глутамата, субстанции P и кальцитонин-ген-связанного белка (кокальцигенин). Два последних вещества играют роль сотрансмиттера наравне с глутаматом в спинальных ноцицептивных нейронах. Параллельно они активируют микроглию и астроциты, способствуя выбросу последними цитокинов и нейротрофинов, например, нейротрофического фактора мозга (BDNF), отвечающих за поддержание нейро-

нов в состоянии гиперактивности, и таким образом способствуя переходу острой боли в хроническую [11, 12, 14, 15].

Центральная сенситизация условно подразделяется на две фазы, аналогично периферической сенситизации: раннюю фазу немедленного ответа, она кратковременная и транзиторная (трансляция); позднюю фазу с медленным началом, эта фаза более длительная (транскрипция). Следует отметить, что в фазе транскрипции на спинальном уровне синтезируются эндогенные опиоиды и ЦОГ-2, что принципиально важно с позиций рассмотрения механизма ЦОГ-2 ингибирования в профилактике хронической боли [12].

Центральная дезингибция

Центральная дезингибция также играет важную роль в ноцицепции и в развитии хронической боли, обеспечивая усиление или ослабление контроля над болью. Импульсы, передающиеся от околоспинального ядра шва и ядра ретикулярной формации ствола головного мозга по ретикулоспинальному и рафесспинальному пути, обеспечивают контроль гиперактивированных нейронов задних рогов. Антиноцицептивные системы представлены серотонин-норадренергической и опиоидной, которые в случае необходимости обеспечивают выделение серотонина, норадреналина и эндогенных опиоидов, способных регулировать уровень возбуждающего нейротрансмиттера глутамата. С позиций рассмотрения центральных механизмов ЦОГ-2 ингибирования важно понимать, что индукция простагландинами протеинкиназы A и процесс фосфорилирования глициновых рецепторов приводят к подавлению нисходящих антиноцицептивных систем, что ускоряет процесс трансмиссии в ЦНС [8, 12].

Возможная роль ЦОГ-2 ингибирования в предотвращении перехода острой боли в хроническую

Исходя из описанных выше теоретических предпосылок, ЦОГ-2 ингибирование, то есть применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для предотвращения хронизации боли, может осуществляться на различных уровнях нервной системы и подразумевать воздействие на различные механизмы хронизации

боли. Во избежание двойных толкований терминов в данном обзоре термин «селективные (высокоселективные) НПВП» применялся только по отношению к коксибам.

ЦОГ-2 ингибирование на периферическом уровне сегодня достаточно хорошо и полно описанный процесс, который обусловлен блокадой ЦОГ-2, уменьшением синтеза простагландинов, угнетением периферической сенситизации и, как следствие, обратной инволюцией центральных механизмов поддержания боли. С другой стороны, НПВП, скорее всего, не влияют на периферическую активацию нейротрофинов, которую все чаще связывают с хронизацией боли, а также с болевым синдромом, обусловленным психологическими факторами и эмоциональным стрессом [9, 10].

Представления о механизмах спинальной ингибции ЦОГ-2 претерпели значительные изменения за последние десятилетия. Первоначально на экспериментальных животных моделях было показано усиление выработки простагландинов на спинальном уровне в ответ на боль и периферическое воспаление [17, 18]. Далее было продемонстрировано обусловленное болью усиление выработки ЦОГ-1 в ганглиях дорзальных корешков, а ЦОГ-1 и ЦОГ-2 — в заднем роге спинного мозга [18, 19]. Затем, с помощью интратекального введения ряда НПВП, как селективных, так и неселективных, таких как диклофенак, индометацин, мелоксикам, целекоксиб, была продемонстрирована роль ЦОГ-2 ингибирования в подавлении синтеза простагландинов клетками спинного мозга. Несколько различных НПВП (индометацин, диклофенак, кеторолак) при интратекальном введении животным показали свою эффективность в отношении механической гипералгезии и временной суммации, что позволило предположить их модулирующее действие в отношении центральной сенситизации и нейрональной пластичности [17, 18, 20, 21]. У животных НПВП уменьшали гипералгезию, вызванную введением AMPA, NMDA и субстанции P, что позволяло теоретически обсуждать роль НПВП в блокировании процесса перехода острой боли в хроническую [20, 21]. Несколько интересных фактов буквально недавно было получено в отношении селективных ингибиторов ЦОГ-2, также во время исследования на модели периферического воспаления у животных. Было показано, что только селектив-

ные ЦОГ-2 ингибиторы, но не традиционные НПВП блокируют выработку простагландинов на более поздних, стабильных стадиях гипертонической спинальных нейронов, через несколько часов от момента развития воспаления. При этом в самом начале экспериментального воспаления обе группы препаратов в равной степени влияют на подавление простагландинов. В этом же исследовании было доказано, что только коксибы повышают сниженный уровень эндогенных каннабиноидов в гипертонических спинальных нейронах. В результате исследований на животных были созданы теоретические предположения к обсуждению в соответствующей литературе центрального механизма действия НПВП, особенно высокоселективных ЦОГ-2 ингибиторов [22].

Однако как селективные, так и неселективные НПВП оказались неэффективными в отношении подавления сигнал-зависимой центральной сенситизации в исследованиях у здоровых добровольцев, вследствие чего был сделан вывод о том, что действие НПВП на этот механизм является опосредованным и реализуется через ингибирование периферической сенситизации [23–26]. С другой стороны, было проведено несколько фармакокинетических исследований, которые показали на примере ряда НПВП, в основном коксибов, способность этой группы препаратов проникать через гематоэнцефалический барьер и накапливаться в цереброспинальной жидкости в концентрациях, теоретически достаточных для проявления свойственного им ЦОГ-2 ингибирующего эффекта [27, 28].

В 2016 г. было опубликовано исследование, являющееся на сегодняшний день одним из первых клинических исследований на пациентах по оценке влияния коксибов на центральные механизмы возникновения и поддержания боли. Исследовался высокоселективный ингибитор ЦОГ-2 — эторикоксиб [16, 29]. Эторикоксиб имеет доказанную эффективность и безопасность, полученную в ряде рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с болью в нижней части спины, ревматоидным артритом и остеоартрозом. Кроме того, была показана эффективность данного лекарственного средства в пре- и постоперационной анальгезии у больных, которым проводилась операция по эндопротезированию суставов [30]. В обсуждаемом плацебо-контролируемом исследовании проводилась оценка влияния 4-недельного приема препарата

эторикоксиб в дозе 60 мг у пациентов с остеоартрозом как на периферические механизмы развития боли и воспаления, так и на центральную сенситизацию. В качестве маркера периферической сенситизации использовалась визуально-аналоговая шкала (ВАШ, интенсивность боли) и альгометрия (механическое давление в нескольких определенных точках в области коленного сустава). Центральная сенситизация оценивалась с помощью ряда параметров количественного сенсорного тестирования (временная суммация, зоны гиперальгезии при давлении). Оказалось, что по сравнению с плацебо эторикоксиб оказывает ингибирующее влияние на периферическом уровне (повышение порога восприятия боли) и модулирующее влияние на центральную сенситизацию в виде усиления временной суммации и уменьшения зон гиперальгезии. Принципиально, что данные находки коррелировали с уменьшением интенсивности боли и клиническим улучшением функций. Было предположено, что часть анальгетического эффекта препарата эторикоксиб реализуется через центральные механизмы модуляции боли.

В контексте полученных в описанном исследовании результатов, представляются интересными данные предыдущего испытания эторикоксиба [31], когда препарат назначали пациентам с остеоартрозом и ревматоидным артритом, нечувствительным к приему ряда других НПВП, как высокоселективных, так и неселективных. При этом на фоне 4-недельного приема эторикоксиба более 50% больных отметили значимую эффективность препарата, оцененную по степени снижения интенсивности боли по ВАШ. Вполне вероятно, что полученный высокий результат у рефрактерных к терапии НПВП больных может отражать дополнительное терапевтическое преимущество эторикоксиба в виде его влияния на процессы центральной сенситизации.

Полученные в исследовании эторикоксиба результаты хотя и нуждаются в дополнительном подтверждении в более масштабных исследованиях, тем не менее открывают новые перспективы применения ЦОГ-2 селективных НПВП в рамках механизм-обоснованной терапии. Например, эторикоксиб может стать препаратом выбора у пациентов с острой болью и высоким риском ее хронизации как средство, не только эффективно купирующее острую боль и воспаление, но и высоковероятно модулирующее один из ключевых меха-

низмов перехода острой боли в хроническую — центральную сенситизацию. ■

Литература

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. 2015, Aug 22; 386 (9995): 743–800.
2. Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л., Чурюканов М. В., Сыровегин А. В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей // *Российский журнал боли*. 2012; 3 (36–37): 10–14.
3. Jackson T., Thomas S., Stabile V., Han X., Shotwell M., McQueen K. Prevalence of chronic pain in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis // *Lancet*. 2015; 385 (2)s10.
4. Gatchel R. J., Peng Y. B., Peters M. L., Fuchs P. N., Turk D. C. The Biopsychosocial Approach to Chronic Pain: Scientific Advances and Future Directions *Psychological Bulletin* 2007; 133 (4): 581–624.
5. Gatchel R. J., McGeary D. D., McGeary C. A. Lippe B. Interdisciplinary Chronic Pain Management: Past, Present, and Future // *American Psychologist*. 2014; 69 (2): 119–130.
6. Granan L. P. The Ising Model Applied on Chronification of Pain // *Pain Med*. 2016, Jan; 17 (1): 5–9.
7. Pergolizzi J., Ahlbeck K., Aldington D. et al. The chronic pain conundrum: should we CHANGE from relying on past history to assessing prognostic factors? // *Curr Med Res Opin*. 2012 Feb; 28 (2): 249–256.
8. Воробьева О. В., Вауличева А. Л. Хронизация боли в спине у мужчин трудоспособного возраста // *Врач*. 2010. № 9. С. 47–50.
9. Данилов А. Б., Данилов А. Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. АММ ПРЕСС, 2012. С. 74.
10. Каратеев А. Е., Яхно Н. Н., Лазебник Л. Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
11. Toth C. Peripheral and Central sensitization. In: *Neuropathic Pain: Causes, Management, and Understanding*. Cory Toth, D. E. Moulin, Eds. Cambridge University Press, 2013; p. 51–64.
12. Latremoliere A., Woolf C. J. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity // *J Pain*. 2009, Sep; 10 (9): 895–926.
13. Кукушкин М. Л., Подчуфарова Е. В., Яхно Н. Н. Физиология и патофизиология боли. В книге: *Боль (практическое руководство для врачей)* / Под ред. Н. Н. Яхно, М. Л. Кукушкина, М.: Издательство РАМН, 2011, 512 с. С. 12–30.
14. Woolf C. J. Central sensitization: implications for

- the diagnosis and treatment of pain // *Pain*. 2011, Mar; 152 (3 Suppl): S2–15.
15. *Handwerker H.* Peripheral and central sensitization as risk factors of low back pain. In: *From Acute to Chronic Back Pain: Risk Factors, Mechanisms and Clinical Implications*. M. I. Hasenbring, A. C. Rusu and D. C. Turk (editors). Published by Oxford University Press, Oxford, UK, 2012. P. 287–310.
 16. *Arendt-Nielsen L.* Central sensitization in humans: assessment and pharmacology // *Handb Exp Pharmacol*. 2015; 227: 79–102.
 17. *Samad T. A., Moore K. A., Sapirstein A., Billet S., Allchorne A., Poole S., Bonventre J. V., Woolf C. J.* Interleukin-1 beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity // *Nature*. 2001, Mar 22; 410 (6827): 471–475.
 18. *Vanegas H., Schaible H. G.* Prostaglandins and cyclooxygenases [correction of cyclooxygenases] in the spinal cord // *Prog Neurobiol*. 2001, Jul; 64 (4): 327–363.
 19. *Malmberg A. B., Yaksh T. L.* Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition // *Science*. 1992, Aug 28; 257 (5074): 1276–1279.
 20. *Euchenhofer C., Maihofner C., Brune K., Tegeder I., Geisslinger G.* Differential effect of selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor NS 398 and diclofenac on formalin-induced nociception in the rat // *Neurosci Lett*. 1998, May 22; 248 (1): 25–28.
 21. *Yamamoto T., Sakashita Y.* COX-2 inhibitor prevents the development of hyperalgesia induced by intrathecal NMDA or AMPA // *Neuroreport*. 1998, Dec 1; 9 (17): 3869–3873.
 22. *Telleria-Diaz A., Schmidt M., Kreusch S., Neubert A. K., Schache F., Vazquez E., Vanegas H., Schaible H. G., Ebersberger A.* Spinal antinociceptive effects of cyclooxygenase inhibition during inflammation: Involvement of prostaglandins and endocannabinoids // *Pain*. 2010 Jan; 148 (1): 26–35.
 23. *Burns D., Hill L., Essandoh M., Jarzemowski T. M., Schuler H. G., Janicki P. K.* Effect of valdecoxib pretreatment on pain and secondary hyperalgesia: a randomized controlled trial in healthy volunteers // *BMC Anesthesiol*. 2006; 6: 3.
 24. *Martin F., Fletcher D., Chauvin M., Bouhassira D.* Constitutive cyclooxygenase-2 is involved in central nociceptive processes in humans // *Anesthesiology*. 2007, May; 106 (5): 1013–1018.
 25. *Sycha T., Anzenhofer S., Lehr S., Schmetterer L., Chizh B., Eichler H. G., Gustorff B.* Rofecoxib attenuates both primary and secondary inflammatory hyperalgesia: a randomized, double blinded, placebo controlled crossover trial in the UV-B pain model // *Pain*. 2005; 113 (3): 316–322.
 26. *Willert R. P., Delaney C., Hobson A. R., Thompson D. G., Woolf C. J., Aziz Q.* Constitutive cyclooxygenase-2 does not contribute to the development of human visceral pain hypersensitivity // *Eur J Pain*. 2006; 10 (6): 487–494.
 27. *Dembo G., Park S. B., Kharasch E. D.* Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans // *Anesthesiology*. 2005, Feb; 102 (2): 409–415.
 28. *Renner B., Zacher J., Buvanendran A., Walter G., Strauss J., Brune K.* Absorption and distribution of etoricoxib in plasma, CSF, and wound tissue in patients following hip surgery — a pilot study // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2010, Feb; 381 (2): 127–136.
 29. *Arendt-Nielsen L., Egsgaard L. L., Petersen K. K.* Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis // *Pain*. 2016, Aug; 157 (8): 1634–1644.
 30. *Croom K. F., Siddiqui M. A.* Etoricoxib: a review of its use in the symptomatic treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and acute gouty arthritis // *Drugs*. 2009, Jul 30; 69 (11): 1513–1532.
 31. *Lin H. Y., Cheng T. T., Wang J. H., et al.* Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial // *Int J Rheum Dis*. 2010, May; 13 (2): 144–150.
 32. *Данилов А. Б., Давыдов О. С.* Биологические и патологические аспекты боли. В кн: *Нейропатическая боль*. М.: Борец, 2007. С. 56–69.

ПЕРВЫЙ ЕВРАЗИЙСКИЙ ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ ФОРУМ
FIRST EURASIAN ORTHOPEDIC FORUM

29-30 ИЮНЯ 2017

Россия, Москва
ЭКСПОЦЕНТР

4000 м² выставочной площади

Более 3000 участников

Участие для врачей бесплатное

5 ПРИЧИН ПОСЕТИТЬ ЕВРАЗИЙСКИЙ ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ ФОРУМ

1 ВПЕРВЫЕ БУДУТ ШИРОКО ПРЕДСТАВЛЕНЫ РАЗРАБОТКИ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ АЗИИ И БЛИЖНЕГО ВОСТОКА

2 НА ФОРУМЕ СОБЕРУТСЯ БОЛЕЕ 3000 ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ИЗ 25 СТРАН АТР И ЕВРОСОЮЗА

3 КРУПНЕЙШАЯ В ЕВРАЗИИ ВЫСТАВКА МЕДИЦИНСКОЙ ПРОДУКЦИИ И ОБОРУДОВАНИЯ ДЛЯ ТРАВМАТОЛОГИИ-ОРТОПЕДИИ ПЛОЩАДЬЮ БОЛЕЕ 4000 КВ. МЕТРОВ

4 ПРАКТИЧЕСКИЙ ФОРМАТ ФОРУМА – 2 ДНЯ, 10 ЗАЛОВ, БОЛЕЕ 150 СЕКЦИЙ

5 ПРОГРАММА ФОРУМА РАЗРАБАТЫВАЕТСЯ С УЧЕТОМ ВАШИХ ПОЖЕЛАНИЙ, КОТОРЫЕ МОЖНО ВЫСКАЗАТЬ НА САЙТЕ WWW.EOFORUM.RU

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- АССОЦИАЦИЯ ТРАВМАТОЛОГОВ-ОРТОПЕДОВ РОССИИ
- АССОЦИАЦИЯ ТРАВМАТОЛОГОВ-ОРТОПЕДОВ МОСКВЫ
- ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ ИМ. Н. Н. ПРИОРА
- ГЛАВНОЕ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РФ
- ГЛАВНЫЙ ВОЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ГОСПИТАЛЬ ИМ. Н. Н. БУРДЕНКО
- АССОЦИАЦИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ ОБОРОННО-ПРОМЫШЛЕННОГО КОМПЛЕКСА – ПРОИЗВОДИТЕЛИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ И ОБОРУДОВАНИЯ (АПИ-ОПК)
- КОНСАЛТИНГОВАЯ ГРУППА «ПОЛИЛОГ»
- ФГУП «ЦИТО»



РЕГИСТРАЦИЯ ОТКРЫТА

www.eoforum.ru

Тревожные расстройства в неврологической практике

О. В. Воробьева, доктор медицинских наук, профессор

В. В. Русая, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Резюме. Рассмотрены диагностические критерии и подходы к терапии тревожных синдромов. Базовым методом лечения тревоги является психофармакологическое лечение, выбираемое в зависимости от типа доминирующего расстройства и степени его выраженности. Выбор препарата зависит от степени выраженности уровня тревоги и длительности заболевания.

Ключевые слова: тревожные расстройства, первичная хроническая тревога, паническое расстройство, лекарственно-индуцированная тревога, коморбидность.

Abstract. Diagnostic criteria and approaches to the therapy of anxiety syndromes were considered. The basic method of anxiety treatment is psycho-pharmacologic treatment selected depending on the type of prevailing disorder and degree of its severity. The drug selection depends on the degree of anxiety severity and duration of the disease.

Keywords: anxiety disorders, primary chronic anxiety, panic disorder, drug-induced anxiety, comorbidity.

Клинически значимая тревога встречается у 5–7% в общей популяции и у 25% или более пациентов, наблюдающихся врачами общей практики. Заболеваемость в течение жизни тревожными расстройствами может составлять свыше 30%. Тревога в подростковом и молодом взрослом возрасте часто в дальнейшем перерастает в депрессию. Грань между «нормальным» ответом на угрозу и патологическим тревожным расстройством часто весьма размыта, и, возможно, существует континуум от личностного дистресса до психического расстройства. Именно с этим связаны трудности диагностики патологической тревоги, которая диагностируется в два раза реже, чем депрессия.

Психологический или биологический стресс вызывает нормальный (физиологический) ответ организма в виде психофизиологической реакции, проявляющейся тревожными симптомами и вегетативной дисфункцией. Обычно симптомы транзиторны и хорошо поддаются контролю индивидуума. Вероятно, такая тревога выполняет сигнальную функцию («alarm» механизм) по подготовке организма к «встрече» опасности («бой» или «бегство»). Тревожные симптомы приобретают клиническую значимость, когда:

- выраженность симптомов достигает тяжелой степени;
- пролонгируется длительность симптомов;
- симптомы развиваются при отсутствии стрессорных факторов;

Симптомы тревоги

Таблица

Психические	Соматические
Страх и мрачные предчувствия Внутреннее напряжение Раздражительность Нарушение концентрации Повышение стартл-ответа Повышенная чувствительность к соматическим ощущениям Нарушение сна	Мышечное напряжение Тремор Потливость Сердцебиение «Стеснение» в груди и дискомфорт Дыхательный дистресс Сухость во рту Трудности глотания Диарея Учащение мочеиспускания Снижение сексуального интереса Головокружение Онемение и/или парестезии в конечностях, носогубном треугольнике Слабость

- симптомы нарушают физическое, социальное или профессиональное функционирование индивидуума.

Условно выделяют психологические симптомы тревоги и разнообразные физические (соматические) симптомы, большинство из которых связаны с активацией вегетативной нервной системы (табл.).

Определенную помощь в диагностике патологической тревоги могут оказать надежные диагностические критерии тревожных расстройств, изложенные в МКБ-10. Согласно современным классификациям психических расстройств тревожные расстройства распределены в восемь дискретных категорий: паническое расстройство (ПР), генерализованное тревожное расстройство (ГТР), агорафобия с паническим расстройством, обсессивно-компульсивное расстройство, социальная фобия, специфические фобии, посттравматическое стрессорное расстройство, острое стрессорное расстройство. Среди хронических форм

тревоги паническое расстройство и генерализованное тревожное расстройство наиболее часто диагностируются врачами общей практики. Любое из перечисленных тревожных расстройств может протекать в субклинической форме.

Врач невролог в своей повседневной практике встречается с тревожными расстройствами, находящимися в различных причинно-следственных отношениях с основным (неврологическим) заболеванием. Можно выделить как минимум три такие категории:

- первичная патологическая тревога, проявляющаяся «неврологическими» знаками и симптомами (тревога проявляется симптомами, имитирующими неврологическое заболевание);
- тревожное расстройство, коморбидное с текущим неврологическим заболеванием, или смешанное тревожно-депрессивное расстройство, коморбидное с текущим неврологическим заболеванием;

- лекарственно-индуцированная тревога, возникшая в результате терапии основного заболевания.

Первичная патологическая тревога

Пациенты, страдающие первичной патологической тревогой, наблюдаются врачами неврологами длительное время, т.е. имеют хронический характер течения заболевания. Чаще всего им ставятся следующие диагнозы: вегетативная дистония, нейроциркуляторная дистония, вегетативные кризы, симпато-адреналовые кризы. Для категории пациентов, обращающихся к неврологу, характерны жалобы на «соматические» симптомы тревоги, которые являются в большинстве своем следствием активации симпатического отдела вегетативной нервной системы. Психические симптомы могут не осознаваться больным или расцениваться как нормальная реакция на «непонятное» болезненное состояние. Только активный расспрос пациентов позволяет выявить наряду с вегетативной дисфункцией психические тревожные симптомы. Наиболее часто в поле зрения невролога попадают пациенты, страдающие ГТР и паническими атаками (ПА).

ГТР возникает, как правило, до 40 лет (наиболее типичное начало между подростковым возрастом и третьим десятилетием жизни), течет хронически годами с выраженной флуктуацией симптомов. Женщины заболевают ГТР в два и более раз чаще, чем мужчины. Основным проявлением заболевания является чрезмерная тревога или беспокойство по поводу обыденных событий, которые пациент не может контролировать. Кроме того, неограниченно могут быть представлены неспецифические симптомы тревоги: вегетативные (головокружение, тахикардия, эпигастральный дискомфорт, сухость во рту, потливость и др.); мрачные предчувствия (беспокойство о будущем, предчувствие «конца», трудности концентрации); моторное напряжение (двигательное беспокойство, суетливость, невозможность расслабиться, головные боли напряжения, озноб). Именно неспецифические соматические (вегетативные) симптомы часто становятся ведущими жалобами больных с ГТР, что объясняет принятые ранее термины «вегетативная дистония», «нейроциркуляторная дистония». Ранее ГТР большинством экспертов рассматривалось как мягкое расстройство, которое достигает клинической значимости только в случае коморбидности с депрессией. Но увеличение фактов, свидетельствующих о нарушении социальной и профессиональной адаптации больных с ГТР, заставляет более серьезно относиться к этому заболеванию.

ПР — крайне распространенное, склонное к хронизации заболевание, манифестирующее в молодом, социально активном возрасте. Распространенность ПР по данным эпидемиологических исследований составляет 1,9–3,6% [1]. ПР в 2–3 раза чаще наблюдается у женщин. Основным проявлением ПР являются повторяющиеся пароксизмы тревоги (панические атаки). ПА представляет собой необъяснимый мучительный для больного приступ страха или тревоги в сочетании с различными вегетативными (соматическими) симптомами. В отечественной литературе долгое время использовался термин «вегетативный криз», отражающий представление о первичности дисфункции вегетативной нервной системы.

Диагностика панической атаки основывается на определенных клинических критериях. Паническая атака характеризуется пароксизмальным страхом (часто сопровождающимся чувством неминуемой гибели) или тревогой и/или ощущением внутреннего напряжения в сочетании с четырьмя или более из списка паникоассоциированных симптомов.

Список паникоассоциированных симптомов:

1. Пульсация, сильное сердцебиение, учащенный пульс.
2. Потливость.
3. Озноб, тремор, ощущение внутренней дрожи.
4. Ощущение нехватки воздуха, одышка.
5. Затруднение дыхания, удушье.
6. Боль или дискомфорт в левой половине грудной клетки.
7. Тошнота или абдоминальный дискомфорт.
8. Ощущение головокружения, неустойчивость, легкость в голове или предобморочное состояние.
9. Ощущение дереализации, деперсонализации.
10. Страх сойти с ума или совершить неконтролируемый поступок.
11. Страх смерти.
12. Ощущение онемения или покалывания (парестезии) в конечностях.
13. Ощущение прохождения по телу волн жара или холода.

Интенсивность основного критерия ПА — пароксизмальной тревоги — может варьировать в широких пределах от выраженного аффекта паники до ощущения внутреннего напряжения. В последнем случае, когда на первый план выступает вегетативная составляющая, говорят о «нестраховой» ПА или о «панике без паники». Атаки, обедненные эмоциональными проявлениями, чаще встречаются в терапевтической и неврологической практике. Паникоассоциированные

симптомы развиваются внезапно и достигают своего пика в течение 10 минут. Послеприступный период характеризуется общей слабостью, разбитостью.

ПР имеет особый стереотип становления и развития симптоматики. Первые атаки оставляют неизгладимый след в памяти больного, что ведет к появлению синдрома тревоги «ожидания» приступа, который в свою очередь закрепляет повторяемость атак. Повторение атак в сходных ситуациях (в транспорте, при пребывании в толпе и т.д.) способствует формированию ограничительного поведения, т.е. избегания потенциально опасных для развития ПА мест и ситуаций. Трактовка пациентом ПА как проявления какого-либо соматического заболевания приводит к частым посещениям врача, консультациям у специалистов различного профиля, неоправданным диагностическим исследованиям и создает у пациента впечатление о сложности и уникальности его заболевания. Неверные представления пациента о сути заболевания ведут к появлению ипохондрических симптомов, способствующих утяжелению течения болезни.

Тревожное расстройство, коморбидное с текущим неврологическим заболеванием

Тревожное расстройство у пациентов с коморбидным неврологическим или соматическим заболеванием может проявляться различными симптомами, которые описаны при первичной патологической тревоге. Тревога особенно часто ассоциирована со следующими хроническими неврологическими заболеваниями: эпилепсия, инсульт, рассеянный склероз, хронические болевые синдромы, мигрень, болезнь Паркинсона и другие дегенеративные заболевания. Необходимость дифференцировать многие соматические симптомы тревоги от симптомов соматического или неврологического заболевания в некоторых случаях становится значительной проблемой. Тревожные симптомы могут быть ошибочно расценены как признаки неврологического заболевания, что часто влечет за собой необоснованную терапию.

Клиническая манифестация тревожных симптомов часто не удовлетворяет критериям очерченного тревожного расстройства и представляет собой рекуррентную группу симптомов с меньшей длительностью и выраженностью, чем это требуется для синдромальной классификации. Эти субсиндромально выраженные тревожные нарушения наиболее трудны для диагностики, часто остаются нелечеными, при этом оказывая крайне негативное влияние на качество жизни пациента и окру-

жающих его лиц. Часто субсиндромальное тревожное расстройство является фактором риска развития тяжелой депрессии. Коморбидное тревожное расстройство независимо от степени выраженности оказывает существенное негативное влияние на течение основного (неврологического) заболевания. Например, тревога может привести к учащению эпилептических припадков или срыву лекарственной ремиссии, удлинить период реабилитации у пациентов, перенесших инсульт. Мягкие тревожные расстройства соответствуют синдромальным по продолжительности, но включают меньшее количество (от 2 до 4) тревожных симптомов или более четырех симптомов, незначительная выраженность (тяжесть) которых не удовлетворяет полностью диагностическим критериям. Изучение качества жизни у пациентов, страдающих субсиндромальной или мягкой тревогой, показало, что по параметрам профессиональной и социальной активности снижение качества жизни у них сопоставимо с пациентами, имеющими развернутое тревожное расстройство, и значительно хуже, чем у лиц, имеющих хроническое заболевание, неосложненное психопатологическими синдромами [2].

Лекарственно-индуцированная тревога

Многие лекарственные препараты и другие химические субстанции могут стать причиной тревожных симптомов. Чрезмерное употребление кофеина или резкое прекращение его употребления вызывает значимые тревожные симптомы [3]. Различные рецепторные медикаменты способствуют манифестации тревоги, что трактуется как побочный эффект препарата. Способностью вызывать тревогу обладают: адренергические агонисты, бронходилататоры, кортикостероиды, препараты, влияющие на функцию щитовидной железы, антигипертензивные препараты, кардиоваскулярные препараты, особенно дериваты дегиталиса. Психотропные препараты, такие как нейрорептики, и реже селективные ингибиторы обратного захвата серотонина могут быть причиной акатии, которая ассоциирована с тревогой. Все антидепрессанты при длительном использовании демонстрируют противотревожный эффект. Однако в инициальном периоде лечения все антидепрессанты без исключения могут индуцировать тревогу, что во многих случаях является причиной отказа пациента от терапии. Комбинация антидепрессанта с противотревожным препаратом на инициальный

период лечения делает терапию в целом более успешной.

Хорошо известно, что отмена алкоголя вызывает тревогу и агитацию. Многие патологические тревожные симптомы дебютируют в период абстиненции. Симптомы отмены седативных и снотворных препаратов близки по патогенезу и клиническим проявлениям к симптомам отмены алкоголя, но часто недооцениваются клиницистами как потенциальная причина тревоги. Оба эти состояния характеризуются следующими тревожными симптомами: нервозность, тахикардия, дрожь, потливость и тошнота. В то же время седативные препараты (бензодиазепины) используют для лечения тревожных симптомов. Поэтому возникают трудности при дифференцировке симптомов основного тревожного расстройства от симптомов отмены, ассоциированных с использованием этих медикаментов.

Принципы терапии тревожных расстройств

Тревожные расстройства диагностируются лишь у 50% пациентов с очевидными симптомами [4]. Меньше чем 50% пациентов получают какое-либо лечение и меньше 30% — адекватную терапию. Мягкие и субпороговые тревожные расстройства часто вообще не рассматриваются как мишень для лечения. В результате тревога хронизируется, трансформируется в более тяжелые психопатологические синдромы и чрезвычайно ухудшает качество жизни. Кроме того, в случае коморбидности с соматической патологией тревога значительно затрудняет и утяжеляет течение основного заболевания. Несмотря на обязательность вегетативной дисфункции и часто маскированный характер эмоциональных расстройств, базовым методом лечения тревоги является психофармакологическое лечение. Терапевтическую стратегию необходимо выстраивать в зависимости от типа доминирующего расстройства и степени его выраженности. Выбор препарата зависит от степени выраженности уровня тревоги и длительности заболевания.

Спектр противотревожных препаратов чрезвычайно широк: транквилизаторы (бензодиазепиновые и небензодиазепиновые), седативные растительные сборы и, наконец, антидепрессанты, малые нейрорептики. Но фармакологическое лечение тревожных расстройств далеко от оптимального.

Транквилизаторы в основном используются для купирования острых симптомов тревоги. Достаточно быстрое достижение противотревожного, в первую очередь седативного эффекта, отсутствие очевид-

ных неблагоприятных влияний на функциональные системы организма оправдывают известные ожидания врачей и пациентов по меньшей мере в начале лечения. Классические бензодиазепиновые транквилизаторы показаны для купирования острых реакций на чрезвычайные стрессоры. В то же время для коррекций реакций на обыденные стрессовые события, сопровождающиеся снижением адаптивных возможностей, наиболее часто применяют небензодиазепиновые анксиолитики.

Несмотря на большое количество анксиолитических средств, сохраняется потребность во внедрении более эффективных анксиолитиков с более благоприятным профилем переносимости и безопасности. Принципиально новым подходом в фармакотерапии тревожных расстройств является использование релиз-активных препаратов. Одним из представителей этой группы является препарат Тенотен. В состав Тенотена входят антитела в релиз-активной форме к нейроспецифическому белку S-100 (PA-AT S-100).

Известно о существовании четкой взаимосвязи между развитием тревожных расстройств и представителями мультигенного семейства белков S-100, среди которых ключевая роль отведена мозгоспецифическому белку S-100B. Белок S-100 участвует в реализации основополагающих функций нейронных систем головного мозга, таких как генерация и проведение нервного импульса, усиление синаптической передачи, более качественное взаимодействие ведущих нейротрансмиттеров с рецепторами (ГАМК, серотониновыми, σ 1-, NMDA), сопряжение синаптических и метаболических процессов, пролиферация и дифференцировка нейронов и клеток глии. Препараты, регулирующие активность белка S-100, имеют отчетливые клинические противотревожные эффекты и дополнительно способствуют восстановлению процессов нейрональной пластичности. Отсутствие угнетающего и миорелаксирующего действия, «поведенческой токсичности», парадоксальных реакций, зависимости и синдрома «отмены», сочетаемость с препаратами других групп обуславливают перспективность применения Тенотена у социально активных групп населения.

Многочисленные исследования показали эффективность и безопасность Тенотена у пациентов с выраженными соматоневрологическими расстройствами. Так, назначение в течение 4 недель препарата Тенотен молодым пациентам с вегетативной дистонией и эмоциональными нарушениями приводило к достоверному уменьшению выраженности симптомов вегетативной дисфункции, тревожных и депрессивных

ТЕНОТЕН

СОВРЕМЕННЫЙ УСПОКАИВАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ



ру ЛС-000542

- *Успокаивающий эффект без сонливости и заторможенности*
- *Оказывает выраженное вегетотропное действие*
- *Не вызывает привыкания*
- *Повышает эффективность терапии соматических заболеваний*

Реклама

Информация для специалистов

materia  medica

ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг»

Тел./факс (495) 684-43-33

Россия, 127473, Москва, 3-й Самотечный пер., дом 9

нарушений и, соответственно, повышение качества жизни пациентов [5].

При наблюдении за группой из 60 пациентов с транзиторными ишемическими атаками в различных сосудистых системах и сопутствующими эмоциональными расстройствами было установлено, что применение Тенотена также сопровождалось уменьшением выраженности тревожности [6]. По мнению авторов исследования, эффективность применения Тенотена существенным образом не отличалась от таковой при приеме феназепам при том, что переносимость Тенотена оказалась значительно лучшей.

Также было продемонстрировано, что комбинированное применение Тенотена с противовоспалительной терапией на протяжении 8 недель у больных хроническим болевым синдромом на фоне остеохондроза позвоночника и психовегетативными расстройствами, приводило не только к снижению тревожности, но и значительному уменьшению интенсивности болевого синдрома. Это позволило авторам рассматривать Тенотен в качестве препарата, уменьшающего негативное влияние боли на качество жизни [7].

Комбинированная терапия Тенотеном с гипотензивными препаратами позволила пациентам с артериальной гипертензи-

ей и тревожными расстройствами быстрее достичь целевых значений АД [8].

Проведенный в последующем анализ результатов ряда исследований применения Тенотена для коррекции аффективных нарушений у больных с неврологической и соматической патологией подтвердил эффективность препарата и его хорошую переносимость [9].

Не существует четких рекомендаций по длительности терапии тревожных синдромов. Тем не менее большинством исследований доказана польза длительных курсов терапии. Считается, что после редукции всех симптомов должно пройти не менее четырех недель лекарственной ремиссии, после чего делается попытка отмены препарата. Слишком ранняя отмена лекарства может привести к обострению заболевания. Остаточные симптомы (чаще всего симптомы вегетативной дисфункции) свидетельствуют о неполной ремиссии и должны рассматриваться как маркер продления терапии и переход на альтернативную схему лечения. В среднем курсовая терапия составляет не менее двух месяцев. ■

Литература

1. *Perkonig A., Wittchen H. U.* Epidemiologie von Angststörungen. In: Kaster S, Muller HJ, eds. Angst- und Panikerkrankung. Jena: Gustav Fischer Verlag, 1995; 137–156.
2. *Katon W., Hollifield M., Chapman T. et al.* Infrequent panic attacks: psychiatric comorbidity, personal characteristics and functional disability // J Psych Research. 1995; 29: 121–131.
3. *Bruce M., Scott N., Shine P., Lader M.* Anxiogenic effects of caffeine in patients with anxiety disorders // Arch Gen Psychiatry. 1992; 49: 867–869.
4. *Sartorius N., Ustun T. B., Lecrubier Y., Wittchen H. U.* Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care // Br J Psychiatry. 1996; 168: 38–43.
5. *Дьяконова Е. Н.* и соавт. Эффективная терапия вегетососудистой дистонии у пациентов молодого возраста // Лечащий врач. 2016. № 2. С. 1–7.
6. *Амосов М. Л., Салеев Р. А., Зарубина Е. В., Макарова Т. В.* Применение препарата Тенотен при лечении эмоциональных расстройств у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения // Российский психиатрический журнал. 2008; 3: 86–91.
7. *Логинов В. Г., Цурко К. И., Федюлов А. С.* «Влияние препарата Тенотен на уровень тревоги и депрессии у пациентов с хроническим болевым синдромом при неврологических проявлениях остеохондроза позвоночника», Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 1 (25). 2015. С. 132–138.
8. *Никольская И. Н., Гусева И. А., Ближевская Е. В., Третьякова Т. В.* Роль тревожных расстройств при гипертонической болезни и возможности их коррекции // Лечащий врач. 2007. № 3. С. 89–90.
9. *Шавловская О. А.* Применение препарата Тенотен в клинической практике. Эффективная фармакотерапия // Неврология и психиатрия. 2011; 4: 18–22.

Номера за 2015 год
доступны для скачивания
бесплатно

Реклама

Лечение постинсультной спастичности: акцент на безопасность

Т. Л. Визило¹, доктор медицинских наук, профессор

А. Д. Визило

А. Г. Чеченин, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Полукарова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО НГИУВ МЗ РФ, Новокузнецк

Резюме. Представлены данные литературы о лечении спастичности у больных, перенесших инсульт. Ведущую роль в лечении постинсультной спастичности играет лечебная гимнастика, которую нужно начинать уже в первые дни после развития инсульта. В качестве пероральных лекарственных средств может использоваться толперизона гидрохлорид. Его можно безопасно применять у широкого круга пациентов, включая пожилых людей и пациентов с сопутствующими заболеваниями. **Ключевые слова:** постинсультная спастичность, лечение, толперизона гидрохлорид.

Abstract. The paper gives the data available in the literature on the treatment of spasticity in post-stroke patients. Therapeutic exercises that should be started just on the first days of stroke are noted to play a leading role in the treatment of post-stroke spasticity. Tolperisone hydrochloride may be used as oral medication. It can be used safely in a wide range of patients, including the elderly and patients with co-morbid diseases.

Keywords: post-stroke spasticity, treatment, tolperisone hydrochloride.

Церебральный инсульт является серьезной медицинской и социальной проблемой, сопровождающейся высокой летальностью, значительной инвалидизацией и социальной дезадаптацией перенесших его пациентов; занимает третье место в ряду главных причин смертности и является ведущей причиной инвалидизации населения. Распространенность и фатальность церебрального инсульта обуславливает его приоритетное положение среди важнейших медико-социальных проблем. Ранняя диагностика, лечение и реабилитация больных, перенесших инсульт, отнесены к приоритетным направлениям государственной политики в области здравоохранения.

Более чем у половины больных, перенесших инсульт, развиваются двигательные нарушения в виде спастических парезов. Спастичность — один из компонентов пирамидного (центрального) пареза, который включает мышечную слабость, утрату ловкости движений, повышение мышечного тонуса, мышечные спазмы и повышение сухожильных рефлексов. В 1980 г. J. W. Lance определил спастичность как «зависящее от скорости сопротивле-

ние пассивным движениям конечности у пациентов с синдромом поражения центрального мотонейрона» [1]. Экспертная группа Европейского Союза уточнила определение, указав, что спастичность — это сенсомоторное расстройство, возникающее вследствие поражения центрального мотонейрона и проявляющееся переходящей или стойкой непроизвольной мышечной активностью [2]. В настоящее время постинсультная спастичность рассматривается как комбинированное поражение пирамидных и экстрапирамидных структур головного мозга, сопровождающееся ослаблением тормозных влияний преимущественно на α -мотонейроны, которые обеспечивают движение антигравитационных мышц. Отличительной чертой спастичности является зависимость тонуса конечности от скорости движения: чем быстрее растяжение, тем выше сопротивление мышц. Спастичность можно рассматривать как нарушение контроля над спинальными рефлекторными механизмами, обеспечивающими нормальную реакцию на растяжение мышц. Гипертонус обычно появляется вследствие несбалансированных активирующих влияний вестибулоспинальных и ретикулоспинальных трактов. В результате возникает гиперактивность некоторых мышц, приводящая к изменению

положения конечности и ограничению объема движений. Спастичность обычно формируется к 3–4 неделе после перенесенного инсульта и нарастает в паретичных конечностях в течение нескольких недель и месяцев. Страдают и активный, и пассивный компоненты движения. При сохранении постинсультного гемипареза в течение длительного времени могут возникнуть структурные изменения сегментарного аппарата (укорочение дендритов α -мотонейронов и коллатеральный спраутинг афферентных волокон, входящих в состав задних корешков), что способствует прогрессированию спастичности. Кроме того, через 3–4 недели происходят изменения вязкоэластических свойств мягких тканей, развиваются вторичные изменения в паретичных мышцах, сухожилиях и суставах, которые усугубляют двигательные нарушения и усиливают сопротивление в мышцах, возникающее при их растяжении [3]. При спастичности к повышению тонуса могут приводить изменения афферентного входа спинальных мотонейронов, изменения свойств мотонейронов и изменения в рефлекторной цепи, затрагивающие возбудимость мотонейронов [4, 5]. Современные исследования показали, что повреждения изолированно только кортикоспинального тракта (пирамидный путь), как и повреждения мотор-

¹ Контактная информация:
vizilo@yandex.ru

ной коры головного мозга, не приводят к спастичности [6]. Для формирования спастичности должны быть дополнительно затронуты непиримидные волокна коры головного мозга (предположительно из премоторной зоны), которые прилегают близко к пирамидным волокнам. На сегодняшний день известно, что основой патогенеза спастичности является нарушение центральной регуляции мышечного тонуса, осуществляемой сложным комплексом угнетающих и активизирующих влияний, исходящих из разных уровней головного мозга [7]. Спастичность развивается на фоне гипервозбудимости спинальных интернейронов; повышения возбудимости рецепторов; формирования новых синапсов вследствие аксонального спраутинга. Риск развития спастичности и контрактур выше у пациентов пожилого и старческого возраста, что может быть связано с возрастными изменениями в скелетных мышцах [8]. Развитие спастичности ухудшает двигательные функции, способствует развитию контрактуры и деформации конечности, затрудняет уход за обездвиженным больным и иногда сопровождается болезненными мышечными спазмами [9].

Клинические проявления спастичности могут иметь разную степень выраженности: от незначительного повышения мышечного тонуса без функциональных ограничений до грубого гипертонуса с тяжелыми последствиями. При гемиплегии или грубом гемипарезе формируется спастическая дистония: тонус мышц стойко повышен в аддукторах плеча, сгибателях локтя, кисти и пальцев, разгибателях колена и тазобедренного сустава, аддукторах бедра, а также в сгибателях и внутренних ротаторах стопы. У пациента со спастическим парезом спастическая дистония деформирует суставы и положение тела и является основной причиной социальной дезадаптации [10]. Спастическая дистония может быть причиной уменьшения скорости ходьбы, дискомфорта, боли, контрактур. Гипертонус руки затрудняет ее функциональное использование, а положение нижней конечности затрудняет одевание нижней половины тела, посещение туалета, сидение и ходьбу. Выраженность спастичности значительно варьирует у пациентов, перенесших инсульт, и зависит от локализации очага поражения, глубины пареза и симптомов, сочетающихся с парезом (чувствительные нарушения на стороне пареза,

мозжечковые симптомы). Спастичность обычно значительно усугубляет паретические проявления, существенно снижая двигательную активность пациентов. Локальные мышечные спазмы часто являются источником мучительных болевых ощущений, при этом имеется тенденция к хронизации подобной боли, что приводит к дальнейшему снижению функциональных возможностей больных и качества их жизни. Выраженная спастичность нивелирует оставшуюся мышечную силу, способствует развитию контрактуры и деформации конечности, существенно инвалидизирует пациентов. Риск развития спастичности выше у пациентов с выраженным парезом, низкими баллами по шкалам Бартеля, постинсультной болью и сенсорным дефицитом [11]. Выраженная спастичность развивается чаще при левостороннем парезе, у курящих, у пациентов с депрессией и более тяжелыми двигательными расстройствами в руке [12]. Спастичность могут усиливать пролежни, язвы, инфекция мочевых путей [13]. Выявление предикторов спастичности может помочь своевременно начать мероприятия, направленные на предотвращение ее развития и связанных с ней осложнений [14]. При церебральном гемипарезе преимущественное повышение тонуса наблюдается в антигравитационных мышцах: сгибателях руки (приведение плеча, сгибание в локтевом и лучезапястном суставах) и разгибателях ноги (приведение бедра, разгибание в коленном суставе и подошвенное сгибание в голеностопном суставе). Характерна поза больного (поза Вернике–Манна): приведение плеча, сгибание руки в локтевом и лучезапястном суставах, приведение бедра, разгибание колена и подошвенное сгибание в голеностопном суставе. Спастичность выявляется при исследовании пассивных движений в конечности как повышенное сопротивление (сокращение) мышцы в ответ на ее быстрое растяжение. При исследовании мышечного тонуса такого пациента можно выявить феномен «складного ножа» (сопротивление максимальное в начале движения, а затем резко ослабевает) и неравномерное распределение по конечности (например, преобладание в сгибателях кисти и пальцев) [15]. При проведении первых быстрых пассивных движений врач ощущает увеличивающееся сопротивление мышц больного, а затем внезапное его уменьшение. Спастичная мышца остается в укороченном состоянии продолжительное

время, из-за этого конечность принимает аномальное положение. Исследование спастичности включает в себя оценку пассивного движения конечности для расслабления мышцы, исследование мышечной силы, мышечных и кожных рефлексов, измерение амплитуды активных и пассивных движений в суставе, степени пареза, ограничения движений, нарушения тонкой моторики каждой пораженной мышечной группы, наличие и интенсивность боли при движении и в покое [11]. Для оценки спастичности как неврологического нарушения у пациентов с инсультом обычно используют модифицированную шкалу Эшворта (Modified Ashworth Scale) или шкалу Тардьё (Tardieu Scale). Наиболее часто применяется шкала Эшворда, так как шкала Тардьё более сложна и трудоемка [15, 16].

Лечение постинсультной спастичности необходимо начинать как можно раньше, потому что чем меньше срок с начала инсульта, тем больше вероятность улучшения, а при отсутствии лечения спастичность может приводить к укорочению мышц и сухожилий и формированию контрактур. Спастичность зависит от сочетания различных патофизиологических изменений, включая супраспинальные тормозные системы и спинальное пре- и постсинаптическое торможение, в нервной системе и собственно мягких тканях, поэтому стратегия лечения должна быть многогранной [17]. Ведущую роль в лечении постинсультной спастичности имеет лечебная гимнастика, которая должна начинаться уже с первых дней развития инсульта и быть направлена на тренировку утраченных движений, самостоятельное стояние и ходьбу, а также профилактику прогрессирования спастичности и развития контрактур. При локальной спастичности, вызывающей ухудшение двигательных функций, может быть эффективным локальное введение препаратов ботулинического токсина. Применение ботулинического токсина может быть особенно эффективно в тех случаях, когда имеется эквиноварусная деформация стопы, вызванная спастичностью задней группы мышц голени, или высокий тонус мышц-сгибателей запястья и пальцев, ухудшающий двигательную функцию паретичной руки. Хирургические операции для уменьшения постинсультной спастичности используются редко, они возможны на четырех уровнях — на головном мозге (электрокоагуляция бледного шара, вентролатерального

ядра таламуса или мозжечка), спинном мозге (селективная задняя ризотомия), периферических нервах (рассечение периферических нервов) и мышцах или их сухожилиях. С помощью специальной помпы интратекально при постинсультной спастичности может использоваться баклофен. Использование баклофеновой помпы в сочетании с лечебной гимнастикой, физиотерапией улучшает скорость и качество ходьбы больных с постинсультной спастичностью, способных к самостоятельному передвижению. Широкое применение этого метода терапии в клинической практике ограничивает его высокая стоимость [9].

В клинической практике для лечения постинсультной спастичности наиболее часто используются миорелаксанты, применение которых может улучшить двигательные функции, облегчить уход за обездвиженным пациентом, снять болезненные мышечные спазмы, усилить эффект лечебной физкультуры и предупредить развитие контрактур. Современная медицинская наука и практика предъявляют к миорелаксантам требования не только высокой эффективности, но и безопасности терапии и селективности центрального миорелаксирующего эффекта. Препарат должен ослаблять повышенную рефлекторную возбудимость мышц, но без сопутствующего подавления тонической импульсации, которая обеспечивает мышечную силу при передвижении и поддержании осанки и позы. Миорелаксант должен иметь хорошую переносимость, в том числе при длительном применении у пациентов пожилого возраста, и хорошо сочетаться с другими лекарственными средствами, что особенно важно при наличии коморбидных состояний [18]. Этим требованиям отвечает толперизона гидрохлорид, эффективность, безопасность и отсутствие седативного эффекта которого показаны в многочисленных исследованиях [19, 20].

Впервые толперизона гидрохлорид был синтезирован в 1955 г. группой исследователей под руководством К. Nador. По химической структуре близок к лидокаину и принципиально отличается от других центральных миорелаксантов; механизм действия имеет уникальные особенности: подобно лидокаину, обладает мембраностабилизирующим действием, что было показано на афферентных нейронах как *in vitro*, так и *in vivo* [21, 22]. Механизм действия толперизона

гидрохлорида связывают с блокадой натриевых каналов. Он способен подавлять моно- и полисинаптические рефлексы на уровне спинного мозга и нормализовать усиленную импульсацию в ретикулярной формации [23, 24]. Толперизона гидрохлорид дозозависимо ингибирует рефлекторные ответы в передних и задних корешках спинного мозга [22]. Препарат действует на трех уровнях: угнетает патологически усиленную импульсацию, исходящую из ретикулярной формации; подавляет формирование потенциала действия в болевых рецепторах афферентных волокон периферических нервов; тормозит проведение гиперактивных моно- и полисинаптических рефлексов в спинном и головном мозге. Основное место приложения действия толперизона гидрохлорида на уровне головного мозга — каудальная часть ретикулярной формации ствола мозга, которая играет важную роль в регуляции мышечного тонуса. Помимо этого, толперизона гидрохлорид ингибирует моно- и полисинаптическую рефлекторную активность на уровне спинного мозга. Воздействие на ретикулярную формацию нормализует рефлекторную деятельность, а торможение спинальных моно- и полисинаптических рефлексов облегчает произвольные движения [25]. Исследованиями последних лет показано, что эффект толперизона гидрохлорида наиболее выражен в областях мозга, вовлеченных в ощущение боли (префронтальная кора, таламус и вторичная соматосенсорная кора), препарат может применяться для лечения болезненного рефлекторного мышечного спазма без типичных побочных эффектов центрально-активных миорелаксантов [26].

Толперизона гидрохлорид был введен в клиническую практику одним из первых среди миорелаксантов. Начиная с 1956 г. клиническая эффективность препарата показана более чем в ста исследованиях, в которых участвовали свыше 6 тысяч больных со спастически усиленным тонусом мышц. В 1959 г. T. Lehoczky дал развернутый клинический анализ влияния препарата на мышечную спастичность, вызванную поражением центральной нервной системы [27]. С 1985 г. проводились исследования эффективности толперизона гидрохлорида по критериям доказательной медицины с двойным слепым контролем [28].

В настоящее время толперизона гидрохлорид применяется в клини-

ческой практике уже более полувека и зарегистрирован более чем в 30 странах мира, что подтверждает его эффективность и безопасность. Механизм действия толперизона гидрохлорида в наибольшей степени отвечает патофизиологии спастического гемипареза. Препарат хорошо переносится пожилыми пациентами, не обладает кардиотоксическим действием, лишен седативного эффекта и не ухудшает когнитивные функции больных. Препарат ослабляет ригидность, спастически повышенный тонус и боль в мышцах, облегчая состояние больных при параплегиях, спастическом параличе, эффективно ослабляет мучительные для больного спазм и напряжение мышц, улучшает двигательные функции. Снижая мышечный тонус, толперизона гидрохлорид облегчает произвольные действия, не вызывая при этом мышечной слабости. Толперизона гидрохлорид является единственным центральным миорелаксантом, не оказывающим седативного действия и не взаимодействующим с алкоголем. За счет снижения тонуса мышц толперизона гидрохлорид оказывает непрямым анальгезирующий эффект и, обладая мембраностабилизирующими свойствами и влияя на неопиоидную нейрональную систему, проявляет прямое анальгезирующее действие, а также местноанестезирующую активность. Толперизона гидрохлорид улучшает кровоснабжение в ишемизированных тканях за счет снижения тонуса скелетных мышц; являясь Н-холинолитиком, оказывает и прямое сосудорасширяющее действие, улучшая крово- и лимфообращение.

Важным преимуществом толперизона гидрохлорида перед другими миорелаксантами является отсутствие седативного эффекта и мышечной слабости при его приеме. Это преимущество доказано в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [29]. В исследование вошли 72 здоровых добровольца в возрасте от 19 до 27 лет (средний возраст — 21,7 года). В течение 8 дней рандомизированные добровольцы получали 150 или 450 мг толперизона гидрохлорида в сутки в три приема либо плацебо. Результаты исследования не показали каких-либо существенных различий в скорости сенсомоторных реакций и скорости выполнения различных психологических тестов через 1,5, 4 и 6 ч после приема толперизона гидрохлорида в дозе 50 или 150 мг либо плацебо. Аналогичные исследова-

ния, проведенные на 8-й день с начала приема препарата, также не показали существенных различий в сравнении с группой плацебо. Это свидетельствует о хорошей переносимости толперизона гидрохлорида и возможности назначения его в тех случаях, когда по роду деятельности пациенту требуется сохранить быстроту реакций и способность концентрировать внимание. В работе P. Stamenova, R. Koytchev, K. Kuhn et al. [19] приведены результаты исследования пациентов, страдающих связанной с инсультом спастичностью. В 45% случаев использовалась доза толперизона гидрохлорида 600 мг/сут, 15% пациентов получали 900 мг/сут. По завершении исследования достоверно более значительное снижение степени спастичности по показателям шкалы Ashworth отмечалось в группе толперизона гидрохлорида. По данным авторов, отмечены хорошая переносимость и безопасность применения препарата у больных, перенесших инсульт. Ни один из больных, получавших препарат, не прекратил лечение вследствие побочных эффектов. Еще одним преимуществом толперизона гидрохлорида по сравнению с другими миорелаксантами является широкое терапевтическое окно (или окно безопасности — диапазон доз между эффективностью и токсичностью). Так, средняя терапевтическая доза тизанидина составляет 12–24 мг/сут, максимальная доза — 36 мг/сут, нежелательные побочные эффекты описаны при приеме 72 мг, а самая низкая доза, на фоне которой развивалась гипотония, составила 28 мг [30]. Баклофен, как и тизанидин, назначается с минимальных доз с последующим их повышением (обычно до 30–75 мг в день) до наступления терапевтического эффекта. Максимальная суточная доза баклофена составляет 100 мг. Дозы более 200 мг могут приводить к развитию делирия, комы и судорог, требующих госпитализации и интенсивной терапии [31]. Суточная доза толперизона гидрохлорида для взрослых обычно составляет 450 мг перорально (в три приема); или внутримышечно 200 мг/сутки (в 2 приема), а внутривенно — 100 мг/с (один раз в день). Минимальная доза для возникновения нежелательных побочных эффектов (сонливость, кома, судороги и возбуждение) у взрослых составляла 1500 мг [32]. Безопасность длительного использования (от 3 до 8 нед) толперизона гидрохлорида доказана в клинических исследованиях, результаты которых позволили сделать вывод о том, что побочные эффекты толперизона

гидрохлорида незначительны и проявляются редко. Среди зарегистрированных побочных реакций были: головная боль, снижение артериального давления, тошнота, рвота, боль в эпигастриальной области, а также аллергические реакции (последние возникали редко и проявлялись в основном разными кожными высыпаниями и зудом). Переносимость лечения была расценена как хорошая и очень хорошая более чем у 95% больных [33]. Результаты ретроспективного анализа M. Feher и соавт. [28] свидетельствуют о том, что толперизона гидрохлорид можно безопасно принимать годами. Авторы анализировали истории болезни (с 1987 по 1997 г.) пациентов, получавших препарат во время госпитализации. Максимальная длительность применения препарата составила почти 7 лет, а средняя длительность лечения превышала 1 год. За время терапии не отмечено клинически значимых побочных эффектов. Низкая частота развития и малая клиническая значимость нежелательных явлений делают препарат пригодным для длительного лечения.

В Российской Федерации толперизона гидрохлорид зарегистрирован в двух лекарственных формах: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 150 мг и раствор для инъекций. В состав ампулированной формы наряду с толперизона гидрохлоридом входит лидокаин. Рекомендуемая суточная доза толперизона гидрохлорида в нашей стране — 450 мг внутрь в 3 приема. Раствор для инъекций вводится внутримышечно по 100 мг 2 раза в сутки. Имеются наблюдения безопасного использования и более высоких доз толперизона гидрохлорида (до 900 мг/сут). В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности толперизона гидрохлорида при постинсультной спастичности использовали индивидуальный подбор доз от 300 до 900 мг/сут [19]. Толперизона гидрохлорид эффективно снижал степень спастичности по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$), при этом нежелательные явления в группе больных, принимавших его, возникали реже, были менее выражены, чем в группе плацебо. Отказов от исследования в связи с возникновением побочных эффектов не было. Схожие результаты получены при сравнительном анализе эффективности толперизона гидрохлорида с другими миорелаксантами (баклофен, дантролен, тизанидин, ботулинический токсин А) при реабилитации больных со спастич-

ностью после инсульта. Максимальная суточная доза толперизона гидрохлорида в этом исследовании составила 900 мг/сут на протяжении 2 мес. Лучшие результаты в отношении восстановления неврологических функций и повышения уровня бытовой адаптации при минимальном количестве нежелательных явлений отмечены в группе больных, получавших толперизона гидрохлорид [34]. Эффективность толперизона гидрохлорида сопоставима у больных как с геморрагическим, так и с ишемическим инсультом. При умеренных и легких двигательных нарушениях рекомендуется курс лечения в дозе 450 мг/сут в 3 приема длительностью не менее 3 мес. При выраженных парезах (более 3 баллов по шкале Ashworth), по-видимому, необходимо более длительное применение препарата в более высоких дозах [35]. В. В. Ковальчук (2013) проанализировал результаты лечения 1700 пациентов в возрасте от 30 до 84 лет (средний возраст 63,4 года) с повышенным мышечным тонусом после инсульта. Согласно результатам исследования, толперизона гидрохлорид в достоверной степени способствует как нормализации мышечного тонуса, так и повышению уровня восстановления неврологических функций, социально-бытовой адаптации, нормализации психоэмоционального состояния пациентов после инсульта, а также улучшению качества их жизни. Результаты исследования свидетельствуют также и о хорошей переносимости — нежелательные явления в группе пациентов, получавших препарат, отмечались реже, чем в контрольной группе [36]. Полученные результаты согласуются с данными других авторов, свидетельствующими об эффективности толперизона гидрохлорида в терапии постинсультной спастичности. Уникальные свойства толперизона гидрохлорида вызывают постоянный интерес исследователей и клиницистов. За последнее десятилетие проведено большое количество исследований, подтверждающих клинические эффекты препарата и выявляющих новые аспекты его действия [37, 38]. Лечение толперизона гидрохлоридом начинают с первого дня в эффективной дозировке по 150 мг 3 раза в сутки. Это отличает его от других миорелаксантов, назначение которых требует титрования дозы. Для быстрого эффекта препарат вводится внутримышечно по 1 мл (100 мг) два раза в сутки или внутривенно по 1 мл один раз в сутки. А многолетний клинический опыт применения демонстрирует, что толперизо-

КАЛМИРЕКС®

миорелаксант с оптимальной
переносимостью



РУ ЛП-003821 от 06.09.16



Раствор для внутривенного
и внутримышечного введения
2,5 мг/мл + 100 мг/мл №5 и №10

Информация для медицинских
и фармацевтических работников
На правах рекламы



Помогает снять
мышечный спазм



Не вызывает сонливости
и нарушения реакции;
можно управлять автомобилем
после применения



Улучшает периферический
кровоток



Может применяться
в комбинации с седативными
и снотворными препаратами

на гидрохлорид имеет незначительное число побочных эффектов, не вызывает зависимости и привыкания.

В настоящий момент на российском фармацевтическом рынке зарегистрирован новый препарат толперизона гидрохлорида — Калмирекс.

Реабилитация постинсультных двигательных нарушений поглощает большую часть ресурсов здравоохранения, затраченных на восстановительное лечение cerebrovasкулярных заболеваний. Чаще всего церебральный инсульт осложняется гемипарезом и спастичностью пораженных конечностей, что затрудняет личную гигиену, самообслуживание и ограничивает повседневную жизнедеятельность, может существенно ухудшать ходьбу, общую мобильность и повышать риск падений. Патологическая поза может усложнять уход за пациентом, отрицательно влиять на настроение больного и обстановку в семье пациента. Многолетний опыт применения толперизона гидрохлорида в клинической практике обусловлен комплексным механизмом его действия, позволяющим влиять на различные патогенетические моменты в развитии того или иного патологического состояния, отсутствием побочных эффектов и осложнений при его применении, хорошей переносимостью. Высокая эффективность в отношении спастического гемипареза и благоприятный спектр переносимости делают толперизона гидрохлорид препаратом первой очереди выбора для лечения постинсультной спастичности, особенно у пожилых пациентов. ■

Литература

- Lance J. W. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg lecture // *Neurology*. 1980. Vol. 30. P. 1303–1313.
- Pandyan A. D., Gregoric M., Barnes M. P. et al. Spasticity: clinical perception, neurological realities and meaningful measurement // *Disabil. Rehabil.* 2005. Vol. 27. P. 2–6.
- Bakheit A. M. The pharmacological management of post-stroke muscle spasticity // *Drugs Aging*. 2012. Vol. 29 (12). P. 941–947.
- Burke D., Wissel J., Donnan G. A. Pathophysiology of spasticity in stroke // *Neurology*. 2013; 80: S20–S26.
- Wissel J., Manack A., Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity // *Neurology*. 2013; 80: S13.
- Райхель Г. Терапевтическое руководство спастичностью — дистонии. 1-е изд. Бремен: УНИМЕД, 2013. С. 12–3.
- Завалишин И. А., Стойда Н. И., Шитикова И. Е. Клиническая характеристика синдрома верхнего мотонейрона / Под ред. И. А. Завалишина, А. И. Осадчих, Я. В. Власова. Самара: Самарское отд. Литфонда, 2005. С. 11–54.
- Graham L. A. Management of spasticity revisited // *Age Ageing*. 2013. Vol. 42 (4). P. 435–441.
- Парфенов В. А. Постинсультная спастичность и ее лечение // *ПМЖ*. 2006. № 9. С. 689.
- Jelnik A. P., Simon O., Parratte B., Gracies J. M. How to clinically assess and treat muscle over activity in spastic paresis // *J Rehabil Med*. 2010; 42: 801–807.
- Хасанова Д. Р., Агафонов А. В., Старостина Г. Х., Крылова Л. В. Постинсультная спастичность // *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 31–36.
- Lundström E., Smits A., Terent A., Borg J. Time-course and determinants of spasticity during the first six month following first-ever stroke // *J Rehabil Med*. 2010; 42: 296–301.
- Barnes M. P. An overview of the clinical management of spasticity. In: M. P. Barnes, G. R. Jonson, editors. *Upper Motor Neurone Syndrome and Spasticity: Clinical Management and Neurophysiology*, 2nd ed New York; Cambridge: University Press, 2008; p. 1–8.
- Ada L., Dorsch S., Canning C. G. Strengthening interventions increase strength and improve activity after stroke: a systematic review // *Aust J Physiother*. 2006; 52: 241–248.
- Kheder A., Nair K. P. Spasticity: pathophysiology, evaluation and management // *Pract. Neurol*. 2012. Vol. 12 (5). P. 289–298.
- Mehrholz J., Wagner K., Meissner D. et al. Reliability of the modified Tardieu scale and the modified Ashworth scale in adult patients with severe brain injury: a comparison study // *Clin. Rehabil*. 2005. Vol. 19. P. 751–759.
- Clinical Practice Guideline Development Group for the Management of Stroke Patients in Primary Health Care. Quality Plan for the National Health System of the Ministry of Health and Social Policies. Health Technology Assessment Unit of the Lain Entralgo Agency of the Community of Madrid; 2009. Clinical Practice Guidelines in the Spanish NHS: UETS No. 2007/5–2 Available at: [URL].
- Чуканова Е. И. Миорелаксация — ведущее звено в терапии болезненного мышечного спазма // *Рихтер в СНГ*. 2002. № 1. С. 45–48.
- Stamenova P., Koytchev R., Kuhn K. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke // *Eur J Neurol*. 2005; 12 (6): 453–461.
- Fels G. Tolperison: evaluation of the lidocaine-like activity by molecular modeling // *Arch. Pharm. Med. Chem*. 1996. Vol. 329. P. 171–178.
- Farkas S. Expert report on the pharmacotoxicological documentation of Mydocalm (tolperisone) — RGD: 47121 E.
- Okada H., Honda M., Ono H. Method for recording spinal reflexes in mice: effects of thyrotropin-releasing hormone, DOI, tolperisone and baclofen on monosynaptic spinal reflex potentials // *Jpn J Pharmacol*. 2001; 86 (1): 134–136.
- Ono H., Fukuda H., Kudo Y. Mechanisms of depressant action of muscle relaxants on spinal reflexes: participation of membrane stabilizing action // *J Pharmacobiodyn*. 1984; 7 (3): 171–176.
- Farkas S., Tarnawa I., Berzsenyi P. Effects of some centrally acting muscle relaxants on spinal root potentials: a comparative study // *Neuropharmacology*. 1989; 28 (2): 161–173.
- Кукушкин М. Л. Современный взгляд на механизм действия Мидокалма // *Consilium Medicum*. 2013; 2: 89–94.
- Tekes K. Basic Aspects of the Pharmacodynamics of Tolperisone, A Widely Applicable Centrally Acting Muscle Relaxant // *The Open Medicinal Chemistry Journal*. 2014; 8, 17–22. PMC. Web. 29 Mar. 2017.
- Lehoczy T. Midetontklinikai neurológiai jelentése // *Gyógyászat*. 1959. Vol. 41, № 1.
- Fehe'r M., Lantos A., Denez Z., Vass M. Experience with long term mydolon (tolperison) therapy // *RGD*: 52428/E.
- Dulin J., Kovacs L., Ramm S. et al. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride. Results of a prospective, randomized, double blind, placebocontrolled trial // *Pharmacopsychiat*. 1998. 31. P. 137–142.
- Spiller H. A., Bosse G. M., Adamson L. A. Retrospective review of Tizanidine (Zanaflex) Overdose // *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004; 42: 593–596.
- Leung N. Y., Whyte I. M., Isbister G. K. Baclofen overdose: defining the spectrum of toxicity // *Emerg Med Australas*. 2006, Feb; 18 (1): 77–82.
- Leung N. Y., Whyte I. M., Isbister G. K. Baclofen overdose: defining the spectrum of toxicity // *Emerg Med Australas*. 2006, Feb; 18 (1): 77–82.
- Pratzel H. G., Alken R.-G., Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial // *Pain*. 1996; 67: 417–425.
- Ковальчук В. В., Скородец А. А., Васильева И. В. Сравнительная характеристика эффективности различных миорелаксантов при реабилитации пациентов со спастичностью после инсульта // *Журн. неврол. и психиатр*. 2008; 8: 18–23.
- Бугрова С. Г. Реабилитация больных, перенесших инсульт, в условиях городской поликлиники // *ПМЖ*. 2010. № 8. С. 471.
- Ковальчук В. В. Оценка эффективности и безопасности Мидокалма в раннем восстановительном периоде инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2013. № 4. С. 35–40.
- Парфенов В. А. Лечение постинсультной спастичности, применение мидокалма // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011; 3 (3): 65–70.
- Dewan B., Philipose N. A post-marketing surveillance study of tolperisone [MYOTOP-150]: It's use in the general clinical practice in India // *Journal of Clinical and Diagnostic Research* [serial online]. 2011 June [cited: 2017 Mar 24]; 5: 561–565.

Определение значения венозных церебральных нарушений у детей в клинической практике с возможностью обоснованной терапии

М. Ф. Абрамова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Резюме. Проведено клинико-ультразвуковое обследование детей с головными болями. Выявлен большой процент нарушений церебральной гемодинамики, наиболее выраженные венозные нарушения отмечены у детей со структурными церебральными аномалиями. Рассмотрены подходы к терапии.

Ключевые слова: дети, головная боль, нарушения церебральной гемодинамики, комплексная терапия.

Abstract. Clinical ultrasonic examination of children with headaches was conducted. High percentage of disorders in cerebral hemodynamics was revealed, the most pronounced venous disorders were revealed in children with structural cerebral anomalies. Approaches to their therapy were considered.

Keywords: children, headache, disorders in cerebral hemodynamics, complex therapy.

Нарушения церебрального кровообращения имеют большое значение в клинических проявлениях цереброваскулярной патологии от головной боли до развития энцефалопатии и влияют на функциональное состояние мозга у пациентов любого возраста. Достаточно хорошо изучены артериальные нарушения, тогда как гемодинамическим венозным нарушениям часто не уделяется достаточно внимания.

60 лет назад М. И. Холоденко впервые описал энцефалопатию (венозную), развившуюся при венозном застое головного мозга. Церебральная венозная патология (формы) у взрослых пациентов представлена в работах физиологов и клиницистов: Е. З. Неймарк (1971), М. Я. Бердичевский (1989), И. Д. Стулин, В. А. Карлов (1981–2016), В. Д. Трошин (1995–1999), М. М. Одинак (1997–2010), В. А. Шахнович (1996–1999), М. В. Шумилина (2003–2016) [1–14].

В детской клинической флебологии большую роль имеют работы отечественных ученых: В. Д. Трошин (1995),

Е. М. Бурцев (1986, 1999), А. В. Андреев (1998, 1999, 2004) [5, 10, 12–13].

Бердичевский выделил формы нарушений церебральной венозной гемодинамики (дистоническую и застойно-гипоксическую), в 1999 г. В. Д. Трошиным представлены клинические проявления этих нарушений — энцефалопатии. Синдромы венозной энцефалопатии, представленные в литературе: астеновегетативный, псевдотуморозно-гипертензионный, полиморфный, бетоплегии, психопатологический, инсультобразный, терминальных и претерминальных судорог. Астеновегетативный и псевдотуморозно-гипертензионный синдромы наиболее часто встречаются в клинической практике [2, 5, 9, 12–15]. Но несмотря на столь длительный срок изучения и такое количество научных работ, даже при наличии выраженных церебральных венозных проявлений вопрос о самом наличии «венозной энцефалопатии» или, другими терминами, «венозной дисциркуляторной энцефалопатии», «венозной дисгемии» продолжает дискутироваться и не всегда принимается во внимание в практике врачей.

Затруднение церебрального венозного оттока (затруднение венозной и ликвородинамики) кратковременно, с ком-

пенсацией проявляется при физическом напряжении в физиологических условиях (при проведении функциональных проб), а также при повышении ликворного давления, аномалиях строения церебральных вен (впадающих в синусы) и синусов мозга. Нарушения центральных регуляторных механизмов сосудистого тонуса [5] — еще один фактор нарушений венозной циркуляции с проявлением астеновегетативного синдрома (венозной дистонии, флебопатии), чаще у пациентов с дисплазией соединительной ткани (ДСТ).

Опыт нашей работы показывает, что до сих пор не в полном объеме используются возможности современных инструментальных методов исследования, особенно у пациентов с функциональными (а не только органическими) нарушениями. Необходимо проводить ультразвуковые исследования церебрального и экстрацеребрального артериального и венозного кровотока с определением структурных и скоростных характеристик. Основным является немногочисленность исследований по отдельным нозологическим формам у детей, нет единых показателей нормы гемодинамических показателей (скоростей и индексов), разночтения в оценке полученных результатов, недостаточная

информированность детских неврологов и педиатров о возможности раннего выявления нарушений церебральной венозной гемодинамики [14–18]. Хронические церебральные венозные нарушения в большинстве случаев приводят к различным клиническим проявлениям венозной энцефалопатии, которые значительно ухудшают когнитивные навыки, школьную успеваемость, физическую активность ребенка.

Взаимосвязь флебо- и ликвороциркуляции часто приводит к манифестации симптомов нарушения ликвородинамики (гипертензивных нарушений) от субклинических (характерные головные боли, вегетативные нарушения по типу «панических атак», но при отсутствии изменений на глазном дне) до внутричерепной венозной гипертензии («тяжелые» до рвоты головные боли распирающего характера, преимущественно в ночные утренние часы, выраженные вегетативные нарушения, изменения на глазном дне). Затруднение ликвороциркуляции и венозного оттока (флебогипертензии) из полости черепа с возможным развитием венозного застоя с гипоксией и гиперкапнией (отек мозговой ткани) приводит к нарушению компенсаторных механизмов с нарушением метаболических процессов. Таким образом, у пациентов с нарушениями церебрального венозного оттока и проявлениями венозной энцефалопатии проблема восстановления флебо- и ликвороциркуляции (гипертензии) является основной и определяет актуальность выбора медикаментозных средств, с обязательным учетом состояния венозного церебрального оттока.

Наиболее оптимальным в диагностике и медикаментозной терапии является системный подход в оценке этиологии, клиники и патогенеза нарушений венозной гемодинамики. При выборе медикаментозной терапии церебральных венозных нарушений имеются определенные сложности, так как обычно отсутствует патогенетическое обоснование назначения «сосудистой» терапии «вслепую», игнорирующей диагностические методы; возможно, с этим связаны неудачи или кратковременность эффекта. Патогенетически обоснованные схемы терапии направлены на снижение продукции ликвора (диуретики, венотоники), восстановление гемодинамических и метаболических показателей (венотоники, препараты ноотропного ряда), с учетом симптоматики и диагностических особенностей. Не допустимо «хаотичное» назначение «сосудистых» препаратов.

В течение 17 лет используя клинические и гемодинамические данные нарушений церебральной венозной гемодинамики у детей, нами разработаны (под контролем методов ультразвуковой диагностики) схемы патогенетически обоснованной терапии (уровень доказательности D). Диуретики и венотоники являются основой в терапии венозных нарушений. Диакарб® обладает патогенетическим действием — подавляет активность фермента карбоангидразы в сосудистых сплетениях желудочков головного мозга, что приводит к снижению продукции ликвора, при этом отличаясь от осмотических диуретиков «мягким» действием без электролитных нарушений при длительном применении [19–20].

Венотоники растительного (Эскузан®, дигидроэрготамин мезилат, эрготамин и др.) и синтетического (Детралекс®) происхождения используются для нормализации венозного оттока (исторически в литературе представлено действие на периферические сосуды). Учитывая выраженное защитное действие на капилляры (артериальные и венозные) с антиэкссудативным действием, назначен тритерпеновый гликозид (сапонин) из плодов конского каштана: эсцин (AESCINE), Эскузан®.

У детей с нарушениями венозного церебрального кровообращения страдает прежде всего мозговая ткань (от гипоксии до застоя), что сопровождается развитием метаболических расстройств. Поэтому обязательно в комплексном лечении включение метаболических препаратов, которые влияют на обмен веществ в тканях естественных медиаторов нервной и гуморальной регуляции.

Семакс® — препарат из группы нейрорепептидов, обладающий ноотропным и адаптивным эффектами. Основа механизма действия препарата Семакс® — модуляция адаптивных изменений и повышение сопротивления клеточного метаболизма лимбической системы к гипоксии.

Целью настоящей работы было определение значения венозных церебральных нарушений у детей в клинической практике с возможностью коррекции (обоснованной терапии) этих нарушений.

Материалы и методы исследования

Проведено неврологическое и ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов более, чем у 7000 детей (от полутора до 18 лет), что позволило определить

наличие (или отсутствие) взаимосвязи клинических проявлений с состоянием церебральной и экстрацеребральной гемодинамики.

Исследования проводились на ультразвуковых аппаратах: Ангиодин (по технологии «multigate» с одновременной регистрацией доплерограмм с различных глубин) «БИОСС» (Россия), Сономед-400/М «Спектрмед» (Россия), Toshiba Aplio 500 (Япония), Voluson 730 Expert (GE), Logiq P-5. Визуализация кавернозных синусов, глазных вен проведена с помощью предложенной нами новой методологии [23, 24]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) — в структурном и сосудистом режимах.

Результаты исследования

Синдромы ДСТ отмечены у 70% детей, из них у 32% детей синдром неврологических нарушений (головная боль, вегетативная дисфункция, тики, минимальная мозговая дисфункция, синдром дефицита внимания и гиперактивности).

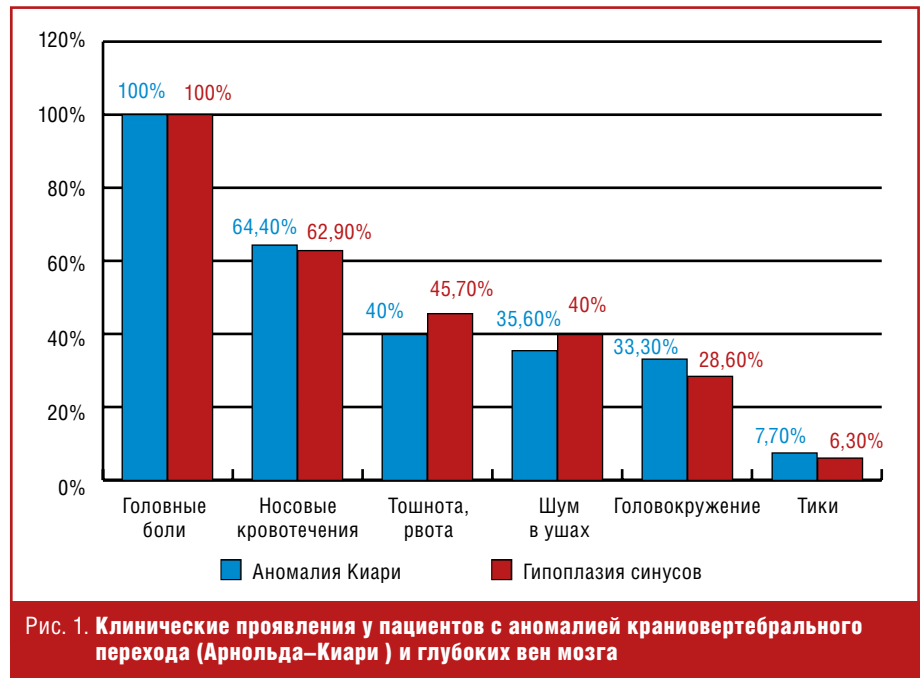
Дети с головными болями распределены на группы согласно клиническим проявлениям и критериям Международной классификации головных болей [24, 25]. Продолжая наши клинические исследования и используя полученные данные комплексного ультразвукового исследования, отмечено, что процентное соотношение различных типов головных болей у детей — мигрень, головные боли напряжения и головные боли, вызванные нарушением церебральной венозной гемодинамики («неклассифицированные головные боли»), — практически одинаковое (25%, 27%, 26% соответственно). Остальные 22% — это дети с головными болями, возникающими при изменении артериального давления (АД) (как повышении, так и понижении АД).

Но у детей всех этих групп отмечено нарушение венозного оттока по основным венозным коллекторам (до 40%) [13, 19, 24–26].

У 112 пациентов (6–12 лет) с выраженными венозными гемодинамическими нарушениями по кавернозным синусам, вене Галена, прямому синусу с помощью МРТ получены следующие данные: выявлена аномалия строения кранио-вертебрального перехода (Арнольда—Киари I степени) у 57 детей; аномалии строения глубоких вен головного мозга у 55 детей: гипоплазия поперечных синусов у всех детей, в сочетании с гипоплазией сигмовидных синусов у 90% и верхнего сагиттального синуса у 7% [24, 25] (рис. 1).

Аномалии строения костной и сосудистой системы выявлены у детей с головными болями, вызванными нарушением церебральной венозной гемодинамики, и относятся к проявлению синдрома ДСТ. Но, как правило, эти пациенты являются «трудными» на амбулаторном приеме, так как наличие аномалий строения часто объясняет невозможность проведения каких-либо терапевтических мероприятий. Таким образом, клинические особенности нарушений венозной церебральной гемодинамики являются определяющими и наиболее «ярко» проявляются у пациентов (не только детского возраста) с аномалиями строения (Арнольда–Киари I степени, глубоких вен мозга). Так как основная жалоба — головные боли, необходимо подчеркнуть, что они имеют очень характерные признаки, хорошо описываются пациентами любого возраста: распирающего характера в затылочной и теменной областях (100%), возникающие (преимущественно) во время или после ночного и дневного сна (76–92%); синдром «тугих воротников, высокой подушки». Усиление головных болей отмечено после физических упражнений (наклонов, прыжков, кувырков на уроках физкультуры, занятиях спортом — 76%), после уроков в школе (длительная статическая поза — 65%), перемене атмосферного давления, температуры окружающей среды, смене климатических условий (97%). Зрительные расстройства, кратковременное снижение остроты зрения, появление пелены, двоения также часто связаны с головной болью (43%).

Головные боли часто сопровождаются тошнотой и рвотой (40%), шумом в ушах (35%), головокружением (30%). Длительное напряжение зрения, возможно, провоцирует головную боль и головокружение. Необходимо отметить особенность — появление спонтанных носовых кровотечений. Носовые кровотечения — обильные, чаще ночью, во время сна, в виде «фонтана», которые отмечены более чем у 60% детей. Но этот симптом, как правило, выявлялся только при активном расспросе детей и их родителей и обычно не принимался во внимание неврологами. Дети направляются к отоларингологам, проводятся хирургические процедуры и т. д. (без положительных результатов) [13, 19–26]. У 80% пациентов регистрировались нарушения вегетативной нервной системы (СВД): сонливость, кратковременная повышенная возбудимость, расстройство сна, появление выраженных вегетативных



нарушений (тошнота, бледность, гипергидроз, синкопальные состояния) при нахождении в транспорте. Также отмечены у детей с 11–12 лет проявления как локальных, так и общих вазомоторных пароксизмов, как симпатoadреналовых — 15% (с повышением АД, сильными головными болями и кардиалгиями), так и вагоинсулярными — 14% (со снижением АД, перепадами пульса, затруднением дыхания, гипергидрозом). При церебральной венозной патологии отмечено наличие (усиление) близорукости — 23%, тугоухости 23%). Выражена зависимость возникновения перечисленных симптомов от изменения климатических условий (изменение атмосферного давления, перемена погоды весной–осенью, резкое повышение температуры весной–летом). Отмечено, что на фоне длительно существующих (хронических) нарушений гемо- и ликвородинамики происходит снижение когнитивных функций, снижение памяти (68%) (рис. 1).

При исследовании гемодинамических показателей методами транскраниальной доплерографии (ТКДГ) и транскраниального дуплексного сканирования (ТКДС) у всех пациентов выявлено нарушение оттока по глубоким венам мозга (прямоу синусу и вене Галена) с повышением линейной скорости кровотока до 58 см/с (при норме 14–22 см/с), по кавернозным синусам более 30 см/с (при норме 10–12 см/с) у 46–64% детей [22, 25, 26].

Также регистрировались выраженные нарушения венозного оттока по основному и позвоночным венозным сплетениям (в норме не регистрируется), по сосу-



Рис. 2. Азиза, 7 лет. Аномалия Арнольда–Киари I степени. МРТ: опущение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие по типу Киари I степени

дам вертебрально-базилярного бассейна — нарушение скоростных характеристик по основной артерии (рис. 2), которое преобладало у пациентов с аномалией Арнольда–Киари I (табл. 1).

Схемы медикаментозной терапии включали Диакарб® 0,25 мг, Эскузан® и Семакс® 1%.

Значительные положительные результаты получены на следующей схеме приема ацетацетиламина (Диакарб®) 0,25 мг: 1 таблетка (1/2) утром до еды — 2 дня (выходные дни) в неделю. Курс лечения 2 месяца под контролем измерения артериального и венозного давления и гемодинамических показателей церебрального артериального и венозного кровотока.

Таблица 1

Результаты обследования методами ТКДГ, ТКДС пациентов с аномалией краниовертебрального перехода (Арнольда–Киари I степени) и глубоких вен мозга

Сосуды головного мозга	Аномалия Киари, кол-во пациентов, %/ЛСК, см/с	Гипоплазия венозных синусов, кол-во пациентов, %/ЛСК, см/с
Прямой синус	100/47 ± 10,8	100/44 ± 13
Вена Галена	100/50 ± 13,3	100/47 ± 11
Кавернозный синус	46/20 ± 9,6	64/21 ± 10
Позвоночное венозное сплетение	50/29 ± 10,8	60/26 ± 7
Основное венозное сплетение	32/31 ± 8,9	28/30 ± 12

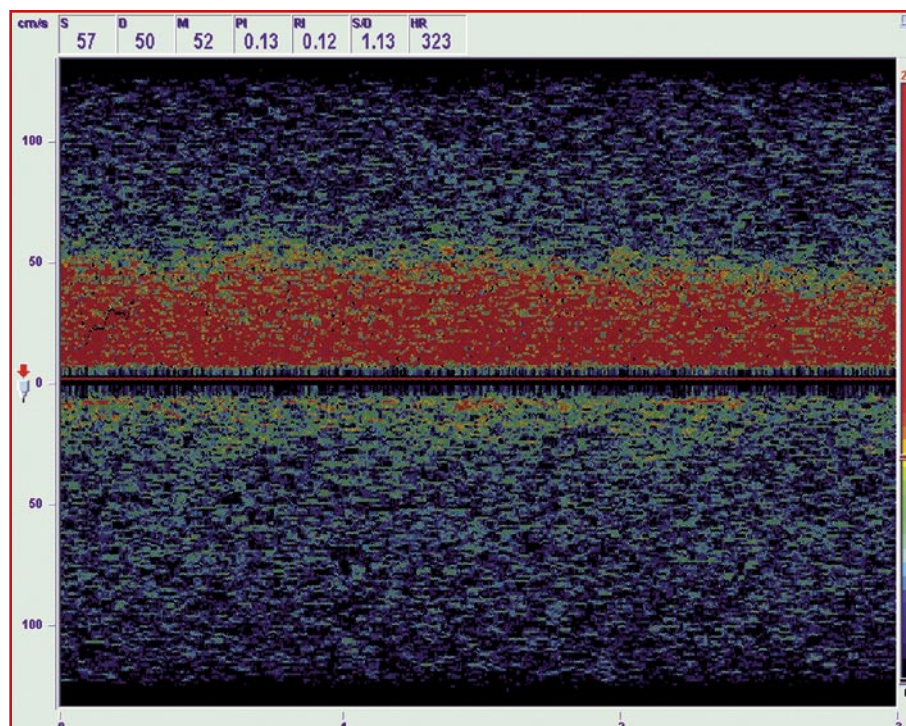


Рис. 3. Азиза, 7 лет. Аномалия Арнольда–Киари I степени ТКДГ. Увеличение линейной скорости кровотока по прямому синусу до 59 см/сек, по вене Галена до 57 см/сек. По разработанной схеме лечение было проведено двумя курсами, длительность каждого курса 2 месяца. Все обследованные дети проходили лечение под контролем ТКДГ (ТКДС): до лечения, после первого курса лечения, после второго курса лечения (каждые 2 месяца)

Эскузан® 20 мг по 8 капель 3 раза после еды (утром, вечером, на ночь).

Для восстановления клеточного метаболизма, поврежденного при венозных церебральных нарушениях, нами рекомендован препарат Семакс® 1%.

В соответствии с объективными данными и показателями ТКДГ (ТКДС) у 85% детей отмечен выраженный положительный эффект от терапии, проведенной в течение первых 2 месяцев, у 15% детей — после второго курса лечения (рис. 3).

По результатам проведенных курсов (первого и второго) лечения происходило значительное восстановление венозного оттока (уменьшение линейной скорости кровотока (ЛСК)) по глубоким венам мозга после первого курса лечения при аномалии Арнольда–

Киари, при гипоплазии синусов мозга улучшение (восстановление) венозного оттока происходило постепенно после второго курса лечения (рис. 4, табл. 2).

Клинически это проявлялось значительным снижением интенсивности и частоты головной боли, тошноты, рвоты, носовых кровотечений (до полного исчезновения этих симптомов).

Результаты исследования кровотока по прямому синусу и вене Галена до и после лечения: снижение ЛСК с 47 см/с до 36 см/с и с 50 см/с до 38 см/с соответственно у пациентов с аномалией Арнольда–Киари. У пациентов с гипоплазией венозных синусов замедление ЛСК по прямому синусу с 44 см/с до 28 см/с и по вене Галена с 47 см/с до 32 см/с. Также происходило исчезновение пульсации (рис. 5).

Обсуждение

Хронические церебральные венозные нарушения клинически в большинстве случаев проявляются симптомами венозной энцефалопатии (головные боли, часто пароксизмы вегетативных нарушений по типу «панических атак», значительно ухудшающие качество жизни детей, усиливающие когнитивные нарушения и т. д.). Но не достаточно ориентироваться при постановке диагноза с последующим назначением медикаментозной терапии только на головные боли. Отмечено, что у детей характер головной боли достоверно не отражает истинное состояние церебральной гемодинамики. Необходимо проводить комплексное исследование церебрального артериального и венозного кровотока с определением структурных и скоростных характеристик, а также различной степени выраженности венозной дисфункции. Ультразвуковые методы диагностики сосудов головы и шеи являются скрининговым, безопасным (многократно повторяемым) методом у детей, позволяющим определить наличие нарушений церебральной гемодинамики, выявить особенности артериальных или венозных нарушений. При выраженных нарушениях церебральной гемодинамики необходимо проводить МРТ-исследование в режиме МР-венографии. Также изучение особенностей проявлений церебральной венозной патологии позволяет определить тактику патогенетического лечения и осуществлять контроль его эффективности.

Основным препаратом является Диакарб® 0,25 мг, который играет большую роль в восстановлении церебральных гемо- и ликвородинамических нарушений. Отношение к этому препарату только как препарату «симптоматического лечения» не совсем корректно. В литературе отмечено одно из фармакологических действий ацетазоламида — метаболическая ауторегуляция мозгового кровотока с вазодилатацией микроциркуляторного русла, в которое входят и вены (флебо- и ликвороотток). Учитывая, что при нарушениях церебрального венозного оттока чаще всего регистрируется усиление скорости венозного потока, то одной из причин его восстановления (снижения скорости) при приеме ацетазоламида является также вазодилатация венозных сосудов (так как нарушения возникают за счет либо сдавления, в том числе и ликвором, — с последующим сужением, либо при наличии анато-

Таблица 2

Восстановление скорости венозного оттока по глубоким венам мозга (прямому венозному синусу, вене Галена) до и после лечения под контролем ТКДГ (ТКДС)

Глубокие вены мозга	Пациенты с аномалией Киари, ЛСК, см/с			Пациенты с гипоплазией синусов, ЛСК, см/с		
	До лечения	После 1-го курса	После 2-го курса	До лечения	После 1-го курса	После 2-го курса
Прямой синус	47 ± 10,8	36 ± 8,8	35 ± 9,2	44 ± 13	39 ± 8,8	28 ± 3,4
Вена Галена	50 ± 13,3	37 ± 9,4	38 ± 6,2	47 ± 11	40 ± 7,3	32 ± 3,7

мических препятствий). Предпочтение приема препарата Диакарб® зависит от его свойств: снижая избыточную продукцию жидкости (спинномозговая, внутриглазная), за счет подавления активности карбоангидразы приводит к уменьшению продукции жидкости, т. е. точка приложения действия ацетазоламида — любой орган/система органов, где есть карбоангидраза (эритроциты, сосудистые сплетения головного мозга, ресничное тело глаза). Также Диакарб® оказывает влияние на метаболическую регуляцию мозгового кровотока, вызывая вазодилатацию микроциркуляторного русла, в которое входят и вены, а учитывая, что чаще всего регистрируется усиление скорости венозного оттока (за счет сдавливания/сужения сосудов), то одной из причин восстановления оттока (снижения скорости) и является вазодилатация венозных сосудов. Таким образом, необходимо акцентировать внимание на том, что препарат Диакарб® участвует в сложном процессе притока/оттока церебральной гемодинамики, восстанавливая венозный и ликворный отток. Современное представление о дозировании препарата ацетазоламид (Диакарб®), 0,25, изменилось (3 раза по 3 дня с паузами в 2–3 дня лишь поддерживают диурез, так как выведение ацетазоламида из организма происходит через 24 часа). При нарушениях церебральной венозной гемодинамики (доброкачественное течение) необходимо «мягкое», «ненасильственное», «неинвазивное» воздействие на восстановление венозного оттока из полости черепа, из-за «нежной» морфологии венозное русло является тем тонким местом, которое реагирует — «рвется» при различных воздействиях, поэтому длительный прием с краткими паузами не оправдан при венозных церебральных нарушениях. Отмечаем, что выработка ликвора происходит в 3–5 часов утра (подтверждение — головные боли в утренние часы), поэтому детям с клиническими и гемодинамическими (ТКДГ, ТКДС) нарушениями церебральной венозной гемодинамики (доброкачественного течения) для «мягкого» воздействия

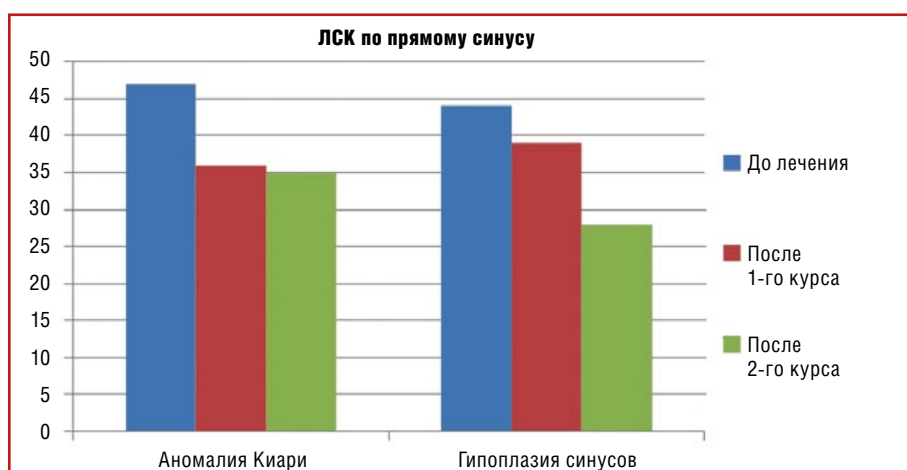


Рис. 4. Клинические проявления у пациентов с аномалией краниовертебрального перехода (Арнольда–Киари) и глубоких вен мозга

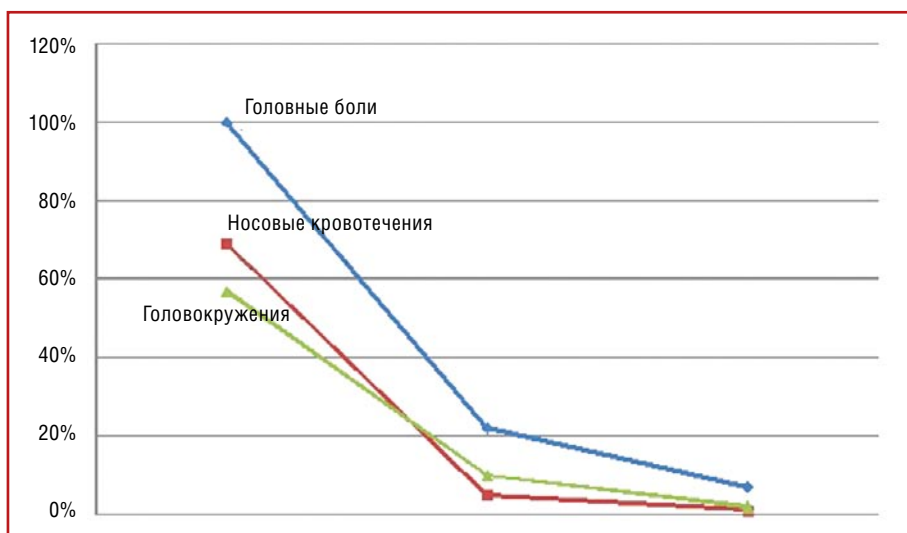


Рис. 5. Динамика (уменьшение) клинических симптомов у детей на фоне терапии: Диакарб®, Семакс®, Эскузан®

нами предложены «короткие» схемы приема препарата Диакарб® при длительном приеме. Также по данным наших исследований применение препарата Диакарб® необходимо в сочетании с вазоактивными препаратами: Эскузан®, Эскулюс композитум.

Отмечен хороший эффект в составе комплексной терапии препаратами с ноотропным действием (Семакс®), так как у детей с церебральными венозными нарушениями в результате гипоксии, а затем отека развиваются метаболические нарушения мозговой ткани.

Семакс® из группы регуляторных пептидов обладает высокой физиологической активностью и полифункциональностью: способствует нормализации в мозговой ткани уровня наиболее важных нейротрофических факторов (фактора роста нервов, фактора роста и дифференцировки нервной ткани и трофического фактора роста нейрона, что повышает функциональную пластичность мозговой ткани (усиливается рост дендритов и плотность межнейронных связей) и способствует более полноценному восстановлению нарушенных

функций, т. е. является нейромодулятором ЦНС.

Нейрометаболический эффект препарата Семакс® связан с активизацией транспорта и усвоения глюкозы, повышением выработки АТФ нейронами и глиальными клетками, что улучшает переносимость гипоксии нервной ткани. Также за счет антиоксидантного и антигипоксического влияния при венозных церебральных нарушениях, приводящих к набуханию, отеку и снижению деятельности нервных клеток, оказывает гуморально-метаболическое влияние на показатели вегетативной регуляции, таким образом являясь нейрозащитным препаратом.

Определено позитивное влияние препарата Семакс® на восстановление нарушений парасимпатического отдела вегетативной нервной системы также за счет нейрометаболического действия (ноотропное, психостимулирующее, нейрозащитное, антиоксидантное и антигипоксическое).

Выводы

1. Клинико-ультразвуковое обследование детей с головными болями выявило большой процент гемодинамических нарушений по глубоким венам мозга: по вене Галена, кавернозному и прямому венозным синусам.
2. Наиболее выраженные венозные нарушения выявлены у детей со структурными церебральными аномалиями: костной (Арнольда—Киари I степени) и сосудистой (глубоких вен мозга).
3. ТКДС выявило особенности строения кавернозных синусов у 68% детей. Отмечена корреляция данных: ТКДГ, ТКДС, МРТ.
4. Нарушения церебральной гемодинамики, выявленные ультразвуковыми методами, определяют тактику ведения (диагностику и терапию) пациентов с различными структурными церебральными аномалиями. При нарушениях церебральной венозной гемодинамики (доброкачественное течение) необходимо «ненасильственное», «неинвазивное» воздействие на восстановление венозного оттока из полости черепа препаратами, действующими на патогенетическую «цепь» нарушений. Необходимо отказаться от назначения «сосудистой» терапии «вслепую», игнорирующей диагностические методы.
5. Консервативное лечение, проведенное на основании и под контролем ультразвуковых методов, привело к субъ-

ективному и объективному улучшению. ■

Литература

1. Холоденко М. И. Расстройства венозного кровообращения в мозгу. М.: Медицина, 1963. 226 с.
2. Неймарк Е. З. К дифференциальной диагностике венозных инсультов. В кн.: Дифференцированное применение психотропных средств в психиатрии и неврологии. Диагностика, клиника и лечение инсультов. Львов, 1971. С. 357–360.
3. Бердичевский М. Я. Венозная дисциркуляторная патология головного мозга. М.: Медицина, 1989. 224 с.
4. Стулин И. Д., Карлов В. А., Скорунский И. А. и др. О некоторых возможностях ультразвуковых методов в оценке состояния венозного компонента церебральной гемодинамики // Журн. невропатол. и психиатр. 1981. № 2. С. 65–68.
5. Трошин В. М., Бурцев Е. М., Трошин В. Д. Ангионеврология детского возраста. Н. Новгород, 1995. С. 348–384.
6. Одинак М. М., Михайленко А. А., Иванов Ю. С., Семин Г. Ф. Сосудистые заболевания головного мозга. СПб: Гиппократ, 1997. 196 с.
7. Шахнович В. А. Нарушение венозного кровообращения головного мозга по данным транскраниальной доплерографии. В кн.: Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний / Под ред. Никитина Ю. М., Труханова А. И. М.: Видар, 1998. С. 355–400.
8. Шумилина М. В. Нарушения венозного церебрального кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Дисс. д.м.н. М., 2003. 233 с.
9. Бурцев Е. М. Нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте // Клинич. медицина. 1986. № 9. С. 30–36.
10. Бурцев Е. М. Тромбозы внутричерепных венозных синусов // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1999, № 7. С. 55–59.
11. Андреев А. В. Сосудистые головные боли у детей (клинико-доплерографическое исследование). Дисс. д.м.н. СПб, 1999. 323 с.
12. Андреев А. В. Ультразвуковая доплерография в детской неврологии. В кн.: Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний / Под ред. Никитина Ю. М., Труханова А. И. М.: Видар, 1998. С. 115–127.
13. Абрамова М. Ф., Андреев А. В. Венозные дисгемии и вертеброгенная недостаточность церебрального кровотока у детей. В кн.: Ультразвуковая доплерографическая диагностика сосудистых заболеваний / Под ред. Никитина Ю. М., Труханова А. И. М.: Видар, 2004. 500 с.
14. Шумилина М. В. Нарушения венозного церебрального кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Дисс. д.м.н. М., 2003. 233 с.
15. Шумилина М. В. Какие вопросы должны быть отражены в заключении по ультразвуковой диагностике патологии брахиоцефальных сосудов // Клиническая физиология кровообращения» НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2009, № 4. С. 5–15.
16. Бокерия Л. А., Абрамова М. Ф., Степанова И. А., Новоселова С. Н., Шумилина М. В. К вопросу о стандартизации ультразвуковых исследований брахиоцефальных сосудов у детей // Клиническая физиология кровообращения НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2014, № 3, с. 46–56.
17. Абрамова М. Ф., Степанова И. А., Новоселова С. Н. Показатели нормы и особенности проведения ультразвуковых исследований брахиоцефальных сосудов у детей в возрастном аспекте. Детские болезни сердца и сосудов // НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2014, № 2, с. 46–57.
18. Абрамова М. Ф., Новоселова С. Н., Степанова И. А. Современные принципы ультразвуковой диагностики церебрального кровотока у детей в возрастном аспекте. Нормативные показатели. Учебно-методическое пособие. 2016. С. 84.
19. Effect of Acetazolamide on Visual Function in Patients With Idiopathic Intracranial Hypertension and Mild Visual Loss: The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial // JAMA. 2014, April 23; 311 (16): 1641–1651.
20. Абрамова М. Ф., Новоселова С. Н., Степанова И. А., Шурупова Н. С. Клинические особенности нарушений церебральной венозной гемодинамики у детей. Возможности терапии под контролем ультразвуковой диагностики // Consilium Medicum. 2016, т. 18, № 9, с. 73–80.
21. Инструкция по применению препарата СЕМАКС 0,1% (SEMAX). М.: Институт молекулярной генетики РАН (РФ), 2006.
22. Федеральное руководство по детской неврологии / Под ред. В. И. Гузевой. 2016.
23. Абрамова М. Ф., Шаюнова С. В., Степанова И. А. Патент на изобретение «Способ визуализации сосудов головного мозга № 2454936» от 25 марта 2011 г.
24. Abramova M., Stepanova I., Shayunova S. Possibilities of transcranial color-coded sonography in pathology of deep brain veins in children. Bartels E., Bartels S., Poppert H (Editors): New Trends in Neurosonology and Cerebral Hemodynamics // Perspectives in Medicine. 2012, 1, 353–356.
25. Абрамова М. Ф., Нестеровский Ю. Е., Новоселова С. Н., Шурупова Н. С. Структурные и функциональные цереброваскулярные нарушения у детей. Неврологические аспекты // Клиническая физиология кровообращения. 2009. № 3, с. 51–59.
26. Абрамова М. Ф. Церебральный венозный кровоток. Вопросы нормы, патологии, диагностики в детском возрасте. Особенности ведения пациентов в амбулаторных условиях. Клиническая физиология кровообращения // НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2013, № 3, с. 65–71.

Сравнительный анализ анальгетических и других характеристик инвазивных методов рефлексотерапии

Л. Г. Агасаров¹, доктор медицинских наук, профессор

Т. Е. Соколова

Е. В. Кишиневский

А. В. Петров, кандидат медицинских наук

ФГБУ РНЦ МРиК МЗ РФ, Москва

Резюме. Предлагаемая статья раскрывает тему сравнительной эффективности и терапевтической надежности двух топографически различающихся (макро- и микросистемного) вариантов иглотерапии. При этом в качестве «модели» исследования была выбрана дорсопатия на пояснично-крестцовом уровне — хроническое рецидивирующее заболевание, все больше приобретающее черты пандемии.

Ключевые слова: дорсопатии, рефлексотерапия, корпоральная иглотерапия, микропунктура кистей и стоп, психологическое тестирование, соматосенсорные вызванные потенциалы, термография, реовазография.

Abstract. The proposed article reveals the topic of comparative effectiveness and therapeutic reliability of two topographically different (macro- and microsystem) variants of acupuncture. At the same time, as a «model» of the study, dorsopathy was chosen at the lumbosacral level — a chronic recurrent disease which increasingly acquires the features of a pandemic.

Keywords: dorsopathy, reflexotherapy, corporal acupuncture, micro-puncture of hands and feet, psychological testing, somato-sensory evoked potentials, thermography, rheovasography.

В системе современной медицинской науки и практики особо выделяется тема повышения эффективности лечения и реабилитации пациентов с распространенными хроническими заболеваниями. Данный постулат полностью приложим к проблеме дорсопатий, медико-социальная и экономическая значимость которой, несмотря на проводимые превентивные мероприятия, только возрастает [2, 7, 9]. При этом характерным отличием вертеброгенных синдромов является устойчивость к большинству способов лечебного воздействия, что обуславливает внимание к иным формам коррекции и, в частности, к рефлексотерапии [2].

При этом следует указать, что основная масса научно-практических исследований, включая и собственные работы, посвящена использованию при дорсопатиях современных технологий рефлексотерапии. Здесь следует выделить фрагменты, детализирующие

эффекты биорезонансной терапии, фармакопунктуры, чрескожной нейростимуляции и др. [3–5, 9].

С другой стороны, вызывает удивление тот факт, что работ, посвященных сопоставлению возможностей классических, веками отшлифованных инвазивных техник, не так много, да и носят они скорее констатирующий, а не доказательный характер. Настоящее исследование направлено на восполнение этого пробела путем сравнения характеристик двух топографически различающихся вариантов иглотерапии — макросистемной (корпоральной) и микропунктурной. Эта работа была начата более десяти лет назад нашими сотрудниками в НИИ традиционных методов лечения Минздрава России [1], и только сейчас, после вынужденного длительного перерыва и с привлечением новых исполнителей, она завершена.

Контингент, методы обследования и лечения

Под наблюдением находились 120 пациентов (58 женщин и 62 мужчины) в возрасте от 28 до 55 лет, направленные в стационар в связи

с затянувшимся обострением дорсопатии на пояснично-крестцовом уровне. Предыдущее амбулаторное лечение больных было недостаточно эффективным, что и обусловило их госпитализацию.

Методы исследования

Проводимое всем больным неврологическое обследование [7] облигатно включало технику условной объективизации выраженности боли с помощью визуальной аналоговой шкалы — ВАШ [10]. Параллельно оценивали психический статус этих лиц, дополненный результатами патопсихологического тестирования. С этой целью использовали анкетированные тесты МИЛ («многостороннего исследования личности») и САН («самочувствия — активности — настроения»).

Из электрофизиологических методов проводили регистрацию соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) в ответ на стимуляцию n. tibialis posterior, используя аппарат «Нейрон-Спект-4/ВПМ». В ходе интерпретации полученных данных внимание было сосредоточено на длительности межпиковых интервалов и асимметрии ключевых показате-

¹ Контактная информация:
lev.agasarov@mail.ru

Таблица 1

Сравнительная результативность применяемых технологий

Группы больных	Состояние							
	Значительное улучшение		Улучшение		Без эффекта		Ухудшение	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1-я	14	35	17	42,5	8	20	1	2,5
2-я	12	30	18	45	10	25	–	–
3-я	8	20	17	42,5	14	35	1	2,5
Критерий Пирсона χ^2	$\chi^2_{1,2} = 0,83$ ($p > 0,05$); $\chi^2_{1,3} = 13,4$ ($p < 0,05$); $\chi^2_{2,3} = 12,9$ ($p < 0,05$)							

лей радикулярного (P19), спинального (N21) и церебрального (P40) уровня [8]. Термографические характеристики области поясницы, крестца и нижних конечностей конкретизировали путем применения прибора «AGA-782» фирмы AGEMA. Уровень пульсового кровенаполнения голени и стоп оценивали посредством рутинной, но не утратившей информативность тетраполярной реовазографии (аппарат «Биосет-6001»), фиксируя качественные и количественные показатели. Среди последних оценивали реографический (РИ) и дикротический (ДИ) индексы, а также время подъема пульсовой волны (ВП).

Предложенный комплексный диагностический подход позволил верифицировать клинические данные — как исходно, так и их изменения в динамике.

Методики лечения

Пациенты были разделены путем рандомизации на три лечебные группы, каждая из которых включала по 40 лиц. Согласно дизайну работы, всем больным в качестве базового назначали медикаментозное воздействие, дополненное массажем, вытяжением (по показаниям), лечебной физкультурой и приемами постизометрической релаксации. Помимо этого, в двух первых (основных) группах проводили иглотерапию: в 1-й — корпоральную, стимулируя пункты всей поверхности тела, во 2-й — микропунктуру, с выбором исключительно точек кистей и стоп. Оба способа выполняли по известным правилам, используя стальные иглы определенного размера. Методически в случае корпоральной рефлексотерапии выбирали 6–8 локусов, преимущественно меридиана мочевого пузыря [2], а при микропунктуре — болезненные точки кистей и стоп, в первую очередь соответствующие заинтересованной области позвоночника [6]. В 3-й, контрольной, группе лечение ограничивалось

уже отмеченным стандартным пособием.

Лечебный курс, независимо от применяемых техник иглоукалывания, состоял из 10 процедур, выполняемых через день. В плане оценки результативности лечебных подходов выделяли значительное улучшение — положительную динамику субъективных и объективных показателей, улучшение — благоприятные сдвиги только субъективных характеристик, а также отсутствие эффекта и ухудшение. По истечении полугода от завершения лечения проводили катамнестический анализ, с уточнением устойчивости достигнутых ранее результатов.

Результаты исследований подвергали статистической обработке с применением параметрических и непараметрических методов исследования в рамках программы Statistica for Windows v. 7.

Результаты исследования

Клиническое представление «дорсопатия на пояснично-крестцовом уровне» было подтверждено рентгенографически — характерными дегенеративно-дистрофическими изменениями тканей позвоночника, а также, в ряде наблюдений, томографически — визуализацией протрузий межпозвонковых дисков на нижнепоясничном уровне.

На первом этапе исследования были уточнены синдромальные характеристики патологического процесса. В частности, рефлекторные проявления дорсопатии выявлены в 64, а радикулярные — в 56 наблюдениях. Наряду с отчетливым вертебральным компонентом у большинства (74%) больных установлено по характерным признакам превалирование вазорефлекторной составляющей. При этом средняя интенсивность боли, одной из ведущих жалоб пациентов, составила $6,7 \pm 0,4$ балла согласно шкале ВАШ.

В ходе психологического обследования у 88 (72%) пациентов были выявлены устойчивые изменения в данной сфере, преимущественно

в виде астеноневротического комплекса, приобретающего в части (17%) наблюдений ипохондрическую окраску. Подтверждением подобного типа реагирования послужили результаты МИЛ, усредненный профиль которого отличался ведущим (достоверно, $p < 0,05$) пиком по I и менее выраженным — по VI–VIII шкалам, отражая сосредоточенность на соматических жалобах. Отмеченные характеристики сочетались с падением показателей САН, в первую очередь «самочувствия» и «активности» (ниже 40 единиц, $p < 0,05$ по отношению к контролю).

На этапе электрофизиологического анализа была установлена информативность метода соматосенсорных вызванных потенциалов исключительно в случае радикулопатий. Отмеченное в этих наблюдениях удлинение ($p < 0,05$) латентных периодов ответов на стороне боли, при сохранности показателей «здоровой» конечности, обусловило асимметрию латентных периодов в 2,1–2,2 мс. Эта картина свидетельствует в пользу замедления проводимости по дистальному отрезку (смещение пика P19), а также отставленность спинального (N21) и церебрального ответов (P40).

Температурные корреляты вертеброгенного процесса были представлены зонами гипертермии в проекции пояснично-крестцового отдела позвоночника (Δt $1,35 \pm 0,16$ °C) и, напротив, снижением констант на периферии, преимущественно со стороны боли. При этом падение температуры в дистальном направлении (до Δt $1,3 \pm 0,05$ °C) у пациентов с нейрососудистыми реакциями косвенно подтверждало их спастический характер.

Эти данные хорошо согласовывались с результатами реовазографии: для наблюдаемых было типичным ограничение кровенаполнения голени и стоп, также преимущественно на стороне боли. При этом, несмотря на сопоставимо большую тяжесть протекания радикулопатий, развернутые сосудистые сдвиги чаще наблюдались при рефлекторных синдромах. В этих случаях прослеживалось отчетливое снижение кровенаполнения дистальных зон (с падением РИ до $0,04 \pm 0,005$ Ом, достоверно по отношению к контролю) на фоне признаков спастического или спастико-атонического состояния артерий среднего и мелкого регистра.

Представленные данные, отразившие переплетение собственно неврологических, психопатологических

и сосудистых проявлений, позволили перейти к решению задач терапевтического характера.

По завершению лечения в основных группах, т.е. с использованием способов иглотерапии, выявлены в целом сопоставимые положительные результаты. В частности, суммарно «значительное улучшение» и «улучшение» составило в этих группах 77,5% и 75% — против 62,5% группы контроля (табл. 1). Отмеченные при этом по одному случаю ухудшения в 1-й и 3-й группах трудно связать с проводимой терапией, так как они с большей вероятностью могли быть обусловлены характером протекания заболевания.

Терапевтическое преимущество подходов, применяемых в основных группах, проявлялось в более раннем и выраженном (по сравнению с базовым комплексом) купировании клинической симптоматики. Однако и внутри самих основных групп прослеживались известные различия. В частности, микропунктура обеспечивала достижение отчетливого анальгетического эффекта в среднем на 3-й процедуре, тогда как корпоральная техника — на 5-й (табл. 2).

Небольшой разброс приведенных цифр не должен вводить в заблуждение: с учетом проведения иглотерапии через день, реальные сдвиги в группах отмечались на 6-й и 10-й день лечения соответственно. С другой стороны, к завершению цикла остаточный уровень болевых ощущений (в пределах 10–15%), как и выраженность других проявлений, у пациентов основных групп сравнивались.

При этом по понятным причинам более «податливыми» к лечебному воздействию оказались рефлекторные синдромы. Средние сроки достижения устойчивого интегративного (по сумме клинических признаков) эффекта в основных группах составили 5,8 процедуры у больных с рефлекторными и 7,9 — с корешковыми синдромами, достоверно ($p < 0,05$) превосходя показатели контрольной группы.

Динамика объективных параметров соответствовала сдвигам клинических характеристик. Параллельно с редукцией болевых и других неврологических проявлений наблюдались благоприятные изменения в психическом статусе пациентов. Так, снижение напряженности, утомляемости, раздражительной слабости и других проявлений отметили 59% больных основных групп — против 37,5% лиц группы контроля.

Динамика уровня боли в группах (в баллах)

Таблица 2

Группы больных	Уровень			
	Исходный	3-я процедура	5-я процедура	10-я процедура
1-я	6,7 ± 0,4	5,1 ± 0,4	3,52 ± 0,38	0,73 ± 0,05*
2-я	6,48 ± 0,38	3,76 ± 0,45*	3,02 ± 0,28	0,71 ± 0,04*
3-я	6,64 ± 0,52	6,0 ± 0,4	4,2 ± 0,1	1,8 ± 0,06*

Примечание. * Достоверность ($p < 0,05$) изменений показателя в сравнении с предыдущим.

Динамика показателей ССВП в сравниваемых группах

Таблица 3

Группы		Параметры (мс)			
		P19	N21	P40	P19-N21
1-я	До	22,1 ± 1,4*	24,2 ± 1,5*	42,2 ± 2,9*	2,1 ± 0,2
	После	20,7 ± 1,1	22,0 ± 1,6	41,2 ± 2,9	1,3 ± 0,2
	p1	< 0,05	< 0,05	≥ 0,05	< 0,05
2-я	До	21,9 ± 1,5*	24,1 ± 1,5*	42,1 ± 2,9*	2,2 ± 0,22
	После	21,1 ± 1,2*	22,6 ± 1,6*	41,0 ± 3,1*	1,5 ± 0,15
	p1	≥ 0,05	≥ 0,05	≥ 0,05	< 0,05
3-я	До	22,1 ± 1,6*	24,2 ± 1,6*	42,0 ± 3,0*	2,1 ± 0,2
	После	21,9 ± 1,2*	23,1 ± 1,6	41,3 ± 2,9*	2,2 ± 0,2
	P1	≥ 0,05	≥ 0,05	≥ 0,05	≥ 0,05

Примечание. p1 — достоверность изменений в динамике; * достоверность показателей в сравнении с контролем.

Сопоставимые изменения термоасимметрии голеней больных (M ± m)

Таблица 4

Группы больных	Выраженность асимметрии (Δt, °C)	
	Исходно	После лечения
1-я	1,27 ± 0,1	0,71 ± 0,09*
2-я	1,28 ± 0,1	0,74 ± 0,1*
3-я	1,26 ± 0,13	1,2 ± 0,1

Примечание. * Достоверность ($p < 0,05$) изменений.

Динамика показателей реовазограмм голеней больных (M ± m)

Таблица 5

Группы	Показатели					
	РИ (Ом)		ДИ		ВП (с)	
	До	После	До	После	До	После
1-я	0,046 ± 0,005	0,062 ± 0,005*	0,35 ± 0,05	0,36 ± 0,06	0,12 ± 0,005	0,11 ± 0,007
2-я	0,045 ± 0,006	0,061 ± 0,006*	0,34 ± 0,05	0,36 ± 0,06	0,12 ± 0,005	0,11 ± 0,009
3-я	0,045 ± 0,007	0,049 ± 0,007	0,34 ± 0,06	0,37 ± 0,08	0,12 ± 0,008	0,12 ± 0,009
Контроль	0,07 ± 0,01		0,39 ± 0,06		0,09 ± 0,007	

Примечание. * Достоверность ($p < 0,05$) изменений.

Усредненный профиль МИЛ больных с улучшением общего состояния характеризовался падением ($p < 0,05$) ведущего пика по I шкале, с некоторой нормализацией позиций в правой части графика. Тест САН также продемонстрировал равномерное повышение усредненных показателей.

В основных группах в целом наблюдались сопоставимые изменения показателей электрофизиологиче-

ского обследования. По результатам ССВП здесь отмечалось сокращение латентных периодов пиков со стороны боли и соответственно уменьшение их асимметрии. Ряд этих показателей претерпевал достоверные изменения, с определенным преимуществом в этом отношении корпорального воздействия (табл. 3). Напротив, в группе контроля сдвиги ответов были незначительны.

Улучшение показателей термограмм в основных группах к моменту завершения терапии отмечено в 82,5% наблюдений, при достоверности ($p < 0,05$) снижения термоасимметрии зон голеней, тогда как в контрольной группе — практически в два раза реже, в 45%. Количественные характеристики этого вида исследования приведены в табл. 4.

В ответ на применение обеих техник иглотерапии выявлено улучшение и реографических характеристик (РИ — достоверно, $p < 0,05$) голеней и стоп, тогда как в группе контроля сохранение «сосудистых» жалоб ассоциировало с незначительными изменениями реограмм (табл. 5).

Через полгода по окончании терапии был проведен катанестический анализ устойчивости достигнутых результатов, т.е. терапевтической надежности выбранных технологий. Выполненное на данном этапе исследование отразило определенное преимущество корпоральной рефлексотерапии над микропунктурой. В частности, обострения дорсопатии в данных группах наблюдались в 25% и 30% случаев соответственно, тогда как в группе контроля рециди-

вы отмечались чаще — в 37,5%. Также важно, что в 1-й группе сохранялся (на уровне тенденции) более благоприятный уровень показателей психоневрологического и электрофизиологического обследования.

Обсуждение и выводы

Согласно представленным данным, скорость формирования и устойчивость наблюдаемых положительных сдвигов связана с особенностями примененных технологий иглотерапии. Целесообразность использования этих способов при дорсопатиях подтверждена многочисленными исследованиями, однако нами впервые отмечено анальгетическое преимущество микропунктуры в острой фазе процесса. Этот факт, как и относительный приоритет корпорального способа в достижении устойчивого эффекта, свидетельствует в пользу последовательной смены указанных технологий в рамках одного лечебного курса. ■

Литература

1. Агасаров Л. Г., Гальперин С. Н., Петров А. В., Кишиневский Е. В., Чувильская Л. М. Акупунктура кистей и стоп при вертеброгенных радикулопатиях. М., 1998. 24 с.
2. Агасаров Л. Г. Технологии восстановительного лечения при дорсопатиях. Учебное пособие. 2-е изд. М., 2010. 95 с.
3. Агасаров Л. Г. Фармакопунктура. М., 2015. 192 с.
4. Агасаров Л. Г., Кузьмина И. В. Оптимизация технологий рефлексотерапии при пояснично-крестцовых дорсопатиях // Традиционная медицина. 2015, № 1. С. 31–34.
5. Макина С. К., Агасаров Л. Г., Готовский М. Ю. Оптимизация комплексной терапии больных с дорсопатиями // Традиционная медицина. 2012. № 3. С. 13–15.
6. Пак Чжэ Ву. Основы Су Джок терапии. М., 1999. 164 с.
7. Попелянский Я. Ю. Болезни периферической нервной системы. М., 2005. 463 с.
8. Путилина Н. Е. Фармакопунктура как метод оптимального применения комплексного гомеопатического препарата Дискус композитум в восстановительной коррекции нейро-вертеброгенных синдромов. Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2001. 21 с.
9. Рявкин С. Ю. Персонализация применения импульсной электротерапии в лечении больных с поясничными дорсопатиями. Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2012. 22 с.
10. Jensen M. P., Dworkin R. H., Gammitoni A. R. et al. Assessment of pain quality in chronic neuropathic and nociceptive pain clinical trials with neuropathic pain scale // J Pain. 2005, № 6. P. 98–106.




КАФЕДРА ПЕДИАТРИИ
 ГБОУ ДПО РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
 ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ МЗ РФ

VIII Научно-практическая конференция Современные вопросы педиатрии

14 ИЮНЯ 2017
Здание Правительства Москвы

МЕДЗНАНИЯ⁺
 +7(495)699 14 65, 699 81 84
www.medQ.ru info@medQ.ru

Реклама 16+


 MedQ+


 Доступно на Google play


 Доступно на App Store

Болезнь Паркинсона и подходы к ее лечению

Е. Ю. Федотова¹, кандидат медицинских наук

Е. О. Иванова, кандидат медицинских наук

ФГБНУ НЦН, Москва

Резюме. Имеющееся разнообразие препаратов и подходов к лечению болезни Паркинсона позволяет максимально индивидуализировать схему лечения больного, воздействуя на все проявления заболевания, на моторные и немоторные симптомы. Правильно подобранное лечение дает пациентам возможность длительно поддерживать должный уровень физической и умственной активности, продолжать работать, жить полноценной жизнью.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, тремор, ригидность, гипокинезия, моторные флуктуации, деменция, галлюцинации, противопаркинсонические препараты.

Abstract. The available variety of preparations and approaches to treatment of Parkinson's disease allows to maximally individualize the scheme of treatment of patients, with influence on all the disease manifestations, on motor and non-motor symptoms. Properly selected treatment enables the patients to sustain sufficient level of physical and mental activity for a long-term period, to go on working and living a full life.

Keywords: Parkinson's disease, tremor, rigidity, hypokinesia, motor fluctuations, dementia, hallucinations, anti-parkinsonian preparations.

Первое описание пациентов, страдающих этим заболеванием, принадлежит Джеймсу Паркинсону, который с 1817 г. в своем «Эссе о дрожательном параличе» описал 6 пациентов со сходной клинической симптоматикой. Из четырех основных признаков, по которым на сегодняшний день ставится диагноз, он описал три: тремор покоя, гипокинезия и постуральная неустойчивость. Чуть позже Жан Мартен Шарко дополнил описание четвертым признаком, ригидностью, и назвал дрожательный паралич «болезнью Паркинсона». В 1912 г. Фредериком Генри Леви были описаны внутриклеточные включения в центральной нервной системе, характерные для болезни Паркинсона (БП), а спустя 7 лет наш соотечественник Константин Николаевич Третьяков впервые показал, что основной мишенью нейродегенеративного процесса при БП является черная субстанция среднего мозга. Важнейшей вехой в изучении и терапии БП явились 1960-е гг., когда для лечения этого заболевания стала применяться леводопа — предшественник дофамина.

Распространенность БП от исследования к исследованию разнится и считается примерно равной 100–250 случаев на 100 000 населения. БП является возраст-зависимым заболеванием, то есть болеют преимущественно люди пожилого возраста. Так, среди лиц старше 60 лет распространенность заболевания может достигать 1–2%. По некоторым данным мужчины болеют примерно в полтора раза чаще, чем женщины. Кроме возраста и пола к факторам риска относят проживание в сельской местности, контакт с гербицидами, пестицидами, тяжелыми металлами.

Патогенез и диагностика болезни Паркинсона

БП является синуклеинопатией, то есть при нейродегенеративном процессе отмечается внутриклеточное накопление белка альфа-синуклеина в виде так называемых телец Леви. На начальных этапах болезни тельца Леви обнаруживаются лишь в периферической нервной системе, в частности в клетках мейснерова и ауэрбахова сплетений желудочно-кишечного тракта, затем по мере распространения патологического процесса — в определенных ядрах ствола и в черной субстанции, а на развернутых стадиях — в коре больших полушарий.

Топическое распространение нейродегенеративного процесса сопровождается соответствующими клиническими проявлениями: до поражения черной субстанции — немоторными проявлениями, а после гибели более 70% нигральных нейронов — уже моторными симптомами [1].

К основным двигательным проявлениям БП, как уже отмечалось, относят гипокинезию, тремор покоя, ригидность и постуральную неустойчивость. Именно их наличие и позволяет поставить диагноз БП по общепризнанным критериям Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании (United Kingdom Parkinson disease Society Brain Bank Criteria). БП не ограничивается только двигательными нарушениями, в ее клинический спектр входит и вполне определенный комплекс немоторных нарушений, которые стали тщательно изучаться и исследоваться относительно недавно. Они представлены сенсорными, диссомническими, когнитивными, эмоционально-аффективными, поведенческими, психотическими, вегетативно-висцеральными расстройствами. Считается, что задолго до начала диагностической стадии БП, до появления двигательных проявлений, у таких пациентов можно выявить ряд немоторных симптомов, в частности, депрессию, констипацию, нарушение сна, гипосмию и некоторые другие. Именно премоторная стадия является потенциальным «терапевтическим окном», когда возможно проведение эффективной нейропротекторной терапии для предотвращения или замедления развития данного заболевания. В качестве инструментального диагностического метода может применяться транскраниальная сонография, позволяющая диагностировать феномен гиперэхогенности черной субстанции (ГЧС), характерный для БП. Данный метод может быть полезен для проведения дифференциальной диагностики между БП и синдромами «паркинсонизм-плюс», однако феномен ГЧС не обладает абсолютной диагностической значимостью и должен трактоваться в совокупности с остальной клинической картиной.

Лечение болезни Паркинсона

Медикаментозная терапия двигательных проявлений болезни Паркинсона

На настоящий момент нет ни одного препарата, который бы обладал доказанными нейропротекторными свойствами при БП, поэтому проводится симптоматическая терапия, а также физическая и социально-психологическая реабилитация, а в некото-

¹ Контактная информация: ekfedotova@gmail.com

рых случаях применяется нейрохирургическое лечение. Ниже мы рассмотрим более подробно группы противопаркинсонических препаратов, применяемых в лечении двигательных проявлений БП: препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), препараты амантадина, ингибиторы моноаминоксидазы типа В (МАО-В) и антихолинергические средства.

Препараты леводопы являются «золотым стандартом» в терапии БП, хотя и имеют вполне определенные ограничения в виде побочных явлений, осложнений при длительной терапии. Доказано, что монотерапия препаратами леводопы обладает большей эффективностью по сравнению с монотерапией АДР. Широко практикуется добавление препаратов леводопы к другим противопаркинсоническим препаратам с целью более эффективного контроля симптомов БП. Леводопа имеет короткий период полувыведения, поэтому чаще всего лечение этим препаратом начинают с трехкратного приема, в дальнейшем наращивая частоту приема и корректируя разовые дозы по мере прогрессирования заболевания и появления двигательных осложнений. Основное действие леводопы заключается в восполнении дефицита дофамина, наблюдающегося при гибели nigrostriарных нейронов. Сам дофамин не способен проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), поэтому для лечения БП используется его непосредственный предшественник, проникающий через ГЭБ, — леводопа, которая превращается в дофамин путем декарбоксилирования. Для того чтобы блокировать декарбоксилирование леводопы на периферии и повысить концентрацию леводопы в головном мозге, леводопа применяется в комбинации с ингибитором ДОФА-декарбоксилазы периферического действия — карбидопой или бенсеразидом [2, 3]. Декарбоксилирование является не единственным путем метаболизма леводопы. Леводопа может подвергаться метилированию с помощью фермента катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), поэтому в некоторых случаях для увеличения биодоступности леводопы к ней добавляют ингибитор катехол-О-метилтрансферазы — толкапон или энтакапон. В России для лечения БП используется комбинация леводопы/карбидопы/энтакапона с несколькими дозировками леводопы. Помимо стандартных лекарственных форм применяется также лекарственная форма леводопы с контролируемым высвобождением, характеризующаяся более длительным периодом полувыведения. Данная форма назначается пациентам с моторными флуктуациями, а также на ночь для коррекции ночной акинезии. Следует отметить, что по сравнению с АДР и амантадином леводопа характеризуется более низким риском развития галлюцинаций и психоза, в связи с чем является препаратом выбора для пациентов с когнитивными нарушениями [2, 3].

Агонисты дофаминовых рецепторов, применяемые для лечения БП, оказывают противопаркинсонический эффект за счет воздействия на D2-рецепторы. Препараты из этой группы могут применяться в комбинации с леводопой и другими противопаркинсоническими препаратами, а могут назначаться как первый препарат в лечении — чаще у молодых пациентов. На настоящий момент в практике используются неэрголиновые агонисты, к которым относятся пирибедил, прамипексол, ропинирол (применяются внутрь), ротиготин (пластырь), и готовится к регистрации апоморфин (для подкожного введения). Существуют лекарственные формы ропинирола и прамипексола с контролируемым высвобождением для применения 1 раз в сутки, за счет чего достигается большая комплаентность к лечению, а также лучшая переносимость препаратов. Назначение ротиготина, представленного в виде трансдермального пластыря, возможно у лиц, у которых по тем или иным причинам затруднен пероральный прием лекарственных

средств. Из побочных явлений у АДР чаще всего наблюдаются тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия, отеки ног, психические расстройства (дневная сонливость, психоз, галлюцинации), у молодых пациентов в некоторых случаях возможно развитие импульсивно-компульсивных расстройств [2–4].

Наряду с препаратами леводопы и АДР для лечения двигательных симптомов БП нередко назначаются препараты амантадина (амантадина хлорид или амантадина сульфат). Амантадин характеризуется умеренным симптоматическим эффектом и поэтому по большей части применяется в комбинации с препаратами других групп. Препараты амантадина обладают анти-NMDA-активностью, препятствуют обратному захвату дофамина и способствуют его высвобождению. Существует инфузионная форма амантадина сульфата, которая может применяться при состояниях острой декомпенсации БП, сопровождающихся явлениями дисфагии. Побочные эффекты обычно слабо выражены и включают тошноту, периферические отеки, сухость во рту, сетчатое ливедо и некоторые другие. Имеющийся у амантадина антихолинергический эффект ограничивает его применение у пациентов с деменцией и галлюцинациями [2, 3].

Ингибиторы моноаминоксидазы типа В препятствуют метаболизированию дофамина, тем самым увеличивая его концентрацию в синаптической щели. Представители данной группы — селегилин и разагилин — могут использоваться в качестве монотерапии на ранних стадиях заболевания с минимально выраженной симптоматикой либо в комбинации с другими препаратами. Следует отметить, что по сравнению с другими противопаркинсоническими препаратами ингибиторы моноаминоксидазы обладают слабо выраженным клиническим эффектом и поэтому в большинстве случаев применяются как дополнение к основной терапии. В последние годы преимущество отдается разагилу в связи с меньшей частотой побочных эффектов и более выраженным клиническим эффектом. Кроме того, по данным проведенного исследования ADAGIO было показано, что этот препарат обладает нейропротекторными свойствами, что, однако, требует дальнейшего подтверждения [5].

К антихолинергическим средствам относят бипериден и тригексифенидил, которые применяются преимущественно при треморе, резистентном к другим противопаркинсоническим препаратам. Существенно ограничивают их назначение побочные холинолитические явления — сухость во рту, задержка мочи, когнитивные и психотические расстройства. Следует помнить, что антихолинергические препараты противопоказаны пациентам с закрытоугольной глаукомой, а также с деменцией и галлюцинациями.

При назначении противопаркинсонических препаратов, их доз и комбинаций следует учитывать ряд факторов: в первую очередь характеристики и тяжесть моторных и немоторных симптомов, возраст больного, эффективность препаратов у данного конкретного больного, их побочные эффекты и, кроме того, фармакоэкономические аспекты. Например, при раннем возрасте начала БП, то есть до 50 лет, в качестве первого препарата стоит рассматривать АДР, тогда как при возрасте начала БП старше 70 лет в первую очередь назначается леводопа-содержащий препарат [3].

Несмотря на то, что леводопа является «золотым стандартом» в лечении БП, по мере прогрессирования заболевания у большинства больных появляются осложнения леводопатерапии — моторные флуктуации и лекарственные дискинезии. Моторные флуктуации представляют собой колебания эффекта леводопы. Пациенты начинают ощущать окончание действия очередной дозы препарата: сначала постепенное (феномен «истощения конца дозы»), а по мере прогрессирования — рез-

кое и непредсказуемое (периоды «включения/выключения»). У большинства пациентов с моторными флуктуациями отмечаются колебания и немоторных симптомов: вегетативных, психических, сенсорных. Кроме флуктуаций могут развиваться и лекарственные дискинезии — избыточные, насильственные движения, возникающие в большинстве случаев на пике действия леводопы/АДР. Появление данных осложнений связывают с несколькими механизмами, опосредованными прогрессированием заболевания и непосредственным действием леводопы. Так, в процессе прогрессирования БП происходит уменьшение числа nigrostriарных нейронов, в связи с чем утрачивается буферная функция их терминалей. Таким образом, концентрация дофамина в синаптической щели впадает в прямую зависимость от концентрации леводопы в крови. При этом происходит пульсирующая стимуляция дофаминовых рецепторов, значительно отличающаяся от физиологической тонической стимуляции, приводящая к вторичным изменениям постсинаптического аппарата.

Коррекция моторных флуктуаций может включать увеличение дозы и кратности приема леводопы, применение препаратов леводопы/АДР с замедленным высвобождением, добавление других групп препаратов — ингибиторов КОМТ, ингибиторов МАО-В, АДР. При наличии дискинезий применяются такие подходы к лечению, как снижение разовой дозы и увеличение кратности приема дофаминергических препаратов, добавление к схеме лечения препаратов амантадина [6, 7].

Несмотря на широкие возможности пероральной медикаментозной терапии, на развернутых стадиях БП нередко приходится сталкиваться с резистентными формами осложнений леводопатерапии. В этих случаях прибегают к методам, позволяющим поддерживать постоянную стимуляцию дофаминовых рецепторов: дуоденальному введению геля леводопы/карбидопы через гастростому или подкожному введению апоморфина с помощью помп. Постоянное интрадуоденальное введение геля, содержащего леводопу, показано при моторных флуктуациях, которые не могут быть скорректированы другими подходами. Как и любое инвазивное лечение, оно имеет ряд недостатков, связанных с необходимостью периодического хирургического осмотра и соответствующими осложнениями. Подкожная инфузия апоморфина менее инвазивна и также позволяет уменьшить суточную длительность «выключений», однако апоморфин, являясь АДР, обладает всеми побочными эффектами препаратов этого класса, хотя и в меньшей степени.

Хирургическое лечение двигательных проявлений болезни Паркинсона

Отдельного внимания заслуживают нейрохирургические методы лечения БП, к которым прибегают в трех ситуациях: 1) при резистентных к медикаментозной терапии моторных флуктуациях и лекарственных дискинезиях; 2) при резистентном к медикаментозной терапии инвалидизирующем треморе покоя; 3) в тех случаях, когда дофаминергическая терапия эффективна, однако не может проводиться из-за каких-либо иных побочных явлений. Нейрохирургическое лечение БП представлено двумя видами стереотаксических вмешательств: деструктивными (таламотомия, паллидотомия) и стимулирующими (DBS, deep brain stimulation — глубокая стимуляция головного мозга). Деструктивные операции являются, как правило, односторонними в силу того, что при двустороннем деструктивном вмешательстве значительно возрастает риск осложнений, в том числе псевдобульбарного синдрома. Так, риск выраженной дизартрии при двусторонней таламотомии составляет около 30%. Для DBS рассматриваются три основных мишени оперативного лечения — Vim (вентролатеральное ядро

таламуса), STN (субталамическое ядро), GPi (внутренний сегмент бледного шара). Мишень выбирается по определенным показаниям, например: вентролатеральное ядро таламуса — при некупируемом медикаментозном треморе, бледный шар — при выраженных лекарственных дискинезиях, субталамическое ядро — при моторных флуктуациях без инвалидизирующих дискинезий. Следует учитывать, что стимуляция Vim не оказывает влияния на выраженность гипокинезии/ригидности. Также известно, что стимуляция STN позволяет в большей степени снизить дозы дофаминергических препаратов по сравнению со стимуляцией GPi. Важнейшую роль играет правильный отбор кандидатов на хирургическое лечение. Необходимым условием является точно установленный диагноз идиопатической БП длительностью более 5 лет (выраженная инвалидизация больных ранее этого срока с большой вероятностью свидетельствует о наличии синдрома «паркинсонизм-плюс»). Необходимо убедиться в эффективности препаратов леводопы у данного больного в отношении гипокинезии и ригидности, так как эффективность хирургического вмешательства обычно не превышает эффективность леводопы-терапии. Вместе с тем данное условие не касается резистентного к медикаментам тремора, для которого эффективность DBS может превышать таковую медикаментозной терапии. Должны быть исключены такие немоторные проявления БП, как деменция и психотические нарушения [8]. К осложнениям функциональной нейрохирургии относятся: кровоизлияния, инфекционные осложнения, смещение электродов, психотические нарушения, эмоциональная лабильность и депрессия (включая суицидальные попытки), лобная дисфункция, нарушения глотания и речи. Вместе с тем выраженность осложнений в большинстве случаев невелика и не является поводом для отказа от операции у пациентов, отобранных по всем необходимым критериям [9].

Лечение немоторных нарушений при болезни Паркинсона

Разнообразные немоторные проявления БП могут снижать качество жизни больных ничуть не в меньшей степени, чем двигательные нарушения (особенно на продвинутых стадиях заболевания), поэтому необходимо уделять должное внимание их медикаментозной коррекции. Ниже мы рассмотрим основные подходы к лечению наиболее часто встречающихся не двигательных расстройств при БП.

Депрессия, тревога. Тревожно-депрессивные расстройства отмечаются примерно у 40% больных с БП. Назначение дофаминергических препаратов для коррекции двигательных проявлений может уменьшить выраженность не только двигательных симптомов, но и тревоги/депрессии. В ряде исследований был продемонстрирован антидепрессивный эффект прамипексола. При резистентности этих симптомов к дофаминергической терапии показано назначение антидепрессантов. В клинических исследованиях была подтверждена эффективность трициклических антидепрессантов в лечении депрессии при БП, однако применение препаратов этой группы ограничено из-за риска побочных реакций. Более безопасные селективные ингибиторы обратного захвата серотонина/серотонина и норадреналина также применяются в клинической практике, хотя их эффективность не была подтверждена в крупных исследованиях [10–12].

Деменция, психотические расстройства. При наличии у пациентов деменции следует в первую очередь отменить препараты, негативно влияющие на когнитивные функции, — антихолинэргические препараты, амантадин, трициклические антидепрессанты, толтеродин и оксибутирин, бензодиазепины. Для лечения деменции применяют ингибиторы холинэстера-

зы: ривастигмин, донепезил, галантамин. В настоящее время из трех вышеперечисленных препаратов только ривастигмин обладает достаточной доказательной базой по эффективности. В качестве препарата второй линии можно рассматривать акатинол мемантин. Нередко у пациентов с когнитивными нарушениями (либо высоким риском их развития) отмечаются психотические расстройства, наиболее часто — зрительные галлюцинации. Их коррекция также подразумевает отмену вышеупомянутых препаратов, влияющих на когнитивные функции. При неэффективности этой меры показано снижение дозы/отмена АДР, ингибиторов МАО-В и КОМТ и, в последнюю очередь, снижение дозы леводопы. При необходимости назначаются атипичные нейролептики в минимальной эффективной дозе — клозапин или кветиапин. Из них более предпочтителен клозапин, поскольку имеет большую доказательную базу по эффективности. Сопутствующие инфекционные/метаболические расстройства также могут провоцировать развитие психотических состояний, поэтому нельзя забывать об их своевременном выявлении и коррекции [11, 12].

Вегетативные нарушения. К наиболее часто встречающимся при болезни Паркинсона вегетативным нарушениям относятся запоры, дисфункция желудка, ортостатическая гипотензия, расстройства мочеиспускания.

В лечении запоров, помимо назначения слабительных, большую роль играет коррекция диеты и повышение физической активности. Из слабительных препаратов предпочтение следует отдавать осмотическим слабительным и средствам, содержащим клетчатку. В случае нарушения эвакуаторной функции желудка с развитием таких симптомов, как тошнота, рвота, чувство переполнения и абдоминальные боли, целесообразно применять домперидон. При наличии у пациента ортостатической гипотензии необходимо в первую очередь скорректировать дозу либо отменить препараты, ее провоцирующие: диуретики и другие антигипертензивные средства, нитраты, альфа-блокаторы. В ряде случаев приходится прибегать к коррекции схемы противопаркинсонической терапии, так как дофаминергические препараты (чаще всего АДР) могут также провоцировать либо усугублять проявления ортостаза. Необходимо рекомендовать пациентам дробный прием пищи небольшими порциями, соблюдение адекватного режима потребления воды и соли (не менее 2 л воды в день, 1 г соли на прием пищи), ношение компрессионных эластических колготок/бандажа, подъем головного конца кровати до 30–40°. При неэффективности вышеуказанных мер к лечению можно добавить флудрокортизон под контролем уровня артериального давления и электролитного баланса.

Нарушения сна, часто наблюдаемые при БП, подразделяются на дневные (дневная сонливость, эпизоды внезапного засыпания) и ночные (нарушение поведения в REM-фазу сна, инсомния, синдром беспокойных ног). При дневных нарушениях рекомендовано снижение дозы/отмена седативных препаратов, снижение дозы АДР либо замена на другой АДР. При нарушениях поведения в REM-фазе сна целесообразно уменьшить дозу/отменить антидепрессанты, уменьшить дозу АДР, а при неэффективности данных мер может быть эффективным назначение препаратов мелатонина либо клоназепама в небольших дозах на ночь. Инсомния, обусловленная ночной акинезией, корректируется добавлением к противопаркинсонической схеме пролонгированных дофаминергических препаратов. В остальных случаях целесообразно проводить терапию препаратами мелатонина либо антидепрессантами с седативным эффектом.

У подавляющего числа пациентов с БП на том или ином этапе заболевания развиваются нарушения мочеиспускания, главным образом в виде гиперактивности детрузора.

Появление у пациентов жалоб на учащенное мочеиспускание/недержание мочи требует исключения других потенциально курабельных причин — инфекции мочевыводящих путей и сахарного диабета. В качестве терапии при гиперактивности мочевого пузыря применяют холинолитики периферического действия (троспиума хлорид, толтеродин, оксибутинин). При этом у пациентов с когнитивными нарушениями предпочтение следует отдавать троспиума хлориду, как препарату, в наименьшей степени проникающему через ГЭБ [11, 12].

Заключение

Лечение БП является достаточно сложной, комплексной задачей, требующей от врача соответствующих знаний, определенного опыта, а также наблюдательности и терпения. Кроме перечисленных подходов к симптоматическому лечению, в последние годы также появились широкомасштабные исследования по применению инновационных, патогенетических препаратов, в том числе на основе генной терапии. Ожидается, что в клиническую практику они войдут в ближайшее десятилетие, что принципиально поменяет прогноз и качество жизни больных с БП. Вместе с тем уже сейчас имеющееся разнообразие препаратов и подходов к лечению позволяет максимально индивидуализировать схему лечения для конкретного больного, воздействуя на все проявления заболевания, на моторные и немоторные симптомы. Правильно подобранное лечение дает пациентам возможность длительно поддерживать должный уровень физической и умственной активности, продолжать работать, жить полноценной жизнью. ■

Литература

1. Klingelhofer L., Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease — the gut-brain axis and environmental factors // *Nat. Rev. Neurol.* 2015; 11 (11): 625–636.
2. Клинические рекомендации по неврологии Европейской федерации неврологических обществ / Под ред. Gilhus N. E., Barnes M. P., Brainin M. Научный ред. Никитин С. С. Издательство «АБВ-пресс», 2012. С. 271–334.
3. Иллариошкин С. Н. Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы // *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2009. № 1. С. 35–40.
4. Иллариошкин С. Н., Иванова-Смоленская И. А., Загоровская Т. Б. и др. Семилетний опыт применения мирепекса у больных с различными формами первичного паркинсонизма // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2006; 11: 26–32.
5. Stowe R., Ives N., Clarke C. E. et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 7: CD007166.
6. Fox S. H., Katzenschlager R., Lim S. Y. et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease // *Mov. Disord.* 2011; 26 (Suppl 3): S2–S41.
7. Левин О. С. Леводопа-индуцированные дискинезии при болезни Паркинсона: возможности предупреждения и терапии // *Современная терапия в психиатрии и неврологии.* 2015; 3: 15–25.
8. Загоровская Т. Б., Шишов А. В., Иллариошкин С. Н. Алгоритм отбора пациентов с болезнью Паркинсона для хирургического лечения с применением глубокой стимуляции мозга // *Атмосфера. Нервные болезни.* 2010; 3: 8–12.
9. Duker A., Espay A. Surgical treatment of Parkinson's disease: past, present and future // *Neurol. Clin.* 2013; 31 (3): 799–808.
10. Connolly B. S., Lang A. E. Pharmacological treatment of Parkinson's disease: a review // *JAMA.* 2014; 311 (16): 1670–1683.
11. Seppi K., Weintraub D., Coelho M. et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease // *Mov. Disord.* 2011; 26 (Suppl 3): S42–S80.
12. Lim S. Y., Lang A. E. The nonmotor symptoms of Parkinson's disease — an overview // *Mov Disord.* 2010; 25 (Suppl 1): S123–S130.

Таблица

Клинические формы розацеа согласно докладу Экспертного комитета по классификации и стадированию розацеа Национального общества исследования розацеа (США) [7]*

Формы розацеа	Клинические признаки
Эритематозно-телеангиэктатическая	- Длительное покраснение кожи после воздействия провоцирующего фактора, обычно в центре лица, но иногда захватывает и другие участки тела, в том числе кожу груди - Чувствительность к местным препаратам в виде жжения, покалывания и/или зуда - Наличие кожи с тонкой текстурой, лишенной смазки кожным салом - Со временем могут развиваться шелушение и телеангиэктазия
Папулопустулезная	- Ярко-красная окраска центральной части лица - Наличие маленьких папул с крошечными пустулами - Кожа вокруг глаз не поражена - Приливы и телеангиэктазия менее выражены, чем при эритематозно-телеангиэктатической форме
Фиматозная	- Наличие толстой сальной кожи с неравномерной узловатой поверхностью - Разрастание или гиперплазия («фима») возможны на: - носу (ринофима); - подбородке (гнатофима); - лбу (ретофима); - ушных раковинах (отофима); - веках (блефарофима)
Глазная	- Поражение периорбитальной кожи с блефаритом и конъюнктивитом - Глазные признаки могут включать интерпальпебральную конъюнктивальную гиперемию, телеангиэктазию, раздражение и сухость - Жжение, покалывание или зуд в глазах - Чувствительность к свету - Ощущение инородного тела
Гландулярный вариант	- Чаще встречается у мужчин - Наличие толстой сальной кожи - Наличие отежных папул и отдельных от них пустул - Вариабельное наличие узловато-кистозных очагов - Обычно отсутствие чувствительности к местным препаратам, отсутствие жжения и покалывания - Отсутствие очагов вокруг глаз - Вариабельное развитие ринофимы - Часто в анамнезе тяжелое акне в подростковом возрасте

Л. А. Юсупова, Е. И. Юнусова, З. Ш. Гараева, Г. И. Мавлютова. Особенности патогенеза, клиники, диагностики и терапии розацеа // *Лечащий Врач*. 2016. № 9.

Таблица

Критерии диагностики розацеа*

Критерии	Основные	Дополнительные
Критерии диагностики розацеа у взрослых	- Нестойкая эритема - Стойкая эритема - Телеангиэктазии - Папулы/пустулы	- Жжение/покалывание/отек лица - Сухость кожи лица - Воспалительные бляшки «Глазные» симптомы - Формирование фиматозных изменений
Критерии диагностики розацеа у детей	- Рецидивирующая или постоянная эритема - Телеангиэктазии - Папулы и пустулы без комедонов - Преимущественная локализация на выступающих участках лица - Поражение глаз (один из следующих признаков: рецидивирующий халазион, гиперемия, кератит)	

Л. А. Юсупова, Е. И. Юнусова, З. Ш. Гараева, Г. И. Мавлютова. Особенности патогенеза, клиники, диагностики и терапии розацеа // *Лечащий Врач*. 2016. № 9.

Экстракорпоральные методы терапии пузырчатки

А. А. Кубанов, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Т. В. Абрамова¹, кандидат медицинских наук

Е. К. Мураховская, кандидат медицинских наук

А. В. Асоскова

ФГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Резюме. Пузырчатка — тяжелое аутоиммунное буллезное заболевание, характеризующееся образованием пузырей и эрозий на коже и/или слизистых оболочках. Основу терапии пузырчатки составляют системные глюкокортикостероидные препараты. Однако длительная терапия иммуносупрессивными препаратами приводит к развитию тяжелых нежелательных явлений. Представляется актуальной разработка патогенетически обоснованных способов терапии пузырчатки, которые позволили бы снизить курсовые дозы иммуносупрессивных препаратов и уменьшить частоту возникновения нежелательных явлений.

Ключевые слова: пузырчатка, антитела, иммуноглобулины, лечение, буллезные дерматозы, глюкокортикостероидные препараты.

Abstract. Pemphigus is a severe autoimmune bullous disease, characterized by blistering and erosions of the skin and/or mucous membranes. The basic treatment of pemphigus is systemic glucocorticosteroid drugs. However, prolonged treatment with immunosuppressive drugs leads to severe adverse events. It is important to develop pathogenic methods of treatment of pemphigus, which would reduce the course doses of immunosuppressive drugs and the incidence of adverse events.

Keywords: pemphigus, antibodies, immunoglobulins, treatment, bullous dermatosis, glucocorticosteroid drugs.

Пузырчатка — тяжелый буллезный дерматоз, характеризующийся поражением кожи и/или слизистых оболочек, ведущая роль в патогенезе которого отводится аутоиммунным реакциям, приводящим к акантолизу. Заболеваемость пузырчаткой в Российской Федерации в 2014 г. составила 1,9 случая на 100 000 взрослого населения. Триггерными факторами развития пузырчатки чаще всего являются инфекционные заболевания, а также применение лекарственных препаратов и вакцин [1].

Патогенетическую роль в развитии пузырчатки играют аутоантитела-иммуноглобулины класса G (IgG) к структурным компонентам десмосом — десмоглеинам 1-го и 3-го типов (Dsg1 и Dsg3). В ряде работ опубликованы данные по изучению связи между уровнем циркулирующих антител к Dsg1 и Dsg3 и клиническими формами пузырчатки [2–5].

Механизмы развития акантолиза при пузырчатке активно изучаются. Показано, что к развитию акантолиза может привести активация внутриклеточных (в том числе апоптотических) сигнальных путей, что вызывает изменение свойств кератиновых фибрилл клетки, связанных с десмосомами, и приводит к потере связи эпителиальных клеток друг с другом [6–8].

Целью лечения больных пузырчаткой является прекращение появления новых высыпаний и эпителизация эрозий, а также повышение качества жизни больных. Адекватная терапия пациентов должна проводиться с момента появления пузырей или эрозий даже при ограниченном количестве высыпаний. Несмотря на многочисленные осложнения, незаменимой составляющей фармакотерапии аутоиммунных дерматозов являются назначаемые по витальным показаниям системные глюкокортикостероидные (ГКС) препараты. С целью сни-

жения высоких доз ГКС, а также при стероидорезистентных формах заболевания системные ГКС-препараты назначают совместно с адьювантными препаратами (цитостатики, экстракорпоральные методы терапии, биологические препараты). Эффективность комбинированной терапии сопоставима с назначением высоких доз ГКС [9].

Представляется актуальной разработка патогенетически обоснованных способов терапии больных пузырчаткой, которые позволили бы снизить курсовые дозы ГКС и других иммуносупрессивных препаратов и уменьшить частоту возникновения нежелательных явлений у больных. В настоящее время имеется большой опыт отечественных и зарубежных исследователей по применению при пузырчатке методов экстракорпоральной терапии (экстракорпоральной фотохимиотерапии, плазмафереза и иммуноадсорбции) [10–12].

Плазмаферез

Впервые применение плазмафереза в качестве адьювантной терапии пузырчатки было предложено в 1978 г. Плазмаферез применяется с целью удаления циркулирующих аутоантител, при этом производится замещение плазмы больного свежей донорской плазмой. Терапевтический эффект плазмафереза при пузырчатке обусловлен элиминацией циркулирующих IgG и иммунных комплексов, обладающих способностью к адгезии на поверхности клеток шиповатого слоя эпидермиса [13, 14].

В ходе процедуры плазмафереза после забора порции крови пациента происходит ее разделение на клеточные компоненты и плазму методом центробежного центрифугирования или двойной каскадной фильтрации. При проведении плазмафереза двойной фильтрации за счет первого фильтра обеспечивается непрерывное получение плазмы, в то время как второй позволяет одновременно удалить высокомолекулярные компоненты плазмы. После удаления плазмы и добавления к кле-

¹ Контактная информация: abtava@mail.ru

точным элементам замещающего компонента обработанная кровь возвращается в сосудистое русло. Процедура плазмафереза продолжается до тех пор, пока количество обработанной плазмы не составит 1–2 литра [14–16].

В настоящее время рекомендуемым терапевтическим режимом плазмафереза является проведение курса из 6–12 процедур 3 раза в неделю с удалением 800–2000 мл плазмы за один сеанс. Целесообразность применения повторяющихся циклов процедур объясняется необходимостью временного интервала, необходимого для перераспределения аутоантител между межклеточным и внутрисосудистым пространствами [16, 17].

Одна процедура плазмафереза позволяет элиминировать около 15% IgG. Повторные процедуры плазмафереза приводят к временному снижению титра аутоантител и даже к их исчезновению, что позволяет уменьшить дозы иммуносупрессивных препаратов [14, 17].

Эффективность применения плазмафереза в качестве адъювантной терапии в сочетании с системными ГКС подтверждена результатами многих исследований. Так, в ходе исследования R. Tan-Lim и соавт. выявлено значительное снижение титров аутоантител, патогенетически значимых в развитии пузырчатки. В ходе исследования K. Sondergaard и соавт. (1997) показано, что применение длительной комбинированной терапии глюкокортикостероидов в сочетании с плазмаферезом позволяет снизить дозы препаратов и увеличить продолжительность ремиссии у больных. Согласно данным исследования M. Gustavo и соавт. (2003), применение плазмафереза в сочетании с ГКС для лечения пациентов с тяжелым резистентным к терапии течением пузырчатки позволило достичь полной ремиссии у всех пациентов, а также снизить дозу преднизолона до 70% [18–20].

В то же время M. Turner и соавт. (2002) отмечают, что при проведении плазмафереза в сочетании с системными ГКС может наблюдаться феномен «рикошета»: при элиминировании аутоантител по механизму отрицательной обратной связи происходит активация В-лимфоцитов с последующей гиперпродукцией аутоантител, титры которых могут превышать изначальные. Повышение титров аутоантител, как правило, происходит спустя сутки после процедуры, что может быть обусловлено выходом иммуноглобулинов в кровоток из межклеточного пространства путем пассивной диффузии, поскольку во время плазмафереза удаляются антитела, находящиеся во внутрисосудистом пространстве, тогда как концентрация антител межклеточной жидкости остается неизменной. Назначение иммуносупрессивной терапии сразу после процедур плазмафереза предотвращает выработку новых аутоантител, что позволяет достичь клинической ремиссии. Кроме того, повышенная активность В-лимфоцитов способствует увеличению их чувствительности к иммуносупрессивным препаратам [14, 17].

Плазмаферез рекомендуется назначать при тяжелом течении пузырчатки, в случаях резистентности к стероидной терапии, с целью уменьшения дозы назначаемых иммуносупрессивных лекарственных средств, а также при наличии противопоказаний к назначению иммуносупрессивных препаратов. Подобное ограничение показаний к применению данного экстракорпорального метода объясняется тем, что процедура плазмафереза не обеспечивает селективную элиминацию аутоантител, в связи с чем возможно выведение факторов свертывания крови, гормонов, альбумина, а также неизменных IgA, IgM, IgE и иммунных комплексов, что может обуславливать возникновение ряда нежелательных побочных явлений, в том числе лихорадку, гипотензию, головокружение, тошноту, анемию, тромбоцитопению, геморрагический диатез, гипокальциемию, нарушение сердечного ритма,

аллергические реакции, отек легких, спазм нижних конечностей, пневмонию и сепсис [17, 18, 21].

Экстракорпоральная фотохимиотерапия (экстракорпоральный фотоферез)

Экстракорпоральная фотохимиотерапия (экстракорпоральный фотоферез) представляет собой метод ПУВА-терапии, сочетающий лейкоферез и фототерапию. Впервые эффективность фотофереза была доказана в 1987 г. R. L. Edelson и соавт. при лечении Т-клеточных лимфом. В настоящее время методика применяется в дерматологической практике для лечения лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний, в том числе и в качестве адъювантной терапии акантолитической пузырчатки [22, 23].

В основе механизма действия фотохимиотерапии лежит инициация апоптоза различных клеточных популяций. После воздействия ультрафиолетового облучения лучами спектра А (УФ-А) фотосенсибилизатор образует ковалентные связи с пиримидиновыми основаниями ДНК лейкоцитов, что приводит к реализации апоптотического пути. Предполагается, что после возвращения в кровоток преобразованные лейкоциты через макрофаги и антиген-презентирующие клетки взаимодействуют с неизменными В-лимфоцитами, подавляя их способность к продукции аутоантител, которые играют ключевую роль в патогенезе пузырчатки [23, 24].

В ходе процедуры экстракорпорального фотофереза вне организма пациента осуществляется облучение предварительно сенсибилизированных при помощи фотосенсибилизаторов лейкоцитов ультрафиолетовыми лучами спектра А. После забора крови пациента через периферический или центральный венозный катетер проводится несколько циклов лейкофереза, в результате которого происходит отделение лейкоцитарной массы от других компонентов крови. В конце каждого цикла лейкофереза эритроциты и плазму крови возвращают в кровоток пациента, а к выделенным лейкоцитам добавляют физиологический раствор, гепарин и фотосенсибилизатор (например, 8-метоксипсорален). Полученный состав подвергается УФ-А-облучению с длиной волны 360–420 нм в течение 30 минут с экспозицией 1,5–2 Дж/см², после чего возвращается в кровоток пациента. Продолжительность одной процедуры составляет около четырех часов. В качестве адъювантной терапии пузырчатки рекомендуется проводить курс лечения, включающий в себя четыре процедуры экстракорпорального фотофереза [23–26].

Показаниями к применению экстракорпоральной фотохимиотерапии являются: тяжелое течение пузырчатки с распространенным поражением кожи и слизистых оболочек, резистентность к системной глюкокортикостероидной терапии. Проведение процедуры противопоказано при индивидуальной непереносимости препаратов, содержащих метоксипсорален, беременности, анемии, гепарин-индуцированной тромбоцитопении в анамнезе, а также при тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях и психических нарушениях [11].

Применение экстракорпорального фотофереза в составе комплексной терапии позволяет сократить сроки наступления ремиссии, а также уменьшить назначаемые дозы системных кортикостероидов и вдвое снизить частоту нежелательных побочных явлений и осложнений, ассоциированных с медикаментозной терапией. Среди возможных побочных эффектов отмечаются временные эпизоды понижения артериального давления, тахикардия, анемия, тромбоцитопения и нарушение функций органов пищеварения [24, 25].

Экстракорпоральная фотохимиотерапия является перспективным методом адъювантной терапии пузырчатки и требует дальнейшего углубленного изучения.

Иммуноадсорбция

Одним из наиболее эффективных и безопасных методов лечения аутоиммунных заболеваний является экстракорпоральный метод терапии с использованием специфических иммуносорбентов. Клиническая эффективность иммуноадсорбции в лечении пузырчатки была доказана в ходе многих исследований [21].

Иммуноадсорбция представляет собой более избирательный метод экстракорпоральной терапии, позволяющий селективно удалять из плазмы патогенетически значимые антитела и циркулирующие иммунные комплексы за счет применения высокоспецифичных иммуносорбентов. В основе метода лежит связывание компонентов крови с иммуносорбентами, обладающими высокой аффинностью к этим соединениям. Основными преимуществами иммуноадсорбции по сравнению с плазмаферезом являются: 1) более селективное удаление аутоантител из кровеносного русла; 2) отсутствие необходимости использовать замещающие компоненты плазмы (например, альбумин) или свежзамороженную плазму; 3) возможность обработки втрое большего объема плазмы; 4) феномен постсорбционного повышения чувствительности организма к медикаментозной терапии, который способствует более быстрому достижению клинической ремиссии и позволяет снизить дозы кортикостероидных препаратов и цитостатиков [21, 27, 28].

Процедура иммуноадсорбции предполагает создание экстракорпорального вено-венозного контура, в который включается иммуносорбционная колонка, содержащая сорбент. После забора крови пациента через периферический или центральный венозный катетер и отделения клеточных элементов от плазмы методом фильтрации или центрифугирования, полученную плазму пропускают через колонку с иммуносорбентом, в результате чего в устройстве осаждаются циркулирующие иммунные комплексы и IgG, высокоаффинные к компонентам сорбента. Затем клеточный компонент объединяется с очищенной плазмой и возвращается в кровеносное русло пациента. В ходе одной процедуры иммуноадсорбции осуществляется обработка в среднем 5–8 литров крови при скорости кровотока через колонки с сорбентом 40–50 мл/мин. Первый курс иммуноадсорбции проводят ежедневно в течение 3 дней. В дальнейшем рекомендуется проведение около 4 ежемесячных курсов [21, 27, 28].

Применяемые в настоящее время иммуносорбенты различаются по входящим в состав колонки сорбирующим веществам, определяющим адсорбционные характеристики процедуры, и зависят от входящего в состав сорбента лиганда. Так, сорбент на основе фенилаланина позволяет элиминировать 18,3% IgG, колонки с декстрансульфатом натрия удаляют 30% IgG, а триптофан-содержащий сорбент связывает 45–65% IgG. В основе молекулярных механизмов действия перечисленных сорбентов лежит образование гидрофобных и электростатических взаимодействий между аминокислотами и белками плазмы. Однако представленные выше сорбенты обладают способностью связывать не только иммуноглобулины, но и многие другие белки плазмы [28].

Триптофановые столбы состоят из поливиниловых шариков, сшитых алкоголь-гелем, которые иммобилизованы гидрофобной аминокислотой и триптофаном в качестве лиганда. В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что триптофановые столбы более эффективно удаляют все классы аутоантител при пузырчатке, чем декстрановые, преимущество которых в избирательном удалении аффинных белков. К тому же триптофановые столбы более дешевы. Недостаток данного метода заключается в том, что триптофановые столбы сорбируют необходимые для жизнедеятельности компоненты плазмы крови (фибриноген, альбумин, липиды, все классы

иммуноглобулинов), к тому же синтез триптофановых столбов является довольно сложным процессом [28].

В исследовании М. Luftl и соавт. (2003) выявлено, что применение процедуры иммуноадсорбции с использованием триптофан-содержащего сорбента после первого сеанса приводит к снижению титров аутоантител к десмоглеину 1-го и 3-го типа на 30% и значительно ускоряет заживление очагов поражения на коже и слизистых оболочках, что позволяет снизить дозу системных ГКС. Продемонстрированы положительные долгосрочные результаты применения иммуноадсорбции в качестве адъювантного метода терапии: спустя 4 недели после проведения цикла процедур отмечалось существенное снижение титров аутоантител, выраженное клиническое улучшение состояния пациентов, а также увеличение длительности ремиссии до 26 месяцев [28].

Другой тип сорбентов — иммуносорбент с использованием стафилококкового протеина А (protein A affinity resin), представляющего собой рекомбинантный белок *A Staphylococcus aureus*, иммобилизованный на CNBr-активированной сефарозе. Он обладает большей селективностью и связывает преимущественно IgG и содержащие иммуноглобулины иммунные комплексы, что позволяет снизить титры аутоантител на 80–90%. Белок А выступает в роли Fc-рецептора, связывающего Fc-фрагменты IgG. Преимущества данного иммуносорбента по сравнению с триптофановыми колонками в том, что метод не требует замены компонентов плазмы [27].

Так, в исследовании E. Schmidt и соавт. (2003) продемонстрировано, что применение иммуноадсорбции с использованием сорбента на основе белка А в комбинации с метилпреднизолоном позволяет значительно снизить титры патогенетически значимых аутоантител и достигнуть клинической ремиссии спустя две недели от начала терапии [27].

Иммуноадсорбция является относительно безопасным методом адъювантной терапии, однако некоторыми авторами были отмечены единичные побочные эффекты — головокружение, брадикардия, снижение артериального давления, парестезии верхних конечностей и губ, а также тромбоз глубоких вен. Кроме того, в процессе неселективной иммуноадсорбции наряду с патогенетически значимыми аутоантителами выводятся также IgA, IgM, IgE и иммунные комплексы, необходимые для нормального функционирования иммунной системы, что приводит к увеличению риска развития инфекционных осложнений [12, 28].

Заключение

Несмотря на то, что экстракорпоральные методы являются одними из наиболее эффективных в качестве адъювантной терапии пузырчатки, остается необходимость в многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях для изучения их эффективности и безопасности.

Представляется актуальной разработка патогенетически обоснованных способов терапии больных пузырчаткой, а именно создание высокоселективного иммуносорбента, позволяющего элиминировать антитела к структурным компонентам десмосом из крови больных при сохранении необходимых для организма иммуноглобулинов и иммунных комплексов, что позволило бы снизить курсовые дозы иммуносупрессивных препаратов и уменьшить частоту возникновения нежелательных явлений. ■

Литература

1. Кубанова А. А., Кубанов А. А., Мелехина Л. Е., Богданова Е. В. Дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2014 г. Успехи, достижения. Основные пути развития // Вестник дерматологии и венерологии. 2015. № 4. С. 13–26.

2. Кубанов А. А., Знаменская Л. Ф., Абрамова Т. В., Свищенко С. И. К вопросам диагностики истинной акантолитической пузырчатки // Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 6. С. 121–130.
3. Delva E., Jennings J. M., Calkins C. C. et al. Pemphigus vulgaris IgG-induced desmoglein-3 endocytosis and esmosomal disassembly are mediated by a clathrin- and dynamin-independent mechanism // J. Biol. Chem. 2008. Vol. 283. P. 18303–18313.
4. Матушевская Е. В., Свищевская Е. В., Дзусева И. Р., Тогоева Л. Т., Лапишина Т. П. Изменение уровня антител к десмоглеину-3 в сыворотках крови больных пузырчаткой до и после лечения // Вестник дерматологии и венерологии. 2005. № 6. С. 12–16.
5. Herrero-González J. E., Iranzo P., Benítez D. et al. Correlation of immunological profile with phenotype and disease outcome in pemphigus // Acta Derm. Venereol. 2010. Vol. 90 (4). P. 401–405.
6. Карачева Ю. В., Гайдаш А. А., Прохоренков В. И. Изучение взаимосвязи акантолиза и апоптоза в патогенезе вульгарной пузырчатки // Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 2. С. 31–37.
7. Кубанов А. А., Катунина О. Р., Абрамова Т. В. Экспрессия проапоптотического белка у больных пузырчаткой // Цитокины и воспаление. 2014. Т. 13, № 4. С. 31–36.
8. Grando S. A. Apoptolysis: a novel mechanism of skin blistering in pemphigus vulgaris linking the apoptotic pathways to basal cell shrinkage and suprabasal acantholysis // Experimental Dermatology. 2009. Vol. 18. 764–770.
9. Кубанов А. А., Абрамова Т. В. Современные методы терапии истинной акантолитической пузырчатки // Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 4. С. 19–27.
10. Atzmony L., Hodak E., Leshem Y. A. et al. The role of adjuvant therapy in pemphigus: A systematic review and meta-analysis // J. Am. Acad. Dermatol. 2015 Aug. Vol. 73 (2). P. 264–271.
11. Кильдюшевский А. В., Молоков В. А., Карзанов О. В. Динамика клеточного иммунитета в процессе экстракорпоральной фотохимиотерапии у больных истинной пузырчаткой // Росс. журн. кож. и вен. бол. 2008. № 4. С. 71–76.
12. Eming R., Rech J., Barth S. et al. Prolonged clinical remission of patients with severe pemphigus upon rapid removal of desmoglein-reactive autoantibodies by immunoadsorption // Dermatology. 2006. Vol. 212. P. 177–187.
13. Cotterill J. A., Barker D. J., Millard L. G. Plasma exchange in the treatment of pemphigus vulgaris // Br. J. Dermatol. 1978. Vol. 98. P. 243.
14. Nagasaka T., Fujii Y., Ishida A. et al. Evaluating efficacy of plasmapheresis for patients with pemphigus using desmoglein enzyme-linked immunosorbent assay // Br. J. Dermatol. 2008. Vol. 158 (4). P. 685–690.
15. Ranugha P., Kumari R., Kartha L. B., Parameswaran S., Thappa D. M. Therapeutic plasma exchange as a crisis option in severe pemphigus vulgaris // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. 2012. Vol. 78. P. 508–510.
16. Yamada H., Yamaguchi H., Takamori K. et al. Plasmapheresis for the treatment of pemphigus and bullous pemphigoid // Ther. Apher. 1997. Vol. 1. P. 178–182.
17. Turner M. S., Sutton D., Sauder D. N. The use of plasmapheresis and immunosuppression in the treatment of pemphigus vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. 2000. Vol. 43. P. 1058–1064.
18. Tan-Lim R., Bystry J. C. Effect of plasmapheresis therapy on circulating levels of pemphigus antibodies // J. Am. Acad. Dermatol. 1990. Vol. 22. P. 35–40.
19. Sondergaard K., Carstens J., Zachariae H. The steroid-sparing effect of long-term plasmapheresis in pemphigus: an update // Ther. Apher. 1997. Vol. 1. P. 155–158.
20. Mazzi G., Raineri A., Zanolli F. A., Ponte C. D., Guerra R., Orazi B. M. et al. Plasmapheresis therapy in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid // Transfusion and Apheresis Science. 2003. Vol. 28. P. 13–18.
21. Eming R., Herft M. Immunoadsorption in pemphigus // Autoimmunity. 2006. Vol. 39. P. 609–616.
22. Edelson R. L. Photopheresis: a new therapeutic concept // Yale. J. Biol. Med. 1989. Vol. 62. P. 565–577.
23. Pérez-Carmona L., Harto-Castaño A., Díez-Recio E., Jaén-Olasolo P. Extracorporeal Photopheresis in Dermatology // Actas Dermosifiliogr. 2009. Vol. 100 (6). P. 459–471.
24. Knobler R., Berlin G., Calzavara-Pinton P., Greinix H., Jaksch P., Laroche L. et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2014 Jan. Vol. 28 (1). P. 1–37.
25. Wollina U., Lange D., Looks A. Short-time extracorporeal photochemotherapy in the treatment of drug-resistant autoimmune bullous diseases // Dermatology. 1999. Vol. 198. P. 140–144.
26. Кильдюшевский А. В., Карзанов О. В. // Альманах клинической медицины. М., 2006. Т. 9. С. 39–44.
27. Schmidt E., Klinker E., Opitz A. et al. Protein A immunoadsorption: a novel and effective adjuvant treatment of severe pemphigus // Br. J. Dermatol. 2003. Vol. 148. P. 1222–1229.
28. Lufil M., Stauber A., Mainka A. et al. Successful removal of pathogenic autoantibodies in pemphigus by immunoadsorption with a tryptophan-linked polyvinylalcoholadsorber // Br. J. Dermatol. 2003. Vol. 149. P. 598–605.

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации,
ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации,
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации,
Российская ассоциация эндометриоза и Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов



Научно-практическая конференция «Высокотехнологичная медицинская помощь в гинекологии»

5 июня 2017

Место проведения: г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15,
ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ

Направления научной программы:

- Высокотехнологичная медицинская помощь гинекологическим больным в ЦКБ УД Президента РФ.
- Лапароскопия в диагностике и хирургическом лечении онкогинекологической патологии.
- Современные подходы в лечении бесплодия.
- Лапароскопический доступ в лечении пролапса гениталий.
- Эндоскопия в современной гинекологии.
- Роль новых технологий в повышении эффективности ЭКО.
- Комплексный подход к лечению распространенных форм эндометриоза.
- Профилактика спаек в современной оперативной гинекологии.
- Современные методы кровосбережения.
- Гинекологические операции в акушерстве.

В рамках научной программы будет организован симуляционный курс по эндоскопии и школа по тактике лечения пролапсов, стрессового недержания мочи и эмболизации в акушерстве и гинекологии.

Оргкомитет: Тел: +7 (495) 617-36-43/44; Факс: +7 (495) 617-36-79; E-mail: expokomitet@gmail.com

Дополнительная информация и On-line регистрация на конференцию на сайте: www.expodata.info



Реклама (6+)



Клинико-лабораторная диагностика редких форм первичных лимфом кожи

И. А. Куклин¹, кандидат медицинских наук

М. М. Кохан, доктор медицинских наук, профессор

Г. Д. Сафонова, кандидат биологических наук

О. Г. Римар

ГБУ СО УрНИИДВиИ, Екатеринбург

Резюме. Обобщен опыт клинико-лабораторной диагностики первичных лимфом кожи в клинике ГБУ СО УрНИИДВиИ за пятилетний период. Представлены описания собственных клинических наблюдений больных редкими формами первичных лимфом кожи.

Ключевые слова: первичные лимфомы кожи, клинические проявления, патоморфологические и иммуногистохимические исследования биоптата кожи, лечение.

Abstract. The experience of the clinical and laboratory diagnostics of primary cutaneous lymphomas in the clinic of the Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology over a five year period is summarized. The descriptions of the own clinical observations of patients with rare forms of primary cutaneous lymphomas are presented.

Keywords: primary cutaneous lymphomas, clinical manifestations, pathomorphological and immunohistochemical studies of skin biopsy, treatment.

Современная диагностика и эффективное лечение первичных лимфом кожи (ПЛК), как и других новообразований, являются приоритетными задачами медицины, поскольку имеют решающее значение при выборе оптимальной тактики лечения больного и определяют долгосрочный прогноз заболевания [1, 2].

ПЛК представляют собой гетерогенную группу заболеваний, развитие которых обусловлено неопластической пролиферацией и накоплением клонов Т-лимфоцитов, НК-клеток или В-лимфоцитов в коже без обнаружения внекожных мест локализации на момент постановки диагноза [3].

Актуальность рассмотрения проблемы диагностики ПЛК в учреждениях кожно-венерологического профиля определяется тем, что врач дерматовенеролог, как правило, является специалистом «первого контакта» при обращении больного с кожными проявлениями, поскольку ПЛК на ранних стадиях заболевания могут имитиро-

вать различные хронические воспалительные дерматозы.

В настоящее время в ГБУ СО УрНИИДВиИ накоплен значительный и многолетний опыт клинической диагностики ПЛК. Институт располагает высокотехнологичной материально-технической базой и возможностями комплексной диагностики ПЛК, в том числе с проведением патоморфологического и иммуногистохимического исследования биоптатов кожи, компьютерной морфометрией результатов иммуногистохимических исследований и конфокальной лазерной сканирующей микроскопией кожи *in vivo*.

В клинике ГБУ СО УрНИИДВиИ за период с 2011 по 2015 г. было проведено 292 биопсии кожи с последующими патоморфологическими и иммуногистохимическими исследованиями с целью установления диагноза при подозрении на лимфопролиферативные заболевания кожи. В результате оценки клинических проявлений, данных патоморфологических и иммуногистохимических исследований биоптата кожи у 226 (77,4%) обследованных больных были установлены диагнозы хронических дерматозов, у 48 (16,4%) больных впервые

был подтвержден диагноз лимфомы кожи и только у 18 (6,1%) больных диагноз не был уточнен, а пациенты взяты на диспансерный учет в целях осуществления клинического мониторинга и повторных гистологических исследований.

Из числа больных лимфомами кожи у 43 (89,5%) больных были диагностированы Т- и НК-клеточные лимфомы кожи и в 5 (10,5%) случаях — В-клеточные лимфомы кожи. Соотношение Т- и НК-клеточных и В-клеточных лейкоцитов составило 8,5:1.

В структуре Т- и НК-клеточных лимфом кожи подавляющее число составили больные грибовидным микозом — 36 случаев (87,8%), причем у всех больных диагноз был верифицирован на ранних стадиях заболевания (на IV стадии заболевания были выявлены 7 больных, на IА стадии — 29 больных). Среди этих больных были диагностированы 4 случая фолликулотропного варианта грибовидного микоза и 2 случая пойкилодермического варианта течения заболевания. Кроме этого были диагностированы 3 случая CD30+ первичной анапластической крупноклеточной лимфомы, 2 случая лимфоматоидного папуле-

¹ Контактная информация:
kuklin71@mail.ru

за, 1 случай первичной кожной CD4+ плеоморфной Т-клеточной лимфомы из клеток малого и среднего размера и 1 случай ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы.

В качестве примеров клинических проявлений, результатов комплексной диагностики и лечения больных редкими вариантами первичных кожных лимфом приводим описания собственных наблюдений.

Пациент 3., 72 года. Жалобы при поступлении на высыпания на коже туловища, шеи, верхних и нижних конечностей, сопровождающиеся постоянным умеренным зудом.

Anamnesis morbi: начало заболевания около 2 лет назад, постепенное, причинно ни с чем не связывает. Первые проявления в виде высыпаний на коже поясничной области и верхних конечностей, сопровождающиеся слабым периодическим зудом. Наблюдался у дерматовенеролога по месту жительства с диагнозом: распространенный токсико-аллергический дерматит, получал многократное курсовое неспецифическое лечение с кратковременным эффектом. В течение последних трех месяцев отмечает выраженное ухудшение кожного процесса: увеличение размеров и распространение высыпаний на область живота, нижних конечностей, значительное усиление интенсивности кожного зуда. С целью обследования и уточнения диагноза был направлен на стационарное лечение в ГБУ СО УрНИИДВиИ.

Общее состояние больного при поступлении удовлетворительное, положение активное, сознание ясное. Костно-мышечная система без особенностей. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно, распределена равномерно. Грудная клетка правильной формы, симметричная. В легких перкуторно ясный легочный звук, при аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 20 в мин. Область сердца не изменена. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 62 удара в минуту. АД 128/65 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

St. specialis: на коже туловища, шеи, верхних и нижних конечностей определяются множественные пятна, кирпично-красного цвета, с четкими

границами, мелкопластинчатым шелушением на поверхности и единичными геморрагическими эскориациями; бляшки округлой и овальной формы, диаметром от 0,5 до 3 см, розового цвета с коричневатым оттенком, покрытые блестящими серебристо-белыми чешуйками, умеренно инфильтрованными, мягко-эластической консистенции. Дермографизм белый. Региональные лимфатические узлы интактны (рис. 1).

Общий анализ крови: Hb — 147 г/л, эр. — $4,68 \times 10^{12}/л$, лейкоц. — $8,2 \times 10^9/л$, нейтр. 74,7%, эоз. 2,2%, лимф. 16,3%, мон. 6%, СОЭ — 2 мм/ч. Показатели общего анализа мочи, биохимического анализа крови, иммунограммы — в пределах нормы. Антитела к ВИЧ, гепатитам В и С не обнаружены, комплекс серологических реакций к *Treponema pallidum* отрицательный. При рентгенологическом исследовании грудной клетки патологических изменений не выявлено.

Патоморфологическое исследование биоптата кожи: эпидермис с диффузным гиперкератозом, очаговым паракератозом, выраженным акантозом с неравномерно удлинненными и утолщенными акантотическими выростами. Фокусы лимфоидной инфильтрации клеток, преимущественно средних размеров со значительной примесью гранулоцитов, локализуются перифолликулярно, размывая дермоэпидермальную границу (рис. 2).

Иммуногистохимическое исследование биоптата кожи: опухолевые клетки экспрессируют CD3 и CD4, не экспрессируют CD8; В-лимфоциты (CD20) — в виде небольших скоплений среди опухолевых клеток; определяются единичные Т-лимфоциты, экспрессирующие CD7 и CD8.

На основании данных клинического осмотра и результатов гистологического и иммуногистохимического методов исследования биоптата кожи установлен диагноз: первичная лимфома кожи, грибовидный микоз, фолликулотропный вариант, IIA стадия (T2, N0, M0, B0). С целью назначения профильной терапии больной направлен к гематологу.

Больная Г., 42 года, обратилась с жалобами на опухолевидное образование на коже лба, болезненность в области заушных и верхних шейных лимфоузлов справа.

Считает себя больной в течение 5 лет, на протяжении которых отмечает медленное увеличение размеров новооб-

разования на коже лба. Наблюдалась у дерматовенеролога по месту жительства с диагнозом «гемангиома», лечение не проводилось.

При обращении в клинику общее состояние больной удовлетворительное. Со стороны внутренних органов патологических изменений не выявлено.

St. specialis: на коже височной области справа локализуется опухолевидное образование плотно-эластической консистенции, безболезненное при пальпации, неправильной формы, размером до 5×7 см, со слегка бугристой поверхностью, по периферии которого имеются несколько узелков от 3 до 10 мм в диаметре. Все образования имеют розово-цианотичную окраску и блестящую поверхность без шелушения (рис. 3). Регионарные лимфатические узлы увеличены, мягко-эластической консистенции, с легкой болезненностью при пальпации.



Рис. 1. Пациент 3. Множественные образования округлой и овальной формы, на коже шеи, с четкими границами. DS: первичная лимфома кожи, грибовидный микоз, фолликулотропный вариант, IIA стадия (T2, N0, M0, B0)

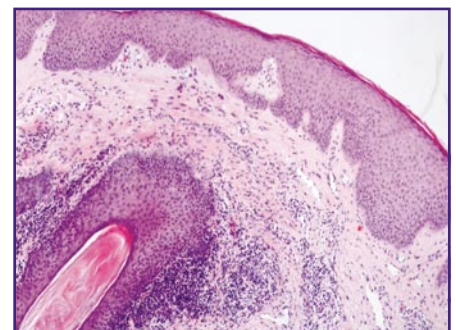


Рис. 2. Пациент 3. Перифолликулярная локализация инфильтрата, состоящего преимущественно из лимфоцитов среднего размера и гранулоцитов. Гистологическое исследование биоптата кожи (окраска гематоксилин и эозин, увеличение 100)



Рис. 3. Больная Г., клинические проявления первичной кожной CD4+ плеоморфной Т-клеточной лимфомы кожи из клеток малого и среднего размера: узелки и опухолевидные образования на коже правой височной области

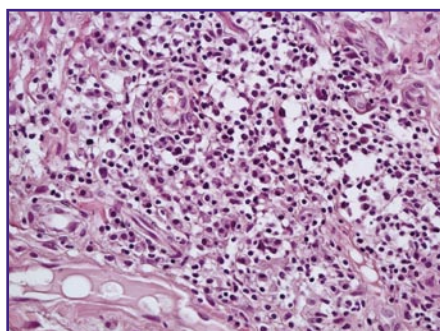


Рис. 4. Инфильтрат в дерме из лимфоидных плеоморфных клеток малых и средних размеров (окраска гематоксилин и эозин, увеличение 400)

Лабораторные данные. Общий анализ крови: Hb — 126,0 г/л, эритроциты — $4,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $4,2 \times 10^9$ /л, СОЭ — 10 мм/ч. В общем анализе мочи, биохимическом анализе крови и иммунограмме отклонений не выявлено. Исследование крови на вирусные гепатиты, ВИЧ и комплекс серологических реакций к *Treponema pallidum* отрицательные. По данным рентгенологического исследования грудной клетки патологических изменений не выявлено. УЗИ органов брюшной полости без патологии. УЗИ шейных лимфоузлов: справа увеличены лимфоузлы верхней группы, заушный лимфоузел — 25×19 мм, узел у бифуркации общей сонной артерии — 32×12 мм. МРТ головного мозга: патологии не выявлено.

В клинике ГБУ СО УрНИИДВиИ была проведена инцизионная биопсия кожи из области очага. Патоморфологическое исследование биоптата кожи: в эпидермисе гиперкератоз, акантоз, очаговый спонгиоз. Во всех отделах дермы плотный диффузно-нодулярный инфильтрат

без признаков эпидермотропизма, представленный смесью клеток, среди которых преобладают лимфоидные клетки малого и среднего размера с умеренно выраженными признаками клеточной атипичности, имеющие удлиненные гиперхромные ядра неправильных очертаний. В значительном количестве определяются лимфоциты обычного вида, гистиоциты, в том числе гигантские многоядерные клетки, неравномерно расположенные эозинофилы, иммунобласты и плазмциты. Имеется пролиферация капилляров. В пограничной зоне расположено большое количество лимфатических фолликулов с крупными светлыми центрами (рис. 4).

При иммуногистохимическом исследовании биоптата кожи: иммунофенотип подавляющего большинства клеток инфильтрата CD3+, CD4+, CD8–, CD30–. Определяются рыхло расположенные немногочисленные CD8+ лимфоциты. В-лимфоциты (CD20+) расположены разрозненно в толще инфильтрата или образуют фолликулы с характерной зональностью: Bcl-6+ и Bcl-2+ — в светлых центрах и Bcl-2+ и Bcl-6+ — в зоне мантии. Экспрессия Ki67 составляет около 10% в зоне Т-клеточного инфильтрата и около 90% в светлых центрах фолликулов (рис. 5).

С учетом клинических, морфологических и иммуногистохимических данных больной был установлен окончательный нозологический диагноз: первичная кожная CD4+ плеоморфная Т-клеточная лимфома кожи из клеток малого и среднего размера. Больная была направлена на лечение к гематологу.

Больной П., 1964 г. рождения, обратился с жалобами на опухолевые образования на коже туловища и верхних конечностей, общую слабость, повышенную

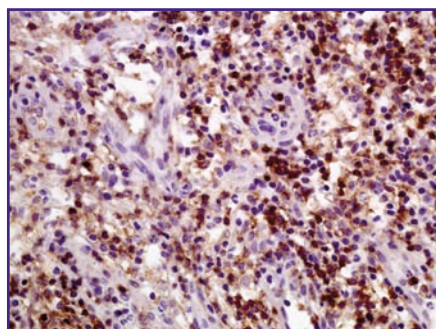


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование биоптата. Экспрессия CD4 МКА на опухолевых клетках инфильтрата дермы у больной Г. (ПАП-метод, увеличение 400)

утомляемость, снижение массы тела на 15 кг в течение 10 лет.

Anamnesis morbi: считает себя больным в течение 20 лет, когда впервые возникли единичные высыпания на коже туловища и верхних конечностей, сопровождающиеся слабым периодическим зудом. В дальнейшем течение процесса сопровождалось регрессом имеющихся и появлением новых высыпаний на коже указанных областей, а за предыдущие 2 года — появлением бляшек и опухолей, присоединением общей слабости, повышенной утомляемости и постепенным снижением массы тела.

При объективном осмотре: положение больного активное, состояние удовлетворительное, сознание ясное. Определяются визуально увеличенные пакеты сгруппированных лимфоузлов в подмышечных и паховых областях. При пальпации лимфоузлы плотно-эластической консистенции, подвижные, не спаянные с окружающими тканями, диаметром до 2 см. Размеры печени и селезенки при физикальном осмотре и по данным УЗИ органов брюшной полости увеличены.

St. specialis: кожный процесс носит распространенный характер. Высыпания определяются на коже туловища и верхних конечностей, представлены асимметрично расположенными опухолевидными бляшками овальных и неправильных очертаний, красно-фиолетового цвета с багровым оттенком. Элементы при пальпации имеют мягко-эластическую консистенцию, границы очагов нечеткие, площадь элементов от 5 до 10 см². На коже правой боковой поверхности туловища в области указанных элементов определяются очаги изъязвления. Язвы мясо-красного



Рис. 6. Больной П., на коже правой боковой поверхности туловища на фоне опухолевидных очагов имеются язвы мясо-красного цвета с серозно-гнойным отделяемым. DS: первичная CD30+ анапластическая крупноклеточная лимфома кожи (ALK–)

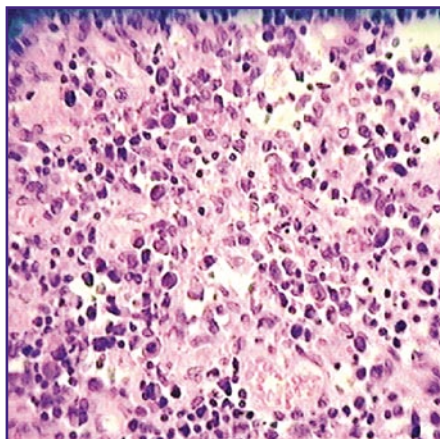


Рис. 7. Особенности клеток опухолевого инфильтрата дермы у больного П. (окраска гематоксилин и эозин, увеличение 240)

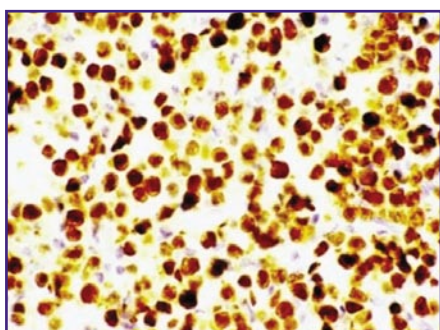


Рис. 8. Иммуногистохимическое исследование биоптата. Экспрессия CD30 МКА на опухолевых клетках инфильтрата дермы у больного П. (ПАП-метод, увеличение 540)

цвета, имеют неправильные очертания, с неровным дном, на поверхности которого отмечается серозно-гнойное отделяемое. Края язв подрытые. Кроме этого, на коже туловища и верхних конечностей определяются нормо- и атрофические рубцы, неправильных очертаний с фиолетовым венчиком по периферии. Слизистая оболочка ротовой полости физиологической окраски, свободна от высыпаний. Волосы, ногти не изменены. Дермографизм белый, стойкий (рис. 6).

Данные лабораторных и инструментальных методов обследования: общий анализ крови эритроциты — $3,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 95 г/л, лейкоциты — $8,2 \times 10^9/л$, форм.: эозинофилы — 1%, нейтрофилы п/я — 4%, нейтрофилы с/я — 82%, лимфоциты — 11%, моноц. — 2%, СОЭ — 50 мм/ч, анизоцитоз. В общем анализе мочи отклонений не выявлено. Биохимическое исследование крови: общий белок — 61 г/л, АЛТ — 0,17 ммоль/л, АСТ —

0,22 ммоль/л, глюкоза — 5,3 ммоль/л, мочевина — 4,6 ммоль/л, креатинин — 55,3 мкмоль/л. РПГА к *Treponema pallidum* — отрицат. ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 75 в мин.

При гистологическом исследовании биоптата кожи: во всех отделах дермы обнаружен плотный диффузный эпидермотропный полиморфный инфильтрат, представленный опухолевыми лимфоидными клетками преимущественно крупного размера с хорошо выраженной цитоплазмой, ядрами разной формы и структуры. Среди них рассеяны клетки средних размеров в большинстве с ядрами неправильной формы, а в периферических отделах инфильтрата — клетки типа лимфоцитов более мелких размеров. Также встречаются многоядерные клетки (рис. 7). Эпидермис на значительном протяжении изъязвлен. При иммунофенотипировании клетки экспрессируют CD45/LCA, CD30, CD3, единичные клетки экспрессируют Vimentin и CD68, не экспрессируют CD7, CD20, CD79 а, ALK, EMA, S100 Protein (рис. 8).

С учетом клинических и иммуноморфологических данных больному был установлен окончательный нозологический диагноз: первичная CD30+ анапластическая крупноклеточная лимфома кожи (ALK-), направлен на лечение к гематологу.

Больная З., 1949 г. рождения, обратилась с жалобами на опухолевидное образование на коже волосистой части головы, болезненное при пальпации.

Anamnesis morbi: считает себя больной с июля 2015 г., когда впервые обратила внимание на появление небольшого элемента на коже волосистой части головы, не сопровождающегося субъективными ощущениями. В течение первого месяца заболевания больная обратилась к дерматовенерологу по месту жительства, где была проведена биопсия кожи и по результатам патоморфологического исследования был установлен диагноз: локализованная склеродермия. По завершении курса наружной терапии (гидрокортизоновая мазь 2 раза в сутки, в течение 14 дней) улучшения не наблюдалось. Со слов больной, образование постепенно увеличивалось в размере, появилась болезненность при пальпации. В связи с неэффективностью предшествующей терапии и ухудшением кожного процесса больная была направлена в ГБУ СО УрНИИДВИИ для уточнения диагноза.

Анамнез жизни, аллергоанамнез и профессиональный маршрут у больной без особенностей. Наследственность по кожным заболеваниям и онкопатологии не отягощена.

Объективно: больная среднего роста, правильного телосложения, удовлетворительного питания. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, АД 130/86 мм рт. ст., ЧСС 70 в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень и селезенка не увеличены. Пальпируются подчелюстные и заушные лимфатические узлы овальной и округлой формы, эластической консистенции, безболезненные, подвижные, до 1 см в диаметре. Физиологические отправления в норме.



Рис. 9. Больная З., опухолевидное образование на коже затылочной области волосистой части головы с частичным сохранением роста волос

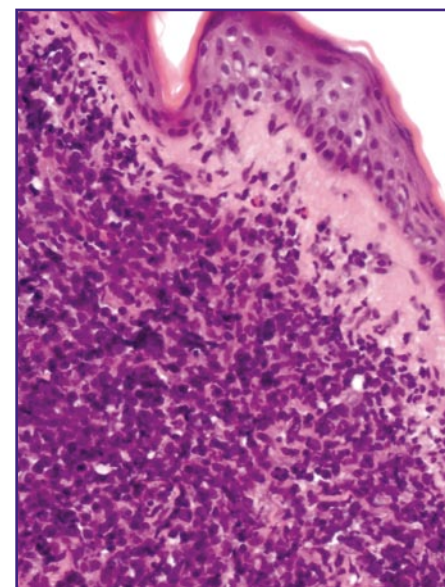


Рис. 10. В дерме диффузный инфильтрат из лимфоидных клеток, преимущественно крупного размера, с ядрами варибельной формы и высокой митотической активностью. Эпидермотропизм не выражен. Увеличение 400

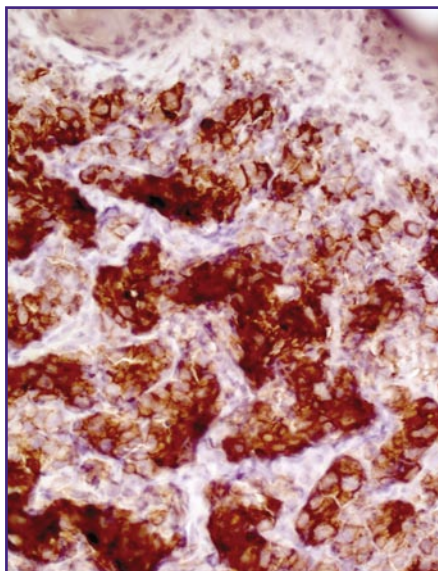


Рис. 11. Большое количество крупных CD20+ лимфоцитов в дермальном инфильтрате. Интактный эпидермис, наличие grenz zone. Увеличение 400



Рис. 12. Больная 3., состояние после проведения 2 курсов полихимиотерапии

St. specialis: непораженные участки кожных покровов физиологической окраски, нормальной влажности и тургора. Видимые слизистые влажные, физиологической окраски. Кожный процесс представлен опухолевидным образованием неправильной формы, плотной консистенции, розово-красного цвета, размером $4 \times 4,5$ см, локализованным на коже волосистой части головы, в проекции затылочной области справа. Очаг инфильтрирован, возвышается над поверхностью кожи на 0,5 см, имеет неровную и бугристую поверхность с частично сохраненными волосными фолликулами и ростом волос. По правому краю очага, в месте изъятия биопсийного материала, определяется рубцовая деформация кожи нормотрофического характера (рис. 9). Волосы и ногтевые пластинки не изменены. Дермографизм красный, быстрый.

Лабораторные данные. Общий анализ крови: гемоглобин — 131 г/л, эритроциты — $4,21 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $5,5 \times 10^9$ /л, нейтрофилы — $2,8 \times 10^9$ /л, эозинофилы — $0,3 \times 10^9$ /л, лимфоциты — $2,1 \times 10^9$ /л, моноциты — $0,3 \times 10^9$ /л, СОЭ — 5 мм/ч. В общем анализе мочи и иммунограмме отклонений не выявлено. В биохимической гепатограмме — повышение холестерина до 6,53 ммоль/л. Комплекс серологических реакций к *Treponema pallidum* отрицательный. Антитела к ВИЧ, гепатитам В и С не обнаружены.

На консилиуме дерматовенерологов в клинике ГБУ СО УрНИИДВиИ был заподозрен диагноз онкопатологии кожи, в связи с чем больная была направлена к хирургу для проведения повторной инцизионной биопсии кожи из области очага.

Результаты патоморфологического исследования биоптата кожи: эпидермис без существенных изменений. В дерме плотный диффузный инфильтрат без признаков эпидермотропности, образованный крупными лимфоидными клетками с амфотропной цитоплазмой, округлыми и овальными ядрами. Отмечается высокий уровень митоза и апоптоза (рис. 10).

Иммуногистохимическое исследование биоптата кожи: клетки опухоли диффузно экспрессируют CD20 и не экспрессируют CD3, Bcl-2, CD10, CD30. Определяется минимальное количество реактивных Т-лимфоцитов (CD3+, Bcl-2+, CD20–). Индекс Ki67 — около 90% (рис. 11).

На основании анамнеза заболевания, клинических и патоморфологических данных, результатов иммуногистохимического исследования биоптата кожи больной был установлен окончательный нозологический диагноз: первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, тип нижних конечностей, Bcl-2 негативная, IA (Ann Arbor). Больная была направлена на лечение к гематологу, где в результате проведенных 2 курсов полихимиотерапии по протоко-

лу R-СНОР был достигнут полный регресс опухоли (рис. 12).

Заключение

Представленные клинические случаи подтверждают сложность установления диагноза ПЛК из-за вариативности кожных проявлений и их сходства с хроническими дерматозами, демонстрируют необходимость повышения информированности врачей дерматовенерологов амбулаторного звена о первичных лимфомах кожи, подчеркивают необходимость своевременного проведения комплексного клинико-лабораторного обследования больных с использованием гистологических и иммуногистохимических методов исследования биоптата кожи. ■

Литература

1. Кунгуров Н. В., Малишевская Н. П., Кохан М. М., Игликов В. А. и соавт. Злокачественные новообразования кожи: заболеваемость, ошибки диагностики, организация раннего выявления, профилактика. Курган: Изд-во «Зауралье», 2010. 232 с.
2. Малишевская Н. П., Кохан М. М., Соколова А. В., Куклин И. А. и соавт. Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи, первичные лимфомы кожи): Атлас / Под общ. ред. Н. В. Кунгурова. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2016. 168 с.
3. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.

Клиническое наблюдение случая *larva migrans* у жителя города Сургута

Е. В. Павлова*, 1

И. В. Улитина*

Ю. Э. Русак**, доктор медицинских наук, профессор

Е. Н. Ефанова**, кандидат медицинских наук

* БУ ХМАО-Югры СККВД, Сургут

** ГБОУ ВПО СурГУ ХМАО-Югры, Сургут

Резюме. В статье обозначена актуальность тематики тропических дерматозов, в частности анкилостомидоза, нехарактерных для геозоны Западной Сибири. Освещены вопросы этиологии, эпидемиологии, клиники и диагностики паразитоза. Приводится случай наблюдения мигрирующей личинки *larva migrans* у пациента, проживающего в городе Сургуте. В результате терапии mebendazолом достигнуто полное клиническое излечение.

Ключевые слова: мигрирующая личинка, анкилостомидоз, *larva migrans*, тропические дерматозы, mebendazole, Западная Сибирь.

Abstract. The article outlines the relevance of the topic of tropical dermatoses, in particular, hookworm, which is not typical for the geographical zone of Western Siberia. The etiology, epidemiology, clinic and diagnosis of parasitic diseases were highlighted. The observation of the migrating larvae *larva migrans* in a patient living in the city of Surgut is presented. As a result of the therapy with mebendazole a complete clinical cure was achieved.

Keywords: migratory larvae, hookworm, *larva migrans*, tropical medicine, mebendazole, Western Siberia.

Возрастающий интерес к тропическим дерматозам обусловлен участвовавшими случаями обращений пациентов с кожными проявлениями гельминтозов после посещения эндемичных зон. В КВД муниципального образования Сургут (Ханты-Мансийский автономный округ, Западная Сибирь) зарегистрированы единичные наблюдения тропических дерматозов, таких как укусы насекомых тропических стран и геогельминтозы. Пациенты с мигрирующими личинками прибывали в основном из Вьетнама и Таиланда. В сложившейся ситуации миграции населения возрастает необходимость знания врачом дерматовенерологом кожных заболеваний жарких стран [1].

Термин «синдром *larva migrans*», или «синдром мигрирующей личинки» (СМЛ), предложен Р. С. Beaver (1956). СМЛ полиэтиологичен и развивается у человека при заражении яйцами или личинками гельминтов животных.

Кожная форма СМЛ наиболее часто вызвана проникшими в кожу личинками *Ancylostomacanthum*, *A. brasiliense*.

По сведениям разных авторов, около 25% населения земного шара заражено анкилостомидозами. Наиболее часто это заболевание встречается в районах с низким уровнем санитарии. Анкилостомидозы — заболевания, распространенные на всех континентах. Очаги данных гельминтозов имеются в Южной и Центральной Америке, Африке, Индостане, Индокитае и на островах Малайского архипелага. Кроме того, анкилостомозы встречаются на Кавказе, в Туркмении, Кыргызстане, Черноморском побережье Краснодарского края, на границе с Абхазией.

СМЛ — это чаще болезнь детей, работников коммунальных служб, садовников, людей, загорающих на пляжах, и других лиц, имеющих прямой контакт с песчаной почвой, загрязненной фекалиями собак и кошек.

Строение возбудителя: половозрелая особь красно-коричневого цвета, самка длиной 9–15 мм, самец до 10 мм. Яйца овальные, бесцветные с тонкой оболочкой, размером 66 × 38 мкм. В центре

яйц находятся 4–8 зародышевых клеток. При исследовании через сутки можно увидеть личинку [2, 3].

После внедрения в кожу личинки продвигаются под эпидермисом от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров (1–5 см) в день. Активность личинок может продолжаться в течение нескольких недель или месяцев. По пути их продвижения возникает зуд и остается «гирляндобразный» след. В некоторых случаях в месте локализации личинок, даже после их гибели, возникают эпизоды уртикарной сыпи и очаги воспаления кожи. Иногда у больных наблюдаются субфебрильная температура, эозинофилия в периферической крови, может быть кашель [4].

Клиническая картина

Продолжительность инкубационного периода — 40–60 сут. В большинстве случаев количество паразитов невелико, и заболевание протекает бессимптомно. Симптоматика более тяжелых форм зависит от способа проникновения паразита в организм. При проникновении через кожу характерны зудящие папуло-

¹ Контактная информация:
e_v_pavlova@mail.ru

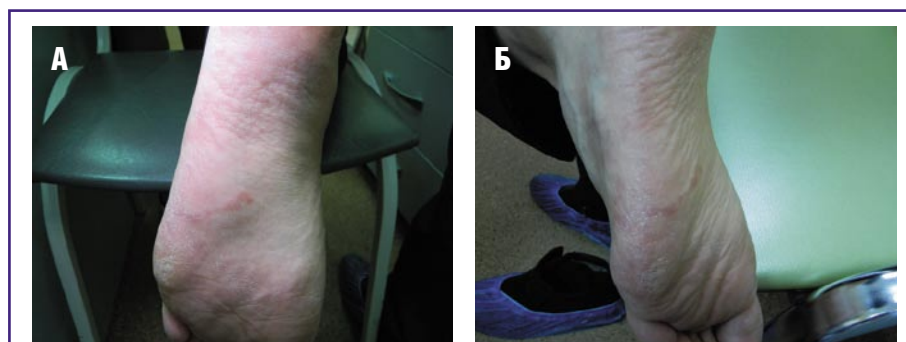


Рис. 1. Высыпания на коже левой стопы у пациента А. с *larva migrans* до лечения

зикулезные, пустулезные и эритематозные высыпания на фоне бледной кожи (обычно на конечностях); сохраняются в течение нескольких месяцев. Массивная инвазия может приводить к отекам конечностей. При миграции личинок через дыхательные пути возможны бронхит, пневмония, плеврит. Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта: изжога, рвота, боли в эпигастральной области. Симптомы поражения центральной нервной системы: вялость, отставание в умственном и физическом развитии. Наиболее характерное проявление — гипохромная железодефицитная анемия и гипоальбуминемия вследствие хронической кровопотери. В наиболее тяжелых случаях количество эритроцитов снижается до $10 \times 10^{12}/л$, а содержание Hb — до 100 г/л [4, 5].

Диагностическим тестом следует считать наличие «гирляндобразного» внутрикожно расположенного очага поражения линейной формы, сопровождаемого зудом и/или уртикариями. Комитет Американской акаде-

мии педиатрии (American Academy of Pediatrics, AAP) с 1993 г. рекомендует считать подобный набор признаков патогномичным для кожной формы синдрома мигрирующей личинки.

Специфическая диагностика:

- рентгенография грудной клетки;
- сероиммунологические методы — реакция связывания комплемента, реакция непрямого гемагглютинации, иммуноферментный анализ и др.;
- в период миграционной фазы обнаружение личинок в крови и мокроте;
- в период хронической фазы:
 - овоскопия фекалий, реже — дуоденального содержимого; яйца анкилостомы и близкого ей нектона морфологически одинаковы, что позволяет поставить только общий диагноз — анкилостомидоз (анкилостомоз);
 - лярвоскопия — выявление личинок в фекалиях;
 - культивирование на фильтровальной бумаге (метод Харада и Мори);
 - гельминтоскопия фекалий — при высокой степени инвазии анкило-

стомы в фекалиях могут быть обнаружены невооруженным глазом.

Дифференциальный диагноз: с дисгидротической экземой, микозами, контактным дерматитом, atopическим дерматитом [5].

Лечение

Этиотропная (противопаразитарная) терапия включает в себя назначение антигельминтных препаратов (тиабендазол, ивермектин, альбендазол).

Симптоматическая терапия:

- Лечение анемии — препараты железа, поливитамины.
- При выраженных аллергических реакциях — антигистаминные препараты, наружная терапия (комбинированные топические средства глюкокортикостероидные и антибактериальные).
- При возникновении инфекционных осложнений в местах внедрения паразитов — системная антибактериальная терапия.

Диета: специфической диеты для заболевания не предусмотрено. Учитывая такое осложнение, как анемия, питание должно включать достаточное количество белков, жиров, углеводов, минералов и витаминов.

Рекомендовано также употребление продуктов, содержащих фитонциды: хрен, редька, красный перец, черная смородина, черемуха, лимон, лук и чеснок.

Криодеструкция — нанесение жидкого азота на «растущий» конец внутрикожного хода [6].

Описание клинического случая

Пациент А., 1987 г. рождения, обратился к дерматовенерологу амбулаторно-



Рис. 2. Кожа левой стопы у пациента А. с *larva migrans* после лечения

поликлинического отделения БУХМАО-Югры СККВД самостоятельно.

Жалобы на момент осмотра на высыпания на коже левой стопы, сопровождаемые периодически возникающим зудом, преимущественно в ночное время. Из анамнеза заболевания: болен в течение двух месяцев, когда впервые появились высыпания на латеральной поверхности левой стопы, далее высыпания распространились на подошвенную поверхность стопы. Самостоятельно применял наружные противогрибковые препараты без эффекта.

Эпидемиологический анамнез: жилищно-бытовые условия удовлетворительные. Появление высыпаний связывает с поездкой в Таиланд и хождением без обуви по песку и земле. Контакт с больными инфекционными заболеваниями отрицает.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Температура тела 36,5 °С. Телосложение правильное, удовлетворительного питания. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Печень — у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Стул и диурез — без особенностей.

Локальный статус: патологический кожный процесс носит ограниченный харак-

тер. Локализуется на коже подошвенной поверхности левой стопы в виде синюшного «гирляндобразного тяжа» до 3,0 см в длину, выступающего над поверхностью кожи, заканчивающегося розовой папулой до 0,8 см; при пальпации папула слегка болезненна, мягко-эластической консистенции (рис. 1а, б). Температурная, болевая и тактильная чувствительность в очаге сохранена. Ногтевые пластины стоп не изменены. Других высыпаний на коже и видимых слизистых оболочках не наблюдается.

Дерматоскопически содержимое высыпаний не визуализируется.

На основании данных анамнеза, клинических проявлений и эпидемиологических данных выставлен предварительный диагноз: «В76.9 Анкилостомидоз неуточненный. Миграция личинок в коже БДУ».

Терапия проводилась совместно с врачом-инфекционистом: мебендазол (Вермокс) 100 мг в сутки после приема пищи 3 дня, наружно краска Кастеллани 2 раза в день 7 дней.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде регресса высыпаний, отсутствия болезненности и уплотнения при пальпации. Свежих высыпаний на коже и видимых слизистых

на последующих осмотрах не было выявлено (рис. 2а, б).

Заключение

Для точной постановки диагноза и исключения возможных системных осложнений необходим тщательный сбор анамнеза, особенностей локализации высыпаний. Лечение пациентов с геогельминтозами должно обязательно проводиться под контролем врача инфекциониста. ■

Литература

1. Бабаянц Р. С. Кожные и венерические болезни жарких стран. Монография. М.: Медицина, 1972. С. 270–275.
2. Акбаев М. Ш., Василевич Ф. И., Балагула Т. В., Коновалов Н. К. Паразитарные и инвазионные болезни животных. М.: Колос, 2001. С. 279–282.
3. Учайкин В. Ф. Атлас детских инфекционных заболеваний: атлас-справочник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 30–32.
4. Скрипкин Ю. К., Мордовцев В. Н. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей. Т. 1. М.: Медицина, 1999. 424 (in Russian).
5. Вольф К. и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике (учебное пособие) Т. 3. М.: БИНОМ, 2013. 2622.
6. Лобзин Ю. В., Козлов С. С., Усков А. Н. Руководство по инфекционным болезням с атласом инфекционной патологии. М.: Медицина, 2000. 348 с.

Московская городская ассоциация эндокринологов
Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ
ФГБОУ ВО «МГМСУ им.А.И.Евдокимова» МЗ РФ

Общими усилиями и многофакторным подходом в борьбе против диабета!

Весенняя сессия:
20 апреля
08 июня

Осенняя сессия:
06 сентября
05 декабря

**ШКОЛЫ
эндокринологов
2017**

МЕДЗНАНИЯ⁺

Здание Правительства Москвы,
Новый Арбат 36

Реклама 16+

+7(495)699 14 65, 699 81 84
www.medQ.ru info@medQ.ru

Показатели иммунитета у больных атопическим дерматитом с различными полиморфизмами в генах глутатион-S-трансфераз

А. А. Кубанов*, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

И. В. Кошелева*, доктор медицинских наук, профессор

М. В. Немцова**, доктор биологических наук, профессор

Л. И. Шадыжева*,¹

* ФГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

** ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Резюме. В работе представлены результаты генотипирования и иммунологического исследования больных атопическим дерматитом. Показано, что у большинства больных атопическим дерматитом имеются различные полиморфные варианты генов, кодирующих основные ферменты детоксикации: глутатион-S-трансферазы типов M1, T1 и P1. Совокупность полученных результатов свидетельствует о необходимости учета нарушений процессов детоксикации при формировании персонализированной лечебной программы и системы профилактики у больных атопическим дерматитом.

Ключевые слова: атопический дерматит, генетика, полиморфизм генов глутатион-S-трансферазы, патология желудочно-кишечного тракта, атопический дерматит.

Abstract. Results of the genetic typing and immunologic analysis in patients with atopic dermatitis are presented. Various genetic polymorphisms in genes of GST (M1, T1 and P1) were described in patients with atopic dermatitis. The whole set of the results obtained indicates the necessity to pay attention to the detoxication abnormalities in patient with atopic dermatitis while working out personalized treatment and preventive measures.

Keywords: atopic dermatitis, genetics, polymorphisms in genes of GST, gastro-intestinal disorders, atopic dermatitis.

Современное представление о том, что медицина должна быть превентивной, а лечение — максимально индивидуализированным, меняет взгляд на традиционное ведение заболеваний. Для осуществления превентивного подхода к развитию заболевания и к предупреждению обострений необходимо иметь информацию о его молекулярном патогенезе, что позволит обосновать характер лечения и профилактики. Персонализированная медицина учитывает не только индивидуальные генетические факторы, ассоциированные с развитием клинической картины, но и генетические факторы, влияющие на составление программы лечения и индивидуальной системы профилактики больного.

Атопический дерматит (АтД) — это наследственно обусловленный дерматоз с многофакторным патогенезом. В основе АтД лежит взаимодействие генетических и экзогенных факторов. Среди основных внешнесредовых факторов развития и тяжести течения АтД значатся неблагоприятная экологическая обстановка, лекарственные средства и пищевые аллергены. Влияние химических веществ на развитие АтД связано с вызванным ими иммунным дисбалансом, изменением метаболической активности и снижением барьерной функции органов и систем, при этом наследственная предрасположенность обуславливает особенности врожденного и адаптивного иммунитета. В связи с этим при формировании персонализированной программы лечения и профилактики необходимо учитывать наличие дефектов системы детоксикации в организме больного АтД.

Часто отмечается взаимосвязь интенсивности воздействия экзогенных фак-

торов со степенью тяжести заболевания органов, выполняющих барьерные функции (печени, почек, стенки кишечника, кожи) и осуществляющих биотрансформацию ксенобиотиков, чужеродных веществ, имеющих токсичные свойства [1]. Воздействие ксенобиотиков нарушает тканевой метаболизм и физиологические свойства мембран клеток, влияет на функцию иммунной системы, что сопровождается изменением реактивности организма, снижением защитных свойств и уменьшением порога чувствительности к аллергенам [2]. Защитными механизмами адаптации к воздействию экзогенных и эндогенных ксенобиотиков являются механизмы элиминации и биотрансформации. Большинство ксенобиотиков липофильны, они легко адсорбируются и проникают через мембраны клеток, достигая активных клеточных центров, где и подвергаются биотрансформации. По такому же механизму происходит нейтра-

¹ Контактная информация:
leyla.shadyzheva@gmail.com

лизация метаболитов, образующихся в результате как физиологических, так и патологических процессов: продуктов перекисного окисления липидов, активных форм кислорода и других биологически активных веществ [3].

Биотрансформация ксенобиотиков в организме происходит в результате двух функционально сопряженных фаз. В течение первой, несинтетической, фазы с помощью ферментов семейства цитохромов (основным является цитохром P450), а также ряда неспецифических эстераз, амидаз и монооксигеназ [4, 5] происходит окисление, восстановление или гидролиз ксенобиотиков. Во вторую фазу биотрансформации метаболиты подвергаются дальнейшей дезинтоксикации с последующей экскрецией. Биотрансформация может происходить в клетках печени, почек, кожи, стенке кишечника и в других органах.

Роль глутатион-S-трансфераз в процессах детоксикации

Важнейшую роль во второй фазе биотрансформации ксенобиотиков играет группа ферментов глутатион-S-трансфераз (GST) — цитозольных и микросомальных. Цитозольные GST подразделяются на пять семейств с частично перекрывающейся субстратной активностью: альфа, мю (M), пи (P), тэта (T), зета и кодируются 16-ю генами, локализованными на разных хромосомах. Классы глутатион-S-трансфераз различаются по своим физико-химическим, структурным, иммунологическим и энзиматическим свойствам. Их функция заключается в том числе в обеспечении метаболизма ряда эндогенных веществ, реализующих воспалительные и аллергические реакции. GST участвуют в дезактивации ксенобиотиков, нарушающих метаболизм и физиологические свойства клеток, в том числе воздействующих на иммунную систему. Поэтому нарушения функции GST сопровождаются изменением реактивности организма, снижением защитных свойств и уменьшением порога чувствительности к аллергенам [2, 6]. В этой связи наибольший интерес представляют нарушения функции цитоплазматических GST классов M1, P1, T1, которые участвуют в механизмах возникновения и развития аллергических реакций, в том числе и АтД, а их полиморфная экспрессия может предопределять клинический полиморфизм заболевания [7, 8]. Отмечено, что максимальный риск развития atopических заболеваний (в 9,5 раз выше общепопу-

ляционного) зафиксирован для генотипа *GSTM10/0 GSTT10/0 GSTP1Ile/Ile* [9]. Полиморфизм ферментов биотрансформации определяется наличием нескольких аллельных вариантов гена с разной метаболической активностью фермента. Полиморфная экспрессия ферментов предопределяет различную чувствительность к разным ксенобиотикам [10], что необходимо учитывать при составлении индивидуальной программы лечения и профилактики.

Наибольшая экспрессия гена *GSTM1* наблюдается в печени, почках и желудке. В результате делеции около 15 т.п.н (тысяч пар нуклеотидов) гена *GSTM1*, частота которой в популяции составляет 40–45%, образуются укороченные белковые продукты без выраженной ферментативной активности, что приводит к дисбалансу глутатион-опосредованной биотрансформации ксенобиотиков [11]. Противоположная ситуация описана R.A. McLellan et al., который при изучении индивидов с повышенной активностью *GSTM1* выявил дупликацию гена [12]. Практический интерес представляют гомозиготные носители «нулевого аллеля», так как только в этом случае следует ожидать отсутствие в организме соответствующей активной GST. У гетерозигот 0/+ имеет место компенсация отсутствия одного активного аллеля за счет полноценного второго. *GSTM1* имеет значение для развития онкологических заболеваний разных органов, психических заболеваний, патологии репродуктивной сферы. Имеются литературные данные, что нулевой аллель *GSTM1* модулирует течение аллергических реакций, в том числе atopического дерматита и бронхиальной астмы [13].

GSTT1 экспрессируется в печени и в эритроцитах. Ген *GSTT1* существует в двух аллельных вариантах: функционально активном и неактивном, или «нулевом». В случае частичной или полной делеции гена *GSTT1*, частота которой в популяции составляет 16–25%, образуется аллель *GSTT1*0*, с характерным снижением или даже полным отсутствием белкового продукта. Для наследования глутатион-трансферазы характерен эффект дозы. Гомозиготы *GSTT1* 0/0 полностью лишены соответствующего фермента, гетерозиготы *GSTT1* +/0 имеют пониженную активность фермента («медленные конъюгаторы»), а в случае отсутствия делеции гомозиготы *GSTT1* +/+ имеют нормальную глутатион-трансферазную способность («быстрые конъюгаторы»). Делеция *GSTT1* способствует развитию поражения

почек при диабете, а также отмечается при некоторых онкологических, гинекологических, психических заболеваниях.

Данные различных клинических исследований свидетельствуют, что наличие «нулевых» аллелей *GSTM1* и *GSTT1* у детей с АтД является неблагоприятным признаком: такие дети предрасположены к тяжелому течению АтД с диффузным поражением кожных покровов и частыми рецидивами [7, 14]. Вместе с тем результаты также свидетельствуют о том, что нуль-полиморфизм *GSTT1* является генетическим фактором риска возникновения АтД [7], однако некоторые исследования других авторов утверждают обратное [15].

Роль *GSTP1* в патогенезе АтД практически не изучена. Известно, что ген *GSTP1* локализован на хромосоме 11 (11q13) и экспрессируется во всех органах и тканях, кроме эритроцитов. Этот фермент является основной GST в клетках плаценты и кожи. Особенностью *GSTP1* является то, что кроме участия в клеточном метаболизме он выступает в качестве ингибитора группы JNKs-протеинкиназ, участвующих в процессах клеточной пролиферации и апоптоза. Поэтому отмечена его роль при развитии онкологических заболеваний и патологиях репродуктивной сферы. Описаны два диаллельных полиморфизма гена *GSTP1*. Один приводит к замене основания аденин на гуанин (A/G) в 313-м положении в 5-м экзоне, следствием чего является замена аминокислоты изолейцина на валин (Ile/Val) в 105-м положении пептида. При другом полиморфизме происходит замена цитозина на тимин (C/T) в 341-м положении в 6-м экзоне гена *GSTP1*, в результате аминокислота аланин меняется на валин в 114-м положении (Ala/Val). При различных комбинациях этих полиморфизмов возможно 4 варианта аллелей: *GSTP1*A* — аллель «дикого» типа, который кодирует «активный» вариант фермента и измененные аллели — *GSTP1*B*, *GSTP1*C*, *GSTP1*D*, кодирующие «медленные» варианты белка.

Аллель *GSTP1*A* — кодирует белок, имеющий Ile в 105-м положении и Ala в 114-м. Аллель *GSTP1*B* представляет собой комбинацию Val в 105-м и Ala в 114-м положениях. Аллель *GSTP1*C* имеет Val в 105-м и 114-м положениях. Аллель *GSTP1*D* характеризуется наличием в 105-м положении Ile и в 114-м — Val [5]. При сравнительном анализе аллели, кодирующие «медленные» варианты белка, можно объединять в одну группу.

Таблица

Результаты генотипирования, клинического и иммунологического исследования больных АтД				
Подгруппы	Тяжелых полиморфных вариантов	Полиморфизмов средней тяжести	Легких полиморфных вариантов	Без полиморфных вариантов
Количество больных АтД (n = 40)	6	20	8	6
Результаты клинических исследований				
Отягощенный семейный анамнез (n = 13)	2	4	3	4
Отягощенный аллергологический анамнез (n = 21)	3	5	8	5
Ранний дебют заболевания (n = 34)	6	14	8	6
Результаты иммунологического исследования				
Аутоантитела к мембранному антигену митохондрий гепатоцитов	-31,67 ± 5,66**	-25,88 ± 5,64*	-5,15 ± 6,18	-6,17 ± 7,16
Аутоантитела к мембранному антигену стенки тонкого кишечника	-23,67 ± 3,43**	-21,88 ± 1,30*	-1,55 ± 6,05	-21,5 ± 1,45*
Аутоантитела к мембранному антигену клеток стенки желудка	-9,33 ± 5,89	-4,25 ± 4,21	-2,63 ± 6,48	-22,81 ± 2,34*
Аутоантитела к β-2-гликопротеину поджелудочной железы	-6,33 ± 9,99	7,13 ± 4,70	5,1 ± 6,24	-8,67 ± 5,34
Примечание. Диапазон нормальных значений уровней аутоантител: от -20 до +10 опт. ед. * $p < 0,05$, ** $p < 0,1$.				

Полиморфизм гена *GSTP1* ассоциирован с развитием эндометриоза [16, 17]. У пациенток с преэклампсией выявлен более низкий уровень *GSTP1* в плаценте, по сравнению с плацентой здоровых женщин, что позволило сделать предположение о роли этого фермента для снижения активности системы детоксикации [18].

Однако роль полиморфизма генов *GSTP1* в развитии и тяжести протекания АтД изучена недостаточно. Взаимосвязь полиморфизмов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с предрасположенностью к АтД достаточно хорошо изучена в группах детей. Интерес к проведению этих исследований в первую очередь связан с большей чувствительностью детей к воздействию ксенобиотиков, вследствие генетически детерминированной повышенной проницаемости и нестабильности клеточных мембран, приводящих к аномальной направленности иммунного ответа [19]. Кроме того, активность ферментов биотрансформации у детей ниже, чем у взрослых, что приводит к более тяжелым последствиям воздействия токсических экзогенных и эндогенных веществ. Однако для реализации персонализированного подхода к терапии, прогнозированию течения АтД и индивидуальной системы профилактики следует учитывать генетические особенности пациентов и других возрастных групп.

Целью исследования было оценить степень нарушения процессов детоксикации путем иммунологического исследования уровней аутоантител к тканевым аутоантигенам органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у больных с АтД, имеющих различные полиморфные варианты генов *GST*.

Материалы и методы исследования

Генотипирование *GSTM1*, *GSTP1* и *GSTT1* и иммунологическое исследование проводилось у 40 больных АтД легкой и средней степени тяжести течения, в возрасте от 15 до 44 лет, 22 женщин и 18 мужчин, у которых на момент начала исследования или в анамнезе отсутствовали жалобы или анамнестические указания на какую-либо патологию органов ЖКТ.

У всех пациентов исследовали полиморфизмы генов, кодирующих различные виды *GST*. Типирование по генам *GSTM1* и *GSTT1* проводили на образцах ДНК, полученных из лимфоцитов периферической крови пациентов, путем мультиплексной ПЦР с использованием трех пар праймеров. В качестве внутреннего контроля использовали амплификацию фрагмента гена *HBB*. Продукты амплификации фракционировали в 1,8% агарозном геле и визуализировали в УФ-свете. Гомозиготы по делеции генов *GSTM1* и *GSTT1* выявляли на электрофореграммах по отсутствию специфических фрагментов амплификации размером 215 п.н. и 418 п.н. соответственно. Типирование полиморфизма гена *GSTP1* (Ile105Val A > G) проводили методом ПЦР-ПДРФ с рестриктазой BstMAI.

Определение уровней аутоантител к тканевым аутоантигенам органов ЖКТ проводилось в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа; определялись аутоантитела-маркеры изменений в стенках желудка (антитела к GaM-02) и тонкого кишечника (антитела к ItM-07); аутоантитела-маркеры изменений в ткани печени (антитела к HMMP — специфический ком-

понент мембран митохондрий печени) и аутоантитела-маркеры изменений в поджелудочной железе (АТ к β-2-гликопротеину поджелудочной железы). Нормальные уровни аутоантител: от -20 до +10 опт. ед.

Результаты исследования

Исследуемая группа пациентов с АтД при генотипировании была разделена на 4 подгруппы с учетом имеющихся полиморфизмов в генах *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1*.

- 1-я подгруппа «тяжелых полиморфных вариантов» включала 6 больных, имеющих два полиморфизма *GSTT0/0* и *GSTM0/0*, а также *GSTPVal/Val* или *GSTT0/0* и *GSTM0/0* и *GSTPile/Val*.
- 2-я подгруппа «полиморфизмов средней тяжести» включала 20 пациентов с наборами полиморфизмов:
 - 1) один *GSTT0/0* или *GSTM0/0* и *GSTPile/Val*;
 - 2) один *GSTT0/0* и *GSTPile/Val* или *GSTM0/0* и *GSTPile/Val*;
 - 3) только один *GSTPVal/Val*.
- 3-я подгруппа «легких полиморфных вариантов» включала 8 пациентов с полиморфизмом *GSTPile/Val*, при *GSTT1/1* или *GSTM1/1*.
- 4-я подгруппа «без полиморфных вариантов» не имела полиморфных вариантов генов *GST*, влияющих на их экспрессию, *GSTT1/1*, *GSTM1/1*, *GSTPile/Val*.

Результаты генотипирования, клинических и иммунологических исследований представлены в табл.

При клиническом исследовании выяснилось, что у больных с ранней манифестацией АтД (34 пациента) полиморфизмы генов *GST*, влияющие на экспрессию, встречаются достоверно чаще ($p < 0,0001$). У больных с отягощенным

аллергологическим анамнезом (21 человек) полиморфизмы генов GST также выявлены достоверно чаще ($p = 0,0017$), и только у пациентов с отягощенным семейным анамнезом (13 пациентов) количество полиморфных вариантов достоверно не отличалось. Таким образом, у больных с длительным течением заболевания и явными признаками дефектов системы детоксикации полиморфизмы GST встречаются достоверно чаще.

Среди обследованных 40 больных полиморфизмы генов GST отсутствовали всего у 6 человек (15%), у остальных были выявлены генетические изменения, связанные с нарушением системы детоксикации. У 26 человек (65%) были выявлены наиболее значительные полиморфизмы генов GST: *GSTT0/0 + GSTM0/0 + GSTPIIe/Val*, *GSTT0/0* или *GSTM0/0 + GSTPVal/Val* (6 человек, или 15%); один *GSTT0/0* или *GSTM0/0 + GSTPIIe/Val* или один *GSTPVal/Val* (20 человек, или 50%). У этих больных были выявлены наиболее значительные отклонения от нормальных значений уровней аутоантител к тканевым аутоантигенам ЖКТ: к печени $-26,23 \pm 2,65$, к тонкому кишечнику $-23,19 \pm 1,10$ (табл.).

При этом у 6 человек с *GSTT0/0 + GSTM0/0 + GSTPIIe/Val*, *GSTT0/0* или *GSTM0/0 + GSTPVal/Val* выявлены максимальные изменения уровней аутоантител к печени: $31,67 \pm 5,66$ ($p < 0,1$), и к тонкому кишечнику: $-23,67 \pm 3,43$ ($p < 0,1$); у 20 человек с одним *GSTT0/0* или *GSTM0/0 + GSTPIIe/Val* или одним *GSTPVal/Val* — аналогичные изменения, но выраженные в меньшей степени: аутоантител к печени: $-25,88 \pm 5,64$ ($p < 0,05$), аутоантител к тонкому кишечнику: $-21,88 \pm 1,30$ ($p < 0,05$).

У больных с выявленным полиморфизмом *GSTPIIe/Val* (8 человек, или 20%) уровни аутоантител ко всем исследованным тканевым аутоантигенам ЖКТ оставались в пределах нормальных показателей. У больных, у которых не были выявлены никакие полиморфизмы генов GST, неожиданно были зафиксированы нарушения уровней аутоантител к тонкому кишечнику и желудку: соответственно $-21,5 \pm 1,45$ и $-22,81 \pm 2,34$ ($p < 0,1$), что может служить направлением дальнейших исследований в области изучения роли патологии ЖКТ в патогенезе АтД.

Выводы

У больных АтД имеются генетически детерминированные нарушения процессов детоксикации ксенобио-

тиков, что подтверждается обнаружением полиморфных вариантов генов GST, связанных со снижением функции ферментов детоксикации, а также изменениями показателей аутоиммунитета — одними из наиболее тонких стигматов раннего поражения органов и систем. Изменения сывороточных уровней аутоантител к тканевым аутоантигенам могут служить маркером ранней субклинической патологии органов ЖКТ у больных АтД и должны быть учтены при формировании комплексного персонализированного лечения пациентов с АтД, а также служить показателем его эффективности. Выявленные при помощи данной методики изменения (пониженные уровни специфических аутоантител к тканевым аутоантигенам органов ЖКТ) скорее всего носили метаболический характер и являлись следствием ухудшения клиренса соответствующих органов от продуктов естественного катаболизма. Таким образом, в состав комплексной терапии больных АтД с выявленными нарушениями системы детоксикации рекомендуется включать средства метаболической коррекции, механизм действия которых направлен на компенсацию нарушенной детоксицирующей функции печени, энтерогепатической циркуляции и структурно-функциональных повреждений органов желудочно-кишечного тракта. ■

Литература

1. Экологические аспекты медицины / Под ред. Гичева Ю. П. Новосибирск, 1995. 174 с.
2. Peden D. B. Development of atopy and asthma: candidate environmental influences and important periods of exposure // Environ Health Perspect. 2000. Jun; Vol. 108 (Suppl 3). P. 475–482.
3. Hayes J. D., Strange R. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences // Pharmacology. 2000. Vol. 61, № 3. P. 154–166.
4. Ozawa S. Genetic polymorphisms in xenobiotic metabolizing enzymes as a determinant of susceptibility to environmental mutagens and carcinogens in humans // Yakugaku Zasshi. 1997. Nov; Vol. 117 (10–11). P. 895–909.
5. Sipes I. G., Gandolfi A. J. Biotransformation of toxicants / Casarett and Doull's toxicology / Eds C. D. Klaassen, M. O. Adam, J. Doull. N. Y. Mac. Publ. Company, 1986. 192 p.
6. Ляхович В. В., Вавилин В. А., Макарова С. И. и др. Роль ферментов биотрансформации ксенобиотиков в предрасположенности к бронхиальной астме и формировании особенностей ее клинического фенотипа // Вестник РАМН. 2000. № 12. С. 36–41.
7. Ляпунова А. А. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 у детей с atopическим

дерматитом. Дис. ... к.м.н. Новосибирск, 2004.

С. 26, 66–67.

8. Pavanetto S., Clonfero E. Biomarkers of genotoxic risk and metabolic polymorphism // Med. Lav. 2000. Sep., Oct., Vol. 91 (5). P. 431–469.
9. Вавилин В. А., Макарова С. И., Сафронова О. Г. и др. Полиморфизм ферментов биотрансформации ксенобиотиков и предрасположенность к atopическим заболеваниям у детей. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике / Под ред. А. Б. Масленникова. Вып. 4. Новосибирск, Альфа Виста, 2003. С. 98–106.
10. Spiteri M. A., Bianco A., Strange R. C., Fryer A. A. Polymorphisms at the glutathione S-transferase, GSTP1 locus: a novel mechanism for susceptibility and development of atopical airway inflammation // Allergy. 2000. Vol. 55, Suppl 61. P. 15–20.
11. Xiao Z., Yang L., Xu Z., Zhang Y., Liu L., Nie L. et al. Glutathione S-transferases (GSTT1 and GSTM1) genes polymorphisms and the treatment response and prognosis in Chinese patients with de novo acute myeloid leukemia // Leuk Res. 2008, 32: 1288–1291.
12. McLellan R. A., Oscarson M., Alexandrie A.-K., Seidegard J., Evans D. A. P., Rannug A., Ingelman-Sundberg M. Characterization of a human glutathione S-transferase mu cluster containing a duplicated GSTM1 gene that causes ultrarapid enzyme activity // Molec. Pharm. 1997, 52: 958–965.
13. Ivaschenko T. E., Sideleva O. G., Baranov V. S. Glutathione S-transferase micro and theta gene polymorphisms as new risk factors of atopical bronchial asthma // J. Mol. Med. 2002. Vol. 80 (1). P. 39–43.
14. Беляева Л. М., Панулина Н. И., Микутьчик Н. В. и др. Дифференциально-диагностические признаки изолированных и сочетанных форм atopических болезней у детей // Репродуктивное здоровье в Беларуси. 2010. № 5. С. 7.
15. Бахаев Д. В., Стенкова А. М., Иванова Ю. В. и др. Анализ полиморфизма генов интерлейкина-13 и системы детоксикации ксенобиотиков у детей с аллергопатологией // Тихоокеанский медицинский журнал. 2012. № 1. С. 63–65.
16. Ertunc D., Aban M., Nok E. C. et al. Glutathione S-transferase P1 gene polymorphism and susceptibility to endometriosis // Hum Reprod. 2005, Aug; 20 (8): 2157–2161. Epub 2005 May 5.
17. Tuo Y., He J. Y., Yan W. J., Yang J. Association between CYP19 A1, GSTM1, GSTT1, and GSTP1 genetic polymorphisms and the development of endometriosis in a Chinese population // Genet Mol Res. 2016, Dec 19; 15 (4).
18. Gao H., Liu C., Lin P. et al. Effects of GSTP1 and GPX1 Polymorphisms on the Risk of Preeclampsia in Chinese Han Women // Cell Physiol Biochem. 2016; 39 (5): 2025–2032.
19. Головенко Н. Я. Механизмы реакций метаболизма ксенобиотиков в биологических мембранах. Киев. 1981. 219 с.

Фармакотерапия атеросклероза и псориаза аторвастатином

В. В. Соболев, кандидат биологических наук

М. Е. Саутин, кандидат медицинских наук

А. Л. Пирузян, доктор медицинских наук, профессор

А. Г. Соболева, кандидат биологических наук

И. М. Корсунская¹, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУН ЦТП ФХФ РАН, Москва

Резюме. Исследования показывают, что псориаз может являться одним из предрасполагающих факторов развития атеросклеротического поражения артерий. Обоснована эффективность фармакотерапии аторвастатином больных псориазом и больных атеросклерозом.

Ключевые слова: псориаз, липидный обмен, атеросклеротическое поражение сосудов, терапия.

Abstract. Some studies show that psoriasis may be one of factors of predisposition for development of atherosclerotic lesions of arteries. Efficiency of pharmacotherapy with atorvastatin for patients with psoriasis and atherosclerosis was validated.

Keywords: psoriasis, lipid metabolism, atherosclerotic lesion of vessels, therapy.

В последние годы появилось большое количество исследований, свидетельствующих о том, что псориаз может являться одним из предрасполагающих факторов развития атеросклеротического поражения артерий. Сейчас не возникает сомнений в системном характере проявлений псориаза. Заболевание сопровождается нарушением обмена веществ и поражением многих органов. Среди патологий, сопутствующих псориазу, выделяют поражения сердца и сосудов, в том числе атеросклеротического генеза. Имеющиеся данные свидетельствуют о нарушениях липидного обмена при псориазе, характерных для атеросклеротического процесса, усилении прогрессирования атеросклероза у больных псориазом.

Суммируя данные различных исследований, можно прийти к выводу о ведущей роли воспалительного процесса в развитии как атеросклеротического поражения сосудов, так и псориазического процесса.

Ряд данных свидетельствует о выраженной противовоспалительной активности препаратов группы статинов и в частности их ингибирующем действии на продукцию ряда провоспалительных цитокинов. В связи с этим большой интерес представляет изучение возможностей применения этой груп-

пы препаратов в терапии заболеваний, основным патогенетическим звеном которых является воспаление.

Целью настоящего исследования явилось обоснование эффективности фармакотерапии аторвастатином больных псориазом и больных атеросклерозом.

Общая характеристика обследованных пациентов

Обследовано 125 пациентов, страдающих псориазическим поражением кожных покровов и/или атеросклеротическим поражением стенок сосудов. Из них в исследование включено 64 мужчины и 61 женщина в возрасте от 56 до 65 лет. Было сформировано 4 группы пациентов.

В первую группу включен 31, а во вторую 32 пациента, страдающих псориазическим поражением кожных покровов. Всем пациентам производилось дуплексное сканирование артерий (сонных, плечевых, почечных, артерий нижних конечностей) для исключения серьезного атеросклеротического поражения.

Группу III составили 32 человека, у которых по данным инструментального обследования были выявлены атеросклеротические поражения сосудов. Пациенты подверглись хирургическому лечению по поводу возникшего на фоне атеросклероза стеноза артерий и прошли контрольное дерматологическое обследование. Видимых проявлений псориаза или другой патологии кожи выявлено не было.

Контрольная группа сформирована из доноров (30 человек) без серьезной сопутствующей патологии (группа IV).

Общая характеристика сформированных групп пациентов представлена в табл. 1.

В группу I включены 16 мужчин (51,6%) и 15 женщин (48,4%). Средний возраст пациентов составил $59,2 \pm 1,4$ года. Группу II составили 17 мужчин (53,1%) и 15 женщин (46,9%), средний возраст которых был $60,0 \pm 2,5$ года. В группу III вошли 16 мужчин (50%) и 16 женщин (50%). Средний возраст пациентов в данной группе составил $60,9 \pm 3,9$ года. В IV группу включено 15 мужчин (50%) и 15 женщин (50%). Средний возраст пациентов в группе составил $58,2 \pm 2,4$ года.

Обзор набранных групп пациентов дает информацию об их сопоставимости по основным демографическим показателям на момент включения в исследование и позволяет проводить дальнейшее сравнение полученных результатов.

Исследования проводились на базе 1-го кардиологического отделения ФГУ «Медицинский учебно-научный клинический центр им. П.В.Мандрыка» МО РФ и дерматологического отделения ГКБ № 14 им. В.Г.Короленко г. Москвы.

Сопутствующие заболевания, диагностированные у данных пациентов, находились в стадии ремиссии, поэтому не могли оказывать значительного влияния на результаты исследования.

В качестве объекта для исследования в настоящей работе был выбран пре-

¹ Контактная информация: marykor@bk.ru

Таблица 1

Характеристика основных групп пациентов, включенных в исследование

Параметр	Группа I Больные псориазом, (комплексная терапия)		Группа II Больные псориазом (комплексная терапия + аторвастатин)		Группа III Пациенты с тяжелым атеросклеротическим поражением периферических артерий (аторвастатин)		Группа IV Контрольная группа пациентов (условно здоровые доноры)	
Количество пациентов	31		32		32		30	
Пол	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
	16	15	17	15	16	16	15	15
Средний возраст, лет	59,2 ± 1,4		60,0 ± 2,5		60,9 ± 3,9		58,2 ± 2,4	
Примечание. * Различия между группами достоверны с $p < 0,05$.								

Таблица 2

Результаты общего анализа крови

Параметр		Значение в группах				Референсные значения	Единицы измерения
		I	II	III	IV		
Эритроциты	м	4,56 ± 0,4	4,58 ± 0,3	4,87 ± 0,3	4,6 ± 0,2	4,0–5,1	×10 ¹² /л
	ж	4,4 ± 0,3	4,37 ± 0,3	4,2 ± 0,4	4,3 ± 0,3	3,7–4,7	
Лейкоциты		10,5 ± 1,1	10,7 ± 1,2	8,8 ± 0,9	5,1 ± 0,8	4,0–9,0	×10 ⁹ /л
Гемоглобин	м	141 ± 9	145 ± 11	151 ± 8	142 ± 9	130–160	г/л
	ж	132 ± 6	129 ± 8	128 ± 6	131 ± 5	120–140	
Тромбоциты		249 ± 42	279 ± 38	265 ± 45	256 ± 49	180–320	×10 ⁹ /л
Палочкоядерные нейтрофилы		2 ± 1	3 ± 2	2 ± 1	2 ± 1	1–6	%
Сегментоядерные нейтрофилы		55 ± 6	57 ± 8	61 ± 9	59 ± 7	47–72	%
Эозинофилы		1 ± 1	–	1 ± 1	1 ± 1	0–5	%
Базофилы		–	1	–	–	0–1	%
Лимфоциты		29 ± 10	28 ± 8	32 ± 6	38 ± 9	18–40	%
Моноциты		±	±	6 ±	±	2–9	%
СОЭ	м	11 ± 2	12 ± 3	11 ± 3	6 ± 3	1–10	мм/ч
	ж	15 ± 3	14 ± 3	13 ± 4	9 ± 4	2–15	

Таблица 3

Липидный профиль сыворотки крови пациентов во всех исследуемых группах до начала лечения

Показатель	Среднее значение (псориаз), группа I	Среднее значение (псориаз), группа II	Среднее значение (атеросклероз), группа III	Референсные значения
Общий холестерин, ммоль/л	7,4 ± 0,3**	7,5 ± 0,3**	7,9 ± 0,3**	≤ 5,7
Триглицериды, ммоль/л	2,8 ± 0,1**	2,9 ± 0,1**	3,4 ± 0,1**	≤ 2,3
ЛПВП, ммоль/л	0,5 ± 0,2**	0,7 ± 0,2	0,4 ± 0,1**	≥ 0,9
Индекс атерогенности	3,5 ± 0,2**	3,5 ± 0,3**	4,2 ± 0,2**	< 3
Примечание. * Различия между группами достоверны, $p < 0,05$; ** различия с референсными значениями достоверны, $p < 0,05$.				

парат группы статинов — аторвастатин. Препарат оказывает гиполипидемическое действие, конкурентно селективно ингибирует ГМГ-КоА-редуктазу, превращающую 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА в мевалоновую кислоту (предшественник стеролов, включая холестерин).

Препарат назначался совместно с кардиологом в начальной дозе согласно Национальным рекомендациям ВНОК (Всероссийского научного общества кардиологов) за 2011 год. В дальнейшем проводилась коррекция дозы в зависимости от результатов этапных данных лабораторных исследований.

Результаты обследования пациентов, страдающих псориазическим поражением кожи, и пациентов, страдающих атеросклеротическим поражением сосудов, до начала лечения аторвастатином

На первом этапе исследований пациенты прошли комплексное обследование, которое включало в себя сбор жалоб, анамнеза, оценку биохимических показателей крови пациентов, определение индекса PASI, определение показателей липидного спектра сыворотки крови, определение показателей уровня цитокинов.

Результаты общего анализа крови и общего анализа мочи пациентов

У пациентов всех групп на первом этапе исследований проводили определение показателей общего анализа крови. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии статистически значимых изменений показателей (табл. 2).

Обращает на себя внимание незначительное увеличение количества лейкоцитов и повышение СОЭ как у пациентов с псориазическим поражением кожных покровов, так и при атеросклеротическом поражении стенок сосудов. Эти показатели находятся на верхней границе нормы, что может свидетельствовать о наличии у пациентов текущего воспалительного процесса и не противоречит данным литературы об изменениях, происходящих в крови при данных заболеваниях.

В ходе обследования у пациентов проводили определение показателей общего анализа мочи. Патологических изменений в моче обнаружено не было, что свидетельствовало об отсутствии у пациентов нарушений со стороны почек.

Как видно из представленных результатов лабораторного обследования,

до лечения во всех группах обследуемых пациентов не выявлено значительных отклонений показателей.

Результаты исследования исходного биохимического профиля пациентов

Руководствуясь данными многочисленных исследований об изменении липидного обмена как при псориазе, так и при атеросклерозе, в каждой группе у пациентов определяли основные показатели обмена липидов сыворотки крови. Результаты исходного исследования липидного спектра пациентов представлены в табл. 3.

Анализ липидного профиля сыворотки крови, полученной от пациентов, страдающих псориазическим поражением кожных покровов (группа I), показал повышение уровня общего холестерина до $7,4 \pm 0,3$ ммоль/л, триглицеридов до $2,8 \pm 0,1$ ммоль/л, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) до $0,5 \pm 0,2$ ммоль/л. В группе II уровни общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП составили $7,5 \pm 0,3$ ммоль/л, $2,9 \pm 0,1$ ммоль/л, $0,7 \pm 0,2$ ммоль/л соответственно. Полученные данные свидетельствуют об изменении липидного профиля у больных псориазом.

В группе пациентов с тяжелым атеросклеротическим поражением стенок артерий (группа III) уровень общего холестерина ($7,9 \pm 0,3$ ммоль/л) и триглицеридов ($3,4 \pm 0,1$ ммоль/л) превысил верхнюю границу нормы, а уровень ЛПВП ($0,4 \pm 0,1$ ммоль/л) был ниже референсного значения.

Полученные результаты не противостоят выводам ранее опубликованных исследований, свидетельствующим о нарушении липидного обмена при атеросклерозе.

При обследовании условно здоровых доноров (группа IV) отклонений в значениях показателей липидного профиля не выявлено, равно как и не обнаружено визуальных элементов, свидетельствующих о поражении кожных покровов.

Обследование пациентов, страдающих псориазическим поражением кожных покровов из группы I и II, показало значительное изменение индекса PASI (значения составили $15,5 \pm 0,9$ и $15,8 \pm 1,2$ соответственно). Дерматологическое обследование групп пациентов III и IV не выявило изменений.

Отсутствие у пациентов с псориазическим поражением кожных покровов отклонений со стороны печеночных ферментов свидетельствует об отсутствии у них патологических изменений со стороны печени, следовательно, применение аторвастатина у этой группы пациентов не противопоказано.

Сходные данные получены при обследовании пациентов, страдающих атеросклеротическим поражением стенок сосудов. Обследуемые группы сопоставимы по результатам лабораторного обследования.

В группе IV, сформированной из условно здоровых доноров, значительных отклонений в анализах, выполненных до начала лечения, не выявлено. Данные дерматологического обследования не показали нарушений со стороны кожных покровов.

После проведения необходимых обследований, в качестве терапевтического лечения пациенты, составившие группы II и III, получали препарат аторвастатин в дозировке от 5 мг до 20 мг 1 раз сутки в зависимости от индивидуальной восприимчивости к терапии под контролем биохимического анализа крови, проводимого 1 раз в 2 недели. Побочные явления (токсическое влияние на клетки печени и мышечную ткань) определяли по уровню АСТ, АЛТ и КФК соответственно.

Через 3 месяца с момента начала применения аторвастатина для оценки клинической эффективности лечения проведено контрольное обследование.

Проведенные клинические, инструментальные и лабораторные исследования не выявили токсических и других нежелательных эффектов при применении аторвастатина.

Динамика лабораторных показателей через 3 месяца после начала лечения аторвастатином

Через 3 месяца от начала применения аторвастатина в группах пациентов, страдающих псориазом, и пациентов с атеросклеротическим поражением артерий для оценки клинической эффективности лечения нами проведено контрольное обследование.

Курс лечения оказал положительное влияние на клиническую картину заболеваний и привел к улучшению клинических показателей пациентов в группе больных псориазом, дополнительно получающих аторвастатин.

Согласно результатам контрольного дерматологического обследования лечение аторвастатином привело не только к стабилизации, но и к определенной регрессии псориазического процесса. У больных, прошедших курс лечения, не наблюдалось свежих папулезных высыпаний, а также шелушения уже имевшихся до начала применения аторвастатина псориазических бляшек, что свидетельствовало о достижении ста-

ционарной стадии заболевания. Общая оценка состояния больных в обследуемых группах представлена в табл. 4.

Общая оценка состояния больных в группе II также свидетельствовала о статистически достоверном снижении индекса PASI на 38,6% (среднее значение PASI до лечения $15,8 \pm 1,2$, через 3 месяца после начала терапии — $9,7 \pm 1,3$).

В группе I (пациенты, не принимавшие аторвастатин) индекс PASI значительно не изменялся, в течение трех месяцев ремиссия достигнута не была. Среднее значение PASI составило до лечения $15,5 \pm 0,9$, через 3 месяца после начала терапии — $13,1 \pm 1,1$.

Проведенные клинические, инструментальные и лабораторные исследования не выявили токсических и других нежелательных эффектов на фоне применения аторвастатина. Уровень АСТ и АЛТ находился в пределах референсных значений.

Все группы пациентов прошли контрольное обследование, включающее определение показателей липидного профиля пациентов.

Динамика изменения биохимических показателей сыворотки крови в группе I представлена в табл. 5.

У пациентов, не принимающих аторвастатин, отмечено некоторое улучшение показателей липидного обмена.

Ниже представлены данные липидного профиля пациентов, принимавших аторвастатин (группа II). Отмечено значительное улучшение показателей липидного обмена (табл. 6).

На фоне приема аторвастатина отмечена положительная динамика показателей липидного обмена: уровень общего холестерина в данной группе пациентов уменьшился через 3 месяца после начала терапии до $6,1 \pm 0,2$ ммоль/л; триглицеридов — до $2,14 \pm 0,2$ ммоль/л; значение холестерина ЛПВП увеличилось до $0,85 \pm 0,1$ ммоль/л.

Таким образом, применение аторвастатина у больных псориазом позволяет достичь более ранней стабилизации и регрессии псориазического процесса, что свидетельствует о достижении ремиссии заболевания (снижение индекса PASI на 38,6%), по сравнению с группой больных псориазом, не получавших аторвастатин. Во всех исследуемых группах отмечена положительная динамика изменения показателей липидного обмена.

При исследовании липидного состава крови пациентов, страдающих атеросклеротическим поражением артерий, отмечена нормализация контрольных показателей на фоне применения аторвастатина. Их значения приблизились

Таблица 4

Динамика индекса PASI в группах пациентов, страдающих псориазом, на фоне лечения atorvastatinom

Клинические признаки	Исходно	Через 3 месяца
Группа I	15,5 ± 0,9	13,1 ± 1,1
Группа II	15,8 ± 1,2	9,7 ± 1,3*
Группа III	0	0
Группа IV	0	0

Примечание. * Различия с исходными показателями достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 5

Динамика основных показателей липидного обмена больных псориазом, при отсутствии терапии статинами (группа I)

Показатель	До лечения	Через 3 месяца после начала терапии	Референсные значения
Общий холестерин, ммоль/л	7,4 ± 0,3**	6,8 ± 0,2*	≤ 5,7
Триглицериды, ммоль/л	2,8 ± 0,1**	2,5 ± 0,2	≤ 2,3
ЛПВП, ммоль/л	0,5 ± 0,2**	0,7 ± 0,1	≥ 0,9
Индекс атерогенности	3,5 ± 0,2**	3,2 ± 0,1**	< 3

Примечание. * Различия между группами достоверны, $p < 0,05$; ** различие с референсными значениями достоверно, $p < 0,05$.

Таблица 6

Динамика основных показателей липидного обмена больных псориазом, получавших терапию atorvastatinom (группа II)

Показатель	До лечения	Через 3 месяца после начала терапии	Референсные значения
Общий холестерин, ммоль/л	7,5 ± 0,3**	6,1 ± 0,2*	≤ 5,7
Триглицериды, ммоль/л	2,9 ± 0,1**	2,14 ± 0,2*	≤ 2,3
ЛПВП, ммоль/л	0,7 ± 0,2	0,85 ± 0,1	≥ 0,9
Индекс атерогенности	3,5 ± 0,3**	2,9 ± 0,2*	< 3

Примечание. * Различия между группами достоверны, $p < 0,05$; ** различие с референсными значениями достоверно, $p < 0,05$.

Таблица 7

Динамика основных показателей липидного обмена больных атеросклерозом, получавших терапию atorvastatinom (группа III)

Показатель	До лечения	Через 3 месяца после начала терапии	Референсные значения
Общий холестерин, ммоль/л	7,9 ± 0,3**	6,3 ± 0,3*	≤ 5,7
Триглицериды, ммоль/л	3,4 ± 0,1**	2,6 ± 0,2*	≤ 2,3
ЛПВП, ммоль/л	0,4 ± 0,1**	0,7 ± 0,2	≥ 0,9
Индекс атерогенности	4,2 ± 0,2**	3,3 ± 0,2*	< 3

Примечание. * Различия между группами достоверны, $p < 0,05$; ** различие с референсными значениями достоверно, $p < 0,05$.

к референсным, являющимся условными целевыми значениями (табл. 7).

У пациентов, страдающих атеросклеротическим поражением сосудов, значения основных показателей липидного обмена через 3 месяца после начала терапии atorvastatinom приблизились к референсным, принятым в качестве условных целевых значений при измерениях на данной модели прибора и для данного метода. Уровень общего холестерина, исходно составлявший $7,9 \pm 0,3$ ммоль/л, уменьшился до $6,3 \pm 0,3$ ммоль/л; уровень триглицеридов от $3,4 \pm 0,1$ ммоль/л до $2,6 \pm 0,2$ ммоль/л; значение холестерина ЛПВП, исходно составлявшее $0,4 \pm 0,1$ ммоль/л, увеличилось до $0,7 \pm 0,2$ ммоль/л.

Во II и III группах пациентов отмечено значительное улучшение показателей липидного обмена. В группе I также наблюдалось незначительное изменение уровней общего холестерина, триглицеридов и ЛПВП. В группе условно здоровых доноров (группа IV) значительной динамики показателей отмечено не было.

Исходя из полученных результатов можно утверждать, что в ходе лечения достигнуто улучшение показателей липидного обмена как у больных, страдающих псориазом (общий холестерин $6,1 \pm 0,2$ ммоль/л; триглицериды $2,14 \pm 0,2$ ммоль/л; ЛПВП $0,85 \pm 0,1$ ммоль/л), так и у пациентов с атеросклеротическим поражением стенок артерий (общий холестерин $6,3 \pm 0,3$ ммоль/л;

триглицериды $2,6 \pm 0,2$ ммоль/л; ЛПВП $0,7 \pm 0,2$ ммоль/л).

Проведенные нами исследования показали клиническую эффективность применения препарата atorvastatin в лечении псориаза. По всей видимости, в основе его действия лежит возможность влияния препарата на течение воспалительного процесса. Значительное улучшение состояния кожных покровов, ремиссия заболевания и улучшение показателей липидного обмена — результаты, которых удалось достичь в группе больных, принимающих atorvastatin. ■

Литература

1. Sunbul M., Agirbasli M. Psoriasis and atherosclerosis: Is there a need for novel biomarkers assessing cardiovascular risk? // Curr Pharm Des. 2014; 20 (4): 529–535.
2. Соболев В. В., Стародубцева Н. Л., Пирузян А. Л., Минибаяев М. Т., Саутин М. Е., Туманов В. П., Брускин С. А. Сравнительное исследование экспрессии генов ATF-3 и ATF-4 в пораженных атеросклеротическим процессом сосудах и в коже при псориазическом процессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. 151. № 6, с. 659–663.
3. Саутин М. Е., Соболева А. Г., Золотаренко А. Д., Пирузян Э. С., Корсунская И. М., Орехов П. Ю., Чупин А. В., Брускин С. А., Соболев В. В. Экспрессия MMP-2 и MMP-9 при псориазе и атеросклерозе // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013. № 1, с. 27–29.
4. Соболев В. В., Саутин М. Е., Свитич О. А., Лавров А. А., Корсунская И. М. Экспрессия гена MMP-12 при псориазе и атеросклерозе // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2014. № 30. С. 35–43.
5. Соболев В. В., Золотаренко А. Д., Соболева А. Г., Саутин М. Е., Ильина С. А., Саркисова М. К., Голухова Е. З., Елкин А. М., Брускин С. А., Абдеев Р. М. Экспрессия гена FOSL1 при псориазе и атеросклерозе // Генетика. 2010. Т. 46, № 1, С. 104–110.
6. Vanisor Kular B. O. A., Cimsit G., Yandi Y. E., Calapoglu M. Evaluation of the atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationships with oxidant system in patients with psoriasis // Clin Chi. Acta. 2003. Т. 328. № 1–2. С. 71–82.
7. Pirro M., Stingenti L., Vaudo G., Mannarino M. R., Ministrini S., Vonella M., Hansel K., Bagaglia F., Alaeddin A., Lisi P., Mannarino E. Systemic inflammation and imbalance between endothelial injury and repair in patients with psoriasis are associated with preclinical atherosclerosis // Eur J Prev Cardiol. 2015; 22 (8): 1027–1035.
8. Волков В. И. Провоспалительные цитокины и растворимые внутриклеточные молекулы адгезии в ишемической болезни сердца // Кардиология. 2002. Т. 42. № 9. С. 12.
9. Шевченко О. П., Шевченко А. О. Статины Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Реафарм, 2003.
10. Vanisor Kular B. O. A., Cimsit G., Yandi Y. E., Calapoglu M. Evaluation of the atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationships with oxidant system in patients with psoriasis // Clin Chi. Acta. 2003. Т. 328. № 1–2. С. 71–82.
11. Reynoso-von Drately C. M.-A. E., Balcazar-Munoz B. R., Bustos-Sandana R., Gouzales-Ortiz M. Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. Medical research Unit in Clinical Epidemiology, West National Medical Center, Mexican Institute of Social Security, Guadalajara, Mexico // J Am Acad Dermatol. 2003. Т. 48. № 6. С. 882–885.
12. Поитберг Г. Е., Струтинский А. В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. 2003. С. 481.

Грипп и острые респираторные вирусные инфекции у детей: место препаратов интерферона в патогенетической терапии

Т. А. Бокова, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. В статье рассматриваются некоторые аспекты этиопатогенеза гриппа и острых респираторных вирусных заболеваний у детей, современные подходы к патогенетической терапии.

Ключевые слова: грипп, респираторные инфекции, вирусные заболевания, дети.

Abstract. The article discusses some aspects of pathogenesis of influenza and acute respiratory viral infections in children, current approaches to drug therapy.

Keywords: influenza, respiratory infections, viral diseases, children.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают ведущее место в общей заболеваемости населения большинства стран мира и являются наиболее распространенной патологией у детей и взрослых. Так, по данным за 2015 г. в этиологической структуре всех эпидемических очагов нашей страны преобладали инфекции с реализацией аэрозольного механизма передачи инфекции (85,2%), при этом наибольшую значимость имели ветряная оспа (83,9%), грипп и ОРВИ (0,6%), корь (0,5%) [1]. Экономический ущерб, наносимый ОРВИ, составляет около 77% от всего ущерба, приходящегося на долю инфекционных болезней.

К ОРВИ относится группа вирусных инфекционных заболеваний респираторного тракта различной этиологии, но со сходными эпидемиологическими, патогенетическими и клиническими характеристиками. Основными возбудителями являются вирусы гриппа (типов А, В, С), пара-

гриппа (четырёх типов), аденовирусы (> 40 серотипов), респираторно-синциальный вирус (РС-вирус), энтеро- и риновирусы (> 110 серотипов), реже — коронавирусы, метапневмовирус, бокавирус. Биологические свойства вирусов определяют поражение слизистой оболочки респираторного тракта, а значит, и клинические проявления заболевания. ОРВИ у детей может протекать в виде ринита, риноконъюнктивита, отита, назофарингита, ларингита, трахеита. Выраженность общих (вялость, недомогание, лихорадка, головная боль и др.) и местных (гиперемия слизистой носо- и ротоглотки, боль в горле, кашель, чихание, насморк и др.) симптомов может быть различной и зависит от вида возбудителя (определённым отделам респираторного тракта), а также от индивидуальных и возрастных особенностей детского организма. Нередко ОРВИ осложняются присоединением бактериальной инфекции и обострением хронических заболеваний сердца, печени, почек, суставов, нервной системы. Частые инфекции способствуют аллергизации и снижению защитных

сил организма, отрицательно влияют на физическое и психомоторное развитие ребенка, способствуют хронизации воспалительного процесса со стороны ЛОР-органов, бронхолегочной системы, формированию бронхиальной астмы. Все возбудители ОРВИ обладают высокой контагиозностью, после перенесенной ОРВИ у детей не формируется стойкого иммунитета и перекрестной защитной реакции к другим типам респираторных вирусов.

Грипп характеризуется труднопредсказуемым течением и быстро развивающимися жизнеугрожающими осложнениями (пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, токсический геморрагический отек легких, острая дыхательная недостаточность, острая сосудистая недостаточность, инфекционно-токсический шок, отек головного мозга, острая иммуносупрессия, менингоэнцефалит, синдром Гийена—Барре, синдром Рея, миокардит и пр.), декомпенсацией сопутствующих хронических заболеваний. По данным за 2015 г. заболеваемость гриппом в РФ составила 34,01 на 100 тыс. населения [2]. Доля гриппа, вызванного вирусом А (H1N1),

Таблица

Средства лечения и профилактики гриппа и ОРВИ	
Препараты с противовирусным действием	Осельтамивир (Тамифлю), занамивир (Реленза), имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин), Ремантадин, Арбидол, Изопринозин
Препараты интерферонов (природные и рекомбинантные) и их индукторы (природные и синтетические)	Человеческий лейкоцитарный интерферон, Виферон, Гриппферон, Кипферон, Генферон Лайт, Лейкинферон, Реаферон, тилорон (Амиксин), Кагоцел, Анаферон, Циклоферон, Неовир, Ридостин,
Специфические гамма- и иммуноглобулины	Человеческий иммуноглобулин, Интраглобин, Пентаглобин, Иммуновенин, Габриглобин
Иммуностимулирующие препараты растительного и бактериального происхождения	Имунофан, Полиоксидоний, Ликопид, Ридостин, Дезоксирибонуклеаза, Оциллококцидум, ИРС 19
Вакцины	Инфлювак, Агриппал, Гриппол, Ваксигрип, Бегривак, Флюарикс

в различных регионах составила 56,5–100%. Зарегистрировано 27 случаев летальных исходов.

Для гриппа характерно сочетание симптомов интоксикации с катарально-респираторным, астеновегетативным и диспепсическим синдромами. Инкубационный период чаще составляет 2–3 сут. Чаще всего (до 95%) заболевание имеет острое начало с продромальным периодом (недомогание и сухой кашель за сутки до возникновения лихорадки); реже (около 5%) отмечается постепенное начало болезни — за 2–3 сут до манифестации гриппа отмечается кашель, слабость, субфебрилитет. Температура в первые сутки может повышаться до 39,0–40,0 °C и сопровождаться ознобом; пациенты с субфебрильными значениями составляют не более 10%, у половины больных температура тела достигает 38,1–39,0 °C. С первых часов болезни, одновременно с симптомами интоксикации — головной болью, головокружением, ломотой в суставах и миалгией, тошнотой и рвотой — появляется сухой кашель, который становится продуктивным к концу первой недели. При отсутствии адекватной терапии его продолжительность может составлять 3 недели и более. Отмечается бледность кожных покровов, инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктив, цианоз губ, гиперемия слизистой оболочки ротоглотки с цианотичным оттенком, отечность язычка и дужек, зернистость на мягком небе. Может отмечаться дискомфорт в области живота, диарея, которая наиболее часто развивается на вторые или третьи сутки от начала болезни. При этом характер стула водянистый, без патологических примесей, а его частота может достигать 3–10 раз/сут.

Выраженность клинической симптоматики зависит от эффектив-

ности противовирусной защиты ребенка, которая определяется зрелостью его иммунной системы [3]. Установлено, что в первые годы жизни ребенка иммунный ответ имеет Th2-направленность, отмечается несостоятельность макрофагально-фагоцитарного звена, интерфероногенеза, низкая концентрация компонентов комплемента, незрелость Т- и В-лимфоцитов, снижение продукции иммуноглобулинов (Ig) классов А и G. Способность к полноценному синтезу антител класса IgG появляется только к 4–6 годам, тогда как местный иммунитет слизистой оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (синтез секреторных антител класса IgA и неспецифических гуморальных факторов — лактоферрина, лизоцима, лактопероксидазы и пр.) формируется только к 7–8 годам жизни. Противовирусный ответ иммунной системы начинается с распознавания вирусных агентов toll-like-рецепторами. Установлено, что toll-like-рецепторы участвуют в индукции биосинтеза трех основных классов интерферонов (ИФН) (ИФН- α , ИФН- β и ИФН- γ). ИФН были открыты в 1957 г. английскими учеными А. Isaacs и S. Lindenmann. Это активные белки, которые вырабатываются всеми клетками организма, причем 99% всех ИФН образуются клетками крови и костного мозга. ИФН проявляют активность, воздействуя на клетки, не обладая прямым противовирусным эффектом. Они способны ингибировать внутриклеточные этапы репродукции вирусов в зараженных клетках и обеспечивать невосприимчивость к вирусам окружающих здоровых клеток. Взаимодействие ИФН с клетками начинается с его связывания со специфическими интерфероновыми рецепторами на поверхности клеток, причем разные клетки

чувствительны к различным типам интерферона. ИФН- α и β имеют общий рецептор на поверхности клеток, тогда как ИФН- γ — отдельный. Попадая внутрь клетки, ИФН активирует гены, кодирующие эффекторные белки, ответственные за противовирусный эффект [4]. Значение интерфероногенеза в противовирусной защите подтверждается наличием тесной взаимосвязи между уровнем ИФН и тяжестью течения заболевания, сроками выздоровления, усугублением тяжести болезни при подавлении активности эндогенного ИФН.

В настоящее время для лечения и профилактики ОРВИ используют следующие группы препаратов и их основные представители (табл.).

Несмотря на то, что современные противовирусные химиопрепараты способны подавлять вирусную репликацию, они обладают токсичностью при действии на клетки организма, а к некоторым возникает устойчивость. Чтобы добиться максимальной эффективности от проводимой терапии, приходится сочетать прием противовирусных препаратов с иммунобиологическими средствами. Во-первых, комплексная терапия обеспечивает синергидный эффект, а во-вторых, позволяет снизить дозу противовирусного химиопрепарата, уменьшая вероятность развития побочных эффектов, сокращая его токсическое воздействие на организм и снижая вероятность возникновения устойчивых штаммов. Кроме того, это значительно сокращает продолжительность острого периода болезни и сроки лечения.

В связи с тем, что синтез ИФН — важнейшее звено врожденного иммунитета, использование ИФН и его индукторов при лечении детей с ОРВИ ряд исследователей рассматривают как одно из наиболее пер-

спективных направлений [5–8]. Среди препаратов ИНФ в педиатрической практике широко используются препараты на основе генно-инженерного интерферона альфа-2b. Одним из препаратов этой группы является Виферон® — противовирусный иммуномодулирующий препарат, разработанный в НИИ эпидемиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН и разрешенный для применения в России с 1998 г. в форме ректальных свечей и мази. Несмотря на то, что современная медицина предполагает использование ИНФ преимущественно в лечении тех заболеваний, при которых они абсолютно незаменимы (вирусный гепатит, папилломатоз и пр.), ряд исследований показал высокую эффективность использования ИНФ в комплексной терапии детей с гриппом и ОРВИ разных возрастных групп и с различным преморбидным фоном. Так, доказано, что применение в схемах лечения детей с ОРВИ препарата Виферон® (ректальные свечи) достоверно сокращает длительность периода лихорадки, интоксикации, купирует затрудненное носовое дыхание, сокращает длительность ринореи, гиперемии слизистых оболочек небных миндалин и глотки. Отмечается более быстрый регресс продолжительности основных клинических симптомов и восстановление индуцированной продукции ИНФ-α и ИНФ-γ клетками крови, ускоренная элиминация возбудителей со слизистой оболочки дыхательных путей. Рекомендовано назначать Виферон® (суппозитории ректальные) при гриппе и других острых респираторных инфекциях детям раннего и дошкольного возраста в любой стадии заболевания при тяжелом и среднетяжелом состоянии/форме заболевания; детям II–IV групп здоровья в возрасте с первого года жизни до 18 лет в любой стадии заболевания, а также для сезонной профилактики. Показано, что наиболее эффективной схемой приема суппозиторий Виферон® при лечении ОРВИ является проведение 10-дневного курса по 2 суппозитория в сутки в дозах: 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней — для детей в возрасте от 1 мес до 3 лет; 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней, далее 500 000 МЕ 1 раз в день утром и 150 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней — для детей в возрасте 3–7 лет; 1 000 000 МЕ

1 раз в день утром и 500 000 МЕ 1 раз в день вечером в течение 5 дней, далее 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней — для детей в возрасте от 7 до 18 лет [7]. В работе И. Н. Захаровой с соавт. показано, что модифицированная схема применения препарата Виферон® (суппозитории ректальные) у детей II–IV групп здоровья с ОРВИ позволяет также существенно снизить госпитальное суперинфицирование и развитие осложнений. Катамнестическое наблюдение за детьми в течение 6 месяцев по окончании терапии выявило снижение последующей заболеваемости в 2,5 раза и сокращение количества повторных эпизодов ОРВИ на 27% [8].

Следует отметить, что до настоящего времени однозначного мнения о спектре заболеваний, при которых показана интерферонотерапия, возрастных дозах и длительности курса терапии ИНФ не существует. Так, препараты человеческого лейкоцитарного ИНФ имеют более низкую эффективность по сравнению с рекомбинантными, хотя и менее опасны своими побочными эффектами. Однако использование низких доз не оказывает должного эффекта, либо эффективность лечения мала, тогда как применение больших доз может способствовать развитию побочных эффектов в виде гриппоподобного синдрома (наиболее часто), реже — тромбоцитопении, лейкопении, аутоиммунных реакций. Особенно это характерно для парентеральных форм введения. Противопоказаниями к назначению ИНФ является наличие аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный гепатит, тиреоидит), тяжелая печеночная и почечная недостаточность, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы. Кроме того, препараты ИНФ могут приводить к появлению антител к ИНФ, что, как следствие, снижает их лечебный эффект.

В настоящее время Виферон® является одним из основных зарегистрированных в России препаратов из класса рекомбинантных ИНФ, разрешенных Государственным фармакологическим комитетом МЗ РФ для лечения различных инфекционных заболеваний не только взрослых, но и детей, в том числе новорожденных, а также беременных женщин. Многочисленные клинические исследования демонстрируют его эффективность при использовании в сочетании со стан-

дартной симптоматической терапией у детей различных возрастных групп. Безопасность лечения подтверждается отсутствием типичных для парентерально вводимого ИНФ побочных эффектов. Удобные лекарственные формы, высокая лечебная и профилактическая эффективность Виферон®, направленность воздействия на иммунитет позволяют рекомендовать данный препарат в комплексном лечении и профилактике гриппа и ОРВИ у детей. ■

Литература

1. О работе в очагах инфекционных болезней в Российской Федерации в 2015 году. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека письмо от 25 марта 2016 года № 01/3645–16–27.
2. Суранова Т. Г., Полежаева Н. А. Итоги мониторинга эпидемиологической обстановки по гриппу в Российской Федерации в эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. // Медицина катастроф. 2016, 4 (96), с. 48–51.
3. Вельтищев Ю. Е. Онтогенез иммунной системы и факторы, влияющие на иммунобиологическую реактивность детского организма // Вопр. охраны материнства и детства. 1989. № 10. С. 3–12.
4. Хесин Я. Е., Наровлянский А. Н., Амченкова А. М. Клеточные рецепторы для интерферонов. В кн.: Система интерферона в норме и при патологии. М., 1996, с. 39–52.
5. Петров В. А., Цопа Т. В., Медведева Т. О., Арова А. А., Таргонский С. Н., Усова С. В. Применение интерферона альфа2 в лечении острых респираторных вирусных инфекций у детей // Вопросы современной педиатрии. 2007, № 6, с. 101–103.
6. Горелов А. В., Плоскирева А. А., Дриневский В. П., Феклисова Л. В., Мескина Е. Р., Целипанова Е. Е. Интерферонотерапия инфекционно-воспалительных заболеваний у детей — обзор современных исследований // Лечащий Врач. 2012, № 6.
7. Чеботарева Т. А., Выжлова Е. Н., Захарова И. Н., Заплатников А. Л. Современная интерферонотерапия гриппа и острых респираторных инфекций у детей // Лечащий Врач. 2013, № 4.
8. Захарова И. Н., Торжжоева Л. Б., Заплатников А. Л., Коровина Н. А., Малиновская В. В., Чеботарева Т. А., Глухарева Н. С., Курбанова Х. И., Короид Н. В., Выжлова Е. Н. Модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста: патогенетическое обоснование и эффективность // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. № 3. С. 49–54.

Онкологические аспекты эндометриоза гениталий

Т. С. Качалина, доктор медицинских наук, профессор

А. Н. Зиновьев¹, кандидат медицинских наук

М. С. Зиновьева, кандидат медицинских наук

М. Е. Богатова

ФГБОУ ВО НижГМА МЗ РФ, Нижний Новгород

Резюме. Статья посвящена проблеме малигнизации эндометриоза, приведены особенности эндометриоза, сближающие его с опухолевым процессом, патогенетические факторы злокачественной трансформации эндометриоза. Отмечается, что при эндометриозе, особенно при эндометриоидных кистах яичников, необходима онкологическая настороженность. Рассмотрены подходы к лечению эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, аденомиоз, эндометриоидные кисты, яичники, малигнизация.

Abstract. The article is dedicated to the issue of endometriosis malignization, the features of endometriosis which bring it together with tumor process, were given, as well as pathogenic factors of malignant transformation of endometriosis. It was highlighted that, in endometriosis, especially, in endometrioid ovarian cysts, oncologic prudence is necessary. Approaches to endometriosis treatment were considered.

Keywords: endometriosis, adenomiosis, endometrioid cysts, ovary, malignization.

Эндометриоз — болезнь-загадка XX века, которая и по сей день вызывает множество вопросов и затруднений в диагностике и лечении. Разнообразие клинических признаков и топографии этого заболевания (от бессимптомных форм до весьма выраженных и тяжелых состояний) предопределяет широкий диапазон терапевтических алгоритмов у российской и зарубежных гинекологических школ и практическую значимость поиска общего, максимально эффективного подхода к ведению пациенток.

Эндометриоз в настоящее время рассматривают как доброкачественное гормонозависимое состояние, при котором за пределами границ нормального расположения слизистой оболочки матки происходит разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам идентичной эндометрию («эндометриоидные очаги», «эндометриоидные гетеротопии»), что индуцирует хроническую

воспалительную реакцию и приводит к появлению клинических симптомов, которые могут оказывать влияние на физическое состояние, психологический статус и социальное благополучие пациенток [1].

Если заболевание обнаружено в молодом возрасте, то есть основания для прогнозирования его тяжелого течения в последующем [2].

Малигнизация эндометриоза остается нерешенной научной и клинической проблемой. По данным различных специалистов, это явление встречается в 0,6–11,4% случаев у пациенток с генитальной формой эндометриоза, и этот показатель превышает распространенность злокачественных опухолей внутренних половых органов у женщин в среднем в популяции [3–7]. Гистологически злокачественные опухоли, происходящие из генитального эндометриоза, отличаются от эпителиальных раков, формирующихся *de novo*, и выделяются в отдельную группу. С позиции гистологии такие опухоли соответствуют светлоклеточным (14,8%) и эндометриоидным (66,7%) карциномам [8]. При этом 75% опухолей происходит из эндометрио-

идных кист яичников и только 25% — из экстраовариальных локализаций процесса [9, 10].

Начало изучению вопроса малигнизации эндометриоза положил Sampson (1925), определив патологические критерии злокачественного процесса в эндометриоидном очаге: наличие раковой и доброкачественной эндометриоидной ткани в одном и том же органе, возникновение опухоли в эндометриоидной ткани, полное окружение клеток опухоли эндометриоидными клетками [11]. По его мнению, эктопический эндометрий должен рассматриваться как предрасположенность к злокачественным новообразованиям, так как периодически проявляющиеся цитолитические свойства стромы и кровоизлияния в эктопическом эндометрии на протяжении многих лет не могут оставаться безразличными для окружающих тканей. Поскольку очаги эндометриоза состоят из двух компонентов (железистый эпителий и строма), то злокачественное перерождение может происходить из железистого эпителия в карциному, из стромы — в саркому.

¹ Контактная информация:
azinoviev@gmail.com

Концепция этиопатогенеза злокачественного перерождения эндометриоза до сих пор не ясна. В качестве основного провоцирующего фактора рассматривают гиперэстрогению, поэтому пристальному наблюдению должны подвергаться женщины репродуктивного возраста [12, 13].

Пик злокачественной трансформации эндометриодных кист яичников приходится на возраст 35–55 лет, что на 10–20 лет меньше, чем у пострадавших от рака яичников без сопутствующего эндометриоза, и чаще соответствует репродуктивному периоду [3–5, 14].

По данным мировой литературы, прогноз при опухолях из эндометриодных кист и очагов наружного генитального эндометриоза лучше, чем при обычных эпителиальных злокачественных опухолях яичников [9, 15, 16]. Пятилетняя выживаемость при недиссеминированных формах составляет 65%, при диссеминированных — 10%. При распространенном эндометриозе даже после удаления матки и придатков сохраняется риск гиперплазии эндометриодной ткани и малигнизации экстраовариального эндометриоза [17].

Очевидно, что онкологические аспекты эндометриоза — одна из наиболее значимых, но, к сожалению, наименее изученных и дискуссионных проблем. По частоте малигнизации первое место занимает эндометриодная киста яичника, второе — ретроцервикальный эндометриоз, третье принадлежит аденомиозу [18], однако онкологический аспект эндометриоза — «камень преткновения» и одновременно «гнездо раздора» многих исследователей [19]!

Причина разногласий в расхождении данных о частоте злокачественной трансформации эндометриоза, которые существенно противоречивы (от 0,4% до 11–24%) [20]. Я.В. Бохман (1989) высказывается категорично: частота малигнизации эндометриоза значительно превосходит представленные в литературе сведения в связи со сложностью диагностики поэтапных изменений малигнизированных очагов эндометриоза вследствие «поглощения» злокачественной опухолью предшествующих эндометриодных тканевых структур [21].

Особенности эндометриоза, сближающие его с опухолевым процессом:

- 1) способность к инфильтративному росту в окружающие ткани и органы с деструкцией последних (в связи

с отсутствием соединительнотканной капсулы и способностью эндометриодных очагов выделять липолитические и триполитические ферменты);

- 2) возможность распространяться по кровеносным и лимфатическим сосудам, а также диссеминировать в результате нарушения целостности кистозных форм [22];
- 3) повышение уровня онкомаркера СА-125;
- 4) рак яичника и эндометриоз имеют общие законы наследования: повышение риска развития у близнецов и родственников первой линии [23].

Но в отличие от истинной опухоли для эндометриоза не специфична клеточная атипия и прогрессивный автономный рост.

В отличие от истинной опухоли при эндометриозе имеется связь с менструальной функцией и «содружественные» взаимоотношения с беременностью (физиологическое течение беременности является благоприятным фактором для эндометриоза).

Что касается раковой опухоли, то беременность стимулирует ее экспансивный рост [19].

При истинной опухоли яичника выражены катаболические нарушения (кахексия, анемия, нарушение основного обмена), не характерные для эндометриоза. Эндометриозу присущи тазовые боли, бесплодие, что ухудшает качество жизни [22].

Среди всех эндометриодных нарушений эндометриоз яичников имеет особое значение в связи с тем, что:

- 1) в числе всех эндометриодных гетеротопий эндометриоз яичников занимает стабильное первое место;
- 2) эндометриоз яичников играет ведущую роль в генерализации патологического процесса: очаги, расположенные в яичнике, распространяются на соседние органы и брюшину, способствуя развитию глубокого инфильтративного эндометриоза и спаечного процесса в малом тазу;
- 3) с позиций онкологической настороженности эндометриоз яичников представляет наибольшую потенциальную угрозу для малигнизации.

Сведения о частоте злокачественных трансформаций эндометриодных кист чрезвычайно противоречивы. Существуют мнения известных исследователей о достаточно высоком риске малигнизации этих образований (3–4-кратное увеличение риска, на 37% чаще, чем в популяции, особен-

но если они были выявлены в молодом возрасте и имели длительное течение). Критической можно считать длительность заболевания 10–15 лет [24].

Существует проблема ложноположительного диагностирования рака яичника при эндометриозе, а F. E. van Lescum считает, что наличие эндометриоза яичника является существенно менее опасным, чем процедура экстракорпорального оплодотворения с последующим переносом эмбриона, которая связана с увеличением риска агрессивного рака яичника в 3 раза [25].

В последние годы интенсивно изучаются патогенетические факторы, способствующие злокачественной трансформации эндометриоза в целом и эндометриодных кист яичников в частности:

1. Экзогенные факторы (стрессы, техногенная нагрузка, загрязнение окружающей среды, отложение решения вопроса о материнстве и т. д.) [26].
2. Окислительный стресс, приводящий к увеличению продуктов перекисидации липидов, что способствует усилению роста и пролиферации гетеротопического эндометрия [27].
3. Гормональные факторы. В эндометриодных очагах и клетках эстрогенчувствительного рака яичников повышается локальная продукция эстрадиола за счет стимуляции экспрессии ароматазы, причем некоторые метаболиты Э2 (16-альфа-гидроксиэстрон) является мощным фактором онкогенеза.
4. При эндометриозе провоспалительные цитокины, различные ростовые факторы (ТНФ-альфа, ИПФР-1), а также простогландины составляют перитонеальную микросреду, сходную с микросредой при новообразованиях яичника. Провоспалительные цитокины стимулируют экспрессию ароматазы, что усугубляет локальную гиперэстрогению [28].
5. Резистентность к апоптозу. Патогенетические звенья нарушения апоптоза при эндометриозе и раке яичников сходны: повышение экспрессии антиапоптотического гена Bcl-2 и подавление проапоптотического фактора BAX; повышение активности матриксных металлопротеиназ.
6. Неоангиогенез. При злокачественных новообразованиях и эндометриозе происходит активация одних и тех же медиаторов, стимулирующих неоангиогенез [22].

7. Геномная нестабильность. Идентифицировано несколько генетических механизмов, способствующих геномной нестабильности при раке яичников, многие из которых выявляются и при эндометриозе.

По-видимому, изучение экспрессии определенных генов поможет выявить факторы, объясняющие возможность прогрессирования и малигнизации эндометриоза у отдельных пациентов [29, 30].

В 60–80% эндометриоз-ассоциированный рак яичников (РЯ) возникает при наличии атипичного эндометриоза [22], который следует относить к предраковому состоянию. Гистохимически наличие атипичного эндометриоза подтверждается повышением экспрессии маркеров пролиферации.

Эндометриоз яичников коррелирует с определенными гистологическими типами РЯ, а именно эндометриоидными и светлоклеточными карциномами [31]. Эндометриомы, а также эндометриоидный и светлоклеточный РЯ чаще встречаются в левом яичнике, однако этот факт не нашел объяснения [8].

Профилактика злокачественной трансформации эндометриоидных кист:

1. Адекватная диагностика:

- эхография (диагностическая точность метода 85–93%);
- МРТ (диагностическая точность метода 98%): появление в кисте васкуляризованного солидного компонента, увеличение размеров кисты и регресс феномена «затенения» на Т2-ВИ. Наличие в эндометриоидных кистах тканевого компонента следует дифференцировать между малигнизацией, децидуализацией и формированием воспалительной ткани [11];
- лапароскопия («золотой стандарт»);
- гистологическое исследование.

2. Рациональная лечебная тактика — оперативное вмешательство (основной этап в лечении эндометриоидных кист).

К мерам профилактики эндометриоза и РЯ относят перевязку маточных труб, что снижает развитие как эндометриоза, так эндометриоидного и светлоклеточного РЯ [22].

Есть наблюдения, что консервативная хирургия, даже сопровождающаяся полным удалением эндометриоидных поражений, не предотвращает риска РЯ. Поэтому у пациенток с ре-

лизированной репродуктивной функцией есть основание рассмотреть вопрос о сальпингоооариэктомии ± гистерэктомии [32].

При полном удалении гистологически верифицированных эндометриоидных кист яичника можно ограничиться только хирургическим лечением, однако следует помнить о высокой частоте развития рецидивов и персистенции заболевания (через 1–2 года — 15–21%, спустя 5 лет — 36–47%, через 5–7 лет — 50–55%) [33].

Лечение эндометриоза гормональными препаратами также является одним из мощных факторов профилактики развития канцерогенеза. В большинстве случаев терапия эндометриоза осуществляется комплексно (хирургическое вмешательство и гормональная терапия в послеоперационном периоде).

Гормональная терапия осуществляется дифференцированно — с учетом репродуктивных планов пациентки, сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии, наличия противопоказаний. При планировании беременности в ближайшее время препаратами выбора должны быть агонисты гонадотропин-релизинг-гормона (аГнРГ), в частности отечественный препарат Бусерелин-лонг (уровень доказательности А (литература в статье)).

Механизм действия аГнРГ связан с восстановлением нарушенных взаимосвязей в гипоталамо-гипофизарной системе у больных эндометриозом. В результате продолжительного воздействия аГнРГ на гипофиз происходят десенсилизация клеток гипофиза и быстрое снижение интенсивности секреции и биосинтеза гонадотропинов [34]. Угнетение стероидогенеза, вызываемое аГнРГ, индуцирует атрофию как самого эндометрия, так и эктопических эндометриальных желез и стромы. Этот феномен называют медикаментозной кастрацией. Блокада обратима, и после отмены аГнРГ у женщин репродуктивного возраста восстанавливается чувствительность аденогипофиза к гипоталамической стимуляции [35].

Бусерелин-лонг при внутримышечном введении один раз в 28 дней в дозе 3,75 мг обеспечивает стойкий терапевтический эффект. Рекомендованная длительность лечения — до шести месяцев [20].

Активное вещество препарата Бусерелин-лонг заключено в микро-

сферы размером от 30 до 150 мкм с разным временем рассасывания. Основу микросфер составляет биоразлагаемый сополимер DL молочной и гликолевой кислот. Микросферы в виде водной суспензии вводятся глубоко внутримышечно. После инъекции пролонгированной формы препарата начинается постепенное высвобождение аГнРГ с поверхности микросфер, что сначала — в течение первых суток — приводит к стимуляции синтеза гонадотропинов, а затем к десенсилизации гипофиза и блокаде гипофизарно-гонадной оси. Впоследствии микросферы, подвергаясь биодеградации в тканях, медленно высвобождают содержащийся в них аГнРГ, длительно (до 28 дней) поддерживая необходимую для десенсилизации гипофиза концентрацию препарата в крови. Сам сополимер метаболизируется в организме до мономеров молочной и гликолевой кислот. В репродуктивном возрасте нормальный менструальный цикл восстанавливается спустя два-три месяца после отмены препарата [34, 35].

Данные клинического исследования, проведенного на базе Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии (С. Н. Буянова и соавт., 2014), показали высокую эффективность применения Бусерелина-лонг у группы пациенток, страдающих эндометриозом (n = 50), среди которых риск развития онкогинекологических заболеваний был выше, чем в популяции (возраст старше 35 лет, наличие сопутствующих заболеваний матки: миома, гиперплазия эндометрия; доброкачественные заболевания яичников и др.).

В первую очередь оценивались уровни половых гормонов: лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола. Достижение целевого уровня ЛГ < 7,4 мМЕ/мл было достигнуто у 100% пациенток после 2 введения препарата. Несмотря на наличие литературных данных об неоднородном влиянии терапии аГнРГ на уровень ФСГ, у 66% пациенток снижение ФСГ к концу лечения составляло $4,54 \pm 2,5$ мМЕ/мл. Снижение уровня эстрадиола ≤ 110 пмоль/л было зафиксировано у 64% женщин. При этом отмечалось уменьшение толщины срединного маточного эха до 4–6 мм, а по результатам биопсии у 88% отмечалась атрофия эндометрия. Все вышеуказанные данные отражают эффективность применения Бусерелина-лонг

у пациенток с эндометриозом и повышенным онкогенным риском [44].

Широкое применение аГнРГ несколько ограничено развитием эстроген-дефицитных симптомов и не может продолжаться более шести месяцев. С целью уменьшения тяжести побочных эффектов при приеме аГнРГ рекомендуют заместительную гормональную терапию (add-back-терапия). Обоснованием тому служит гипотеза пороговой концентрации эстрогенов, согласно которой их концентрация в пределах определенного диапазона может частично предотвращать снижение минеральной плотности костной ткани при длительном лечении аГнРГ и в то же время не оказывать стимулирующего воздействия на рост эндометриоидных имплантатов [24].

С учетом многочисленных данных о рецидивировании эндометриоза по окончании гормональной терапии, невозможности длительного использования аГнРГ оправданным считается использование аГнРГ в течение шести месяцев с последующей длительной терапией диеногестом.

При желании отсрочить наступление беременности возможны различные варианты послеоперационной гормонотерапии:

1. Бусерелин-лонг с последующим длительным назначением диеногеста.
2. Бусерелин-лонг с последующим приемом низкодозированных комбинированных контрацептивов в пролонгированном режиме.
3. Бусерелин-лонг с переходом на ингибиторы ароматазы с прогестагенами 3, 5 циклов.

«Место комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в лечении эндометриоза должно быть пересмотрено в пользу патогенетических препаратов!» — заявил Prof. Charles Chapron — мировой эксперт в области эндометриоза (Endometriosis: The Inflammatory Disease. Доклад на 7-м международном конгрессе «Оперативная гинекология — новые технологии», Санкт-Петербург, 29 октября 2014). Однако снижение смертности от РЯ в западных странах на 50% начиная с 70-х годов, по-видимому, связано с широким использованием КОК.

Так, оральные контрацептивы при приеме до трех лет на 20% снижают заболеваемость РЯ, а при приеме более 6 лет — на 60% [36].

Снижение показателей онкологического риска в отношении РЯ коррелирует с длительностью использования КОК

и является максимальным при использовании КОК ≥ 15 лет (Международное общество эпидемиологических исследований РЯ, 2007) [36].

Протективное действие особенно выражено у женщин с высоким риском развития РЯ (нерожавшие, отягощенный семейный анамнез). Прием КОК у них в течение 10 лет позволяет снизить РЯ до уровня, отмечаемого у женщин без семейного анамнеза по РЯ [37].

В основе защиты КОК от рака яичников лежит блокада овуляции как таковой и ингибирование связанного с ней «провоспалительного каскада», способствующего клеточной пролиферации.

А именно при длительном использовании КОК ингибируют активацию или экспрессию следующих провоспалительных факторов: внутриядерного фактора Каппа В, циклооксигеназы-2, ароматаз, под воздействием которых андростендион на локальном уровне превращается в активный эстрадиол, сосудистого эндотелиального фактора роста [38].

Однако существует мнение о потенцирующем влиянии КОК на прогрессирование и рецидивирование заболевания. Профилактикой данной ситуации является пролонгированный прием КОК. При выборе КОК предпочтение следует отдавать препаратам, содержащим диеногест.

Сочетание аденомиоза и аденокарциномы эндометрия, по данным разных авторов, колеблется от 12% до 40% у женщин репродуктивного возраста [39].

Возникает вопрос: данная ситуация случайна и обусловлена распространенностью аденомиоза или закономерна и связана с общими этиологическими и патогенетическими факторами этих двух заболеваний?

Морфологический анализ очагов эндометриоза позволил подразделить их на активные и неактивные. Для активных очагов характерно большое количество цитогенной стромы, пролиферирующий эпителий, повышенный неангиогенез, активный аденомиоз сопровождается ярко выраженной симптоматикой. Для неактивных очагов — склерозированная строма, атрофичный эпителий, протекает бессимптомно [40].

При сочетании рака эндометрия и аденомиоза в очагах аденомиоза выявляется гиперплазия эпителиального компонента с атипией. Исходя из этого можно предположить, что

очаги аденомиоза с атипией могут быть источником карциномы эндометрия.

Иммуногистохимические исследования активных очагов аденомиоза с атипией эпителия подтвердили выраженный дисбаланс между процессами пролиферации и апоптозом в пользу пролиферации.

Таким образом, одновременное наличие аденомиоза и аденокарциномы эндометрия не случайно, что подтверждает не только высокий процент сочетания этих патологий, но и обнаружение в активных очагах аденомиоза гиперплазии с атипией в эпителии только у больных раком эндометрия [41].

Профилактика аденокарциномы эндометрия при активном аденомиозе — тотальная гистерэктомия.

Среди случаев экстрагенитального эндометриоза чаще имеет место поражение сигмовидной и прямой кишки (18–25%).

В доступной литературе описаны единичные случаи перехода эндометриоза кишечника в рак.

По-видимому, фактором риска вероятной его злокачественной трансформации является длительная персистенция данной патологии. Однако эндометриоидный рак кишечника имеет низкий потенциал злокачественности и отличается лучшими отдаленными результатами по сравнению с карциномой другого происхождения [42].

Гормональная терапия эндометриоза многообразна и сложна, требует индивидуального подхода с учетом возраста, гинекологической и экстрагенитальной патологии. Уточнение патогенетических аспектов развития заболевания позволяет применять новые группы препаратов и внедрять новые комбинации уже известных лекарственных средств, позволяющих пролонгировать курс терапии (например, Бусерелин-лонг и диеногест).

Таким образом, онкологическая настороженность при эндометриозе, особенно при эндометриоидных кистах яичников, необходима. Для определения риска их малигнизации последующие исследования должны быть направлены на изучение экспрессии отдельных генов, инициирующих пролиферацию и злокачественное перерождение эндометриоза. Это особенно актуально при наличии эндометриоидных кист небольших размеров в репродуктивном возрасте для реше-



БУСЕРЕЛИН

Аналог гонадотропин-рилизинг гормона

**Патогенетически обоснованная терапия
гормонозависимой патологии
репродуктивной системы:**

- Эндометриоз
- Миома матки
- Гиперпластические процессы эндометрия
- Бесплодие (в программе ЭКО)

Я снова радуюсь жизни!

БУСЕРЕЛИН

назальный спрей 150 мкг/доза



ЛСР-003577/10

БУСЕРЕЛИН-ЛОНГ

лиофилизат 3,75 мг



ЛСР-003576/10

Условия отпуска из аптеки: по рецепту врача

ООО «Натива», Россия, 143402, Московская обл.,
Красногорский р-н, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13
Тел: +7 (495) 644-00-59, +7 (495) 502-16-43,
e-mail: info@nativa.pro, www.nativa.pro

ния вопроса о необходимости хирургического лечения. ■

Литература

1. Леваков С. А., Хамошина М. Б. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012, 16 с.
2. Ballweg M. L. Big picture of endometriosis helps provide guidance on approach to teens: comparative historical data show endometriosis starting younger, is more severe // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2003. № 16 (3 Suppl). P. S21–S26.
3. Баскаков В. П., Цвелев Ю. В., Кура Е. Ф. Диагностика и лечение эндометриоза на современном этапе. СПб: ВМА, 1998.
4. Колосов А. Е. Опухоли яичников и прогноз для больных. Киров, 1996. 240 с.
5. Heaps J. M., Nieberg R. K., Berek J. S. Malignant neoplasms arising in endometriosis // Obstet. Gynecol. 1990; 75 (6): 1023–1028.
6. Corner G. W., Hu C., Hertig A. T. Ovarian carcinoma arising in endometriosis // Am J Obstet. Gynecol. 1950; 59: 760–774.
7. Scully R. E., Richardson G. S., Barlow J. F. The development of malignancy in endometriosis // Clin. Obstet. Gynecol. 1966; 9 (2): 384–311.
8. Birrer M. J. The origin of ovarian cancer — is it getting clearer? // N Eng J Med. 2010; 363 (16): 1574–1575.
9. Benoit L., Arnould, Cheynel N. et al. Malignant extraovarian endometriosis: a review // Eur J Surg Oncol. 2006; 32 (1): 6–11.
10. Modesitt S. C., Tortolero-Luna G., Robinson J. B. et al. Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer // ObstetGynecol. 2002; 100 (4): 788–795.
11. Юхно Е. А., Трофименко И. А., Труфанов Г. Е. Малигнизация эндометриальных кист в аспекте магнитно-резонансного исследования: семиотика и диагностические ошибки // Опухоли женской репродуктивной системы, диагностика. 2013, № 3–4.
12. McMeekin D. S., Burger R. A., Manetta A. et al. Endometrioid adenocarcinoma of the ovary and its relationship to endometriosis // Gynecol. Oncol. 1995; 59 (1): 81–86.
13. McDermott S., Oei T. N., Iyer V. R., Lee S. I. MR imaging of malignancies arising in endometriomas and extraovarian endometriosis // Radiographics. 2012; 32 (3): 845–863.
14. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. М.: Медицина, 1996. 330 с.
15. Leiserowitz G. S., Gumbs J. L., Oi R. et al. Endometriosis-related malignancies // Int J Gynecol Cancer. 2003; 13 (4): 466–471.
16. Tanaka, Y. O., Yoshizako T., Nishida M. et al. Ovarian carcinoma in patients with endometriosis: MR imaging findings // AJR Am J Roentgenol. 2000; 175 (5): 1423–1430.
17. Адамьян Л. В., Гаспарян С. А. Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему. Ставрополь: СГМА, 2004. 228 с.
18. Ищенко А. И., Кудрина Е. А. Эндометриоз: диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 104 с.: ил.
19. Давыдов А. И., Чабан О. В. Возможности и перспективы применения плазменной хирургии нового поколения при операциях на яичниках // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012. Т. 11, № 2. С. 51–57.
20. Баскаков В. П., Цвелев Ю. В., Кура Е. Ф. Диагностика и лечение эндометриоза на современном этапе. Пособие для врачей. СПб: ВМА, 1998. 48 с.
21. Бохман Я. В. Руководство по онкологии. М.: 1989. 464 с.
22. Сонова М. М. Эндометриоз и эндометриальный рак яичников: что общего? // Опухоли женской репродуктивной системы. 2008. № 4. С. 48–51.
23. Fleming R., Jenkins J. The source and implications of progesterone rise during the follicular phase of assisted reproduction cycles // Reprod Biomed Online. 2010; 21: 446–449.
24. Vercellini P. The endometriosis-ovarian cancer connection: challenging conventional wisdom // World Endometriosis Society e-journal. 2010; 12: 3–7.
25. Van Leeuwen F. E., Klip H., Mooij T. M. et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort // Hum Reprod. 2011; 26: 3456–3465.
26. Valenzuela P., Ramos P., Redondo S., Cabrera Y., Alvarez I., Ruiz A. Endometrioid adenocarcinomas of the ovary and endometriosis // Eur J ObstetGynaecolReprodBiol. 2007; 134: 83–86.
27. Wiegand K. C., Yamamoto S., Shah S. P., Al-Agha O. M. et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas // N Engl J Med. 2010. 363: 1532–1543.
28. Druckmann R., Rohr U. D. IGF-1 in gynaecology and obstetrics: update 2002 // Maturitas. 2002. Vol. 41, Suppl. 1. P. S65–83.
29. Жордания К. И., Паляниди Ю. Г., Сонова М. М., Савостикова М. В., Барин В. В., Калиничева Е. В. Эндометриоз и рак яичников, продолжение темы // Онкогинекология. 2015. № 2. С. 16–24.
30. Korner M., Burckhardt E., Mazzucchelli L. Different proportions of aneusomic cells in ovarian inclusion cysts associated with serous borderline tumours and serous highgrade carcinomas support different pathogenetic pathways // J Pathol. 2005. 207. P. 20–26.
31. Pearce C. L., Templeman C., Rossing M. A., Lee A., Near A. M., Webb P. M., Nagle C. M., Doherty J. A., Cushing-Haugen K. L., Wicklund K. G. et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies // Lancet Oncol. 2012; 13: 385–394.
32. Modugno F., Ness R. B., Allen G. O., Schildkraut J. M., Davis F. G., Goodman M. T. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis // Am J Obstet Gynecol. 2004; 191: 733–740.
33. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации. М., 2013.
34. Lee D. Y., Bae D. S., Yoon B. K., Choi D. Post-operative cyclic oral contraceptive use after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment effectively prevents endometrioma recurrence // Hum Reprod. 2010. 25 (12): 3050–3054.
35. Jee B. C., Lee J. Y., Suh C. S. et al. Impact of GnRH agonist treatment on recurrence of ovarian endometriosis after conservative laparoscopic surgery // Fertil Steril. 2009; 91 (1): 40–44.
36. Hannaford P. C., Selveraj S., Elliott A. M. et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioners oral contraception study // BMJ. 2007; 335, 651.
37. Vessey M., Yeates D. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study 1968–2004 // Br J Cancer. 2006; 95: 385–389.
38. Maia H. J., Casoy J. Non-contraceptive health benefits of oral contraceptives // Eur J Contracept Reprod Health Care. 2008; 13 (1): 17–24.
39. Адамьян Л. В., Кулаков В. И., Андреева Е. Н. Эндометриозы. Рук-во для врачей. 2-е изд. М.: Медицина, 2006. 480 с.
40. Унанян А. Л. Эндометриоз тела матки и яичников: новые аспекты патогенеза, клиники, лечения. Автореф. дис. ... д.м.н. М., 2007.
41. Коган Е. А., Низяева Н. В., Демур Т. А. и др. Морфологические и иммуногистохимические особенности очагов аденомиоза при сочетании с аденокарциномой эндометрия // Арх. патол. 2010. № 4. С. 7–12.
42. Огнерубов Н. А., Попов В. В., Попова О. В. Овариоэктомия при раке толстого кишечника // Сибирский онкологический журнал. 2002. № 3–4. С. 71.
43. Сапрыкина Л. В., Доброхотова Ю. З., Сапрыкина О. А. Эндометриоз: гормональная терапия с позиций патогенеза // Акушерство и гинекология. 2015. № 3 (25).
44. Буянова С. Н., Бабунашвили Е. Л., Зубова Е. С., Юдина Н. В., Рижинашвили И. Д. Эффективность и безопасность применения агНРГ «Бусерелин-лонг» у пациенток с эндометриозом в позднем репродуктивном возрасте (клиническое исследование) // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. № 5 (т. 16). С. 87.

Роль пробиотиков в питании здорового и больного человека

А. В. Погожева¹, доктор медицинских наук, профессор

С. А. Шевелева

Ю. М. Маркова

ФГБУН ФИЦ питания и биотехнологии, Москва

Резюме. Рассмотрены вопросы состояния микробиоты человека. Показаны функциональные свойства микробиоты и изменения их при дисбиозе. Даны понятия пробиотиков, пребиотиков и симбиотиков. Продemonстрировано значение пробиотиков в питании, механизмы их действия. Показаны требования, предъявляемые к пробиотикам, оптимальная дозировка при их потреблении. Представлены методы оценки эффективности пробиотиков.

Ключевые слова: микробиота, дисбиоз, пробиотики, пребиотики, симбиотики.

Abstract. The issues of human microbiota state were considered. Functional properties of microbiota and their changes in dysbiosis were shown. Concepts of prebiotics, probiotics and symbiotics were given. Role of probiotics in nutrition was demonstrated, as well as the mechanisms of their effect. Requirements imposed to probiotics and optimal dosage in their administration were shown. Methods for assessment of probiotics efficiency were presented.

Keywords: microbiota, dysbiosis, probiotics, prebiotics, symbiotics.

Микробиота — это сообщество различных видов микроорганизмов, населяющих определенную среду обитания. Микробиота, находящаяся в симбиозе с организмом человека, обуславливает протекание его жизнедеятельности в целом, а в некоторых органах оказывает определяющее влияние на их функции.

Синонимами слова «микробиота» являются также «микрофлора», «нормофлора», «микробиоценоз», «микробиом», обозначающие все микроорганизмы и их геномы, присутствующие в организме хозяина.

Различают микробиоту кишечника, кожи, влагалища и других органов. Установлено, что самая населенная часть тела — это кишечник, где обитает до 1012–1014 микроорганизмов (это количество в 10 раз превышает число эукариотических клеток всего организма) и где сосредоточено до 80% клеточных элементов иммунной системы. Микробиота кишечника человека состоит из более чем 1000 видов микроорганизмов, среди которых преобладают прокариоты — бактерии, археи, также эукариотические микроскопические грибы, в частности дрожжи, а также простейшие [1–3].

Состав кишечной микробиоты зависит от пищевых предпочтений хозяина, его генетических особенностей и состояния иммунной системы. Например, часть микробных популяций — сахаролитики, получают необходимые им вещества из углеводов пищи, при ферментации которых они производят короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, бутират, пропионат) — основной источник энергии для клеток кишечного эпителия. Другие извлекают энергию из муцинов слизи, покрывающей эпителий кишечника, не переваренных в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) белковых и других органических веществ [4].

Методы оценки состояния микробиоты

Представления о микробиоте человека значительно расширились, когда для ее анализа стали использовать молекулярно-генетические методы, которые превосходят методы культивирования, поскольку способны открывать некультивируемые обычными методами микроорганизмы. Различные типы бактерий, присутствующие в каждом образце, могут быть предварительно идентифицированы путем сравнения с базой данных, которые анализируются с помощью многомерных статистических методов. При любом статистическом анализе структуры фекального сообщества необходимо учитывать, что

люди имеют индивидуальные кишечные сообщества, которые могут или не могут быть стабильными в течение долгого времени [24].

Функция микробиоты

Состояние равновесия между популяциями микробиоты характерно для полного здоровья и поддержания постоянства внутренней среды макроорганизма. Представители микробиоты участвуют почти во всех процессах обмена веществ, синтезируют витамины, повышают катаболизм холестерина до желчных кислот, защищают от патогенных микроорганизмов, влияют на работу иммунной, эндокринной, сердечно-сосудистой и даже центральной нервной системы [6–12].

Нормально функционирующая микробиота должна оказывать следующие эффекты:

- предотвращать заселение ЖКТ патогенными микробами;
- способствовать формированию местного мукозального и системного иммунитета (как антигенный фактор), иммунологической толерантности к пищевым антигенам;
- утилизировать неабсорбированные в тонкой кишке питательные субстраты, регулируя расход и запасаение энергии;
- участвовать в регуляции моторики ЖКТ;
- осуществлять эндогенный синтез де novo витаминов группы В, К, био-

¹ Контактная информация:
allapogozheva@yandex.ru

логически активных и гормоноподобных веществ, регуляторно воздействующих на внутренние органы и центральную нервную систему;

- регулировать обмен холестерина в процессе энтерогепатической циркуляции, метаболизм оксалатов, всасывание кальция и других ионов;
- защищать слизистую и отдаленные органы от воздействия повреждающих факторов, утилизируя и метаболизируя токсины, ксенобиотики, проканцерогены [13].

Факторы, влияющие на состав микробиоты:

- окружающая среда;
- использование антибиотиков;
- состояние кишечного иммунитета;
- состав рациона (например, грудное или искусственное вскармливание ребенка).

Питание и кишечная микробиота

Научно-технический прогресс и малоподвижный образ жизни породили весьма серьезную проблему — болезни цивилизации. Из-за хронических нервно-эмоциональных перегрузок и неблагоприятной экологической ситуации на первый план выступили алиментарно-зависимые заболевания, такие как атеросклероз, гипертония, диабет, остеопороз, ожирение и др. Значительную роль в этом сыграло изменение характера питания — ограниченное потребление натуральных неочищенных продуктов и переход к рафинированным, лишенным пищевых волокон, витаминов и минеральных веществ, но богатым углеводами и жирами. Наши далекие предки обеспечивали себя пищевыми веществами лучше, чем современное цивилизованное человечество. Современный рацион утратил прежнее разнообразие. В нем возросла доля продуктов, подвергнутых консервированию, длительному хранению, интенсивной технологической обработке.

Хронический недостаток витаминов и пищевых волокон создает благоприятную почву для возникновения заболеваний у совершенно здоровых людей, тем более у лиц с факторами риска (курение, употребление алкоголя, профессиональные вредности). Положение ухудшает и постоянное поступление в организм вредных и токсичных веществ с воздухом, водой и пищей. В нашей каждодневной жизни мы сталкиваемся с фактами ослабления защитных сил организма, что является фактором риска развития дисбиоза и затем — многих заболеваний [14].

Дисбиоз — это патологическое изменение микробиоты. Риски неблаго-

приятного воздействия на микробиоту и развития дисбиозов в современных условиях возрастают систематически и обуславливаются в том числе неправильным питанием (в первую очередь дефицитом пищевых волокон в рационе), приемом антибиотиков, воздействием разнообразных неблагоприятных факторов окружающей среды.

Причины развития дисбиоза:

- кишечные инфекции;
- нерациональное питание;
- экологические факторы;
- радиационное облучение;
- нарушение иммунитета;
- соматические заболевания;
- применение антибиотиков;
- применение кортикостероидов.

При дисбиозе кишечника возможно проявление патогенных свойств микробиоты с последующим развитием воспалительных, аллергических, иммунодефицитных и других заболеваний. Последствиями дисбиоза кишечника являются:

- повреждение энтероцитов;
- повышение проницаемости кишечной стенки;
- транслокация микробиоты;
- нарушение иммунитета;
- нарушение кишечной моторики;
- снижение защитных свойств.

Исследования последних лет с применением новых технологий геномного анализа демонстрируют взаимосвязь нарушений кишечной микробиоты и патогенеза ожирения, пищевой аллергии, синдрома раздраженного кишечника. Более того, практически у 90% больных сердечно-сосудистыми заболеваниями найдена корреляция изменений в системном воспалительном ответе с избыточным бактериальным ростом в кишечнике и транслокацией метаболитов грамотрицательной флоры [15, 16].

Пробиотики (пребиотики, синбиотики) в питании здорового человека

Пища, которую мы едим, играет существенную роль в сбалансированном функционировании кишечной микробиоты. Продукты, составляющие наш рацион, питают сотни триллионов бактерий, живущих в нашей пищеварительной системе. Поэтому очень важно, чтобы рацион был сбалансированным. Для восстановления нарушенной структуры микробиоценоза применяются пробиотики, пребиотики, синбиотики [17].

Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают

улучшение здоровья организма-хозяина. Это определение было сформулировано в 2002 г. рабочей группой ФАО/ВОЗ — Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (Food and Agriculture Organization, FAO) и Всемирной организации здравоохранения [18].

Пребиотики — неперевариваемые вещества, которые при пероральном потреблении обеспечивают благоприятное физиологическое действие на организм хозяина путем селективного стимулирования роста или активности ограниченного числа бактерий-представителей защитной микробиоты кишечника (бифидобактерии, лактобактерии). Пребиотики представляют собой углеводы класса олигосахаридов, среди которых наиболее известны фруктоолигосахариды (олигофруктоза), инулин, галактоолигосахариды.

Синбиотики — это комбинация пробиотиков и пребиотиков.

Пребиотики и пробиотики — это два наиболее изученных элемента в области кишечной микробиоты, оказывающие эффекты, полезные для нее и пищеварения. Это пищевые ингредиенты, которые потенциально могут благоприятно влиять на здоровье, улучшая состояние слизистых оболочек и системного иммунитета за счет модификации микробиоты кишечника. Именно поэтому специалисты подчеркивают важность их включения в рацион питания.

Использование пробиотиков и пребиотиков можно признать одним из наиболее перспективных в функциональном питании для коррекции дисбиозов ЖКТ и для снижения риска развития наиболее распространенных алиментарно-зависимых заболеваний. Однако эта цель может быть достигнута только при условии получения надежных доказательств по оценке эффективности конкретных пробиотических продуктов, базирующейся на адекватной и стандартизированной методологии, начиная со штаммов пробиотических микроорганизмов [19].

Международными организациями ФАО и ВОЗ в 2002 г. впервые выдвигались предложения о включении в национальные регулирующие системы требований по обязательному информированию потребителей, направленные на гарантирование получения ожидаемых эффектов, путем внесения в маркировку пробиотической продукции следующих сведений [18]:

- название рода, вида, номера (коммерческое название) каждого штамма в составе продукта;

- минимальное количество живых клеток каждого пробиотического штамма в конце срока годности;
- рекомендации по употреблению — размер порции на прием и длительность применения;
- указание о конкретном полезном эффекте;
- условия хранения и срок годности;
- сведения об изготовителе.

В рекомендациях ФАО/ВОЗ утверждается также, что в качестве пробиотиков не применяют неживые и генетически модифицированные микроорганизмы, при этом микробы должны сохранять свою жизнеспособность при прохождении по пищеварительному тракту вплоть до толстой кишки [20].

Требования к пробиотикам при их применении

В многочисленных обзорах упоминается несколько требований к пробиотическим штаммам. Они должны соответствовать следующим критериям:

- быть человеческого или животного происхождения в зависимости от их предполагаемого использования;
- выживать в достаточном количестве, проходя через барьеры желудка и 12-перстной кишки (быть кислото- и желчеустойчивыми);
- обладать антагонизмом к патогенным бактериям и препятствовать транслокации бактерий через кишечную стенку;
- быть способными активно прилипать к кишечному эпителию (обладать адгезивностью);
- стимулировать иммунную систему.

В связи с ростом рынка пробиотиков и пребиотиков повсеместно повышаются требования к доказательству их эффективности. Так, регуляторные агентства в Евросоюзе, США, Японии просят производителей представлять научные данные, подтверждающие заявленные свойства в рамках директивы 1924/2006/ЕС, актов Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA), категории функциональных продуктов питания (Food for Specific Health Use, FOSHU). Но из числа подаваемых заявок на сегодня более 2/3 отклоняется, и не только из-за отсутствия доказательств самого эффекта, а нередко — в связи с некачественной характеристикой микроорганизмов и неспособностью подтвердить подлинность их происхождения [21].

В РФ и ЕАЭС аналогичные по смыслу требования включены в Технический

регламент Таможенного Союза 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки», согласно которому информация об отличительных признаках (то есть функциональных эффектах) пищевой продукции должна быть подтверждена доказательствами, сформированными лицом, указавшим это заявление в маркировке пищевой продукции.

Однако в Реестре зарегистрированных в ЕАЭС диетических пищевых продуктов и биологически активных добавок к пище (БАД) на основе пробиотиков и синбиотиков из более чем 270 наименований статус специализированных продуктов присвоен лишь 10, а все БАД квалифицированы только как источники пробиотиков.

Механизмы действия пробиотиков

Пробиотики, способные изменять состав и метаболическую активность кишечной микробиоты, при успешном подборе могут реализовать свое действие в каждой из функций микробиоты. Актуальность задачи применения пробиотиков подтверждает высокая частота дисбиотических нарушений кишечного микробиоценоза, относящихся к одной из наиболее распространенных причин дезадаптации организма у людей всех возрастов [22, 23].

Действие пробиотиков осуществляется на трех уровнях:

- 1) в полости кишечника (конкурируют с патогенной и условно-патогенной микробиотой);
- 2) на уровне кишечного эпителия (повышают эффекты защитного кишечного барьера);
- 3) на уровне кишечного иммунитета (проявляют иммуномодулирующее действие).

Эффекты пробиотиков:

- микробное пищеварение и конкуренция за пищевые вещества с патогенами;
- изменение локального pH и других метаболических характеристик внутренней среды кишечника;
- продукция бактериоцинов для подавления патогенов;
- нейтрализация супероксидных радикалов;
- стимуляция продукции эпителиального муцина;
- усиление барьерной функции кишечника;
- конкуренция с патогенами за адгезию;
- модификация патогенных токсинов;

- стабилизация микробного сообщества.

Оценка эффективности пробиотиков

Критериями оценки эффективности продуктов-источников пробиотиков служат эмпирические величины адекватного уровня потребления (АУП) пробиотических микроорганизмов, которые были аппроксимированы путем обобщения и анализа данных о зависимости наступления благоприятного эффекта (нормализация микробиоты и улучшение функции кишечника, повышение неспецифической резистентности организма) от уровней содержания индивидуальных штаммов живых пробиотических бактерий определенных родов/видов.

Оптимальную дозу можно установить для каждого пробиотика на основании результатов клинических исследований. Минимально достаточной дозой, способной осуществлять значимое действие при регулярном потреблении, может считаться от 10^7 КОЕ в сутки до 10^{8-9} КОЕ в сутки у взрослых [18, 24, 25].

Эти данные легли в основу ряда нормативных документов: Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) Таможенного Союза (Приложение 5), ГОСТ Р 55577—13 «Продукты пищевые функциональные. Информация об отличительных признаках и эффективности», ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевых продуктов» (проект Изменения № 2). Все они используются при оценке заявляемой потенциальной эффективности пробиотиков и пребиотиков.

Вопрос об эффективности пробиотиков тесно связан с их способностью выживать в ЖКТ. На выживание и видовой состав микробиоты оказывают влияние содержание кислорода, температура и кислотность среды, количество слизи, уровень секреторного иммуноглобулина А (IgA) и антимикробных пептидов. Поэтому только некоторые виды бактерий способны достичь слизистой кишечника эпителия [3].

Так, Р. Conway и соавт. изучали выживаемость четырех штаммов молочнокислых бактерий (ацидофильные штаммы *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*) в желудочном соке человека, в естественных условиях и в пробирке (в буферном растворе, pH от 1 до 5), а также влияние

одновременного употребления молока на выживание и адгезию тестируемых пробиотиков. Показано, что *Lactobacillus acidophilus* выживали и присоединились к эпителию лучше, чем другие пробиотики. Для всех штаммов как выживание, так и адгезия улучшались при потреблении молока [26].

Влияние пробиотиков на кишечную микробиоту

Кишечник имеет самую большую поверхность слизистой в организме, и присутствующие в нем сообщества микробов могут иметь значительное влияние на иммунитет, защищают от инфекции, особенно от потенциально патогенных микроорганизмов.

Пробиотические бактерии оказывают благоприятные эффекты, включая снижение интенсивности и продолжительности диареи, улучшение иммунитета, улучшение переносимости лактозы и противоопухолевое действие. Пробиотики, в первую очередь видов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, входят в состав многих молочных продуктов и БАД [5].

В. Goldin, S. Gorbach и соавт. у 21 испытуемого изучали действие перорального потребления *Lactobacillus acidophilus* на активность фекальных бактериальных ферментов (бета-глюкуронидазы, нитратредуктазы и азоредуктазы), которые могут катализировать превращение проканцерогенов в канцерогены. В первые 4 недели пациентов кормили стандартным рационом, затем 4 недели добавляли в рацион молоко. В последующие 4 недели они опять получали контрольный рацион; а затем в течение 4 недель — молоко, содержащее 2×10^6 КОЕ на мл *Lactobacillus acidophilus*; и следующие 4 недели — контрольный рацион.

Употребление *Lactobacillus acidophilus* в составе молока способствовало редукции в 2–4 раза активности трех фекальных ферментов ($p < 0,02$ – $0,001$). В течение заключительного периода контроля после кормления *Lactobacillus acidophilus* активность фекальных ферментов возвращалась к исходному уровню через 4 недели [27].

Н. Kim и соавт. исследовали влияние *Lactobacillus acidophilus* на утилизацию лактозы с помощью определения количества водорода, выдыхаемого после употребления в течение 6 дней молока, содержащего либо 0, либо $2,5 \times 10^6$, либо $2,5 \times 10^7$, либо $2,5 \times 10^8$ лактобактерий/мл ежедневно. Потребление молока, содержащего $2,5 \times 10^6$ или $2,5 \times 10^8$ лактобактерий/мл, улучшало утилизацию лактозы [28].

Известно, что применение синбиотиков может увеличить выживаемость пробиотических штаммов, находящихся в составе комплексных препаратов и продуктов. Установлено, что специфические штаммы молочнокислых бактерий совместно с пребиотиками усиливают иммунитет. Синбиотики также увеличивали количество бифидобактерий в кишечнике по сравнению с монопродуктами [29].

Основным критерием эффективности пребиотиков до недавнего времени было их положительное влияние на уровень фекальных бифидобактерий. Пребиотики ксилоолигосахариды (КОС) относительно стабильны в кислых условиях, могут обеспечить защиту пробиотиков при прохождении через желудок. После приема внутрь КОС могут достигать толстой кишки без изменений. КОС стимулируют более выраженный рост в слепой кишке фекальных бифидобактерий по сравнению с пребиотическими фруктоолигосахаридами. Потребление 2–5 г КОС/сут приводит к значительному увеличению числа фекальных бифидобактерий, снижению pH, уровня протеолитических метаболитов, активности ферментов, а также уменьшению запоров.

С. Childs и соавт. изучали эффекты пребиотика КОС по 8 г в день, пробиотика (*B. lactis* Bi-07, 10^9 КОЕ/г) или синбиотика (8 г КОС и 10^9 КОЕ *B. lactis* Bi-07 в день) у здоровых взрослых (25–65 лет) в течение трех недель на функцию кишечника, качество жизни, состав микробиоты кишечника, концентрацию липидов в крови и иммунную функцию.

Употребление КОС способствовало увеличению массы стула (но не влияло на метеоризм, боли в животе по сравнению с мальтодекстрином), улучшало показатели качества жизни пациентов. Под влиянием добавки КОС значительно увеличилось число фекальных бифидобактерий, концентрация в плазме крови ЛПВП, снижался уровень экспрессии CD16/56 на естественных киллерах Т-клеток и секреции ИЛ-10, в то время как комбинация КОС и *B. animalis* ssp. *lactis* Bi-07 снижала экспрессию CD19 на В-клетках [29].

Иммуномодулирующее действие пробиотиков

Широкое использование пробиотических бактерий для улучшения здоровья как детей, так и взрослых связано с прямым или косвенным влиянием на иммунную систему кишечника.

Некоторые штаммы пробиотиков усиливают местный иммунитет посредством воздействия на клеточные рецепторы или с помощью прямой активации лимфоидных клеток. Помимо кишечной иммунной модуляции, пробиотики могут вызывать системные иммунные реакции, способствуя профилактике не только заболеваний ЖКТ.

Специфические пробиотические штаммы (*Lactobacillus* и *Bifidobacterium*) способны влиять как на локальный, так и на системный иммунный ответ и усиливать вакцинацию.

D. Paineau и соавт. изучали иммуномодулирующие свойства семи пробиотических штаммов. 83 здоровых добровольца в возрасте 18–62 лет потребляли 2×10^{10} КОЕ бактерий или плацебо (мальтодекстрин) в течение трех недель. Через 7 и 14 дней испытуемым проводили оральную вакцинацию против холеры. В сыворотке крови определяли специфические IgA, IgG и IgM, а в слюне — IgA.

В течение трех недель уровень IgG в сыворотке крови увеличился под влиянием *B. lactis* Bi-04 и *L. acidophilus* по сравнению с контрольной группой ($p = 0,01$). Показано, что эти штаммы пробиотиков продемонстрировали более быстрый иммунный ответ и могут применяться в качестве вспомогательных средств после оральной вакцинации [30].

Применение пробиотиков для профилактики инфекционных заболеваний

В настоящее время во всем мире почти один из пяти случаев смерти детей или около 1,5 миллиона каждый год приходится на диарею. На пневмонию и диарею приходится 40% всех случаев смерти детей во всем мире каждый год, за счет развивающихся стран в Африке (46%) и Азии (38%). Индия занимает 1-е место среди развивающихся стран по смертности от диареи. Известно, что дети более восприимчивы к диарее из-за незрелости их иммунной системы и подвергаются большему риску, чем взрослые, угрожающему жизни обезвоживанию, так как вода составляет большую долю их массы тела.

R. Hemalatha и соавт. исследовали влияние пробиотиков на частоту возникновения диареи и лихорадки у 379 здоровых детей дошкольного возраста (2–5 лет), проживающих в городских трущобах Индии. Испытуемые получали либо один из двух пробиотиков (*Lactobacillus paracasei* LPC-37 или

Bifidobacterium Lactis HN019), либо плацебо в течение 9 месяцев.

Во время сезона дождей (в августе и сентябре) частота случаев диареи была достоверно выше у детей в группе плацебо (16,9%) по сравнению с *L. paracasei* LPC-37 (11,7%) и *B. lactis* HN019 групп (8,4%). Выявление лихорадки было значительно выше в августе месяце в группе плацебо (11,5%) по сравнению с группами, получавшими *L. paracasei* LPC-37 (7%) и *B. lactis* HN019 (7,3%). Содержание фекального IgA и сывороточного интерлейкина ИЛ-8 было значительно меньше в группе, получавшей *B. lactis*, по сравнению с плацебо.

Потребление *L. paracasei* LPC-37 приводило к повышению уровня фекального *L. paracasei*. Сделан вывод, что во время сезона дождей, когда самая высокая заболеваемость лихорадкой и диареей, употребление пробиотиков снижает их частоту на фоне изменения кишечного биоценоза и иммунного статуса [31].

Способность сокращать или предотвращать возникновение инфекционных заболеваний является важным преимуществом пробиотиков. Клинические исследования показали, что потребление пробиотиков может уменьшать длительность диареи при ротавирусной инфекции.

G. Leyer и соавт. изучали пробиотические эффекты на частоту развития простудных заболеваний и гриппа у здоровых детей в течение зимнего сезона. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 326 детей получали плацебо ($n = 104$), *L. acidophilus* NCFM ($n = 110$) или *L. acidophilus* NCFM в комбинации с *B. lactis* Bi-07 ($n = 112$) дважды в день в течение 6 месяцев.

По сравнению с группой плацебо применение одного из пробиотиков или их комбинации способствовало снижению у детей основной группы частоты возникновения лихорадки на 53,0% ($p < 0,008$) и 72,7% ($p < 0,0009$), кашля — на 41,4% ($p < 0,02$) и 62,1% ($p < 0,005$), насморка — на 28,2% ($p < 0,68$) и 58,8% ($p < 0,03$) соответственно. Частота всех симптомов значительно снизилась по сравнению с плацебо — на 32% (для одного штамма; $p < 0,002$) и 48% (при комбинации; $p < 0,001$). Применение пробиотиков приводило к снижению частоты простудных заболеваний по сравнению с плацебо на 68,4% (для одного штамма; $p < 0,0002$) и на 84,2% (для комбинации; $p < 0,0001$). Авторы заключили, что ежедневное дополнительное применение пробиотиков в течение 6 месяцев — безопасный и эффективный способ снижения

у детей частоты и длительности симптомов простудных заболеваний (лихорадки, насморка и кашля) [32].

Применение пробиотиков у пожилых людей

По данным ВОЗ 20% населения Европы составляют пожилые люди (в возрасте старше 60 лет), и по прогнозам к 2020 г. эта цифра увеличится до 25%.

Старение связано с целым рядом возрастных изменений, касающихся иммунного статуса, изменения функции кишечника и неоптимального питания. Показано, что кишечная микробиота пожилых людей в 70-летнем возрасте схожа со здоровыми взрослыми и отличается только в определенных группах бактерий, таких как *Collinsella*, *Clostridium leptum* и *Eubacterium limosum*. С возрастом увеличивается количество факультативных анаэробов — условно-патогенных микроорганизмов (протеобактерии и бациллы) и снижается число бифидобактерий.

S. Lahtinen и соавт. оценивали воздействие сыра, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* HN001 и *Lactobacillus acidophilus* NCFM, на состав кишечной микробиоты и уровень фекальных иммунных маркеров у 31 пожилого добровольца по сравнению с обычным сыром. Пробиотический сыр способствовал достоверному снижению количества клостридий и увеличению числа *L. rhamnosus* HN001 и *L. acidophilus* NCFM в фекалиях, что указывало на их выживание во время желудочно-кишечного транзита [33].

Для предотвращения нарушений или восстановления функции иммунной системы у пожилых людей применяется специфическая вакцинация против вирусов, противовоспалительное лечение, мероприятия в области улучшения питания, физической активности. Органы ЖКТ являются основными воротами для бактериальных клеток в составе пищевых продуктов, напитков и местом соединения миллионов антигенов с лимфоидной тканью кишечника, которая содержит 70% иммуноглобулин-продуцирующих клеток.

Нарушение функции иммунной системы с возрастом проявляется повышенной восприимчивостью к инфекциям и снижением способности реагировать на вакцинацию. У лиц старше 60 лет установлено уменьшение активности реакции секреторных кишечных и сывороточных IgA-специфичных антител. Изменения микробиоты пожилых людей связаны с нарушением иммунного статуса, что характеризуется более высокой

продукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-8) в плазме крови.

Несмотря на повышенные уровни провоспалительных цитокинов реакционная способность врожденной и адаптивной иммунной системы у пожилых людей понижена. В процессе старения отмечаются снижение активности гуморального ответа после вакцинации или инфекции, образования Т- и В-клеток, естественных киллеров (NK). Эти изменения увеличивают частоту и тяжесть инфекционных, хронических воспалительных, аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Доказанная эффективность применения пробиотиков с целью улучшения иммунной функции кишечника делает пожилых людей важной целевой группой для проведения пробиотической терапии. Наиболее часто в качестве носителя пробиотика используют молочные продукты (сыр, молоко или йогурт).

F. Ibrahim и соавт. показали, что пероральный прием пробиотиков может повысить иммунитет у пожилых людей. Авторы включали пробиотический сыр в рацион 31 здорового пожилого добровольца (21 женщина, 10 мужчин) в возрасте от 72 до 103 лет в течение 4 недель. Коммерческий пробиотический сыр содержал приблизительно 10^9 КОЕ/г одного из штаммов: *Lactobacillus rhamnosus* HN001 и *Lactobacillus acidophilus* NCFM. Потребление пробиотического сыра способствовало улучшению показателей врожденного иммунитета у пожилых добровольцев: увеличило активность фагоцитоза, количества NK-клеток [34].

Для улучшения функции кишечника и иммунной системы у пожилых людей показано применение комбинации пробиотиков и пребиотиков (синбиотиков).

S. Maneerat и соавт. изучали состояние иммунитета и кишечной флоры у здоровых пожилых людей. Добровольцы (37 человек) потребляли пребиотические галактоолигосахариды (ГОС; 8 г/г), или пробиотик *B. lactis* Bi-07 (10^9 КОЭ/г), или их сочетание (*B. lactis* Bi-07+ ГОС), или мальтодекстрин (8 г/сут) в течение четырех 3-недельных периодов. Потребление *B. lactis* Bi-07 улучшало фагоцитарную активность моноцитов ($p < 0,001$) и гранулоцитов ($p = 0,02$). Показано, что пробиотические *B. lactis* Bi-07 могут улучшать здоровье пожилых людей путем повышения фагоцитарной активности моноцитов и гранулоцитов в течение более длительного периода, чем у лиц среднего возраста [35].

Пробиотики в питании больного человека

Известно, что пробиотики уменьшают частоту, тяжесть и продолжительность респираторных и желудочно-кишечных заболеваний.

Применение пробиотиков при синдроме раздраженного кишечника

Хорошо известна роль кишечных бактерий в патофизиологии функциональных расстройств ЖКТ и, в частности, синдрома раздраженного кишечника (СРК), а также эффективность пробиотических бактерий в коррекции этих расстройств.

Функциональные заболевания являются наиболее распространенными расстройствами ЖКТ, приводят к инвалидности пациента, ухудшению его качества жизни и значительным экономическим затратам. Несмотря на интенсивные исследования в течение последних 15 лет этиология этих расстройств до сих пор плохо изучена.

СРК характеризуются нарушением моторики кишечника и висцеральной гиперчувствительностью. Эффективные методы лечения СРК ограничены, обеспечивают лишь частичное или кратковременное купирование симптомов, часто связаны со значительными побочными эффектами. Применение пробиотиков может предотвратить или уменьшить абдоминальные симптомы СРК, такие как боль в животе и метеоризм. Однако не все пробиотики одинаково эффективны в этом плане.

T. Ringel-Kulka и соавт. изучали клиническую эффективность *Lactobacillus acidophilus* NCFM и *Bifidobacterium lactis* Bi-07 при синдроме раздраженного кишечника. В течение восьми недель у 60 испытуемых применяли пробиотические бактерии в дозе 2×10^{11} КОЕ/день (31 человек) или плацебо (29 человек). В группе пациентов, получавших пробиотики, по сравнению с группой плацебо через 4 недели отмечалось уменьшение частоты метеоризма (4,10 против 6,17, $p = 0,009$) и его выраженности ($p = 0,02$), а через 8 недель 4,26 против 5,84, ($p = 0,06$); и более значительное снижение тяжести этого симптома ($p < 0,01$) [36].

Боль в животе часто встречается при различных заболеваниях ЖКТ, в том числе и у больных с СРК, и связана с висцеральной гиперчувствительностью. Предполагают, что пробиотики могут индуцировать экспрессию рецепторов на эпителиальных клетках, контролирующих передачу информации из нервной системы в кишечник, вклю-

чая опиоидные (M-, D- и K-) и каннабиноидные рецепторы 2 (CB2), которые могут обеспечить обезболивающее и противовоспалительное действие.

C. Rousseaux и соавт. обнаружили, что пероральное введение специфических штаммов *Lactobacillus* индуцирует экспрессию L-опиоидных и каннабиноидных рецепторов в эпителиальных клетках кишечника и обеспечивает болеутоляющий эффект, подобно действию морфина. Применение *Lactobacillus acidophilus* NCFM увеличивало висцеральный болевой порог в эксперименте у крыс на 44% через опиоидный путь и активировало опиоидные рецепторы (OP) в организме человека. *Bifidobacterium lactis* Bi-07 была значительно менее эффективной в увеличении экспрессии OP, чем *Lactobacillus acidophilus* NCFM. В качестве клинически адекватных и применимых для использования в функциональных продуктах были рекомендованы две дозы *Lactobacillus acidophilus* NCFM — 10^9 и 10^{10} КОЕ [37].

A. Lyra и соавт. также определяли влияние *Lactobacillus acidophilus* NCFM на симптомы СРК. У 340 и 391 добровольца в группах с исходно умеренной и сильной болью в животе за 12 недель лечения отмечалось ее достоверное снижение в баллах по шкале VAS (для пробиотиков против плацебо $p = 0,046$) [38].

Эти результаты свидетельствуют о том, что микробиота ЖКТ влияет на наше восприятие боли и позволяют предложить новые подходы к лечению абдоминальной боли при СРК.

Применение пробиотиков на фоне антибиотикотерапии

Применение антибиотиков повышает эффективность медикаментозных мероприятий и позволяет контролировать многочисленные инфекционные заболевания. Тем не менее их использование может сопровождаться желудочно-кишечными расстройствами. Антибиотики, как известно, могут нарушить нормальную микробиоту кишечника, его функцию, целостность слизистых оболочек, а также быть причиной патологических процессов, симптомы которых включают диарею, метеоризм, боли в животе.

Нарушение баланса и разнообразия состава нормальной кишечной микробиоты является основным фактором развития антибиотикоассоциированной диареи (ААД). Частота ААД колеблется в пределах от 5% до 39% и варьирует в зависимости от индивидуальной восприимчивости пациента, состава его

микробиоты и класса вводимого антибиотика. На выраженность ААД оказывает влияние доза, тип и продолжительность применения антибиотиков, а также возможность кишечной микробиоты сопротивляться колонизационным изменениям.

В то же время ААД может быть вызвана сразу несколькими патогенными штаммами и иметь многофакторную этиологию. В то же время известно, что практически все антибиотикоиндуцированные псевдомембранозные колиты спровоцированы *Clostridium difficile*.

Попытки минимизировать побочные эффекты антибиотикотерапии включали использование пробиотиков с целью стабилизации кишечной микробиоты и сведения к минимуму ее возможных изменений. Пробиотики сокращают на 44–57% риск ААД и на 41–71% — диарей, вызванных *Clostridium difficile*. Они могут служить дополнением к терапии антибиотиками с целью уменьшения риска ААД.

Механизмы защитного действия различных штаммов пробиотиков в отношении бактериальных и вирусных энтеропатогенов сводятся к образованию ингибирующих антимикробных веществ, таких как органические кислоты, перекись водорода и бактериоцины. Были найдены многие штаммы пробиотиков, способствующие снижению частоты ААД.

A. Engelbrektson и соавт. изучали влияние пробиотиков на изменение кишечной флоры, индуцированной приемом антибиотиков. Здоровые добровольцы получали аугментин (амоксиклав/клавулан) одновременно с плацебо или пробиотической смесью, содержащей *Bifidobacterium lactis* BI-04, *Bifidobacterium lactis* BI-07, *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Lactobacillus paracasei* Lpc-37 и *Bifidobacterium bifidum* Bb-02 дважды в день. Аугментин был выбран из-за частоты его применения и возникновения на его фоне ААД. Изменения в составе микробиоты кишечника оценивали с использованием обычных микробиологических методов и анализа ДНК.

Наиболее распространенным нарушением фекальной микробиоты после приема антибиотиков был рост *Clostridium*, *Eubacterium*, *Bacteroides* и *Enterobacteriaceae*. В группе добровольцев, получавших пробиотики, были выявлены менее выраженные изменения микробиоты, в отличие от группы, получавшей плацебо ($p < 0,046$). Особенно выраженные отличия наблюдались между группами по содер-

жанию *Enterobacteriaceae* ($p < 0,006$) и *Bifidobacterium* ($p < 0,030$). Авторы сделали вывод, что смесь пробиотиков ускоряет восстановление исходной микробиоты после антибиотикотерапии [39].

S. Forssten и соавт. изучали влияние пробиотиков на состав фекальной микробиоты во время и после воздействия антибиотиков (875 мг амоксициллина и 125 мг клавуланата). Здоровые добровольцы получали плацебо или пробиотики: *Lactobacillus acidophilus* (*L. acidophilus*) ATCC 700396 и *Bifidobacterium lactis* (*B. lactis*) ATCC SD5220.

У пациентов, принимавших смесь пробиотиков, отмечались значительно более высокие концентрации фекальных *Lactobacillus acidophilus* ATCC 700396 и *B. lactis* на 8-й день (в конце курса лечения антибиотиками) и на 15-й день (конец лечения пробиотиками) по сравнению с теми, кто получал плацебо. Количество *Lactobacillus acidophilus* оставалось стабильным в группе добровольцев, получавших пробиотики [40].

A. Ouwehand и соавт. определяли влияние дозы комбинации четыре штаммов пробиотиков (*L. acidophilus* NCFM, *L. paracasei* Lpc-37, *B. lactis* BI-04, *B. lactis* BI-07) на частоту ААД и тяжесть симптомов со стороны ЖКТ у взрослых пациентов, нуждающихся в терапии антибиотиками. 503 добровольца были разделены на три группы, получавшие пробиотики по $1,70 \times 10^{10}$ КОЕ (высокие дозы, $n = 168$), $4,17 \times 10^9$ КОЕ (низкие дозы, $n = 168$) или плацебо ($n = 167$). Пробиотики применяли ежедневно в течение 7 дней после приема последней дозы антибиотика. Эффект дозореакция фиксировался как частота случаев возникновения ААД, которая составляла соответственно 12,5%, 19,6% и 24,6% для пациентов, получавших высокие дозы, низкие дозы пробиотиков и плацебо ($p = 0,02$). Частота выявления клостридий была одинаковой в обеих группах, получавших пробиотики (1,8%), но меньше, чем в группе плацебо (4,8%, $p = 0,04$). Возникновение приступов лихорадки, боли в животе, метеоризма, частота и средняя продолжительность диареи снизились при применении пробиотиков в высокой дозировке [41].

Применение пробиотиков при заболеваниях верхних дыхательных путей

Заболевания верхних дыхательных путей и ЖКТ являются наиболее распространенными инфекционными состоя-

ниями в развитых странах. Большинство взрослых имеют 2–3 простудных заболеваний в год, а пожилые люди и молодые, как правило, 4–6 случаев.

Использование одновременно нескольких штаммов пробиотиков оказывает лучший эффект, чем использование одного штамма. Сочетание *Lactobacillus acidophilus* NCFM и *Bifidobacterium lactis* BI-07 по сравнению с плацебо способствует более значительному снижению частоты лихорадки, кашля и насморка. Лица, которые часто занимаются фитнесом, больше заботятся о своем здоровье, потребляют целый ряд функциональных пищевых продуктов, включая пробиотики, и поэтому имеют самые низкие показатели респираторных заболеваний среди населения.

N. West и соавт. изучали влияние пищевых добавок с пробиотиками на частоту легочных заболеваний у 465 здоровых активных мужчин и женщин. 1-я группа добровольцев получала *B. lactis* BI-04 по 2×10^9 КОЕ в день, 2-я группа — *L. acidophilus* NCFM и *B. lactis* BI-07 по 5×10^9 КОЕ каждый день и 3-я группа — плацебо.

Риск возникновения заболеваний верхних дыхательных путей был значительно ниже в группе *B. lactis* BI-04 (относительный риск 0,73; $p = 0,022$) по сравнению с плацебо. Продолжительность периода ремиссии в группе плацебо составляла 2,5 месяца; *B. lactis* BI-04 — 3,2 месяца; и *B. lactis* BI-07 — 3,4 месяцев. У добровольцев из группы NCFM и *B. lactis* BI-07 была отмечена значительно большая физическая активность ($p < 0,003$), чем в группе плацебо [42].

Применение пробиотиков при аллергии

Известно, что аллергический ринит и астма являются распространенными (15%) хроническими заболеваниями у подростков в Западной Европе. Аллергический ринит обычно сопровождается конъюнктивитом, носит сезонный характер и является независимым фактором риска развития астмы.

C. Ouwehand и соавт. изучали связь возникновения симптомов аллергии на пыльцу березы с изменением микробиоты кишечника и возможность их коррекции с помощью пробиотиков. 47 детей с березовым поллинозом в течение 4 месяцев (начиная до наступления сезона появления березовой пыльцы) получали пробиотические комбинации *L. acidophilus* NCFM и *B. lactis* BI-04 или плацебо. Эти штаммы были отобраны на основе их противовоспалительных свойств

и ожидаемого эффекта в формировании Th1 иммунного ответа.

Во время сезона пыльники у детей с поллинозом отмечалось снижение содержания в кишечнике *Bifidobacterium*, *Clostridium* и *Bacteroides*. В период приема пробиотиков у добровольцев отмечалось значительное увеличение числа *B. lactis* $11,2 \times 10^7 \pm 4,2 \times 10^7$ против $0,1 \times 10^7 \pm 0,1 \times 10^7$ бактерий/г фекалий ($p < 0,0001$) и *L. acidophilus* NCFM: $3,5 \times 10^6 \pm 1,3 \times 10^6$ против $0,2 \times 10^6 \pm 0,1 \times 10^6$ бактерий/г фекалий ($p < 0,0001$) в группе, получавшей плацебо.

В мае была отмечена тенденция к уменьшению числа обследованных с ринитом, потреблявших пробиотики, по сравнению с плацебо (76,2% против 95,2%, $p = 0,078$), а в июне соответственно 11,1% против 33,3% ($p = 0,101$). Одновременно меньшее число лиц в группе, получавшей пробиотики, имели инфильтрацию эозинофилов в слизистой оболочке носа по сравнению с группой с плацебо (57,1% против 95,0%, $p = 0,013$). Уровень фекального IgA был увеличен в группе плацебо в течение сезона пыльники. Это увеличение было нивелировано после приема пробиотиков ($p = 0,028$) [43].

Заключение

Сегодня экспертное сообщество повсеместно признает положительные эффекты пробиотиков при таких патологиях, как острые кишечные инфекции, ААД, некоторые заболевания ЖКТ, инфекционные заболевания, аллергия. Однако во время употребления пробиотиков необходимо соблюдать осторожность при некоторых заболеваниях и состояниях, таких как острый панкреатит и обострение хронического панкреатита, иммунодефицитные состояния, длительное лечение кортикостероидами и др.

Наряду с этим накапливаются все новые свидетельства того, что пробиотики могут быть полезны и здоровым людям для поддержки (а в случае нарушений — для своевременного восстановления) баланса кишечной микробиоты — незаменимого фактора, который определяет обеспечение гомеостаза и состояние неспецифической резистентности макроорганизма, а соответственно и здоровья [18, 43].

Как было сказано выше, применение пробиотиков способствует профилактике развития кишечных инфекций у детей и взрослых, простудных и аллергических заболеваний, оказывая иммуномодули-

рующее действие. Эти эффекты усиливаются при совместном использовании про- и пребиотиков (синбиотиков).

На основании анализа результатов исследований, представленных выше, можно заключить, что употребление пробиотиков (или синбиотиков) должно быть длительным. Показано проявление их иммуномодулирующего эффекта в течение 2,5–9 месяцев приема [30–32, 35, 39–41]. Минимальные сроки потребления пробиотических микроорганизмов для реализации их профилактического действия должны составлять не менее 2–3 месяцев.

В то же время в сфере подтверждения реальных и конкретных специфических эффектов пробиотиков и пребиотиков на организм здорового и больного человека требует решения целый ряд задач, среди которых наиболее важными являются [26, 44, 45]:

- дальнейшая стандартизация методологии доказательности на основе системного подхода (доклинической оценки, клинических испытаний, постмаркетинговых исследований, современных методов статистики) и разработка новых научно-методических прорывных способов оценки на основе пробиотомоники;
- расширение спектра целевых биомаркеров и клинических конечных точек для оценки эффекта и установления причинно-следственных связей на основе требований доказательной медицины;
- изучение механизмов действия пробиотиков, в том числе для обоснования доз и продолжительности употребления при определенных заболеваниях;
- дальнейшее развитие прецизионных методов идентификации пробиотиков на уровне штаммов.

Определенные шаги в этом направлении уже сделаны в нашей стране. Так, в 2016 г. вступил в силу ряд национальных стандартов на функциональные продукты и БАД к пище, в том числе разработанный ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» ГОСТ Р 56201–2014 «Продукты пищевые функциональные. Методы определения бифидогенных свойств».

Стандарт распространяется на доклинические методы тестирования функциональных пищевых продуктов в моделях *in vitro* и *in vivo*; его применение даст возможность оценивать эффективность пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков унифицированными методами и, получая сопоставимые результаты,

не только судить о конкретных продуктах, но и накапливать сведения для обоснования эффективно действующих доз, сроков применения и др. [46]. ■

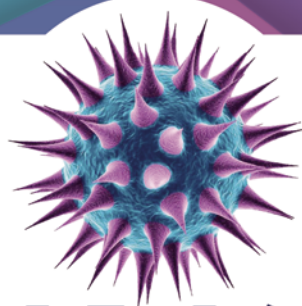
Статья подготовлена при поддержке компании «Пфайзер Инновации»

Литература

1. *Sears C. L.* A dynamic partnership: Celebrating our gut flora // *Anaerobe*. 2005; 11 (5): 247–251.
2. *Steinhoff U.* Who controls the crowd? New findings and old questions about the intestinal microflora // *Immunology Letters*. 2005; 99: 12–16.
3. *Alexander K. L., Targan S. R., Elson Ch. O.* Microbiota activation and regulation of innate and adaptive immunity // *Immunol. Rev*. 2014; 260 (1): 206–220.
4. *Ha C., Lam Y. Y., Holmes A. J.* Mechanistic links between gut microbial community dynamics, microbial functions and metabolic health // *World J. Gastroenterol*. 2014; 20: 16498–16517.
5. *Engelbrektson A., Korzenik J., Sanders M.* et al. Analysis of treatment effects on the microbial ecology of the human intestine // *FEMS Microbiol. Ecol*. 2006; 57: 239–250.
6. *Hyland N., Quigley E.* Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: Epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions // *World J. Gastroenterol*. 2014; 20 (27): 8859–8866.
7. *Turnbaugh P., Ley R., Mahowald M.* et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // *Nature*. 2006; 444 (7122): 1027–1031.
8. *Bruce-Keller A., Salbaum J., Luo M.* et al. Obese-type gut microbiota induce neuro-behavioral changes in the absence of obesity // *Biol. Psychiatry*. 2015; 77: 607–615.
9. *Tilg H., Moschen A.* Microbiota and diabetes: an evolving relationship // *Gut*. 2014; 63: 1513–1521.
10. *Wang X., Ota N., Manzanillo P.* et al. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes // *Nature*. 2014; 514: 237–241.
11. *Ito M., Adachi-Akahane S.* Inter-organ communication in the regulation of lipid metabolism: focusing on the network between the liver, intestine, and heart // *J. Pharmacol. Sci*. 2013; 123: 312–317.
12. *Diaz Heijtz R., Wang S., Anuar F.* et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior // *PNAS*. 2011; 108: 3047–3052.
13. *Кучумова С. Ю., Полуэктова Е. А., Шептулин А. С.* и др. Физиологическое значение кишечной микрофлоры. // *Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011; 21 (5): 17–27.
14. *Погожева А. В.* Стратегия здорового питания: от юности к зрелости. 2-е изд. М.: СвР-АРГУС, 2011. С. 81–83.
15. *Binns N.* Probiotics, Prebiotics and the Gut Microbiota. ILSI Europe Concise Monographs Series. 2013. ILSI Europe, 32 p. ISBN: 9789078637394; ISSN: 2294–5490.
16. *Machado M., Cortez-Pinto H.* Diet, Microbiota, Obesity, and NAFLD: A Dangerous Quartet // *Int. J. Mol. Sci*. 2016; 17: 481. DOI: 10. 3390/ijms17040481. www. mdpi. com/journal/ijms.
17. *Бондаренко В. М.* Молекулярно-генетические и молекулярно-биологические исследования представителей родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* // *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2006; 1: 18–24.
18. *FAO/WHO.* Working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002. <http://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2. pdf>.
19. *Шевелева С. А.* Медико-биологические требования к пробиотическим продуктам и биологически активным добавкам к пище // *Инфекционные болезни*. 2004; 2 (3): 86–91.
20. *Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition* // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2004; 38: 365–374.
21. *Осипова И. Г., Евлашкина В. Ф., Давыдов Д. С., Саканян Е. И.* Общие фармакопейные статьи на препараты-пробиотики для Государственной Фармакопеи РФ XIII издания — первый опыт в мировой фармакопейной практике // *Межд. жур. прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 6 (2): 272–276.
22. *Червинец Ю. В., Беллева Е. А., Червинец В. М.* Нарушения микробиоты желудочно-кишечного тракта здоровых людей // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2013; 3: 55–58.
23. *Шендеров Б. А.* Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 3. Пробиотики и функциональное питание. М.: Изд. Грант, 2001. 288 с.
24. *Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systemic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition* // *J. Pediatr. Gastroenterol*. 2011; 52 (2): 238–250.
25. *Tutelian V. A., Sukhanov B. P., Kochetkova A. A., Sheveleva S. A., Smirnova E. A.* Russian Regulations on Nutraceuticals and Functional Foods in Nutraceutical and Functional Food Regulations in the United States and Around the World. Ed. by Debasis Bagchi. Copyright. 2014: 309–326. Elsevier Inc. ISBN: 978–0–12–405870–5.
26. *Conway P. L., Gorbach S. L., Goldin B. R.* Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cells // *J. Dairy Sci*. 1987; 70: 1–12.
27. *Goldin B. R., Gorbach S. L.* The effect of milk and *Lactobacillus* feeding on human intestinal bacterial

- enzyme activity // Am. J. Clin. Nutr. 1984; 39: 756–761.
28. Kim H. S., Gilliland S. E. Lactobacillus acidophilus as a dietary adjunct for milk to aid lactose digestion in humans // J. Dairy Sci. 1983; 66: 959–966.
29. Childs C. E., Roytio H., Alhoniemi E. et al. Xylo-oligosaccharides alone or in synbiotic combination with Bifidobacterium animalis subsp. lactis induce bifidogenesis and modulate markers of immune function in healthy adults: a double-blind, placebo-controlled, randomised, factorial cross-over study // Br J Nutr. 2014; 1–12.
30. Paineau D., Carcano D., Leyer G. et al. Effects of seven potential probiotic strains on specific immune responses in healthy adults: a double-blind, randomized, controlled trial. FEMS Immunol // Med. Microbiol. 2008.
31. Hemalatha R., Ouwehand A. C., Forssten S. D. et al. A Community-based Randomized Double Blind Controlled Trial of Lactobacillus paracasei and Bifidobacterium lactis on Reducing Risk for Diarrhea and Fever in Preschool Children in an Urban Slum in India // Eur. J. Nutr. Food Safety. 2014.
32. Leyer G. J., Li S., Mubasher M. E. et al. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children // Pediatrics. 2009; 124: e172–e179.
33. Lahtinen S. J., Forssten S., Akko J. et al. Probiotic cheese containing Lactobacillus rhamnosus HN001 and Lactobacillus acidophilus NCFM (®) modifies subpopulations of fecal lactobacilli and Clostridium difficile in the elderly. Age (Dordr). 2011.
34. Ibrahim F., Ruvio S., Granlund L. et al. Probiotics and immunosenescence: cheese as a carrier // FEMS Immunol Med Microbiol. 2010; 59: 53–59.
35. Maneerat S., Lehtinen M. J. et al. Consumption of Bifidobacterium lactis Bi-07 by healthy elderly adults enhances phagocytic activity of monocytes and granulocytes. J Nutr Sci. 2013; 2: e44.
36. Ringel-Kulka T., Palsson O. S., Maier D. et al. Probiotic bacteria Lactobacillus acidophilus NCFM and Bifidobacterium lactis Bi-07 versus placebo for the symptoms of bloating in patients with functional bowel disorders: a double-blind study // J Clin Gastroenterol. 2011; 45: 518–525.
37. Rousseaux C., Thuru X., Gelot A. et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors // Nat. Med. 2007; 13: 35–37.
38. Lyra A., Hillilä M., Huttunen T. et al. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo // World J Gastroenterol. 2016.
39. Engelbrekton A., Korzenik J. R., Pittler A. et al. Probiotics to minimize the disruption of fecal microbiota in healthy subjects undergoing antibiotic therapy // J. Med. Microbiol. 2009; 58: 663–670.
40. Forssten S., Evans M., Wilson D. et al. Influence of a probiotic mixture on antibiotic induced microbiota disturbances // World J Gastroenterol. 2014; 20: 11878–11885.
41. Ouwehand A. C., DongLian C., Weijian X. et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study // Vaccine. 2014; 32: 458–463.
42. West N. P., Horn P. L., Pyne D. B. et al. Probiotic supplementation for respiratory and gastrointestinal illness symptoms in healthy physically active individuals // Clin Nutr. 2013.
43. Ouwehand A. C., Nermes M., Collado M. C. et al. Specific probiotics alleviate allergic rhinitis during the birch pollen season // World J Gastroenterol. 2009; 15: 3261–3268.
44. Маркова Ю. М., Шевелёва С. А. Пробиотики как функциональные пищевые продукты: производство и подходы к оценке эффективности // Вопросы питания. 2014; 83 (4): 4–14.
45. Dorey E. Just how good are 'good bacteria'? // Chemistry & Industry. 2011; 6: 14–15.
46. Маркова Ю. М., Ефимочкина Н. Р., Быкова И. Б., Батищева С. Ю., Короткевич Ю. В., Черкашин А. В., Кочеткова А. А., Шевелёва С. А. О разработке национальных стандартов на методы исследования безопасности, подлинности и эффективности пробиотических пищевых продуктов // Вопросы питания. 2014. Приложение; 83 (3): 158–159.

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, при поддержке и участии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения г. Москвы, федеральных министерств, агентств и медицинских служб силовых ведомств



15-16
мая 2017

III Межведомственная научно-практическая конференция

«Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика»

Место проведения:
Здание Мэрии г. Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Дополнительная информация и On-line регистрация на сайте: www.expodata.info



Оргкомитет конференции: ООО «Экспо пресс»,
129515, Москва, ул. Ак. Королева, 13, оф. 806
Тел.: +7 (495) 617-36-43/44; Факс: +7 (495) 617-36-79
Моб.: +7 (962) 935-70-50 Львов Михаил Геннадьевич
E-mail: lvov.m.g@inbox.ru; www.expodata.info



Реклама (16+)

Способ прогнозирования образования капсулярной контрактуры

после эндопротезирования молочных желез

Ч. Н. Мустафин, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Резюме. Статья посвящена подходам к диагностике осложнений после выполнения пластики молочных желез. Рассмотрены методы прогнозирования и профилактики развития фиброзной капсулярной контрактуры, описан метод микроволновой радиотермометрии, позволяющий неинвазивно, безболезненно и безопасно определять латентные капсулярные маститы молочных желез после эндопротезирования.

Ключевые слова: пластика молочных желез, эндопротезирование, капсулярная контрактура, микроволновая радиотермометрия.

Abstract. The article is devoted to approaches to the diagnostics of complications of prosthetic replacement of mammal glands. Methods of forecasting and prevention of formation of fibrous capsular contraction were considered, method of microwave radiothermometry was described. It allows to reveal latent capsular mastitis of mammal glands after endoprosthesis in non-invasive, painless and safe way.

Keywords: prosthetic replacement of mammal glands, endoprosthesis, capsular contraction, microwave radiothermometry.

Женская грудь, ее форма и размер практически во всех культурах человеческой цивилизации воспринимаются как символ и проявление сексуальной привлекательности, да и просто женственности. Совсем неудивительно, и по этой причине в том числе, что одним из самых интригующих общественное внимание направлением в пластической хирургии является эстетическая хирургия молочных желез.

По своему функциональному предназначению молочная железа в процессе жизнедеятельности здоровой женщины подвержена изменениям массы и объема, что является причиной практически необратимой эстетической эволюции груди. Естественным следствием физиологических процессов в женском организме является уменьшение с возрастом объема железистой ткани и замещение ее жировыми клетками. Жировая ткань имеет совершенно иные физические свойства и поэтому внешний вид груди

изменяется. Исходя из этих соображений в рельефной анатомии женского тела различают эстетическую норму как груди девичьей, так и груди зрелой женщины.

Несмотря на огромный, накопленный годами практический опыт по выполнению пластики молочных желез, эта операция все еще может сопровождаться осложнениями, предсказать и предупредить которые далеко не всегда оказывается возможным. Из всех осложнений после протезирования наиболее серьезным, наименее понятным и трудно поддающимся обычным стандартным методам лечения является образование плотной капсулы вокруг введенного имплантата, и не всегда даже опытные пластические хирурги гарантируют, что такое образование не возникнет. Прогнозирование и профилактика развития фиброзной капсулярной контрактуры — важная задача пластической хирургии [2, 3].

Под фиброзной капсулярной контрактурой понимают сокращение, уплотнение и утолщение фиброзной ткани капсулы, в результате чего происходят сдавление эндопротеза, уплот-

нение и деформация молочных желез (M. Eisenmann-Klein, 1999) [6].

Механизмы, лежащие в основе формирования капсулы и поддержания ее в сжатом состоянии, до сих пор до конца неизвестны, и хотя формирование капсулы воспринимается как процесс раневого заживления и может быть связано с любым типом имплантата, на сегодняшний день невозможно достоверно прогнозировать, будет ли капсула вокруг протеза сжиматься или нет.

Множество исследований посвящено изучению факторов, которые могут влиять на формирование капсулы вокруг имплантата: влияние его наполнителя, текстуры поверхности, пропотевания силикона и местоположения протеза. Однако все исследовательские находки на сегодняшний день противоречивы, потому что при оценке влияния параметров имплантата на капсулярную контрактуру приходится также учитывать дополнительные факторы, например правильность показаний к операции и даже продолжительность исследования. Тем не менее достоверно доказано рядом исследователей уменьшение риска капсуляр-

ной контрактуры степени III–IV для имплантатов, помещаемых субмускулярно. Существуют веские данные, что частота контрактуры уменьшается при использовании имплантатов с текстурированной поверхностью. Однако N. Handel and J. A. Jensen обнаружили, что текстурированные имплантаты уменьшают риск капсулярной контрактуры на короткий период времени, а через 1,5 года после имплантации разницы между гладкими и текстурированными протезами, с точки зрения капсулярной контрактуры, не обнаружено.

В связи с этим при анализе причин капсулярной контрактуры все больше внимания стали уделять факторам, не имеющим прямого отношения к имплантату: хирургическим погрешностям и тактическим ошибкам во время операции.

Меры профилактики и способы прогнозирования устранения капсулярной контрактуры также широко изучаются. Среди мер профилактики наиболее часто описывают бережное отношение к форме, текстуре и положению протеза, интраоперационное орошение кармана для протеза антибиотиками, послеоперационную физиотерапию, для коррекции контрактуры предлагают открытую капсулотомию, полное удаление капсулы, ревизию и реимплантацию протеза. В последние годы стали появляться различные сообщения, касающиеся возможностей фармакологического воздействия на капсулярную контрактуру, однако на сегодняшний день нет достоверных данных об эффективности медикаментозного лечения капсулярной контрактуры.

Формирование соединительнотканной капсулы вокруг любого инородного тела, попадающего в ткани организма, является биологически детерминированным процессом, и так называемый капсулярный фиброз представляет собой нормальный прогнозируемый процесс, сопровождающий установку имплантатов молочных желез в организм женщины.

Многие исследователи единодушны в том, что капсулярная контрактура проявляется в течение первого года после имплантации и становится более выраженной с течением времени: ее риск возрастает по мере старения имплантата [4].

Частота капсулярной контрактуры, по данным различных авторов, колеблется от 5% до 25%, в среднем состав-

ляя около 10% [1]. Некоторые авторы дают более широкий разброс частоты капсулярной контрактуры: от 0,5% до 30% [2].

В зависимости от сроков появления различают две стадии возникновения уплотнений вокруг имплантата:

- ранняя, развивается в течение двенадцати месяцев после проведения маммопластики. Ранняя стадия возникновения характеризуется попаданием инфекции, что приводит к воспалительным процессам и рубцеванию ткани;

- поздняя, проявляется через нескольких лет после пластики груди. Это может быть связано с разрывом протеза, пропотеванием силиконового раствора через эндопротез, что приводит к воспалительным процессам, старением и изнашиванием протеза.

В 1976 г. пластический хирург J. L. Baker дал классификацию капсулярной контрактуры и выделил четыре стадии этого осложнения:

- I степень — плотность тканей молочной железы не изменена; грудь выглядит естественно. Капсула, сформировавшаяся вокруг имплантата, тонкая и эластичная. Такое состояние соответствует послеоперационной норме.

- II степень — плотность тканей молочной железы выше, чем до операции, однако форма груди не изменена. При пальпации ощущаются края эндопротеза.

- III степень — ткани молочной железы значительно уплотнены, контуры эндопротеза не только ощущаются при пальпации, но и заметны визуально. На этой стадии заметна деформация груди.

- IV степень — молочная железа неэластичная, твердая, болезненная при пальпации. Очевидны деформация, неестественность формы и асимметрия груди.

По данным разных авторов выделяют четыре группы причин, влияющих на возникновение капсулярной контрактуры:

- 1) причины, связанные непосредственно с оперативным вмешательством (образование гематомы, недостаточная величина кармана, грубое обращение хирурга с тканями, повреждение протоков молочной железы, инфицирование сформированной полости);

- 2) причины, связанные с имплантатом (недостаточная инертность материала, из которого изготовлен эндо-

протез, характер его поверхности, вид наполнителя и его способность пропотевать через стенку протеза);

- 3) к причинам, связанным с пациентом, относится индивидуальная склонность к образованию более грубых рубцов;

- 4) экзогенные факторы (макро- и микротравмы, хроническая интоксикация, например курение) [4–6].

Изучение факторов, влияющих на развитие капсулярной контрактуры, развитие методов ее диагностики и прогнозирования идут в ногу с появлением новых имплантатов, поэтому актуальность этой проблемы в пластической эстетической хирургии высока и не уменьшается со временем.

В настоящее время медицина располагает доступными и широко используемыми методами определения патологических состояний молочных желез.

Точность маммографической диагностики принято считать равной приблизительно 80%. В клинической практике это один из основных методов при проведении массовых профилактических обследований, направленных на выявление различных патологических состояний молочной железы на доклинической стадии [8].

Тем не менее данный метод имеет два существенных недостатка:

- ограничение диагностических возможностей для исследования молочных желез у молодых женщин в связи с наличием дозовой нагрузки при проведении маммографии у женщин моложе 40 лет;

- метод невозможно применить для прогнозирования развития капсулярной контрактуры.

Ультразвуковая диагностика (эхография) с развитием техники получает в последние годы широкое распространение. Это связано с тем, что звук высокой частоты обладает большой проникающей способностью и высокочувствителен к малейшим отклонениям неоднородности материальной среды. Ультразвук отражается от границ раздела сред с различными плотностями и потому в ряде случаев дает лучшее представление о структуре сред, чем рентгеновское излучение [8]. Метод ультразвукового исследования (УЗИ) применяется для исследования размеров и толщины фиброзной капсулы, однако в связи с тем, что УЗИ не дифференцирует хроническое подострое воспаление, метод не применим для прогнози-

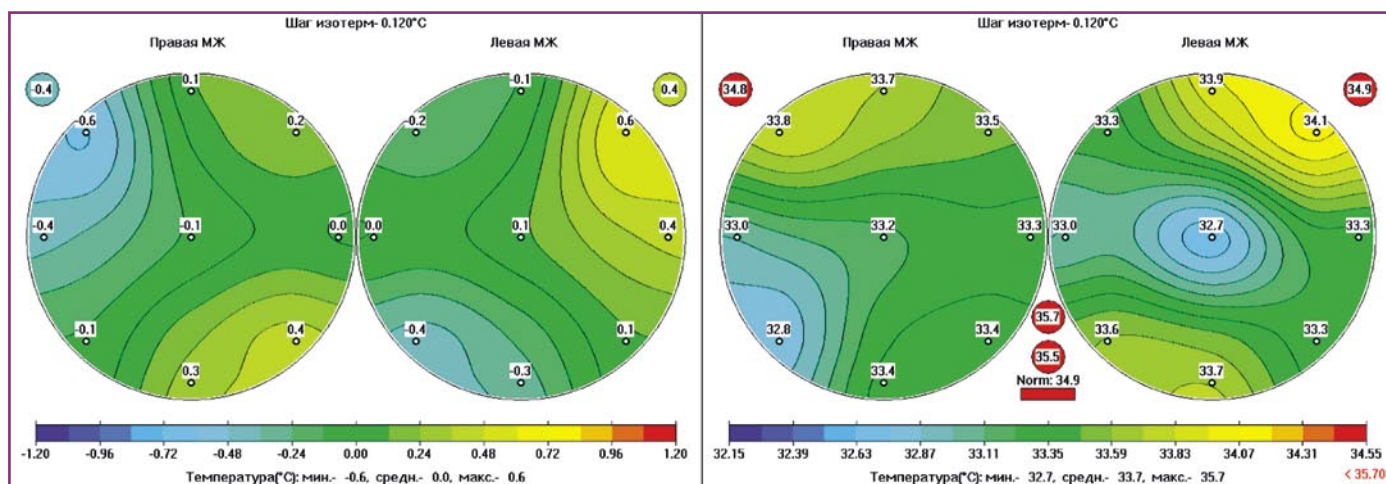


Рис. 1. Молочные железы. Состояние после эндопротезирования. Без признаков воспаления

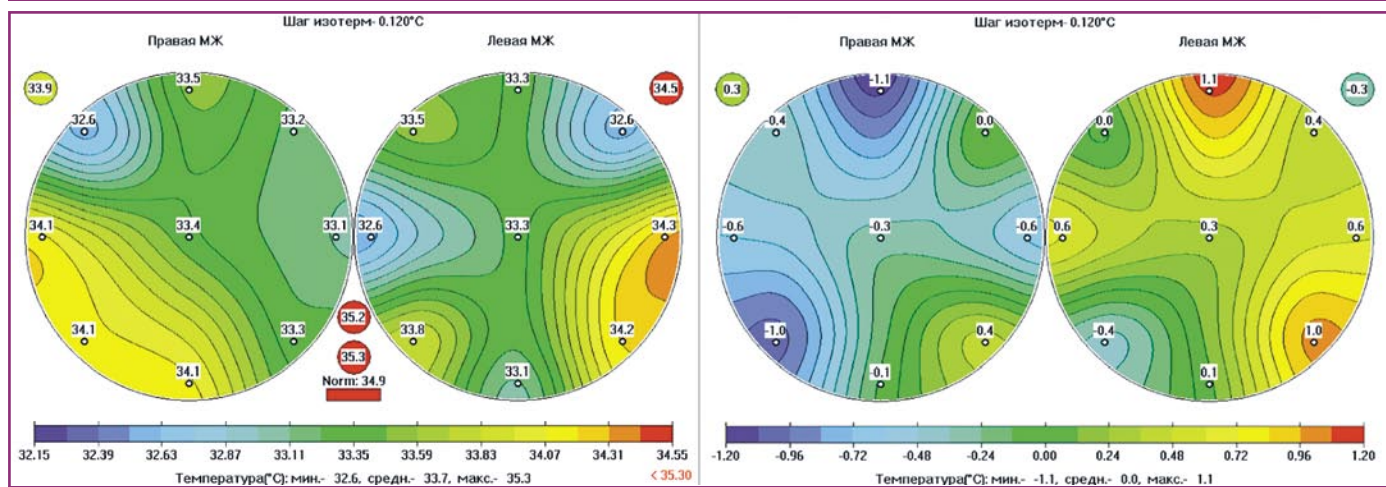


Рис. 2. Молочные железы. Состояние после эндопротезирования. Не выраженный воспалительный компонент. Склонность к образованию фиброза. Местное консервативное лечение

рования развития капсулярной контрактуры.

Таким образом, известные методы не позволяют точно и неинвазивно дифференцировать воспалительные изменения в молочной железе при эндопротезировании. Отсутствие достоверных объективных критериев диагностики неблагоприятно сказывается на своевременном раннем выявлении воспалительных процессов, их выраженности и планируемой лечебной тактике, что ведет, с одной стороны, к развитию капсулярной контрактуры, снижению косметических результатов, с другой — к повторным диагностическим исследованиям и операциям. Коррекция сформировавшейся капсулярной контрактуры возможна только хирургически. Среди методов коррекции капсулярной контрактуры в нашей практике преобладало реэндопротезирование молочных желез имплантатами большого объема, второй по частоте метод коррекции —

сочетание реэндопротезирования молочных желез с различными видами мастопексии. Тот факт, что повторная операция позволяла решить задачи, которые ставились перед первичным вмешательством, свидетельствует о том, что причиной неудовлетворительного результата эндопротезирования молочных желез нередко были тактические и хирургические погрешности.

Метод микроволновой радиотермометрии исследования молочной железы основан на том, что при воспалении повышаются энергозатраты и увеличивается кровоснабжение и, как следствие, и тепловыделение. Фиксируя изменение внутренней температуры ткани молочной железы, врач получает возможность прогнозировать и дифференцировать сопровождающие воспалительные процессы. Для осуществления способа используют радиотермометр с компьютерным и программным

обеспечением, измеряющий интенсивность собственного электромагнитного излучения молочной железы в диапазоне сверхвысоких частот, которое пропорционально температуре тканей. Метод запатентован, № 2015151502448/14.

Обследование пациентки проводят по крайней мере через 3 месяца после операции, в положении лежа на спине, руки под головой. Измеряют температуру в 9 симметричных точках каждой молочной железы (8 точек в 8 квадрантах и одна на сосково-ареолярный комплекс). Информация о температуре отображается на трехзначном табло с дискретностью 0,1 °C.

На полученном изображении компьютерного анализатора получают среднее значение температуры ткани молочных желез (СрВТМЖ), которое принимают за стандарт — индивидуальную норму для конкретной пациентки (или пациента), а также значение температуры всех сегментов

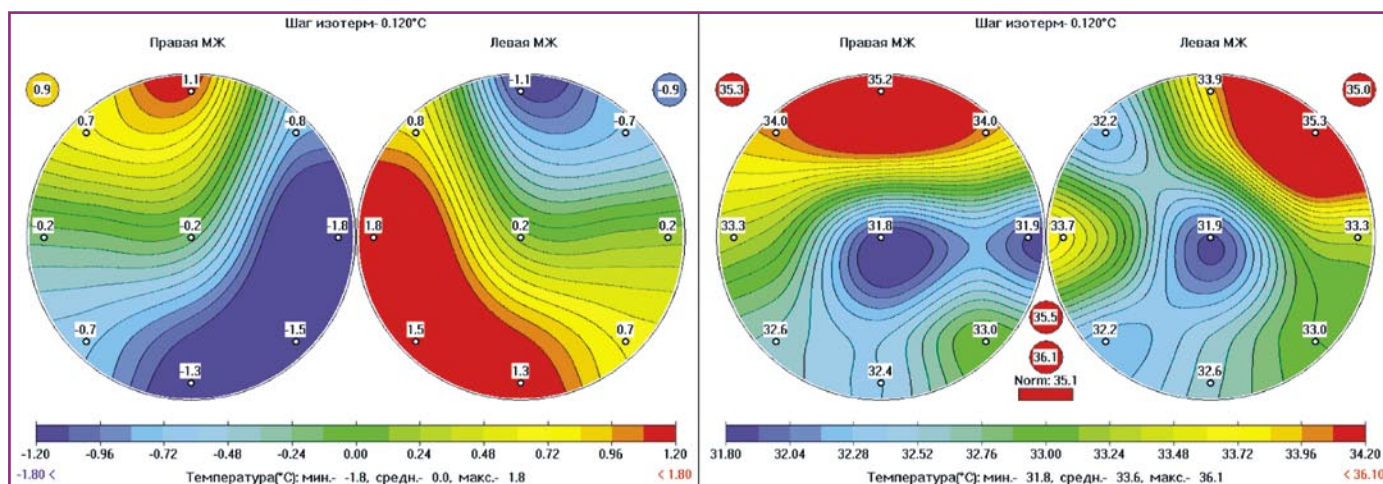


Рис. 3. Молочные железы. Состояние после эндопротезирования. Выраженный воспалительный компонент. Склонность к образованию фиброза. Комплексное консервативное лечение

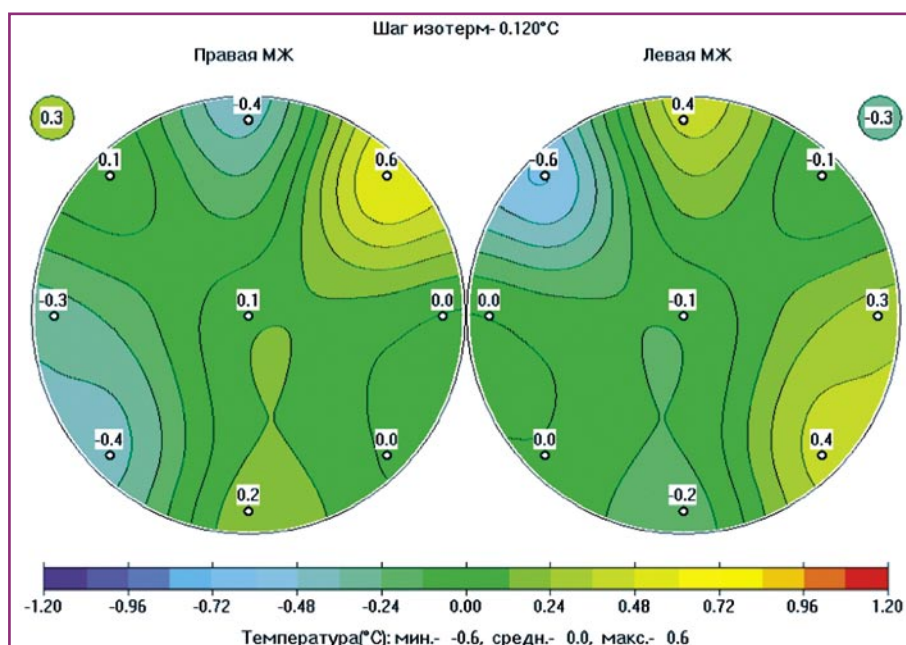


Рис. 4. Молочные железы. Состояние после комплексного консервативного лечения. Признаков воспаления нет

молочных желез, полученное в результате измерения, которые сравнивают со стандартом, и определяют величину их превышения по отношению к стандарту.

При значении этого показателя 0,7 °C и менее определяют отсутствие очаговой гипертермии и диагностируют норму, контроль через 6, 12 месяцев и далее 1 раз в год.

При значении показателя превышения температуры 0,8 °C и более определяют гипертермию, характерную для воспалительного компонента, и прогнозируют вероятное развитие капсулярной контрактуры. Рекомендуют комплексное лечение с применением консервативной терапии и контрольный осмотр после

окончания лечения через 6, 12 месяцев и далее 1 раз в год.

Предложенный способ дает возможность неинвазивно безболезненно и безопасно определять латентные капсулярные маститы молочных желез после эндопротезирования, которые, как правило, не сопровождаются жалобами и клиническими проявлениями, что позволяет провести консервативное лечение, тем самым предотвратив развитие капсулярной контрактуры.

Таким образом, способ обзорной радиотермометрии позволит объективизировать процесс дифференциальной диагностики подострого воспалительного процесса после эндопротезирования на основании критерия сред-

ней внутренней температуры молочных желез и значения внутренней температуры всех сегментов молочных желез и выбрать адекватную и своевременную диагностическую и лечебную тактику, что позволит избежать повторных хирургических операций. ■

Литература

1. Zavavi A., Sklair M. L., Adel D. D. Capsular contracture of the breast. Working to wards a better classification using clinical and radiologic assessment // Ann. Plast. Surg. 2006. Vol. 57. P. 248–251.
2. Prantl L., Schreml S., Fichtner-Feigl S. et al. Clinical and morphological conditions incapsular contracture formed around silicone breast implants // Plast. Reconstr. Surg. 2007. V. 1 (20), № 1. P. 275–284.
3. Добрякова О. Б., Добряков Б. С., Гулев В. С. Осложнения увеличивающей маммопластики / Международный 9-й симпозиум по эстетической медицине. Тез. докл. М., 2010. С. 76.
4. Майбородин И. В., Ковынец Н. Н., Добрякова О. Б. Нарушения микроциркуляции как причина развития капсулярной контрактуры после увеличивающей маммопластики. 2006.
5. Миланов Н. О., Старцева О. И., Белова Ю. В. // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2009. № 1, с. 34–44.
6. Eisenmann-Klein M. Breast implants: The past, the present and the future // EurPlastSurgRew. 1999, 3: 33–43.
7. Веснин С. Г. Микроволновая радиотермометрия — национальное достояние России // Здоровоохранение. 2007, № 9, с. 159–164.
8. Клиническая маммология. Современное состояние проблемы / Под ред. Камповой, Полевой Е. Б., Чистякова С. С. М., 2006. С. 55–106.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Репродуктивное здоровье семьи — проблемы бесплодного брака	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	16.05–29.05	0,5 мес
Онкологическая настороженность в работе акушера-гинеколога	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	22.05–02.06	0,5 мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	16.05 – 13.06	1 мес
Неврология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Неврологи	15.05–26.06	1,5 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Аллергологи-иммунологи	22.05–19.06	1 мес
Косметология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Косметологи	17.05–14.06	1 мес
Гастроэнтерология	РНИМУ, кафедра гастроэнтерологии ФДПО, Москва	Гастроэнтерологи	15.05–09.06	1 мес
Дерматомикозы	РНИМУ, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, Москва	Дерматовенерологи, клинические микологи	22.05–26.06	1 мес
Кардиология с основами ЭКГ	РНИМУ, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Кардиологи	22.05–16.06	1 мес
Психиатрия-наркология	РНИМУ, кафедра наркомании и токсикомании ФДПО, Москва	Психиатры-наркологи	29.05–23.06	1 мес
Острые и хронические формы нарушения артериального и венозного кровообращения головного и спинного мозга	РНИМУ, кафедра неврологии ФДПО, Москва	Неврологи	15.05–19.05	1 нед
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии, Москва	Неврологи	18.05–15.06	1 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи	11.05–07.06	1 мес
Дерматовенерология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии и косметологии, Москва	Дерматовенерологи	15.05–10.06	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней, Москва	Инфекционисты	11.05–07.06	1 мес
Актуальные вопросы нефрологии	РМАПО, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Врачи лечебных специальностей	29.05–10.06	0,5 мес

Не забудьте выписать любимый журнал

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

Печатная версия

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

PDF-версия

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



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.

« _____ » _____ 2017 г.

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

Подпись плательщика _____

Квитанция
Кассир

ООО «Издательство «Открытые системы»

ИНН 9715004017

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке 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.

« _____ » _____ 2017 г.

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

Подпись плательщика _____

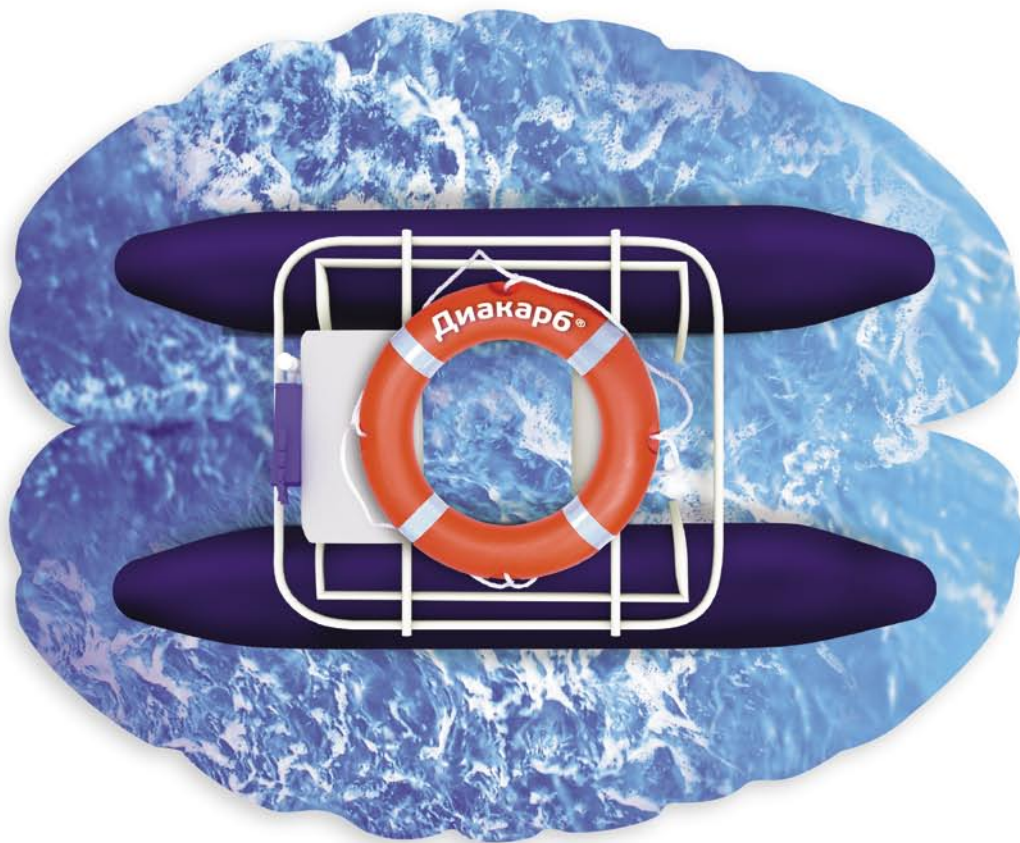
В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.
Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.
Цены действительны до 31 декабря 2017 г.

16+

Реклама

Диакарб®

ОН ТАКОЙ ОДИН



**Диакарб® —
единственный¹
препарат, направленно
снижающий продукцию
ликвора^{2,3}**



1. Диакарб® – единственный ацетазоламид, реализуемый на территории РФ, по данным IMS декабрь 2015
2. Посттравматическая головная боль: диагностика, лечение. Филатова Е., Врач, №5, 2013, с. 26-30.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Диакарб®
4. Воробьева О., Аксрачкова Е. Терапевтические возможности ацетазоламида при травматическом и ишемическом повреждении мозга // Врач. – 2010; 10: 39