

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ. ДЕРМАТОЛОГИЯ

№ 14, 2016

НЕВРОЛОГИЯ

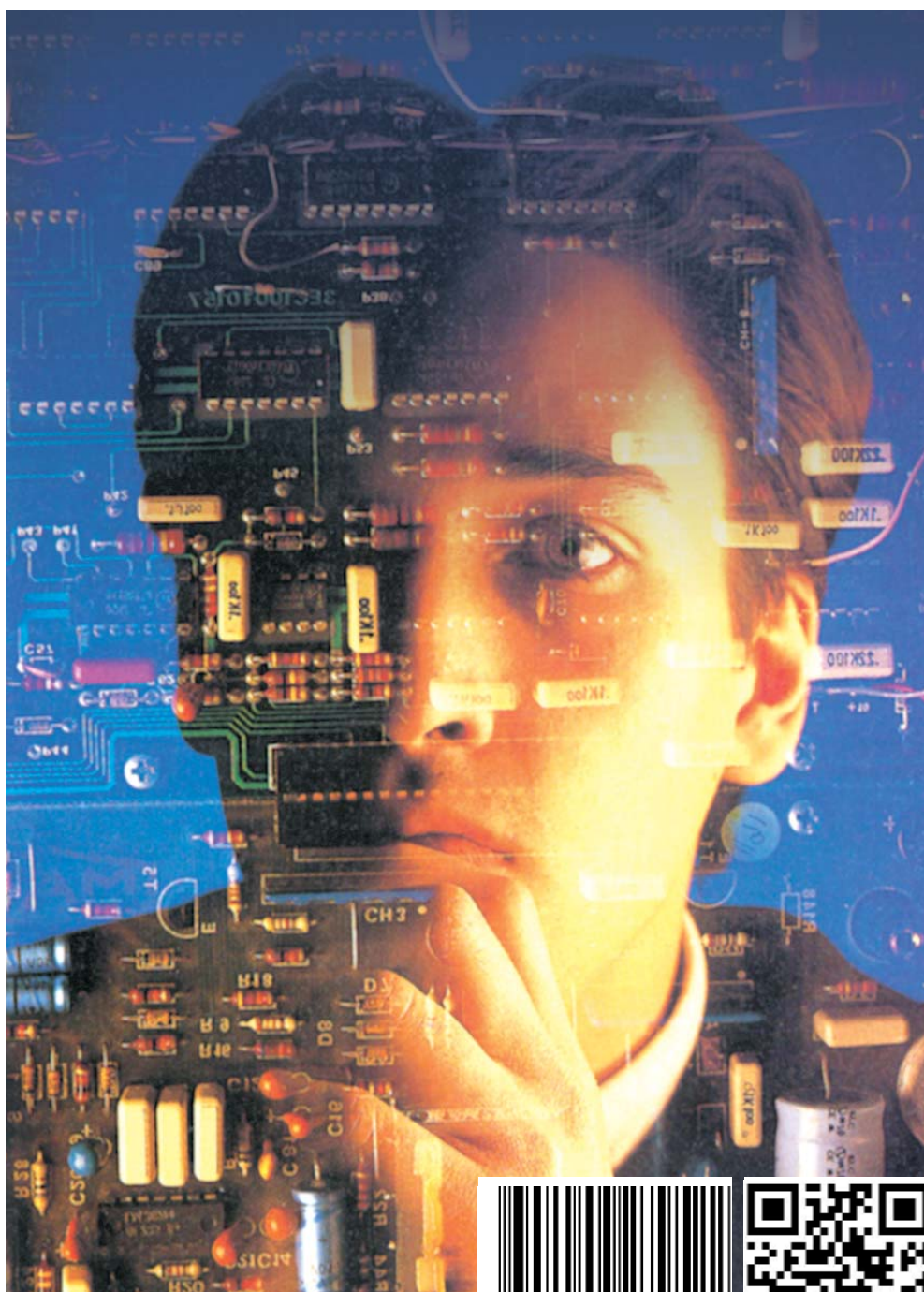
Дифференциально-диагностический поиск при боли в спине: возможные специфические причины и разбор сложных клинических случаев

ХИРУРГИЯ

Проблемы обезболивания в амбулаторной практике, травматических повреждений челюстно-лицевой области, теносиновитов кисти и предплечья, хронической ишемии нижних конечностей

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Диагностика и лечение хронической крапивницы, патологии кожи при венозной недостаточности, туберкулезе, воспалительных процессах в крупных складках



4 602009 279522



Главный редактор

Каприн А.Д., член-корр. РАН, д.м.н., профессор

Редакционная коллегия

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

Древалъ А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, кафедра педиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, Москва

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской хирургии, урологии ГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

Логутова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора ГБУЗ МО «МОНИИАГ» по научной работе, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Редакционный совет

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ГБОУ ДПО «РМАПО», главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва

Арутюнов Г.П., д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Барбараш О.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарст-

венных средств Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, урологии ГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника МКНЦ ДЗМ, Москва

Пирадов М.А., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи по научной и координационной работе

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» по научной работе, Москва

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

РМЖ

№14, 2016

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,

ул. Бакунинская, д. 23–41

Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55

Электронная почта:

postmaster@doctormedia.ru

WWW адрес: <http://www.rmj.ru>

для корреспонденции:

п/о 105064, а/я 399

директор

В.П. Смирнов

исполнительный директор

А.М. Шутая

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

Д.О. Орлов

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.Л. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Ю.В. Перевиспа

Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков

П.А. Пучкова

Е.В. Федорова

Е.А. Шиндяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Периодика»

Адрес: 105005, Москва,

Гарднеровский пер., д. 3, стр. 4

Тираж 75000 экз. Заказ № 21714

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства

массовой информации

ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору

в сфере связи и массовых коммуникаций

учредитель

И.Г. Шляхин

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции
не допускается

Цена свободная

Журнал включен в Российский индекс научного
цитирования (РИНЦ)

Импакт фактор – 0,584

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

16.09.2016

Содержание:

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Неврология

*Пациент с болью в спине: что скрыто под диагнозом
«остеохондроз»*

886

Л.Р. Кадырова, И.Б. Башкова, И.Н. Киселева,
Н.В. Безлюдная, О.Ю. Хабарова, А.К. Бурцев

*Метаболическая терапия как составная часть
комплексного лечения хронических заболеваний*

894

*Коррекция функции мимической мускулатуры после
поражения лицевого нерва в остром
и отдаленном периодах*

902

М.А. Акулов, О.Р. Орлова, А.С. Орлова

Ревматология

*Помощь клиницисту: алгоритм комплексного подхода
в терапии остеоартроза*

908

А.И. Загребнева

Кардиология

Алгоритмы диагностики: боль в грудной клетке

913

А.Л. Верткин, А.В. Тополянский

Комплексная терапия ИБС: в фокусе антигипоксанта

917

С.И. Гетман, В.С. Задионченко, А.А. Ялымов

Хирургия

*Результаты программы «СТЕП» – многоцентрового
наблюдательного проспективного открытого
неинтервенционного нерандомизированного
12-недельного исследования больных*

923

с хронической ишемией нижних конечностей

Е.В. Дрожжин, А.А. Зорькин, К.В. Мазайшвили

Проблема боли и обезболивания в амбулаторной хирургии

927

А.В. Черняков

*Характеристика острых травматических
повреждений челюстно-лицевой области*

932

А.М. Сипкин, Н.Е. Ахтямова, Д.В. Ахтямов

Диагностика и лечение теносиновитов кисти и предплечья

936

В.Ф. Коршунов, С.Ю. Романов, В.В. Лазарева

Оториноларингология

*Аллергический ринит: современный взгляд на нестареющую
проблему*

940

С.В. Рязанцев, К.И. Сапова

ДЕРМАТОЛОГИЯ

*Алгоритм диагностики и терапии хронической спонтанной
крапивницы*

944

*Эмпирическая терапия воспалительных
поражений кожи крупных складок*

945

М.В. Устинов

*Современный подход к терапии патологии кожи,
связанной с венозной недостаточностью*

949

К.С. Петрова, С.В. Немирова, Г.А. Петрова,
Д.В. Смирнова, Р.А. Исламов

*Сочетание лихеноидного и колликувативного
туберкулеза кожи (скрофулодермы)*

954

И.В. Куштан, О.В. Грабовская, Н.П. Теплюк,
В.А. Варшавский, В.Б. Гришина, А.В. Самойлова

*Возможности применения гепатопротекторов
в комбинированной терапии онхомикозов*

958

Е.В. Ших, О.С. Сизова, А.А. Махова

Пациент с болью в спине: что скрыто под диагнозом «Остеохондроз»

К.м.н. Л.Р. Кадырова¹, к.м.н. И.Б. Башкова^{2,4}, И.Н. Киселева³, Н.В. Безлюдная⁴, О.Ю. Хабарова^{2,3}, А.К. Бурцев⁵

¹ ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» МЗ РФ

² ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары

³ БУ «Республиканский эндокринологический диспансер» МЗ ЧР, Чебоксары

⁴ ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» МЗ РФ, Чебоксары

⁵ БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ ЧР, Чебоксары

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена проблеме боли в спине. Диагностический поиск причины боли в первую очередь должен быть направлен на выявление симптомов специфического заболевания. При исключении таковых боль расценивается как неспецифическая, ее терапия включает в себя нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Особое внимание уделяется препарату нимесулид, который оценивается как высокоэффективный НПВП в отношении болевых проявлений с воспалительным компонентом. Рассматриваются последние данные относительно безопасности нимесулида в сравнении с другими наиболее часто используемыми в клинической практике НПВП.

В случае выявления «симптомов угрозы» боль расценивается как специфическая. Авторы предлагают рассмотреть два клинических случая из своей практики, когда пациенты длительное время находились под наблюдением врачей первичного звена с болевыми проявлениями в спине с диагнозом «остеохондроз позвоночника». Первый клинический пример описывает пациентку с множественной миеломой, второй – пациента с первичным гиперпаратиреозом, манифестной костно-висцеральной формой. Цель статьи – напомнить, что причиной боли в спине могут выступать различные заболевания.

Ключевые слова: боль в спине, остеохондроз, остеопороз, гиперкальциемия, гиперпаратиреоз, миеломная болезнь, дифференциальная диагностика.

Для цитирования: Кадырова Л.Р., Башкова И.Б., Киселева И.Н. и др. Пациент с болью в спине: что скрыто под диагнозом «остеохондроз» // РМЖ. 2016. № 14. С. 886–893.

ABSTRACT

A patient with back pain: what is hidden under the diagnosis «osteochondrosis»

Kadyrova L.R.¹, Bashkova I.B.^{2,4}, Kiseleva I.N.³, Bezlyudnaya N.V.⁴, Habarova O.A.^{2,3}, Burtsev A.K.⁵

¹ Kazan State Medical Academy

² Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary

³ Republican Endocrinology dispensary, Cheboksary

⁴ Federal center of traumatology, orthopedics and joint replacement, Cheboksary

⁵ Republican Clinical Oncology Center, Cheboksary

The paper discusses the problem of back pain. Basically diagnostic search for pain causes should be aimed to identify symptoms of specific diseases. The paper addresses diagnosis and treatment of nonspecific back pain, which includes non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Special attention is paid to nimesulide, which is effective NSAID in patients with pain and inflammatory component. Data on nimesulide safety in comparison with other NSAIDs, most commonly used in clinical practice, is observed. The second part of the article focuses on causes of specific back pain. Main "dangerous" symptoms, requiring special attention during anamnesis collection and physical examination, are discussed. Authors presented two clinical cases from own practice, when patients with back pain attended primary care physicians for a long time with a diagnosis "osteochondrosis". The first clinical case study describes 66-years old female with multiple myeloma. The second clinical case study describes 53-years old male with primary hyperparathyroidism, symptomatic bone-visceral form. The objective of the article is to remind clinicians that big variety of diseases can cause back pain.

Key words: back pain, osteochondrosis, osteoporosis, hypercalcaemia, hyperparathyroidism, multiple myeloma, differential diagnosis

For citation: Kadyrova L.R., Bashkova I.B., Kiseleva I.N. et al. A patient with back pain: what is hidden under the diagnosis «osteochondrosis» // RMJ. 2016. № 14. P. 886–893.

Боль в спине является одной из актуальных медико-социальных проблем в виду своей распространенности и частой потери трудоспособности начиная с молодого возраста [1]. Причины возникновения боли в спине подразделяют на специфические и неспецифические с частотой возникновения 10 и 90% соответственно [2].

Боли в спине, вызванные дегенеративными изменениями различных отделов позвоночника, патологией мышц спины, компрессией спинномозгового корешка и его сосу-

дов вследствие грыжи межпозвоночного диска, развития спондилоартроза с гипертрофией межпозвоночных суставов или образования остеофитов, расценивают как неспецифические, и они составляют основную часть обращений пациентов в амбулаторной практике.

Следует помнить, что современные методы визуализации с высокой частотой позволяют определить дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике даже у пациентов без болевых проявлений в спине. Так, по результатам МРТ поясничного отдела позвоночника, асимп-

томные грыжи межпозвонковых дисков в 30–40% случаев выявляются у лиц в возрасте до 40 лет и в 100% у лиц старше 60 лет [2, 3]. Также нет зависимости между рентгенологическими данными и клинической картиной заболевания [4]. Однако в практику российских врачей прочно вошел термин «остеохондроз» [5, 6], который может служить только предпосылкой для развития боли в спине, не являясь ее непосредственной причиной.

Диагностический поиск причины боли в первую очередь должен быть направлен на выявление симптомов специфического заболевания. Обнаружение «симптомов угрозы» при сборе анамнеза и осмотре пациента позволит врачу своевременно диагностировать серьезное, потенциально опасное для жизни заболевание [3, 7, 8].

Согласно международным стандартам, при отсутствии у пациента с болью в спине «симптомов угрозы» или радикулярной боли проведение лабораторных и инструментальных исследований (компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), рентгенография) необязательно, а терапия будет включать в основном препараты с анальгетическим действием [2, 3]. Группа нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) является приоритетной в связи с эффективностью, доступностью и удобством применения как для купирования острой боли, так и для контроля основных проявлений хронических заболеваний позвоночника и суставов. При интенсивной боли (до 10 баллов по ВАШ (визуальная аналоговая шкала)) рациональным является назначение кеторолака; при выраженной боли, сопровождающейся болезненным гипертонусом мышц, добавляется миорелаксант (тизанидин, баклофен, толперизон); при наличии признаков центральной сенситизации используется антидепрессант (амитриптилин, флувоксамин, сертралин и др.) или антиконвульсант (карбамазепин, габапентин, прегабалин и др.).

Однако вероятность развития нежелательных явлений (НЯ) снижает приверженность терапии НПВП. Поэтому при уменьшении интенсивности боли или в случае, если боль изначально имела умеренный характер, пациенту целесообразно назначить НПВП с избирательным подавлением ЦОГ-2 для уменьшения количества неблагоприятных влияний на ЖКТ. Так, нимесулид оценивается как высокоэффективный НПВП в отношении болевых проявлений в воспалительном компонентом [9]. Эпидемиологические данные и клинические наблюдения также подтверждают благоприятное соотношение пользы и риска нимесулида (Найза) при лечении болевого синдрома [10]. Опыт применения нимесулида в нашей стране, накопленный за многие годы, свидетельствует о том, что препарат может успешно использоваться в лечении хронической и острой боли в суточной дозе ≤ 200 мг. Профиль безопасности удовлетворительный в отношении всех НЯ, свойственных НПВП [10]. Анализ 10 608 случаев НЯ при применении НПВП по результатам популяционного исследования показал, что НЯ со стороны ЖКТ при приеме нимесулида развивались в 10,4% случаев, а при приеме пироксикама, диклофенака и кетопрофена – почти в 2 раза чаще [11]. Сравнительный анализ побочных реакций со стороны печени, индуцированных нимесулидом и неселективными НПВП, включающий рандомизированные и постмаркетинговые клинические исследования, показал, что нимесулид вызывает повышение печеночных ферментов не чаще, чем традиционные НПВП [12]. С 1985 по 2000 г. зарегистрировано 192 значимых осложнения со стороны печени, ассоциированных с приемом нимесулида, 81 из которых наиболее серьезное. С учетом того, что к 2000 г. нимесулидом

было пролечено 280 млн больных, суммарная частота опасных гепатотоксических реакций при его назначении составляла не более 0,1 на 100 000 курсов терапии [13]. По данным одного из крупных исследований, в котором проведен анализ 397 537 больных, принимавших НПВП, оказалось, что чаще всего гепатоцеллюлярная недостаточность наблюдалась при приеме флурбипрофена, ибупрофена и кеторолака (97,8, 44,6 и 33,4 случая на 100 000 пациенто-лет соответственно), для нимесулида этот показатель составил 33,1. Серьезные реакции возникают у 1 из 10 000 больных, при этом суммарная частота НЯ составляет всего 0,0001%. Проведенный под эгидой Европейского органа по надзору за лекарственными средствами анализ безопасности нимесулида позволил сделать вывод, что гепатотоксичность данного препарата не выше, чем у других НПВП. Риск развития инфаркта миокарда (ИМ) на фоне приема этого препарата изучался в большом популяционном исследовании, проведенном в Финляндии. В ходе этой работы было оценено 33 309 случаев ИМ (контроль составили 138 949 лиц). Для нимесулида относительный риск развития этого тяжелого осложнения достигал 1,69, т. е. оказался близким к соответствующим значениям для мелоксикама, набуметона, этодалака и неселективных НПВП [14]. Комитет по лекарственным средствам, предназначенным для человека (*Committee of Human Medicinal Products*) пришел к выводу, что польза от нимесулида превышает риски от его использования, при условии, что он используется надлежащим образом. Данная организация рекомендует применять нимесулид для лечения острой боли и первичной дисменореи в максимальной суточной дозе 100 мг дважды в день и не более 15 дней подряд. Европейская комиссия также подтвердила положительный профиль безопасности нимесулида при вышеупомянутом режиме приема [15].

Что касается специфической боли в спине, то ее могут вызывать различные причины: новообразования, затрагивающие позвоночник (первичные и метастатические опухоли позвоночника, множественная миелома), синдромы, деструкция позвонков и поражение нервных корешков вследствие инфекционных процессов (остеомиелит, эпидурит, туберкулезный спондилит), дисметаболические нарушения (гиперпаратиреоз, болезнь Педжета, остеопороз, остеомалация), травма-



Рис. 1. Очаги остеодеструкции в теле L2 и S1 позвонков (КТ поясничного отдела позвоночника в боковой проекции)

тические повреждения позвонков, корешков, оболочек спинного мозга, патология внутренних органов ИМ, перикардит, пневмония, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит и др.). В таких ситуациях длительный прием анальгетиков и НПВП будет менее эффективным, что должно навести клинициста на мысль о развитии специфической боли в спине [5, 8].

Заподозрить наличие перечисленных заболеваний помогают «симптомы угрозы», к которым относят:

- начало стойкой боли в спине в возрасте до 15 и после 50 лет;
- отсутствие связи боли с движением (боль не уменьшается в покое, в положении лежа, в определенных позах);
- связь боли с травмой;
- постепенное усиление болей, ночные боли;
- наличие онкологического заболевания в анамнезе;
- возникновение боли на фоне лихорадки, снижения массы тела;
- жалобы на длительную скованность по утрам;
- симптомы поражения спинного мозга (параличи, тазовые нарушения, расстройства чувствительности);
- изменения в анализах крови, мочи;
- отсутствие ответа на консервативную терапию [2].

Неврологам и врачам других специальностей важно помнить, что причиной боли в спине могут стать различные заболевания, поэтому дифференциально-диагностический поиск необходим при ведении таких пациентов. Для иллюстрации сказанного приводим два клинических случая, истории болезни которых начинались с жалоб на боли в спине. Именно «остеохондроз» оказался в центре внимания, и попытки излечить пациентов не увенчались успехом.

Клинический случай 1. Пациентка П., 66 лет, госпитализирована в отделение гематологии и химиотерапии Республиканской клинической больницы (РКБ) г. Чебоксары 27.04.2016 г. с жалобами на значительное похудание (на 27 кг за последние 2 года), интенсивные постоянные, прогрессирующие боли в позвоночнике, ребрах, ключицах, костях таза, усиливающиеся при движениях, выраженную общую слабость, отеки нижних конечностей.

Из анамнеза заболевания: считает себя больной с октября 2013 г., когда при физической нагрузке стала отмечать появление болей в нижней части спины, при обращении к врачу-терапевту состояние было расценено как «остеохондроз поясничного отдела позвоночника». Проведение курса терапии НПВП и витаминами группы В привело к уменьшению интенсивности болей в спине, и в последующие полтора года пациентка к врачам не обращалась.

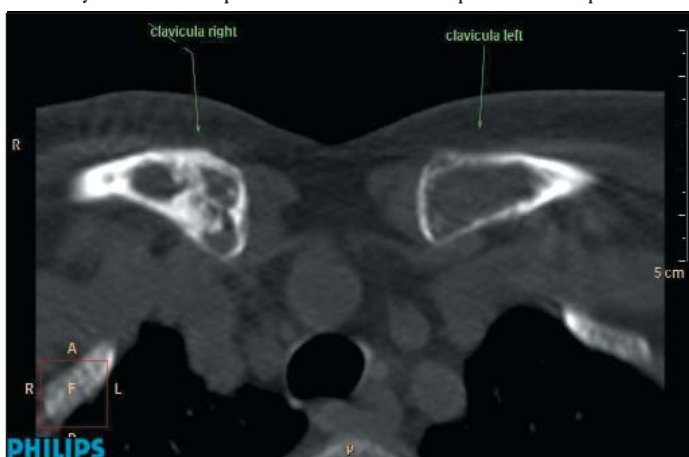


Рис. 2. Множественные очаги остеодеструкции в грудных концах обеих ключиц (фрагмент КТ органов грудной клетки в аксиальной проекции)

Появление и нарастание общей слабости, связанные с этим (по мнению больной) частые падения, критическое снижение массы тела более чем на 20 кг при сохраненном аппетите (без соблюдения диеты), усиление болей в спине послужили поводом для повторного обращения пациентки в июне 2015 г. к врачу-терапевту. При проведении лабораторного обследования: в общем анализе крови выявлены нормохромная анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 106 г/л) и повышение СОЭ до 99 мм/ч (по методу Вестергрена), в биохимическом анализе крови – повышение сыровоточного уровня холестерина до 9,1 ммоль/л (при верхней границе нормы (ВГН) до 5,2 ммоль/л) и активности щелочной фосфатазы до 236 ЕД/л (при ВГН до 120 ЕД/л). В тот же период в общем анализе мочи выявлялась небольшая протеинурия до 0,1 г/л, а в протеинограмме – абсолютная гипогаммаглобулинемия (7,9%) при адекватном содержании общего белка в сыворотке крови (74,3 г/л). Однако изменение уровня белков в сыворотке крови и моче осталось без внимания, а диагностический поиск в первую очередь был направлен на исключение онкологического заболевания вследствие сохранения значительного повышения СОЭ. Со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, толстого кишечника, органов малого таза и молочных желез данных за онкологическое заболевание выявлено не было. Видя прогрессивное ухудшение общего состояния пациентки, продолжающуюся потерю массы тела, сохранение болей в позвоночнике и появление болей в костях таза слева, больше выраженные при движениях, родственники больной настояли на проведении КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. При проведении в конце ноября 2015 г. КТ с контрастированием были обнаружены внутригрудная лимфаденопатия (при отсутствии увеличения забрюшинных и внутрибрюшных лимфоузлов), в костях скелета – множественные очаги остеодеструкции в телах шейных, поясничных, крестцовых позвонков (рис. 1), грудного конца обеих ключиц (рис. 2), местами с деструкцией кортикального слоя кости, в том числе в области крыши вертлужной впадины слева размерами до 27×11×26 мм (рис. 3). При проведении лабораторного исследования отмечались нарастание выраженности анемического синдрома (гемоглобин 85 г/л при отсутствии дефицита сыровоточного уровня железа), повышение активности щелочной фосфатазы (до 256,6 ЕД/л), уровня мочевины (10,2 ммоль/л) и креатинина (114,7 мкмоль/л) в сыворотке крови, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 25,5 мл/мин, появление гиперкальциемии (содержание общего кальция в сыворотке крови составило 2,9 ммоль/л при ВГН до 2,55 ммоль/л). По-прежнему сохранялись повышение СОЭ (до 91–116 мм/ч), протеинурия (0,79 г/л), гипоальбуминемия и абсолютная гипогаммаглобулинемия (5,3% от общего количества белка 67,8 г/л). Назначение пероральных препа-

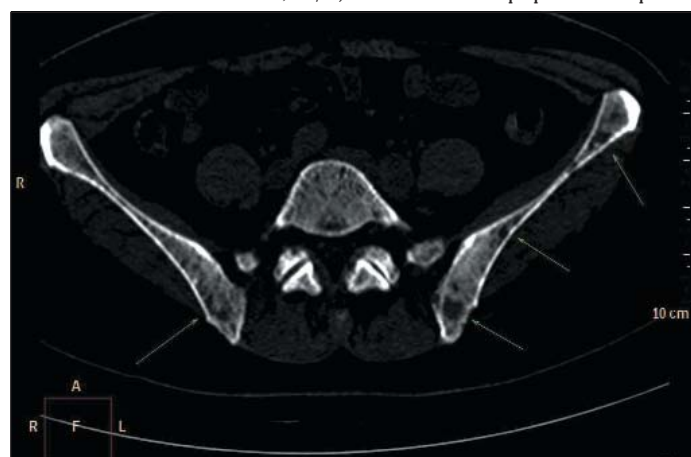


Рис. 3. Множественные очаги остеодеструкции в подвздошных костях (фрагмент КТ органов малого таза в аксиальной проекции)

ратов железа не привело к купированию анемического синдрома, уровень гемоглобина колебался в пределах от 91 до 102 г/л.

В свете выявленных изменений (диффузного остеолитического, вероятно, метастатического поражения костей скелета) и гиперкальциемии диагностический поиск был направлен на выявление первичной локализации злокачественного новообразования. В качестве альтернативных диагнозов рассматривались саркоидоз легких и внутригрудных лимфоузлов и аденома паращитовидных желез.

При проведении в декабре 2015 г. скintiграфии костей скелета с ^{99m}Tc -Технецием-Пирфотехом в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (РКОД) г. Чебоксары были выявлены множественные, хаотично распределенные участки остеопении с сохранением кортикального слоя костей без признаков накопления радионуклида (без изменения уровня костного метаболизма) и консолидированные патологические переломы грудинного конца ключицы справа и переднего отрезка V ребра справа. Тестируемые онкомаркеры (раково-эмбриональный антиген, бета-субъединица хорионического гонадотропина человека, альфа-фетопротеин, СА 125, СА 15-3) оказались отрицательными, что позволило онкологам опровергнуть диагноз онкологического заболевания.

Для уточнения причины гиперкальциемии пациентка в декабре 2015 г. последовательно была госпитализирована в пульмонологическое и эндокринологическое отделения лечебно-профилактических учреждений г. Чебоксары. Повторное определение уровня кальция в сыворотке крови продемонстрировало сохранение гиперкальциемии (содержание общего кальция в сыворотке крови составило 3,15 ммоль/л) при неизменном содержании фосфора в крови (1,2 ммоль/л). Выявлено более чем двукратное повышение сывороточного уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) (до 161 пг/мл при должных референсных значениях 8,3–68,0 пг/мл). Диагноз трактовали как «вторичный гиперпаратиреоз, вероятно, на фоне паранеопластического процесса». При этом не было уделено должного внимания сохраняющейся анемии (гемоглобин 96 г/л), гипоальбуминемии и протенурии (0,5–0,79 г/л) при нарастании содержания в сыворотке крови креатинина (187 мкмоль/л) и мочевины (11,5 ммоль/л). В тот период у пациентки впервые появились и стали нарастать периферические отеки.

Проведено УЗИ щитовидной и паращитовидных желез в РКОД в январе 2016 г. Был обнаружен узел в правой доле щитовидной же-

лезы размерами 9×6 мм повышенной эхогенности, окруженный гипозоногенным ободком с кистозными включениями. От проведения тонкоигольной аспирационной биопсии пациентка отказалась. Паращитовидные железы, равно как и шейные лимфоузлы, не визуализировались.

В стационарных и амбулаторных условиях проводилась лишь симптоматическая терапия, направленная на коррекцию анемического и гипертонического синдромов. Несмотря на проводимое лечение, сохранялись нормохромная нормоцитарная анемия средней степени тяжести (гемоглобин 84 г/л), повышение СОЭ до 120 мм/ч, нарастала гипопроотеинемия (общий белок 58,3 г/л) и протеинурия (0,945 г/л).

Пациентка для верификации диагноза «первичный гиперпаратиреоз» была направлена на консультацию в Республиканский эндокринологический диспансер (РЭД) г. Чебоксары в феврале 2016 г. Повышение уровня ПТГ без гиперплазии паращитовидных желез, по данным УЗИ, и с учетом редких эпизодов нормокальциемии, по всей вероятности, носило вторичный характер на фоне снижения функции почек (хроническая болезнь почек) и дефицита витамина D. При проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии центральных отделов скелета выявлено преимущественное снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника (L1-L4): Т-критерий составил –3,6 стандартного отклонения (SD). Учитывая нарастающую гипопроотеинемию (общий белок 50,6 г/л) с гипоальбуминемией (27,2 г/л), гиперальфа-2-глобулинемией (22,3%) и гипогаммаглобулинемией (4,4%), резко выраженное снижение СКФ (до 28 мл/мин) на фоне суточной потери белка до 1,83 г/л, пациентке рекомендовано дообследование для исключения заболеваний почек и системы крови.

По мнению нефролога РКБ, поражение почек явно носило вторичный (паранеопластический) характер. В условиях поликлиники РКБ в апреле 2016 г. врачом-гематологом была проведена стерильная пункция, при этом в костном мозге было обнаружено 78,5% плазматических клеток, что явилось одним из критериев для верификации диагноза «множественной миеломы» (ММ). Больная была госпитализирована в отделение гематологии и химиотерапии РКБ для проведения первого курса полихимиотерапии.

При поступлении в стационар общее состояние расценивалось как средней степени тяжести, пациентка астенического телосложения, индекс массы тела составил 19,5 кг/м². Кожные по-

Таблица 1. Верификация диагноза ММ у пациентки П., 66 лет

Критерий		Признак	Наличие критерия/признака
1.	Плазматические клетки в костном мозге 10% и более и/или плазмноклеточная опухоль в биопсийном материале пораженной ткани		78,5% плазматических клеток в миелограмме
2.	Один или более из следующих признаков поражения органов и тканей, связанных с плазмноклеточной пролиферацией:	гиперкальциемия (сывороточный кальций на 0,25 ммоль/л или на 1 мг/дл превышающий верхнюю границу нормальных значений; или выше 2,75 ммоль/л, или выше 11 мг/дл)	Сывороточный кальций 3,15 ммоль/л (максимальное значение)
		почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 40 мл/мин, или креатинин сыворотки более 177 мкмоль/л, или более 2 мг/дл)	Клиренс креатинина 25,5 мл/мин (минимальное значение). Креатинин сыворотки 187 мкмоль/л
		анемия (гемоглобин на 20 г/л ниже нормальных значений или ниже 100 г/л)	84 г/л (минимальное значение)
		поражение костей (один или более остеолитических очагов, выявленных при рентгенографии или КТ скелета)	Множественные остеолитические очаги по данным КТ
3.	Один или более маркеров опухолевой активности:	более 60% плазматических клеток в костном мозге	78,5% плазматических клеток в костном мозге
		соотношение вовлеченных/невовлеченных свободных легких цепей сыворотки более 100	
		более 1 фокального очага вовлечения костного мозга по результатам магнитно-резонансной томографии: каждый очаг должен быть в диаметре не менее 5 мм	

крови и видимые слизистые оболочки бледные. Периферические лимфоузлы не пальпировались. Гипотрофия мышц верхних и нижних конечностей. Периферические отеки в области нижних конечностей до верхней трети голени.

При проведении лабораторных методов исследования выявлены нормохромная анемия средней степени тяжести (гемоглобин 81 г/л), повышение СОЭ (по методу Вестергрена) до 105 мм/ч, протеинурия 1,9 г/л, гиперкреатининемия (151 мкмоль/л), азотемия (мочевина сыворотки 14,2 ммоль/л), гипопроteinемия (содержание общего белка в сыворотке крови 57 г/л), диспротеинемия (альфа-2-глобулины 16,96%, гамма-глобулины 9,35%), снижение сывороточного уровня железа (7,9 мкмоль/л), гиперфибриногенемия (7,49 г/л), снижение всех основных фракций иммуноглобулинов (Ig) (IgA 0,31 мг/мл (референсные значения 0,9–2,5 мг/мл), IgM 0,03 мг/мл (референсные значения 0,6–2,8 мг/мл), IgG 2,9 мг/мл (референсные значения 8–18 мг/мл)). Учитывая стойко сохраняющуюся протеинурию, для выявления моноклональных легких цепей в моче был выполнен электрофорез белков мочи с иммунофиксацией. При проведении данного метода был обнаружен белок Бенс-Джонса типа каппа.

Согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ММ [16], при установлении диагноза симптоматической ММ учитываются критерии, разработанные Международной группой по изучению ММ (IMWG) и пересмотренные в 2014 г. (табл. 1).

Таким образом, у пациентки П. присутствовали все 3 критерия ММ, что позволило установить диагноз злокачественного лимфопролиферативного заболевания – множественная миелома, протекающая с протеинурией Бенс-Джонса типа каппа, распространенным остеодеструктивным процессом, анемией III стадии (*Durie-Salmon*). Хроническая болезнь почек С4 А3 (СКФ 28 мл/мин по формуле MDRD). В условиях отделения гематологии и химиотерапии РКБ был проведен первый курс химиотерапии с включением циклофосфида и дексаметазона.

Клинический случай 2. Пациент Ч., 53 года, считает себя больным около 3-х лет, когда стали беспокоить боли в пояснице. Травмы отрицает. За последние полтора года отмечает снижение роста с изменением осанки, резкое ограничение физической активности. Для уменьшения осевой нагрузки при ходьбе стал пользоваться тростью.

Наблюдался у участкового терапевта и врача общей практики по поводу гипертонической болезни с 2010 г., в 2012 г. проходил лечение по поводу язвенной болезни луковицы двенадцатиперстной кишки. С 2013 г. по поводу «остеохондроза», полиостеоартроза получал НПВП, миорелаксанты, «хондропротекторы» с кратковременным положительным эффектом. В общеклинических и биохимических анализах врачом первичного звена патологических изменений не выявлено, однако обращает на себя внимание гиперкальциемия (содержание общего кальция в сыворотке крови в апреле 2014 г. составило 2,99 ммоль/л). По данным МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, проведенной в июне 2014 г., отмечаются дорзальные диффузные протрузии дисков L4-L5, L5-S1 размера-

ми до 0,3 см, распространяющиеся в межпозвонковые отверстия с обеих сторон, краевые заострения замыкательных пластинок тел позвонков, грыжи Шморля тел L1, L5 позвонков, форма и размеры тел позвонков обычные, признаки дистрофических изменений в телах позвонков. Через год из-за изменения характера болей в спине (усиление болей с иррадиацией в правую ягодичную область при движении с резким ограничением движения вплоть до обездвиженности) в июле 2015 г. проведена МРТ крестцово-подвздошных сочленений и тазобедренных суставов. Выявлены признаки двустороннего сакроилеита, не сопровождавшегося изменением острофазовых показателей крови, в т. ч. изменениями в протеинограмме, и обнаружением генетического маркера серонегативных спондилоартритов (HLA-B27). Из-за сохраняющегося болевого синдрома и ухудшения состояния в марте 2016 г. был госпитализирован в ревматологическое отделение РКБ (Чебоксары). Выявлено повышение уровня кальция сыворотки до 3,32 ммоль/л (при ВГН 2,55 ммоль/л). Подозрение на манифестную форму первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) было подтверждено результатами исследования уровня паратгормона сыворотки крови (1912 пг/мл при ВГН 65 пг/мл), и пациент был направлен на дообследование.

Консультирован врачом-терапевтом кабинета профилактики и лечения остеопороза ФЦТОЭ и эндокринологом РЭД (Чебоксары) 04.04.2016 г. На момент осмотра предъявлял жалобы на постоянные боли в поясничной области, иррадиирующие в правую ягодичную область, усиливающиеся при длительной статической нагрузке, работе с наклоном, изменении положения тела, уменьшающиеся в положении лежа, нарушение осанки, снижение роста, боли в костях конечностей и ребер, общую слабость, снижение качества жизни.

При объективном осмотре: состояние больного расценено как относительно удовлетворительное. Положение вынужденное с опорой на трость. Обращали на себя внимание укороченное туловище, по боковым поверхностям множественные кожные складки (симптом «елки»), усиление грудного кифоза, расстояние «затылок – стена» составило 6 см, ребра располагаются на гребнях подвздошных костей, выпячивание живота, болезненность при пальпации и перкуссии остистых отростков позвонков, ограничение движений в грудном, поясничном отделах позвоночника. Рост – 168 см, масса 80 кг, ИМТ 28,37 кг/м². Отмечает снижение роста на 11 см по сравнению с ростом в молодости, что послужило поводом для проведения рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника с целью выявления компрессионных переломов позвонков [17].

Щитовидная железа безболезненная, диффузно увеличена, чуть более за счет левой доли, где в нижней половине пальпируется неплотное узловое образование, неспаянное с окружающими тканями. По остальным органам и системам – без особенностей.



Рис. 4. КТ поясничного отдела позвоночника в боковой проекции. Снижение высоты тел Th10, Th11, Th12, L1, L2, L3 позвонков, двояковогнутая деформация по типу «рыбьих», деформация позвоночника по типу углового кифоза с вершиной в Th12, диффузный остеопороз

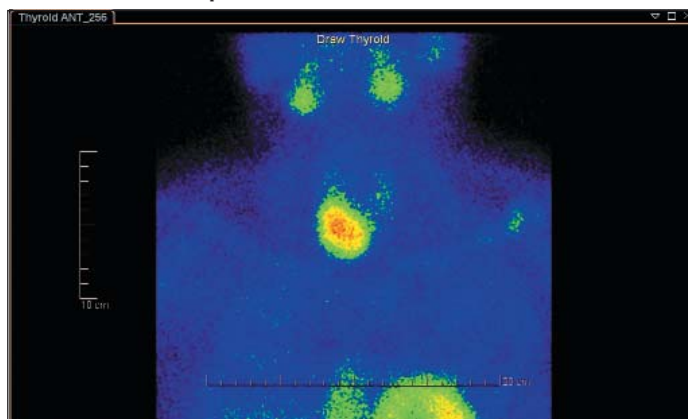


Рис. 5. Аденома правой нижней паращитовидной железы (планарная сцинтиграмма в передней проекции)

В общеклинических анализах крови и мочи – без патологии. В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание гиперкальциемия (3,25 ммоль/л), гипофосфатемия (0,43 ммоль/л). На рентгенограмме, КТ поясничного отдела позвоночника выявлено выраженное снижение высоты тел Th10, Th11, Th12, L1, L2, L3 позвонков, деформация по типу «рыбьих», деформация позвоночника по типу углового кифоза с вершиной в Th12, диффузный остеопороз (рис. 4).

При проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии выявлено снижение МПКТ в поясничных позвонках (L1-L4), Т-критерий составил –2,6 SD, а также снижение МПКТ в проксимальном отделе бедренной кости (neck): Т-критерий равен –4,2 SD, что соответствует тяжелой форме остеопороза [16].

С целью дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся гиперкальциемией и изменениями МПКТ (табл. 2), проведено УЗИ щитовидной и паращитовидных желез [18]. В нижней трети левой доли обнаружено изоэхогенное образование размерами 21×12×15 мм с гипоэхогенным ободком и анэхогенным включением, при ЦДК определялся интра- и перинодальный кровоток. По нижнему контуру перешейка и правой доли визуализировалось гипоэхогенное образование размерами 40×38×22 мм диффузно неоднородной структуры с загрузинным ростом, кроме того, при ЦДК определялись сосуды с венозным и артериальным спектром кровотока внутри образования. По данным скинтиграфии с MIBITc^{99m} Технетрилом с последующей радиофармпрепарата в проекции нижнего полюса правой доли щитовидной железы (рис. 5) и овальное образование с четкими ровными контурами размерами 40×25 мм однородной структуры, локализующееся под правой долей щитовидной железы спереди от трахеи на уровне тел C5-C7 (рис. 6). Дополнительно по КТ-изображениям определялись участки деструкции в правой лопатке, акромиальном конце ключицы с нарушением целостности кортикального слоя, выраженные признаки дегенеративно-дистрофических изменений шейного отдела позвоночника, срастающийся перелом средней трети левой ключицы.

При проведении эзофагогастродуоденоскопии с целью выявления поражения органов-мишеней (табл. 3) подтверждена язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. УЗИ почек выявило признаки нефрокальциноза (при этом нефролитиаз обнаружен не был).

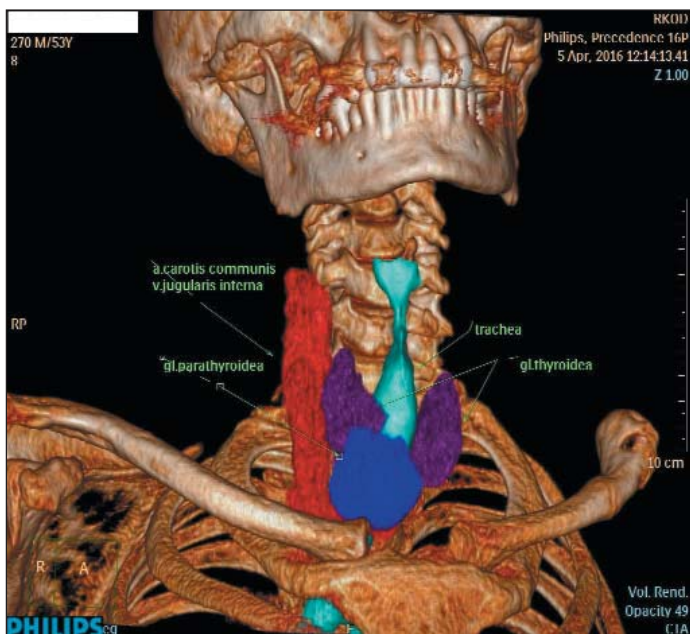


Рис. 6. Аденома правой нижней паращитовидной железы (трехмерная реконструкция в ходе однофотонной эмиссионной КТ)

Найз®



**Нестероидный
противовоспалительный
препарат нового поколения
(селективный ингибитор ЦОГ-2)**

150.000.000

упаковок препарата

Доверие, основанное на опыте



*<http://Int.imshealth.com>

ООО «Др. Редди'с Лабораторис» 115035, Москва, Овчинниковская наб. д. 20 стр. 1.
Тел.: +7 (495) 783 29 01, e-mail: inforus@drreddys.com
С полной инструкцией по медицинскому применению препарата «Найз»
Вы можете ознакомиться на сайте www.drreddys.ru

Реклама. Для медицинских и фармацевтических работников.

Учитывая повторное повышение уровня кальция сыворотки крови выше ВГН на 0,25 ммоль/л, гипофосфатемию, повышение уровня паратгормона [19–21], ультразвуковые признаки аденомы правой паращитовидной железы, подтвержденные данными скинтиграфии, выявление остеопороза по результатам остеоденситометрии, наличие компрессионных переломов тел Th10, Th11, Th12, L1, L2, L3 позвонков, язвенное поражение верхних отделов ЖКТ, пациенту был выставлен диагноз «первичный гиперпаратиреоз, манифестная костно-висцеральная форма (язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки в стадии рубцовых изменений; вторичный остеопороз, тяжелая форма, с компрессионными переломами тел Th10, Th11, Th12, L1, L2, L3 позвонков, с преимущественным снижением МПКТ в проксимальном отделе бедра (Т-критерий –4,2 SD), средней степени тяжести. Аденома правой нижней паращитовидной железы».

В апреле 2016 г. в Республиканском клиническом госпитале для ветеранов войн (Чебоксары) выполнена паратиреоидэктомия справа и гемитиреоидэктомия слева. При патогистологическом исследовании подтверждена аденома паращитовидной железы. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, на 2-е сутки после операции уровень кальция сыворотки крови составил 2,42 ммоль/л, на 4-е – 2,2 ммоль/л, уровень паратиреоидного гормона снизился до 78,1 пг/мл. Пациент выписан под наблюдение хирурга и эндокринолога.

Обсуждение. Описанный случай наглядно демонстрирует развитие болей в нижней части спины вследствие низкоэнергетических компрессионных переломов тел позвонков на фоне вторичного остеопороза при аденоме паращитовидной железы, сопровождающейся развитием

Таблица 2. Причины гиперкальциемии (20)

Патологическое состояние	Распространенность	Примечание и причины
Первичный гиперпаратиреоз	20-70%	Самая частая причина гиперкальциемии, клинические проявления которой могут проявляться спустя месяцы и годы после ее начала
Злокачественные новообразования	10-50%	Наиболее частая локализация новообразований – рак молочной железы, рак легких и др. Основной причиной гиперкальциемии являются разрушение костной ткани под влиянием метастазов, солидных опухолей, патологическая секреция ПТГ-подобных пептидов и других веществ на фоне опухолей легких и почек. Гемобласты (ММ, лимфомы, лимфогранулематоз, лейкозы и др.)
Другие причины	10-20%	Нарушение обмена и передозировка препаратов витамина D; усиление метаболизма костной ткани при тиреотоксикозе или длительной иммобилизации; прием (длительными курсами) тиазидных диуретиков или препаратов лития; гипервитаминоз А; почечная недостаточность; семейная доброкачественная гиперкальциемия; саркоидоз; синдром Барнетта; метафизарная хондродисплазия и др.

Таблица 3. Симптомы гиперкальциемии (17, 19)

Система	Жалобы	Объективные данные
Общие признаки/симптомы	Повышенная утомляемость, усталость. Прогрессирующая изнуряющая слабость. Сонливость, повышенная потребность во сне. Лихорадка неизвестного генеза	
Кожа, придатки кожи и подкожно-жировая клетчатка	Сухость кожи. Зуд кожи. Сухие, безжизненные волосы	Сухая кожа. Расчесы на коже
Опорно-двигательная система	Скованность в суставах по утрам. Боли в ногах, миалгии. Мышечная слабость. Боли в костях и суставах по утрам. Переломы при минимальной травме	Слабость проксимальных отделов верхних и нижних конечностей. Неспособность встать из положения сидя
Сердечно-сосудистая система	Головная боль	Повышение артериального давления. Нарушение ритма сердца. Укорочение интервала QT. Повышенная чувствительность к препаратам дигиталиса
Система пищеварения	Жажда. Снижение аппетита, анорексия. Тошнота, рвота. Боли в животе. Запоры	Полидипсия. Распространенная, плохо локализованная рецидивирующая абдоминальная боль на фоне язвенной болезни или панкреатита
Мочевыделительная система	Частое мочеиспускание. Ночное частое мочеиспускание. Отсутствие мочи. Почечная колика	Полиурия. Никтурия. Олигурия. Снижение клубочковой фильтрации. Нефрокальциноз. Нефролитиаз
Нервная система	Головная боль. Нелокализованная боль в теле	Моторные нарушения
Психический статус	Нарушение ориентации. Нарушение памяти. Нарушение концентрации внимания. Галлюцинации. Подавленное настроение, депрессия	Деменция. Депрессия. Психоз. Кома

ПГПТ. Гиперпродукция ПТГ стимулирует резорбцию костной ткани, что проявляется развитием ведущего диагностического синдрома – синдрома гиперкальциемии, и является наиболее частой ее причиной. Причины гиперкальциемии представлены в таблице 2.

Настороженность врачей первичного звена в отношении синдрома гиперкальциемии в представленных случаях позволила бы своевременно установить диагноз и начать эффективное лечение, а также избежать таких осложнений, как прогрессирующая почечная недостаточность, компрессионные переломы тел позвонков. Считаем важным напомнить врачам первичного звена симптомы и признаки, сопровождающие синдром повышения сывороточного кальция (табл. 3).

В настоящее время ПГПТ является третьим по распространенности после сахарного диабета и патологии щитовидной железы эндокринным заболеванием и одной из наиболее частых причин остеопороза и переломов среди вторичных остеопатий. ПГПТ относится к социально значимым проблемам в связи с вовлечением в патологический процесс большинства органов и систем, высоким риском инвалидизации и преждевременной смерти, а также снижением качества жизни у пациентов вне зависимости от формы заболевания, обусловленным как наличием костно-висцеральных проявлений различной степени выраженности, так и неспецифическими нарушениями в психосоматической сфере [20].

Множественная миелома — злокачественное лимфо-пролиферативное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией опухолевых плазматических клеток в костном мозге, сопровождающееся секрецией моноклонального иммуноглобулина, определяемого в сыворотке и/или в моче (М-протеин), и поражением органов-мишеней и тканей (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия и литическое поражение костей). ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей и около 13% среди опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. В России в 2009 г. впервые диагностировано 2723 случая, умер 1991 больной. Медиана общей выживаемости больных ММ за последние годы увеличилась приблизительно с 3 до 7 лет благодаря ранней диагностике и появлению новых лечебных подходов, ставших доступными для большинства пациентов [16].

Таким образом, всем пациентам с болями в нижней части спины необходимо проводить дифференциально-диагностический поиск с целью исключения специфического характера болей, направленный на выявление «симптомов угрозы» с установлением причины заболевания. Большое внимание следует уделять сбору анамнеза и данным объективного исследования. Еще великий основатель русской педиатрической школы Н.Ф. Филатов напоминал ученикам: «Не забудьте снять ребенку чулки, диагноз может быть в чулках». Так и в случае с пациентом Ч., 53 года, «диагноз был в измерении роста и во внимании к симптому гиперкальциемии».

Проведение лабораторно-инструментальной диагностики, включающей определение уровня сывороточного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, белковых фракций, проведение двухэнергетической рентгеновской денситометрии, позволит на ранних стадиях заподозрить остеопороз и другие метаболические заболевания скелета и своевременно начать терапию, а также предупредить развитие осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и летальному исходу.

В случае отсутствия «симптомов угрозы» приоритетной стратегией для больного должно стать адекватное обезбоживание с применением эффективных и безопасных препаратов, например нимесулида.

Литература

1. Подчуфарова Е.В. Боль в спине: механизмы развития и лечение // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012. № 3. С. 47–54 [Podchufarova E.V. Bol' v spine: mehanizmy razvitiya i lechenie // Sovremennaya terapiya v psixiatrii i nevrologii. 2012. №3. S. 47–54 (in Russian)].
2. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 356 с. [Podchufarova E.V., Jahno N.N. Bol' v spine. M.: GjeOTAR-Media, 2009. 356 s. (in Russian)].
3. Алексеев А.В., Аринина Е.Е., Арсеньев А.О. и др. Неспецифическая боль в нижней части спины. Клинические рекомендации для терапевтов и врачей общей практики. М.: КомплексСервис, 2008. 70 с. [Aleksseev A.V., Arinina E.E., Arsen'ev A.O. i dr. Nespecificeskaja bol' v nizhej chasti spiny. Klinicheskie rekomendacii dlja terapevtov i vrachej obshhej praktiki. M.: KompleksServis, 2008. 70 s. (in Russian)].
4. Парфенов В.А. Боли в спине в общей медицинской практике // РМЖ. Т. 17. № 4. 2009 С. 267–271 [Parfenov V.A. Boli v spine v obshhemeditsinskoj praktike // RMZh. T. 17. № 4. 2009. S. 267–271 (in Russian)].
5. Есин Р.Г., Кадырова Л.Р., Есин О.Р., Ситнова М.А. Диагностика боли в спине // Российский журнал боли. 2011. № 1. С. 3–11 [Esin R.G., Kadyrova L.R., Esin O.R., Sitnova M.A. Diagnostika boli v spine // Rossijskij zhurnal boli. 2011. №1. S. 3–11 (in Russian)].
6. Кремер Ю. Заболевания межпозвонковых дисков / пер. с англ.; под общ. ред. проф. В.А. Широкова. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 472 с. [Kremer Ju. Zabolevanija mezhpозvонkovykh diskov / per. s angl.; pod obshh. red. prof. V.A. Shirokova. M.: MEDpress-inform, 2013. 472 s. (in Russian)].
7. Боль. Практическое руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно, Л.М. Кукушкина. М.: Изд-во РАМН, 2011. 565 с. [Bol'. Prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej / pod red. N.N. Jahno, L.M. Kukushkina. M.: Izd-vo RAMN, 2011. 565 s. (in Russian)].
8. Ван Роенн Дж.Х., Пэйс Дж.А., Преодер М.И. Диагностика и лечение боли / пер. с англ.; под ред. проф. М.Л. Кукушкина. М.: БИНОМ. 2012. 496 с. [Van Roenn Dzh.H., Pjejs Dzh. A., Preoder M.I. Diagnostika i lechenie boli / perevod s angl; pod red. prof. M.L. Kukushkina. M.: BINOM. 2012. 496 s. (in Russian)].
9. Международное согласительное совещание: Нимесулид при острой боли. Австрия, Вена, 4 ноября 2014 [International conciliation miting: Nimesulide in acute pain. Vienna, Austria, November 4, 2014].
10. Чичасова Н.В. Проблема эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов. Современная ревматология. 2016 Т. 10(2). С. 83–88. [Chichasova N.V. The problem in the evaluation of the efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Sovremennaya Revmatologiya. 2016 T. 10(2). S. 83–88 (in Russian)].
11. Conforti A., Leone R., Moretti U. et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area // Drug Saf. 2001. Vol. 24. P. 16.
12. Davis R., Brogren R.N. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy // Drugs. 1994; 48: 431–54.
13. Boelsterli U. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. Drug Saf. 2002. Vol. 25. P. 633–648.
14. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesilainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. Eur Heart J. 2006. Vol. 27. P. 1657–1663.
15. European Medicines Agency Summary of Product Characteristics. Annex III to the Commission Decision on Article 31 referral for nimesulide-containing medicinal products. [Accessed July 28, 2014] Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Nimesulide/human_referral_000275.jsp&mid=WC0b01ac580024e9a. Updated January 20, 2012.
16. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы // Гематология и трансфузиология. 2016. Т. 61. № 11 (Прил. 2). С. 1–24 [Mendeleeva L.P., Votjakova O.M., Pokrovskaja O.S. i dr. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju mnozhestvennoj mielomy // Gematologija i transfuziologija. 2016. T. 61. № 11 (Pril. 2). S. 1–24 (in Russian)].
17. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 272 с. [Osteoporoz / pod red. O.M. Lesnjak, L.I. Benevolenskoj. M.: GjeOTAR-Media, 2012. 272 s. (in Russian)].
18. Ахметов А.С., Доскина Е.В. Остеопороз и гиперкальциемия // РМЖ. 2010. № 23. С. 1406 [Ahmetov A.S., Doskina E.V. Osteoporoz i giperkal'ciemija // RMZ. 2010. № 23. S. 1406 (in Russian)].
19. Балаболкин М.И. и др. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. М., 2002. 752 с. [Balabolkin M.I. i dr. Differencial'naja diagnostika i lechenie jendokrinnyh zabolevanij. M., 2002. 752 s. (in Russian)].
20. Дедов И.И., Рожинская Л.Я., Мокрышева Н.Г., Васильева Т.О. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза // Остеопороз и остеопатии. 2010. № 1. С. 13–18 [Dedov I.I., Rozhinskaja L.Ja., Mokrysheva N.G., Vasil'eva T.O. Jetiologija, patogenez, klinicheskaja kartina, diagnostika i lechenie pervichnogo giperparatireoza // Osteoporoz i osteopatii. 2010. № 1. S. 13–18 (in Russian)].
21. Древал А.В., Тевосян Л.Х. Первичный гиперпаратиреоз // РМЖ. 2015. № 8. С. 427 [Dreval A.V., Tevosjan L.H. Pervichnyj giperparatireoz // RMZh. 2015. № 8. S. 427 (in Russian)].

Метаболитная терапия как составная часть комплексного лечения хронических заболеваний

К.Ф.-м.н. Я.Р. Нарциссов^{1,3}, профессор М.Л. Максимов², к.м.н. Л.Н. Максимова³

¹МНПК «БИОТИКИ», Москва

²ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

³НИИ Цитохимии и молекулярной фармакологии, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье представлены сведения о механизмах действия метаболитных препаратов: Глицина, Биотредина, Элтацина и Лимонтара. Их объединяющим началом является воздействие на патогенез любого заболевания – гипоксию, энергодефицит клетки, оксидативный стресс. Всякая терапия должна начинаться с улучшения метаболизма клетки. Метаболические препараты – это эндогенные физиологически активные вещества, которые участвуют в метаболических процессах и способствуют их нормализации при патологических состояниях. Метаболическая терапия активирует внутренние процессы организма и устраняет патологию естественным путем, силами, заложенными природой в самом организме. Это, по сути, регуляторная терапия. Необходимо определить лишь, на какую систему нужно повлиять. Отличительной особенностью метаболитных цитопротекторов является их способность повышать биоэнергетику клеток без изменения системной гемодинамики, а также защищать их от повреждающего действия свободных радикалов. Несмотря на известный прогресс фармакотерапии, очевидно, что классическая терапия имеет свои пределы. Кроме того, появление нежелательных реакций на препараты также ограничивает их применение. Это вызывает необходимость поиска принципиально новых путей в лечении целого ряда заболеваний, что подчеркивает важность и актуальность данной работы.

Ключевые слова: метаболитная терапия, аминокислота, антиоксидантная защита, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Нарциссов Я.Р., Максимов М.Л., Максимова Л.Н. Метаболитная терапия как составная часть комплексного лечения хронических заболеваний // РМЖ. 2016. № 14. С. 894–900.

ABSTRACT

Metabolic therapy as the part of comprehensive treatment of chronic diseases

Nartsissov Y.R., Maksimov M.L., Maximova L.N.

¹BIOTIKI, Medical Research and Production Complex, Moscow

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

³Institute of cytochemistry and molecular pharmacology, Moscow

The paper provides information about mechanisms of action of metabolic drugs: Glycine, Biotredin, Eltacin and Limontar. All of them influence the pathogenesis of any disease - hypoxia, cells energy shortages, oxidative stress. Any therapy should start with improving the cell metabolism. Metabolic drugs are physiologically active endogenous substances, involved in metabolic processes and contributing to normalization of pathological conditions. Metabolic therapy activates body's internal processes and eliminates the pathology with natural forces of the body. It is, in fact, regulatory therapy. It is necessary just to determine which system needs the influence. A distinctive feature of metabolic cytoprotectors is their ability to increase cells bioenergetics without changing systemic hemodynamics and to protect them from damaging effects of free radicals. Despite pharmacotherapy progress, it is obvious that classical therapy has some limitations, including drug side effects. So it's necessary to look for fundamentally new ways to treat a number of diseases, which highlights the importance and urgency of this paper.

Key words: metabolite therapy, amino acids, antioxidant protection, efficiency, safety.

For citation: Nartsissov Y.R., Maksimov M.L., Maximova L.N. Metabolic therapy as the part of comprehensive treatment of chronic diseases // RMJ. 2016. № 14. P. 894–900.

Аминокислоты как фундамент метаболитной терапии

Метаболитная терапия на пути своего становления переживала ряд взлетов и падений. Отчасти это было связано со слабой научной базой, отчасти – с недостаточной клинической эффективностью препаратов. Такая участь коснулась препаратов аденозинтрифосфат (АТФ), рибоксин, инозин и др. Но к проблеме метаболитной терапии периодически возвращались как клиницисты, так и ученые-фармакологи.

В медицинском научно-производственном комплексе «БИОТИКИ» (МНПК «БИОТИКИ») на протяжении многих лет, помимо разработки и изучения новых метаболитов, осуществляется их производство для применения в медицинской практике. Одним из направлений работы МНПК «БИО-

ТИКИ» является создание лекарственных средств направленного действия, устраняющих патологию естественным путем, силами, заложенными природой в самом организме. Метаболитная терапия разрабатывалась как фундаментальное направление фармакологии. Прежде всего, решался вопрос: можно ли из метаболита синтезировать лекарственный препарат? Оказалось, можно. Метаболитная терапия – это регуляторная терапия и она больше подходит для пограничных состояний, поскольку на определенной стадии заболевания, при правильно диагностированном метаболитном нарушении и при его ведущей роли в развитии заболевания, существует возможность лечить болезнь без применения ксенобиотиков. Классические лекарственные препараты,

ксенобиотики, воспринимаются организмом как «чужие» (греч. *xenos* – чужой), вызывают неприятие, отторжение, и именно поэтому в организме возникает множество побочных эффектов. Совсем по-иному, как свои, воспринимаются организмом метаболитные препараты, состоящие из тех же аминокислот, которые присутствуют в организме. Сублингвальное применение таблеток Глицина (аминоуксусная кислота), сделанных определенным образом – из микрокапсул, – подает сигнал организму: «сделай глицин сам». И организм производит эндогенный глицин, зная, куда его направить и где он нужнее. Такой тип действия препарата называется регуляторным – это терапия XXI века.

Глицин на сегодняшний день – один из наиболее широко применяемых препаратов-метаболитов в психоневрологической практике. Это связано с многогранностью его метаболического и рецепторного действия. Глицин можно считать уникальным препаратом из класса регуляторов метаболизма. Он обладает способностью влиять на дыхательную цепь митохондрий, активируя их работу в условиях ишемии и накопление ими клеточного АТФ.

Молекулярной основой дыхания являются дыхательная цепь и цикл Кребса. Митохондрия – ключевая фигура клетки. Вся система энергоснабжения, т. е. биоэнергетика клетки, целиком зависит от состояния митохондрий, работы дыхательной цепи и цикла Кребса. Фактически митохондрия – это структура, в которой образуется АТФ, а АТФ в организме за сутки образуется примерно столько, сколько весит сам человек. Что же происходит во время гипоксии в клетке, в системе ее биоэнергетики? По какой-либо причине приток кислорода уменьшается. В ответ в дыхательной цепи наступает блокада 1-го ферментного комплекса, уровень биоэнергетики клетки падает, наступает энергодефицит. Глицин снимает эту блокаду, налаживаются процессы окислительного фосфорилирования и биоэнергетика клетки в целом [1, 2]. Чем сильнее гипоксия, тем интенсивнее блокада. По данным академика В.П. Скулачева, трехкратное снижение уровня внутриклеточного АТФ в течение 3-х часов воспринимается клеткой как сигнал к апоптозу, а в течение 5 часов – наступает гибель клетки [3]. Блокада первого ферментного комплекса может вызвать не только недостаток кислорода, но и так называемая «химическая гипоксия». Она может быть вызвана такими субстратами, как барбитураты, алкоголь, наркоз, нейролептики и даже невинной на первый взгляд комбинацией, содержащей мятый перечной масло + фенobarбитал + хмель шишек масло + этилбромизовалерианат, которую очень часто употребляют больные в поликлинической практике. В ее составе всего около 2% фенobarбитала, но прежде чем дать такое «успокоительное» средство беременной женщине, врачу нужно хорошо подумать.

Итак, глицин поддерживает биоэнергетику клетки и относится к антигипоксантам. Будучи заменимой аминокислотой, он вместе с другими аминокислотами входит в состав полипептидной цепи, формирующей первичную структуру белков. Глицин непосредственно задействован в синтезе пуринов, порфиринов, креатина и фосфолипидов, образующих мембраны клеток. Особо следует выделить участие глицина в синтезе трипептида глутатиона – источника SH-групп и природного антиоксиданта. Он стоит в первом эшелоне защиты клетки от свободных радикалов, которые постоянно образуются в организме. Активация глутатиона, кроме того, приводит к увеличению компенсаторных возможностей клетки в период окислительного стресса.

Не менее важный аспект метаболического действия глицина – его способность к прямой неспецифической

конъюгации ксенобиотиков, в результате чего вещества, токсичные для клетки, взаимодействуют с ним и образуют менее опасные метаболиты. Препарат, являясь детоксикантом, связывает альдегиды и кетоны, в большом количестве образующиеся при остром инсульте.

Кроме общеметаболического действия, глицин усиливает тормозные нейротрансмиттерные процессы, возникающие за счет эндогенного синтеза. Увеличить внутриклеточный синтез глицина можно только за счет его сигнального механизма. Известно, что глицин, наряду с гамма-аминомасляной кислотой, относится к тормозным нейромедиаторам [4]. Тормозной эффект глицина сильнее выражен на уровне спинного мозга, где происходит постсинаптическое торможение мотонейронов.

Глицин, как тормозной нейромедиатор, уменьшает психоэмоциональное напряжение, снимает стресс, агрессивность и конфликтность, повышает социальную адаптацию, улучшает сон. Особое значение имеет применение глицина при подготовке детей к школе. Для любого ребенка школа является сильным стрессом, и районный педиатр должен предупредить эту реакцию у ребенка. Для этого перед учебным годом проводится профилактическое назначение глицина по 1 таблетке 2–3 раза в день в течение 2-х недель. Тревога постепенно сменяется уверенностью в своих силах, настроение улучшается, уходит внутренняя скованность, и ребенок спокойно идет в школу. Способность детей к быстрой адаптации служит показателем психического здоровья. Развитие внутреннего торможения у детей, особенно младшего возраста, отличается недостаточной гибкостью и прочностью, в связи с чем нервная система ребенка не готова выдерживать длительные психоэмоциональные нагрузки и напряжение. Несоответствие социальных требований возможностям растущего организма приводит к формированию различных нарушений со стороны ЦНС. Изменяется психоэмоциональный статус ребенка. У 50% детей формируются фобии, невротические реакции и неврозы. Отмечаются также нарушения моторики в виде гипердинамического синдрома.

Ведущим фактором в механизме поражения мозга является гипоксия. Физиологические исследования показали, что даже кратковременные сосудистые спазмы нарушают обменные процессы в мозгу, влияя тем самым на функционирование нейронов. Нейропротективные свойства глицина и его безопасность позволяют широко использовать препарат в педиатрической практике для лечения нарушений функций мозга, начиная уже с перинатального периода [5–7]. Клинические исследования показали его высокую эффективность при лечении вегетативных расстройств, речевых нарушений. Таким образом, принимая во внимание многоплановое действие глицина, можно определить сферу его применения в педиатрии – это невротические расстройства, интеллектуальная недостаточность, гидроцефалия, судорожный синдром (эпилепсия), перинатальное поражение ЦНС без грубых дефектов, речевые нарушения, нейроциркуляторная дистония, нарушение адаптации.

Значение глицина при ишемическом инсульте трудно переоценить. Стратегия лечения ишемического инсульта основывается на уточнении ведущего патогенетического механизма и его коррекции. Лечение направлено на компенсацию энергодефицита в клетках, усиление антиоксидантной защиты и прерывание глутамат-кальциевого каскада [8–11]. Установлено, что формирование 50% объема инфаркта головного мозга происходит в первые 90 мин с момента развития инсульта; 80% – в течение 6 часов, в связи с чем первые 3–6 ча-

сов получили название «терапевтического окна», внутри которого лечебные мероприятия наиболее эффективны. Научные достижения в изучении острой церебральной ишемии позволили рассматривать инсульт как неотложное состояние, требующее патогенетически обоснованного лечения, а не как роковое событие [12, 13]. Лечение должно быть начато с первых минут заболевания и продолжаться в течение первых 5 дней, особенно активно в первые 12 часов от начала заболевания.

В соответствии с основными механизмами патогенеза, было бы целесообразно применить для лечения ишемического инсульта блокаторы глутаматной эксайтотоксичности, но из-за выявленных у них побочных эффектов эти препараты не применяются.

В качестве первичного нейропротектора, направленного на прерывание быстрых механизмов глутамат-кальциевого каскада, применяется оригинальный препарат Глицин фирмы «БИОТИКИ», активирующий защитные тормозные нейротрансмиттерные системы. Используя данные двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, было установлено не только нейротрансмиттерное и общеметаболическое действие глицина, но и достоверное уменьшение объема инфаркта мозга с торможением кистообразования. На основании инструкции по медицинскому применению глицина при остром ишемическом инсульте его следует принимать по 1 г (10 таблеток) сублингвально (подъязычно) или трансбуккально (защечно). Далеко не в каждом случае инсульт развивается мгновенно, часто больной жалуется на слабость в руке или ноге, появившиеся внезапно, или родственники обращают внимание на «смазанную» речь больного. Скорее всего, это начало инсульта. Быстрое применение глицина в этих случаях не только улучшает течение инсульта, но порой и спасает жизнь больного. В этой ситуации многое зависит от самого пациента и осведомленности родственников о начальных проявлениях болезни. Во-первых, больной должен быть предупрежден участковым врачом, что он страдает гипертонической болезнью и находится в группе риска по инсульту. Родственники больного также должны знать, как помочь больному с острым инсультом: нужно дать больному 10 таблеток глицина под язык и вызвать скорую помощь. Этими простыми мерами можно существенно облегчить течение инсульта. В обязанности участкового врача входит медицинское просвещение пациентов и их родственников, которое в России, к сожалению, оставляет желать лучшего.

Аминокислоты и витамины

в лечении невротических и зависимых состояний

Другая композиция, разработанная в МНПК «БИОТИКИ», — Биотредин. Он состоит из незаменимой кислоты 0,1 г, L-треонина, и витамина B₆, и принимается сублингвально. При подъязычном применении Биотредин® быстро всасывается через слизистую и поступает в клетки головного мозга. Витамин B₆ участвует в синтезе нейромедиаторов, к которым относится серотонин («гормон счастья»), отвечающий за хорошее настроение, крепкий сон и хороший аппетит. При стрессах увеличивается потребность в L-треонине, который распадается на аминокислоту глицин и ацетальдегид. (Если в клетке недостает ацетальдегида, не работает дыхательная цепь митохондрий.) Ацетальдегид превращается в ацетил-коэнзим А, который служит основным субстратом в цикле трикарбоновых кислот. Таким образом, физиологическое увеличение ацетальдегида приводит к активации окислительно-восстановительных процессов и образованию АТФ, т. е. к увеличению энергии в клетке.

Клиническое изучение препарата было проведено на больших контингентах детей: в интернатах, школах, ЦНИИ

психиатрии им. В.П. Сербского, ВНЦ наркологии, НИИ педиатрии — всего в 30 медицинских и общеобразовательных учреждениях. Получены отчетливые положительные эффекты действия Биотредина как средства, повышающего умственную работоспособность, познавательную активность, концентрацию внимания у детей и подростков [14, 15].

Биотредин назначали детям из расчета 2 мг/кг массы тела, подросткам — по 1–2 таблетки 2–3 раза в день в течение 3–10 дней. Курс повторяли 3–4 раза в год с интервалом 10–30 дней. В подростковом возрасте при остро возникших ситуациях доза препарата увеличивалась до 3-х таблеток за прием.

При обследовании школьников пубертатного периода применялись различные методики (адаптированный тест Люшера, проективные рисуночные тесты, проективные интервью), выявившие, что по сравнению с 8–10-летним возрастом у них нарастает неуверенность в себе, тревожность, и, как следствие, появление напряженности, готовности к агрессивным спонтанным защитным реакциям даже при отсутствии реальной угрозы.

Еще на стадии клинических испытаний было установлено фармакологическое свойство Биотредина подавлять первичное патологическое влечение к алкоголю и оказывать лечебный эффект при алкогольном абстинентном синдроме, а также при поддержании ремиссий. В нашей стране, как и во всем мире, одно из самых угрожающих явлений — возрастающая наркотизация населения. Она обусловлена нестабильностью жизни, и в связи с этим нарастанием психоэмоционального напряжения в обществе, увеличением невротических и пограничных расстройств, которые приводят к нарушениям адаптационных возможностей, девиантным формам поведения, суициду.

Учитывая способность препарата Биотредин снижать психоэмоциональную напряженность, на базе Московской наркологической больницы № 17 было проведено исследование по изучению эффектов данного препарата у больных с различными формами патологических влечений. На всех этапах лечения наркоманий одна из самых сложных проблем — подавление влечения к наркотику. Клинико-психологическое исследование и лечение Биотредином в дозе 0,5–1,0 г 3 раза в день в когорте из 100 женщин и 20 мужчин, страдающих разными формами наркотической зависимости, проводилось стационарно и амбулаторно. У всех больных удалось нормализовать сон и аппетит, выровнять фон настроения, дезактуализировать влечение. Субъективно больные характеризовали это состояние так: «голова просветлела», «краски стали ярче», «успокоилось внутри».

Не менее сложной задачей является лечение токсикоманий. Синдром отмены барбитуратов, транквилизаторов протекает, как известно, длительно, с тягостным нарушением сна, неприятными (чаще болевыми) ощущениями в различных частях тела, выраженной эмоциональной лабильностью и другими симптомами. Лечение токсикоманий часто заходит в тупик из-за трудностей подбора седативной терапии в силу быстро возникающей перекрестной зависимости от препаратов. Наилучшие эффекты лечения достигаются при сочетанном приеме Биотредина и Глицина. Применение Глицина и Биотредина в детской практике (по 1 таблетке с интервалом в 10–15 мин 2–3 раза в сутки в течение 14–30 дней, 2–3 курса в год) начиная с 10–11 лет дает возможность уменьшить объем социальных, педагогических и медицинских проблем [16].

Для больных, страдающих эндогенными заболеваниями и симптоматическим влечением к наркотическим сред-

ствам (онкологические больные), Биотредин в дозах от 0,1 г до 1,0 г становится препаратом выбора.

Применение Биотредина у детей и подростков с различными формами невротических расстройств позволяет быстро выравнивать настроение при явлениях депрессии и субдепрессии, приводит к исчезновению аффективных расстройств, раздражительной слабости, быстрой истощаемости, психической инертности. Исключительной особенностью Биотредина является его способность концентрировать внимание.

Выявлено положительное влияние Биотредина при лечебно-оздоровительных мероприятиях среди подростков группы риска и злоупотребляющих алкоголем. Наибольший эффект достигается при актуализации патологического влечения к алкоголю, сочетающегося с аффективными, сенсорными и идеаторными нарушениями. Биотредин уменьшает тягу к спиртному. Лицам из групп риска и злоупотребляющим алкоголем Биотредин назначают по 1–3 таблетки 2–3 раза в день в течение 10–30 дней. Курсы повторяют 5–10 раз в год.

Как известно, в организме каждого человека содержится небольшое количество (1×10^{-9}) ацетальдегида, участвующего в работе дыхательной цепи. У больных алкоголизмом с уменьшением концентрации ацетальдегида (при длительном употреблении алкоголя свой ацетальдегид вымывается в меньшем количестве по типу замещения) возникает тягостный синдром похмелья. Если больной принимает Биотредин, пополняя концентрацию его в клетке, дыхательная цепь начинает работать нормально и тяга к спиртному значительно уменьшается.

Для выявления скрытого влечения к алкоголю рекомендуется прием натошак 2–3-х таблеток Биотредина (в форме порошка под язык). Появление в течение 10–20 мин головокружения, спокойствия, гиперемии лица, усиленного потоотделения свидетельствует о наличии «скрытой тяги». В этих случаях рекомендуется 5–10-дневный курс Биотредина по 1–2 таблетки 2–3 раза в день в сочетании 0,1 г Глицина (подъязычно за 10–15 мин до приема Биотредина).

Во всех случаях, и особенно при явлениях энцефалопатии различного генеза, наиболее выраженный эффект Биотредина достигается при его приеме через 10–15 мин после Глицина. Такая схема приема Биотредина в сочетании с Глицином, как показала многолетняя практика, не имеет противопоказаний. Длительный прием Биотредина не вызывает побочных эффектов, не сопровождается формированием зависимости и синдромом отмены.

Огромный клинический опыт применения препарата Биотредин показал, что применение препарата в детском и подростковом возрасте позволяет целенаправленно и обоснованно решить проблему психического здоровья детей и повышения их адаптационных возможностей. Исходя из вышесказанного, можно заключить, что препарат Биотредин:

- повышает умственную работоспособность за счет концентрации внимания и усиления волевого комплекса достижения цели, побуждает к действию;
- уменьшает психоэмоциональное напряжение, снимает субдепрессию;
- улучшает краткосрочную и долгосрочную память;
- корректирует нарушение метаболизма, лежащее в основе патологического влечения к алкоголю, а также при различных токсикоманиях.

Метаболитная терапия сердечно-сосудистых заболеваний

В нашей стране с середины прошлого века растет смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В разви-

тых странах, напротив, наблюдается постоянная тенденция к снижению смертей, обусловленных ССЗ. Так, в 2002 г. коэффициент смертности от ССЗ на 100 тыс. населения в России был в 3 раза выше, чем в западноевропейских странах и США. Например, во Франции коэффициент смертности в 2002 г. был самым низким в Европе и составил 118, в Швеции – 176, в Венгрии – 182, в Финляндии – 201, в Украине – 637 и в России – 688. По показателям 2015 г. смертность от ССЗ в России была в 2 раза больше, чем в развитых странах. Эти факты свидетельствуют о том, что Россия, в отличие от западных стран, еще не встала на путь эффективной борьбы с ССЗ, несмотря на огромное количество лекарственных средств (их более 17 тыс. на фармацевтическом рынке) и современные методы обследования и лечения больных [17].

Препараты гемодинамического действия (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты), обеспечивающие оптимальное соотношение между потребностью сердечной мышцы в кислороде и его доставкой, не всегда эффективно контролируют симптомы заболевания. Кроме того, для этих препаратов характерны многочисленные побочные эффекты. Доступность кардиохирургических методов лечения в России ограничена. Поэтому поиск принципиально новых путей воздействия на сердечно-сосудистую систему, с пониманием сущности нарушений, происходящих в метаболизме кардиомиоцита при гипоксии, привел к появлению нового направления – миокардиальной цитопротекции [18].

Метаболические нарушения являются важным патогенетическим аспектом развития хронической сердечной недостаточности. Патогенез всех хронических заболеваний един – это ишемия, энергодефицит в клетке, оксидативный стресс и нарушение кальциевого обмена. Для профилактики указанных метаболических сдвигов особое значение приобретают щадящие способы коррекции [19]. Такими свойствами обладают естественные метаболиты, и в частности глутатион. Глутатион содержится в каждой живой клетке. В организме он синтезируется печенью. Глутатион вовлечен в метаболизм многочисленных соединений; он защищает клетку от канцерогенов, токсинов, пестицидов; оказывает противовоспалительный эффект. Кроме того, он перестраивает энергетический метаболизм миокарда, повышая его эффективность. Но самая главная функция глутатиона – его антиоксидантный эффект [20–23]. В медицине предпринимались попытки использовать глутатион непосредственно. Но это не имело успеха из-за плохого проникновения глутатиона в клетки, а также из-за дороговизны соответствующих препаратов. Основным свойством глутатиона является регуляция работы дыхательной цепи и цикла Кребса. Основной «энергетической валютой» клетки служит АТФ. АТФ образуется в митохондриях – главной электростанции организма. АТФ в сердце образуется столько, сколько весит сам орган, т. е. около 400 г. Сердце работает круглосуточно, без остановки, поэтому оно находится на особом энергетическом режиме. Глутатион играет здесь ключевую роль – он регулирует работу дыхательной цепи. И в норме цикл Кребса во время своей работы «подбрасывает» электроны, свободные радикалы кислорода в дыхательную цепь. Но антиоксидантная система организма в виде глутатиона, глутатион-зависимых ферментов, каталазы, супероксиддисмутазы поддерживает редокс-статус в клетке, нейтрализуя свободные радикалы, обеспечивает работу дыхательной цепи. Если уровень реактивных форм кислорода превышает защитные возможности клетки, происходит истощение запасов АТФ и, как результат, наступает апоптоз, а если оксидативный стресс выраженный, то возникает некроз клеток.

Принимая во внимание эту особенность глутатиона, на его основе в МНПК «БИОТИКИ» был синтезирован оригинальный препарат Элтацин (глицин, глутаминовая кислота и цистин). Скрининг и тщательное доклиническое изучение препарата продолжалось около 9 лет. Доклинические исследования Элтацина показали полную его безопасность. Изучение специфической активности выявило, что Элтацин повышает внутриклеточное содержание глутатиона и уровень глутатион-зависимых ферментов, обладает антигипоксическим, антиоксидантным и антитоксическим действием. Получив положительные результаты доклинических испытаний, было принято решение провести клинические рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования Элтацина. Эффективность проведенной терапии оценивали на основании:

- регресса признаков сердечной недостаточности (уменьшение одышки, усталости, сердцебиения, отеков, веса, улучшение самочувствия, качества жизни больных);
- изменения функционального класса сердечной недостаточности по классификации сердечной недостаточности NYHA;
- улучшения результатов 6-минутного теста с ходьбой;
- изменения показателей ЭхоКГ.

Оценка безопасности Элтацина в клинике складывалась из данных ежедневного осмотра пациентов, активного опроса о переносимости препарата, контроля ЧСС, артериального давления, данных ЭхоКГ.

После 3-недельного курса лечения больные обеих групп отметили улучшение общего самочувствия, повышение настроения, выраженное снижение количества ангинозных болей в течение суток, уменьшение общего количества принятых таблеток нитроглицерина. Больными было отмечено постепенное уменьшение одышки и повышение толерантности к физической нагрузке в обеих группах. Во всех клиниках было зарегистрировано улучшение результатов 6-минутного теста с ходьбой более существенно, чем в группе плацебо, уменьшение конечных — систолического и диастолического — размеров сердца, увеличение фракции выброса, что свидетельствует о повышении сократительной способности миокарда. В группе с плацебо таких результатов не было достигнуто.

При изучении антиоксидантного статуса с поразительной статистической достоверностью выявилось улучшение всех показателей почти в полтора раза. Было установлено, что Элтацин положительно влияет на внутриклеточное состояние антиоксидантной системы. Препарат зарегистрирован в России как антиоксидантное средство в 2006 г., а в 2008 г. разрешен для применения в педиатрической практике.

Элтацин состоит из глицина, глутаминовой кислоты и цистина в равных долях — по 0,70 мг в таблетке. Применяется подъязычно. Фармакологическое действие Элтацина связано с индукцией эндогенного глутатиона, с его антиоксидантными и цитопротекторными свойствами. Острая ишемия миокарда часто вызывает столь значительные метаболические изменения, что даже восстановление кровотока во многих случаях не позволяет сохранить функциональную активность сердца. Элтацин в данной ситуации выступает как патогенетическое средство, поскольку быстро налаживает работу дыхательной цепи, устраняет гипоксию клеток и энергодефицит, служит кардиопротектором.

Получив хорошие результаты в клиниках у взрослых, зная механизм фармакологического действия Элтацина, было решено изучить действие препарата на детский организм. В исследуемую группу вошли 58 пациентов от 12 до 18 лет с хро-

нической сердечной недостаточностью (ХСН) I и II степени по классификации сердечной недостаточности NYHA. Исследование проводилось по единому протоколу как двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Всем больным было проведено традиционное обследование. Лабораторные анализы включали: общий анализ крови, общий анализ мочи, общий белок крови, исследование мочевины, креатинина, остаточного азота, глюкозы, ферментов, рентгенографию, ЭКГ, ЭхоКГ. Кроме того, больным проводили цитохимические исследования лимфоцитов периферической крови в динамике: активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и альфа-глицерофосфатдегидрогеназы (ГФДГ). Данные ферменты характеризуют функциональную активность митохондрий. В качестве стандартной терапии пациентам назначались ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, диуретики, сердечные гликозиды [17]. Изучение динамики гематологических и биохимических показателей крови, отсутствие субъективных неприятных ощущений подтвердили безопасность Элтацина. У детей улучшилось общее самочувствие и клиническое состояние, развившееся в уменьшении ЧСС, одышки, легочной гипертензии, сокращении объема левого желудочка, размеров печени, улучшении показателей ЭхоКГ и насосной и сократительной функций сердца.

Состояние клеточного метаболизма оценивали по функциональной активности митохондрий и лизосом в лимфоцитах периферической крови. Цитохимические исследования проводились до лечения, а также через 10 дней, 1, 2, 3 и более месяцев после окончания лечения. При этом выяснилось, что изначально показатели активности СДГ и альфа-ГФДГ были снижены у всех больных, что свидетельствовало о сниженной работе биоэнергетических систем клеток. В результате лечения у больных без нарушения кровообращения через месяц показатели активности СДГ нормализовались. Наблюдения свидетельствовали, что чем тяжелее протекало заболевание, тем труднее восстанавливалась активность СДГ, а у самых тяжелых пациентов она до конца не восстановилась даже через 3 мес. лечения. Это говорит о том, что у тяжелых больных метаболическую терапию следует продолжать.

Элтацин хорошо сочетался с любыми препаратами, применяемыми при лечении ХСН. Ни в одном случае не наблюдалось побочных действий. Развитием ХСН заканчиваются многие ССЗ, что определяет прогноз и выживаемость больных. При ишемической болезни сердца (ИБС), особенно с явлениями недостаточности кровообращения, происходит как увеличение образования продуктов перекисного окисления липидов, так и снижение активности глутатион-пероксидазной системы, осуществляющей детоксикацию перекисей. На это указывают повышенные цифры малонового диальдегида и каталазы. Свободные радикалы запускают апоптоз кардиомиоцитов и оказывают прямой отрицательный инотропный эффект. Снижается сократительная способность миокарда. Клинически это проявляется одышкой, тахикардией, уменьшением ударного объема сердца. Происходит апоптоз клеток эндотелия и его дисфункция. Таким образом, воздействие на дисфункцию эндотелия и оксидативный стресс становится новым направлением в лечении ХСН. Но, хотя и патогенетически оправданное, использование метаболитов с антиоксидантными свойствами не находит пока широкого применения в клинической практике.

Метаболиты в лечении и профилактике отдельных состояний

Вегетососудистая дистония у детей — это симптомокомплекс функциональных расстройств различных систем,

обусловленных нарушением регуляции деятельности вегетативной нервной системы. Проблема этиопатогенеза вегетативной дисфункции чрезвычайно сложна, поэтому и лечение ее вызывает определенные трудности.

Использование антиоксидантной терапии для лечения вегетативной дисфункции в настоящее время рассматривают как возможность восстановить дисбаланс между интенсивностью свободнорадикального окисления и уровнем антиоксидантной защиты организма.

Для подтверждения этих данных решено было провести изучение эффективности и безопасности Элтацина у детей и подростков с синдромом вегетативной дисфункции. С этой целью проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование препарата Элтацин у детей 12–18 лет с синдромом вегетативной дисфункции на фоне стандартной терапии. Стандартная терапия включала как медикаментозные, так и немедикаментозные виды лечения. В качестве медикаментозных методов лечения (в зависимости от вида вегетативных нарушений) применялась фитотерапия: седативные средства (валериана), тонизирующие средства (настойки лимонника, женьшеня, элеутерококка, заманихи). Нейролептики и транквилизаторы не применялись. Анализ данных клинического исследования свидетельствовал об общей положительной динамике. Дети стали активнее, у них улучшилось настроение, быстрее наступала стабилизация общего состояния, нормализовались артериальное давление, сердечный ритм, уменьшились головные боли, улучшилось качество жизни.

Кроме больных детей, мы включили в исследование юных спортсменов – здоровых ребят 12–18 лет, занимающихся плаванием и большим теннисом от 4 до 8 лет, со спортивной квалификацией от II взрослого разряда до кандидата в мастера спорта. Препарат назначали по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2–3-х недель или по 2 таблетки во время проведения «острого опыта».

Проводили комплексное обследование спортсменов, включающее тщательный сбор анамнеза, спортивного анамнеза, ЭКГ с нагрузкой для выявления функциональных изменений сердца или нарушений ритма, оценку физической работоспособности (тест на выносливость, тест на скорость), психологические тесты. Также изучались показатели легочной вентиляции: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких за 1 с (ФЖЕЛ1), индекс Тиффно, пиковая объемная скорость выдоха.

Велоэргометрия проводилась с помощью электронного эргометра. Трехступенчатый тест позволяет рассчитать уровень выносливости. Регистрация ЭКГ проводилась в положении лежа по стандартной методике в 12 отведениях на 6-канальном электрокардиографе. Психологическое тестирование проводилось по личностным тестам с использованием электронно-вычислительных машин. Тест САН (самочувствие, активность, настроение) использовался для оценки психического состояния и степени утомления. По сумме баллов рассчитывалось среднее арифметическое в целом и отдельно по самочувствию, активности и настроению, что важно для оценки их соотношения.

Динамика изученных показателей до и после применения препарата свидетельствовала о повышении толерантности к физической нагрузке и улучшении вентиляционной способности легких. В период соревнований у ребят была отмечена положительная динамика их спортивных достижений: так, в 43% наблюдений у детей повысился разряд, в 57% случаев улучшился спортивный результат, в 80% наблюдений от-

мечалось снижение тревожности и уменьшение «синдрома предсоревновательной лихорадки».

Таким образом, исследование действия Элтацина в различные периоды спортивной жизни детей (перед соревнованиями и в ходе соревнований) показало высокую эффективность препарата. Это подтвердили повышение спортивных результатов и нормализация психоэмоционального состояния юных спортсменов. Результаты исследования свидетельствуют, что препарат Элтацин является эффективным средством профилактики психофизиологического перенапряжения, повышает адаптационные возможности кардиореспираторной системы при физических нагрузках, расширяет функциональные возможности детского организма [24]. Побочных явлений в этой группе отмечено не было. Таким образом, Элтацин еще раз подтвердил свою эффективность как препарат, увеличивающий толерантность к физической нагрузке, улучшающий метаболизм сердечной мышцы, снижающий стрессовое напряжение. Свойства Элтацина могут быть использованы в спортивной медицине [24].

Профессор Р.М. Заславская провела ряд пострегистрационных исследований препарата Элтацин, которые показали, что препарат уменьшает метеотропную зависимость у пожилых больных ИБС. Если ранее такие пациенты внимательно следили за прогнозом погоды и опасались обязательного ухудшения своего состояния: гипертонических кризов, головокружений, усиления или появления болей в области сердца, то, применяя Элтацин, они спокойно реагировали на погодные изменения.

Кроме того, в группе больных с хронической обструктивной болезнью легких на фоне стандартного лечения применение Элтацина улучшало общее состояние больных, увеличивало показатели функции внешнего дыхания. Препарат при длительном применении увеличивал длительность ремиссии у легочных больных [25–27].

Итак, установлены следующие эффекты и показания к применению Элтацина.

- Элтацин, являясь индуктором эндогенного глутатиона, обладает выраженной антиоксидантной активностью.
- Больным ХСН рекомендуется включать Элтацин в комплексное лечение сердечной недостаточности как можно раньше и рассматривать применение препарата как патогенетическую терапию.
- Метеочувствительным больным рекомендуется принимать Элтацин профилактически по 1 таблетке 2–3 раза в день во время неблагоприятных погодных условий.
- Элтацин – безопасный препарат, сочетается со всеми препаратами, применяемыми при лечении ХСН. Способ приема: подязычно по 1 таблетке 3 раза в день. Курс лечения не менее 1 мес., далее – по усмотрению врача.

Антигипоксанта в метаболической терапии

Лекарственный препарат Лимонтар зарегистрирован в 2001 г. и относится к метаболическим лекарственным средствам. Каждая таблетка Лимонтара содержит 200 мг янтарной и 50 мг лимонной кислоты. Использование этих важнейших метаболитов, участвующих в окислительно-восстановительных процессах и стимулирующих образование энергии (синтеза АТФ), позволяет организму получить намного больше энергии, чем при анаэробном окислении глюкозы. Лимонтар принимают внутрь в виде порошка, растворенного в воде или соке. Прием Лимонтара при утомлении после больших физических нагрузок дает возможность в более короткие сроки (через 10–20 мин) восстановить работоспособность сердечной мышцы и других систем организма. Антигипоксические свойства Лимонтара были подтверждены клиническими

исследованиями, проведенными в НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова и в МНП «БИОТИКИ». Препарат назначали по 1 таблетке в день в I–III триместрах беременности, курс 10 дней. У пациенток, получавших Лимонтар, наблюдали благоприятные течение и исход беременности. Масса и рост плода были больше, частота перинатальных осложнений и потеря в родах значительно ниже, чем в группе сравнения. Ранний неонатальный период характеризовался более мягким течением, клинические синдромы дезадаптации отмечались в 4 раза реже. Это в свое время и послужило основой для создания информационного письма НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова и МНП «БИОТИКИ» — «Использование препарата Лимонтар для лечения плацентарной недостаточности» (2000 г.).

Метаболические свойства Лимонтара уменьшать токсическое влияние алкоголя на организм, ускорять выведение этанола и ацетальдегида послужили основанием для широкого применения его в комплексном лечении и профилактике алкогольной болезни. Алкогольную болезнь нужно лечить на ранних стадиях, чтобы она не перешла в хроническую форму. Если во время застолья принимать Лимонтар, то не развивается сильное опьянение и состояние похмелья не принимает тяжелую форму.

Подводя итоги предпринятого нами анализа применения метаболитных препаратов, следует отметить, что Глицин, Биотредин, Элтан и Лимонтар не вызывают привыкания и синдрома отмены, хорошо переносятся пациентами. Эти препараты, являясь регуляторами обмена веществ, улучшают биоэнергетику клетки, устраняют метаболические сдвиги, возникающие при различной патологии. Лечение пациентов проводят по принципу «от простого к сложному», т. е. вначале улучшают биоэнергетику, применив соответствующий метаболитный препарат, затем применяют стандартное лечение. При этом требуется меньшая дозировка классических лекарственных средств и уменьшается возможность появления побочных эффектов. Учитывая специализированную направленность действия метаболитных препаратов, их можно комбинировать с психотропными, кардиотропными и другими средствами, защищая, прежде всего, здоровые клетки от побочного действия лекарств.

Обзор составлен на основе лекций профессора И.А. Комиссаровой.

Литература

1. Корнеев А.А. О механизме повреждающего действия гипоксии на дыхательную цепь и способах ее фармакологической коррекции // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1994. Т. 57. № 1. С. 4547 [Korneyev A.A. O mekhanizme povrezhdayushchego deystviya gipoksii na dykhatel'nyuyu tsep' i sposobakh yeye farmakologicheskoy korrektsii // Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 1994. T. 57. № 1. S. 45–47 (in Russian)].
2. Brotter L., Barat L., Combe C. et al. Therapeutic of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy // Eur. Heart J. 1990. Vol. 11. P. 207–212.
3. Скулачев В.П., Богачев А.В., Каспарский Ф.О. Мембранная биоэнергетика. М., 2011. С. 68–75, 87–101 [Skulachev V.P., Pugachev A.V., Kaspersky F.O. Membrane bioenergetics. M., 2011. S. 68–75, 87–101 (in Russian)].
4. Johnston M.V., Trescher W.H., Ishida A. et al. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain // Pediatr. Res. 2001. Vol. 49. P. 735–741.
5. Неонатология. Национальное руководство / под ред. акад. РАМН Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. С. 848 [Neonatologiya. Natsional'noye rukovodstvo / pod red. akad. RAMN N.N. Volodina. M.: GEOTAR-Media, 2007. S. 848 (in Russian)].
6. Johnston M.V., Trescher W.H., Ishida A. et al. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain // Pediatr. Res. 2001. Vol. 49. P. 735–741.
7. Володин Н.Н., Рогаткин С.О. Современные подходы к комплексной терапии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных // Фарматека. 2004. № 1. С. 72–83 [Volodin N.N., Rogatkin S.O. Sovremennyye podkhody k kompleksnoy terapii perinatal'nykh porazheniy TSNS u novorozhdennykh // Farmateka. 2004. № 1. S. 72–83 (in Russian)].
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. 2001. С. 195–228 [Gusev Ye.I., Skvortsova V.I. Ishemiya golovnogo mozga. 2001. S. 195–228 (in Russian)].

9. Селин А.А., Лобышева Н.В., Нарциссов Я.Р. Механизм действия глицина как протектора нарушения энергетики тканей мозга в условиях гипоксии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т. 153. № 1. С. 52–55 [Selin A.A., Lobysheva N.V., Nartsissov Ya.R. Mekhanizm deystviya glitsina kak protektora narusheniya energetiki tkany mozga v usloviyakh gipoksii // Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2012. T. 153. № 1. S. 52–55 (in Russian)].
10. Никонов В.В., Павленко А.Ю. Метаболитная терапия гипоксических состояний // Медицина неотложных состояний. 2009. № 3. С. 22–23 [Nikonov V.V., Pavlenko A. Yu. Metabolitnaya terapiya gipoksicheskikh sostoyaniy // Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. 2009. № 3. S. 22–23 (in Russian)].
11. Stanley W.C., Recchia F.A., Lopashuk G.D. Myocardial Substrate metabolism in the normal and failing heart // Physiol. Rev. 2005. Vol. 85. P. 1093–1129.
12. Скворцова В.И., Гусев Е.И., Комиссарова И.А. и др. Комплексное клинко-нейрофизиологическое изучение фармакологического препарата Глицин в остром периоде ишемического инсульта // Неврология и психиатрия. 1995. № 1 [Skvortsova V.I., Gusev Ye.I., Komissarova I.A. i dr. Kompleksnoye kliniko-neyrofiziolicheskoye izucheniye farmatsevticheskogo preparata Glitsin v ostrom periode ishemicheskogo insul'ta // Nevrologiya i psikiatriya. 1995. № 1 (in Russian)].
13. Максимова Л.Н., Нарциссов Я.Р. Метаболитная терапия при остром ишемическом инсульте // Поликлиника. 2013. № 2(1). С. 33–34 [Maksimova L.N., Nartsissov Ya.R. Metabolitnaya terapiya pri ostrom ishemicheskom insul'te // Poliklinika. 2013. № 2(1). S. 33–34 (in Russian)].
14. Возможности применения метаболитной терапии в педиатрической практике. М., 2013. С. 12–13 [Vozmozhnosti primeneniya metabolitnoy terapii v pediatricheskoy praktike. M., 2013. S. 12–13 (in Russian)].
15. Применение метаболитного препарата Биотредин в целях профилактики и лечения наркотических заболеваний и функциональных нарушений у детей и подростков. Информационное письмо Комитета здравоохранения Правительства Москвы № 2218/287 от 25.08.2000 [Primeneniye metabolitnogo preparata Biotredina v tselyakh profilaktiki i lecheniya narkoticheskikh zabolevaniy i funktsional'nykh narusheniy u detey i podrostkov. Informatsionnoye pis'mo Komiteta zdavookhraneniya Pravitel'stva Moskvy № 2218/287 ot 25.08.2000 (in Russian)].
16. Комиссарова И.А., Яздовская С.В. и др. Применение Глицина и Биотредина в пубертатном возрасте: матер. рос. национального конгресса «Человек и лекарство». М., 1998 [Komissarova I.A., Yazdovskaya S.V. i dr. Primeneniye Glitsina i Biotredina v pubertatnom vozraste: mater. ros. natsional'nyy Kongress «Chelovek i lekarstvo». M., 1998 (in Russian)].
17. Маредев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2013. Т. 14(81). С. 379–472 [Maredev V.YU., Ageyev F.T., Arutyunov G.P. i dr. Natsional'nyye rekomendatsii VNOK i OSSN. po diagnostike i lecheniyu KHSN (4 peresmotr) // Serdechnaya nedostatochnost'. 2013. T. 14(81). S. 379–472 (in Russian)].
18. Косарев В.В., Бабанов А.О. Основы клинической фармакологии современных кардиопротекторов // PMJ. Т. 19. № 26. С. 1619–1623 [Kosarev V.V., Babanov A.O. Osnovy klinicheskoy farmakologii sovremennykh kardioprotektorov // RMZ. T. 19. № 26. S. 1619–1623 (in Russian)].
19. Самохина И., Басаргина Е.Н., Максимова Л.Н. и др. Возможности коррекции метаболических нарушений у детей с хронической сердечной недостаточностью // Рос. педиатр. журн. 2013. № 1. С. 46–52 [Samokhina I., Basargina Ye.N., Maksimova L.N. i dr. Vozmozhnosti korrektsii metabolicheskikh narusheniy u detey s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu. Ros. pediater. zhurn. 2013. № 1. S. 46–52 (in Russian)].
20. Нагорнов В.А. Роль антиоксидантов в комплексной терапии пожилых больных ИБС // PMJ. 2011. Т. 9(18). С. 767–769 [Nagornov V.A. Rol' antioksidantov v kompleksnoy terapii pozilykh bol'nykh IBS // RMZ. 2011. T. 9(18). S. 767–769 (in Russian)].
21. Корнеев А.А. Роль глутатона в формировании метаболического ответа клетки на гипоксию // Известия Академии наук. Серия «Биология». 1993. № 4. С. 542–549 [Korneyev A.A. Rol' glutatona v formirovaniy metabolicheskogo otveta kletki na gipoksiyu // Izvestiya Akademii nauk. Seriya «Biologiya». 1993. № 4. S. 542–549 (in Russian)].
22. Корнеев А.А., Нарциссов Я.Р. Использование глутатона в качестве протекторного средства при гипоксическом воздействии // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. 1993. № 9. С. 262–263 [Korneyev A.A., Nartsissov Ya.R. Ispol'zovaniye glutatona v kachestve protektornogo sredstva pri gipoksicheskoy vozddeystvii // Byull. eksperim. Biol. i meditsiny. 1993. № 9. S. 262–263 (in Russian)].
23. Cargoni A., Pasini E., Cecconi C. et al. In sight into cytoprotection with metabolic agents // Eur. Heart J. 1999. Vol. P. 40–48.
24. Нарциссов Я.Р., Корнеев И.Т., Максимова Л.Н. Некоторые аспекты применения Элтан у юных спортсменов // Спортивная медицина. № 4(100). 2012. С. 28–34 [Nartsissov Ya.R., Korneyeva I.T., Maksimova L.N. Nekotoryye aspekty primeneniya Eltatsina u yunyykh sportsmenov // Sportivnaya meditsina. № 4(100). 2012. S. 28–34 (in Russian)].
25. Калинина Е.В., Комиссарова И.А., Заславская Р.М., Лилица Г.В. Влияние метаболитного препарата Элтан на оксидантный уровень больных ИБС пожилого возраста // Клиническая геронтология. 2003. Т. 9. № 9. С. 9 [Kalinina Ye.V., Komissarova I.A., Zaslavskaya R.M., Lilita G.V. Vliyaniye metabolitnogo preparata Eltatsin na oksidantnyy uroven' bol'nykh IBS pozhilogo vozrasta // Klinicheskaya gerontologiya. 2003. T. 9. № 9. S. 9 (in Russian)].
26. Лилица Г.В., Заславская Р.М., Калинина Е.В. Эффективность метаболических препаратов в комплексном лечении пожилых больных с недостаточностью кровообращения // Клиническая медицина. 2005. Т. 83. № 3. С. 54–57 [Lilita G.V., Zaslavskaya R.M., Kalinina Ye.V. Effektivnost' metabolicheskikh preparatov v kompleksnom lechenii pozilykh bol'nykh s nedostatochnost'yu krovoobrashcheniya // Klinicheskaya meditsina. 2005. T. 83. № 3. S. 54–57 (in Russian)].
27. Максимова Л.Н., Заславская Р.М., Нарциссов Я.Р. Клинический опыт применения оригинального метаболитного препарата Элтан у больных хронической сердечной недостаточностью // Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология. 2011. № 5. С. 40–43 [Maksimova L.N., Zaslavskaya R.M., Nartsissov Ya.R. Klinicheskyy opyt primeneniya original'nogo metabolicheskogo preparata Eltatsin u bol'nykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu // Effektivnaya farmakoterapiya. Kardiologiya i angiologiya. 2011. № 5. S. 40–43 (in Russian)].

АРТРОЗАН®

мелоксикам



ПРОТИВ
БОЛИ,
ТОЧНО
В ЦЕЛЬ



- Купирует болевой синдром и воспаление
- Подходит для длительного применения
- Доступная стоимость

Основные формы выпуска

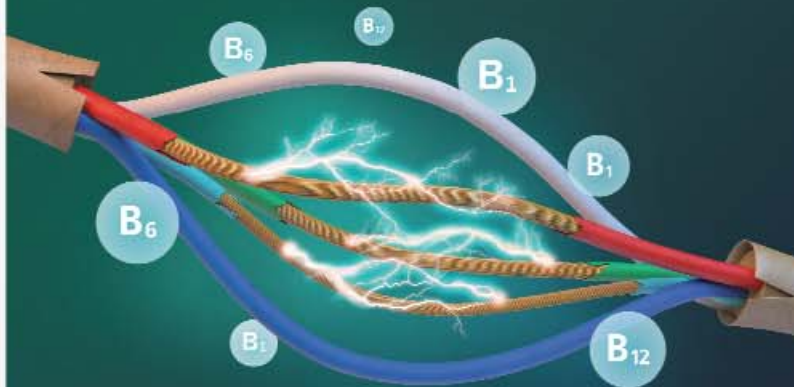
Ампулы 15 мг/2,5 мл №3

Ампулы 15 мг /2,5 мл №10

Таблетки 15 мг №20

КОМБИЛИПЕН®

КОМБИЛИПЕН® ТАБС



КОМПЛЕКС ВИТАМИНОВ
ГРУППЫ В



Способ применения:

Инъекции в/м по 2 мл ежедневно 5-10 дней с переходом в дальнейшем на Комбилипен табс (по 1 таблетке 1-3 раза в сутки не более 4 недель)

Формы выпуска:

Раствор для инъекций по 2 мл №5, №10

Таблетки п/о №30, №60

Коррекция функции мимической мускулатуры после поражения лицевого нерва в остром и отдаленном периодах

Профессор М.А. Акулов¹, профессор О.Р. Орлова², к.м.н. А.С. Орлова²

¹ ФГАУ «НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, Москва

² ГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.И. Сеченова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить метод терапевтической коррекции нарушения двигательных функций мимических мышц с использованием ботулинического токсина типа А (БТА) в остром и отдаленном периодах поражения лицевого нерва после нейрохирургических операций.

Материал и методы. Обследованы 86 пациентов с острым парезом мимических мышц, наступившим вследствие поражения лицевого нерва при операции на задней черепной ямке и мосто-мозжечкового угла. Первую группу составили 57 больных (26 (45,6%) мужчин и 31 (54,4%) женщина), которым вводился БТА через 24–48 часов после поражения лицевого нерва в мускулатуру здоровой половины лица, затем повторно – в 4-м и 8-м месяце. Далее через 8 мес. после нейрохирургического вмешательства продолжали лечение по мере появления синкинезий. В группу сравнения вошли 29 больных (15 (51,7%) мужчин и 14 (48,3%) женщин), которым назначалось стандартное реабилитационное лечение данной патологии. Программа реабилитации также включала применение комплекса витаминов группы В – тиамина, пиридоксина, цианокобаламина (Нейробион) для пациентов с гипостезией с целью восстановления нарушенной чувствительности. Оценка эффективности лечения проводилась с использованием шкалы House–Brackmann и Sunnybrook Facial Grading Scale.

Результаты. До начала лечения у пациентов наблюдалась тяжелая дисфункция по шкале Хауса–Бракманна: $3,18 \pm 0,85$ балла в 1-й группе и $3,24 \pm 0,79$ – во 2-й группе. В 1-й группе пациентов (преимущественно со слабой и умеренной дисфункцией лицевого нерва), которым был введен БТА, через месяц после начала лечения отмечалось значимое улучшение, тогда как во 2-й группе улучшение функции лицевого нерва наступило лишь к 3-му месяцу реабилитационного лечения ($p < 0,05$). Через год после оперативного лечения лишь у 32,7% пациентов 1-й группы наблюдались синкинезии, тогда как у пациентов 2-й группы, не получавших БТА, – в 68,2% ($p < 0,05$). Через 2 года синкинезии выявлены у 16,7 и 75,0% пациентов 1-й и 2-й группы соответственно ($p < 0,001$).

Выводы. Применение БТА эффективно при поражении лицевого нерва как в остром, так и в отдаленном периоде. Правильное назначение и дозирование препарата, а также обучение пациентов специальным упражнениям для восстановления функций мимической мускулатуры должны быть обязательными в комплексном лечении данной категории больных.

Ключевые слова: парез лицевого нерва, синкинезии, ботулотоксин типа А, шкала House–Brackmann, Sunnybrook Facial Grading Scale.

Для цитирования: Акулов М.А., Орлова О.Р., Орлова А.С. Коррекция функции мимической мускулатуры после поражения лицевого нерва в остром и отдаленном периодах // РМЖ. 2016. № 14. С. 902–906.

ABSTRACT

Correction of mimic muscles function after facial nerve lesions in acute and follow-up periods

Akulov M.A.¹, Orlova O.R.², Orlova A.S.²

¹ Scientific-Research Institute of Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Objective. To evaluate therapeutic correction of motor functions disorders of facial muscles using botulinum toxin type A (BTA) in acute and follow-up periods of facial nerve lesions after neurosurgical operations.

Materials and methods: The study involved 86 patients with acute paresis of facial muscles after facial nerve damage during surgery on the posterior fossa and cerebellopontine angle. Patients of Group I ($n=57$, 26 (45.6%) men and 31 (54.4%) female) were administered BTA in 24–48 hours after facial nerve lesion into facial muscles of the healthy side, on 4th and 8th months and then on demand (depending on synkineses presence).

Control group ($n=29$, 15 (51.7%) men and 14 (48.3%) female) underwent standard rehabilitation treatment. Rehabilitation program included complex of B vitamins - thiamin, pyridoxine, cyanocobalamin (Neurobion), in patients with hyposthesia to restore impaired sensitivity. Treatment efficacy was evaluated with House-Brackmann scale (HBS) and Sunnybrook Facial Grading Scale (SFG).

Results: At baseline patients had severe dysfunction: $3,18 \pm 0,85$ points in group I and $3,24 \pm 0,79$ in group II (HBS). In 1 month after BTA treatment significant improvement was revealed in group I (predominantly in patients with mild to moderate facial nerve dysfunction), while improvement in group II was observed in 3 months of rehabilitation treatment ($p < 0.05$).

In 1 year after surgery 68.2% patients of group II and only 32.7% ($p < 0.05$) of group I had synkineses, in 2 years - 75.0% and 16.7%, respectively ($p < 0.001$).

Conclusions: BTA is effective in patients with facial nerve lesions in acute and follow-up periods. Complex treatment must include correct dosage and proper use of BTA, as well as teaching patients with special exercises for mimic muscles functions restoration.

Key words: facial nerve paresis, synkineses, botulinum toxin type A, House-Brackmann Scale, Sunnybrook Facial Grading Scale, Neurobion

For citation: Akulov M.A., Orlova O.R., Orlova A.S. Correction of mimic muscles function after facial nerve lesions in acute and follow-up periods // RMJ. 2016. № 14. P. 902–906.

Введение

Лицевой нерв важен как для осуществления коммуникации, так и для выражения эмоций. Нарушение его функции резко снижает качество жизни пациентов. Учитывая обширные и разнообразные клинические проявления нейрпатии лицевого нерва, лечение часто требует мультидисциплинарного подхода [1].

Ботулинический токсин типа А (БТА) вызывает химическую денервацию мышцы за счет необратимой блокады высвобождения ацетилхолина из пресинаптической мембраны. После прямого внутримышечного введения БТА эффект сохраняется до тех пор, пока в результате спрутинга новые аксональные терминалы не создадут синаптических контактов с мышцей, что обычно наблюдается в период от 3 до 6 мес. после введения препарата.

С момента первого сообщения о применении БТА в 1973 г. для лечения косоглазия препарат стал успешно применяться при различных мышечных нарушениях [2]. Применение ботулинотоксина для лечения синкинезий впервые было описано в немецкой литературе в 1991 г., когда он был применен для устранения непроизвольного закрывания глаз в результате ороркулярной синкинезии [3]. В последние годы растет применение БТА для лечения асимметрии лица, гиперкинезий и синкинезий на фоне предшествовавшего поражения лицевого нерва [1, 2].

Острый период после повреждения (в течение 3-х мес.) в настоящее время рассматривают как потенциальное терапевтическое окно для применения БТА. Преимуществами метода являются комплексный подход к реабилитационным мероприятиям, простота выполнения манипуляций, быстрый и длительный эффект, а также практически полное отсутствие побочных эффектов, и при этом – улучшение качества жизни пациентов, сопоставимое с эффектом пластической хирургической коррекции [4].

Через 4–6 мес. после развития поражения лицевого нерва у пациентов развивается постпаралитический синдром, при котором помимо мимической недостаточности появляются следующие симптомы: контрактуры мимических мышц; патологические синкинезии мимических мышц (непроизвольная активность мышц во время произвольного сокращения других мышц, располагающихся на некотором удалении); самопроизвольные мышечные подергивания; гемифасциальное потоотделение; слезотечение; слюнотечение [5]. Это создает большое разнообразие синкинезий, которые в тяжелых случаях приводят к массивному сокращению мышц на одной стороне лица.

Успешный опыт применения БТА позволяет предполагать возможность лечения с его помощью паралича мимических мышц для уменьшения асимметрии лица в краткосрочном периоде и частоты более поздних осложнений синкинезий и контрактур.

Таким образом, **целью** данного исследования стала оценка терапевтической коррекции нарушения двигательных функций мимических мышц с использованием БТА в остром и отдаленном периодах поражения лицевого нерва после нейрохирургических операций.

Материал и методы

Критериями включения пациентов в исследование служили: возраст пациентов от 18 до 65 лет; острое поражение лицевого нерва, развившееся после хирургического лечения опухолей задней черепной ямки и мосто-мозжечкового угла.

Критериями исключения были: парез лицевого нерва не нейрохирургической этиологии; полная несохранность лицевого нерва во время удаления опухоли; нерегулярное посещение клиники для проведения контрольных исследований; возникновение индивидуальных побочных явлений, осложнений или индивидуальной непереносимости препарата.

Обследованы 86 пациентов с острой невропатией лицевого нерва, возникшей после хирургического лечения опухолей задней черепной ямки и мосто-мозжечкового угла. Возраст пациентов варьировал от 31 до 63 лет (средний возраст – $47,98 \pm 7,91$ года). В 1-ю группу вошли 57 пациентов – 26 (45,6%) мужчин и 31 (54,4%) женщина, 2-ю группу (группу сравнения) составили 29 человек – 15 (51,7%) мужчин и 14 (48,3%) женщин.

Все обследованные больные в зависимости от перенесенного вмешательства делились на 2 категории: 58 (67,4%) человек после удаления невриномы слухового нерва – 38 (65,5%) и 20 (34,5%) в 1-й и 2-й группе соответственно; 28 (32,6%) человек после удаления петрокливальной менингиомы – 19 (67,9%) и 9 (32,1%) в 1-й и 2-й группе соответственно.

Пациентам 1-й группы первая инъекция БТА сделана через 24–48 часов после возникновения пареза или паралича мимических мышц. Для коррекции (ослабления) перетягивающего воздействия активных мышц здоровой стороны на пораженную сторону последовательно инъецировались мимические мышцы здоровой стороны: *m. frontalis* (2 точки по 3 ЕД), *m. corrugator supercilii* (2 точки по 4 и 2 ЕД), *m. levator labii sup. alaeque nasi* (2 ЕД), *m. zygomaticus minor et major* (2 ЕД), *m. levator labii superioris* (2 ЕД), *m. levator anguli oris* (2 ЕД), *m. orbicularis oris* (1 точка над верхней губой по 1 ЕД), *m. depressor labii inferioris* (1–2 ЕД), *m. mentalis* (2 ЕД), *m. platysma* (2–4 точки по 4–5 ЕД).

Суммарная доза БТА составляла 40–50 ЕД, количество точек инъекций варьировало от 10 до 15. Повторные инъекции проводились на 4-й и 8-й месяцы исследования. Далее через 8 мес. после нейрохирургического вмешательства продолжали лечение по мере появления синкинезий. Введение БТА осуществляли на пораженной стороне в малых дозировках (1,0–1,5 ЕД на точку) и симметрично на здоровой стороне в дозировках, увеличенных в 2 раза по сравнению с пораженной стороной. Общая продолжительность участия пациентов в исследовании составила 2 года.

Пациентам группы сравнения назначалось лейкопластырное натяжение со здоровой стороны на больную, направленное против тяги мышц здоровой стороны. Корригирующую повязку из лейкопластыря (шириной 1–2 см) наклеивали на кожу полосками в области контрагированных мышц таким образом, чтобы фиксировать ленты у костных выступов (висок, скуловая кость, нижняя челюсть). Кожу и мышцы пораженной стороны подтягивали полосками вверх и в сторону, что предохраняло паретичные мышцы от растяжения. Пациентам было рекомендовано проводить лечение положением в дневное время в течение 30–60 мин, преимущественно во время активных мимических действий (во время приема пищи, общения). Далее время лечения увеличивали до 2–6 часов в день.

Программа реабилитации, идентичная в обеих группах, включала применение комплекса нейротропных активных веществ: витаминов группы В – тиамина, пиридоксина, цианокобаламина (Нейробион) для пациентов с гипостезией с целью восстановления нарушенной чувствительно-

сти. Комбинированное применение витаминов группы В ускоряет процессы регенерации поврежденных нервных волокон, стимулируя естественные механизмы восстановления функции нервных тканей. Важным аспектом в лечении невропатий является ускорение процессов миелинизации. Пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆) и цианокобаламин (витамин В₁₂) доказанно влияют на данный процесс, поэтому комбинированное применение их показано пациентам с рассматриваемой патологией. Препарат Нейробион выпускается в виде раствора для инъекций и таблеток, что позволяет проводить ступенчатую терапию в зависимости от выраженности клинических проявлений заболевания. Мы назначали препарат в остром периоде по 1 инъекции (3 мл) 1 раз в сутки в течение недели, далее по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 2-х недель. Преимущество таблетированной формы Нейробиона, по сравнению с большинством других комплексных препаратов витаминов группы В, заключается в том, что в его состав входит цианокобаламин (витамин В₁₂). Препарат Нейробион в таблетках содержит 100 мг тиамин дисульфида (витамин В₁), 200 мг пиридоксина гидрохлорида (витамин В₆) и 240 мкг цианокобаламина (витамин В₁₂), что является рациональной комбинацией и при приеме в рекомендуемых дозах не вызывает симптомов передозировки.

Также реабилитационная программа включала дифференцированную лечебную гимнастику с учетом особенностей клинко-функциональных изменений: массаж лица; упражнения для мимической мускулатуры под объективным контролем перед зеркалом; артикуляционную гимнастику перед зеркалом с произнесением звуков, слов и скороговорок.

Эффективность лечения оценивалась клинически с учетом параметров функциональной активности нервно-мышечного аппарата. Оценка тяжести пареза лицевого нерва

проводилась с использованием шкалы House–Brackmann. Для оценки симметрии лица и синкинезий использовалась Sunnybrook Facial Grading Scale (SFG).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием *Microsoft Excel* и статистического программного обеспечения Биостат (издательский дом «Практика», 2006), SPSS 15.0 и Statistica 8.0 for Windows (StatSoft Inc., USA). Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты исследования

Основными клиническими симптомами у пациентов, включенных в исследование, были слабость мимической мускулатуры, которая наблюдалась у всех 86 (100%) пациентов, и гипоакузия, выявленная у 80 (93,0%) человек. Кроме того, 47 (54,7%) пациентов жаловались на дискомфорт в области сосцевидного отростка, 29 (33,7%) – на слезотечение, 21 (24,4%) – на сухость глаза и у 9 (10,5%) пациентов была выявлена гипестезия на лице. Различий по частоте клинических симптомов между 1-й и 2-й группами выявлено не было ($p > 0,05$) (рис. 1).

У больных как 1-й, так и 2-й группы наблюдалась тяжелая дисфункция лицевого нерва по шкале Хауса–Бракманна – $3,18 \pm 0,85$ и $3,24 \pm 0,79$ балла соответственно. Чаще отмечена умеренная дисфункция лицевого нерва (3 балла) – у 30 (52,6%) пациентов 1-й группы и у 16 (55,2%) пациентов 2-й группы (табл. 1).

В 1-й группе через месяц после начала применения БТА у больных отмечалось значимое улучшение; степень дисфункции лицевого нерва уменьшилась на 43% ($p < 0,05$), кроме того, показатели асимметрии лица улучшились на 29,7% по сравнению с больными 2-й группы ($p < 0,05$). Во 2-й группе лишь к 3-му месяцу реабилитационного лечения отмечено значимое улучшение функции лицевого нерва на 38% по сравнению с показателями до начала лечения ($p < 0,05$). В 1-й группе к 3-му месяцу наблюдения данный показатель улучшился на 51%, однако значимой разницы по сравнению со 2-й группой выявлено не было, что связано с окончанием срока клинического действия препарата (рис. 2).



Рис. 1. Частота клинических симптомов у обследуемых больных

Таблица 1. Степень асимметрии лицевого нерва по шкале Хауса–Бракманна у обследованных больных до начала лечения

Кол-во баллов	1-я группа (n=57)	2-я группа (n=29)	Всего (n=86)
2	11 (19,3%)	4 (13,8%)	15 (17,4%)
3	30 (52,6%)	16 (55,2%)	46 (53,5%)
4	11 (19,3%)	7 (24,1%)	18 (20,9%)
5	5 (8,8%)	2 (6,9%)	7 (8,2%)

Таблица 2. Динамика степени асимметрии лица в зависимости от начальной выраженности дисфункции лицевого нерва по шкале Хауса–Бракманна

Срок наблюдения	1-я группа (n=57)		2-я группа (n=29)	
	2–3 балла по шкале Хауса–Бракманна (n=41)	4–5 балла по шкале Хауса–Бракманна (n=16)	2–3 балла по шкале Хауса–Бракманна (n=20)	4–5 балла по шкале Хауса–Бракманна (n=9)
До начала лечения	2,73±0,45	4,31±0,48	2,80±0,41	4,22±0,44
Через 1 мес.	1,66±0,79*	3,25±0,77	2,50±0,51	3,78±0,83
Через 2 мес.	1,61±0,67*	3,25±0,76	2,20±0,62	3,56±0,73
Через 3 мес.	1,56±0,59	3,44±0,81	2,0±0,65	3,11±1,17

* $p < 0,05$ – значимые различия между пациентами 1-й и 2-й группы

Наибольшая динамика исправления асимметрии наблюдалась у пациентов со слабой и умеренной дисфункцией лицевого нерва. Так, через 1 и 2 мес. после начала лечения выявлены статистически значимые различия у пациентов 1-й и 2-й группы со слабой и умеренной дисфункцией лицевого нерва ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таким образом, использование БТА в раннем послеоперационном периоде лечения невропатий лицевого нерва оказывает более быстрый эффект по сравнению с традиционными методами лечения.

Следующим этапом исследования была оценка степени дисфункции лицевого нерва в отдаленном периоде: через полгода, год и 2 года после нейрохирургического вмешательства. Всего закончил годичный курс лечения 71 пациент – 49 (86,0%) в 1-й группе и 22 (75,9%) во 2-й группе; 58 пациентов закончили 2-годичный курс лечения – 42 (73,7%) и 16 (55,2%) в 1-й и во 2-й группе соответственно.

Через полгода после оперативного вмешательства синкинезии были выявлены у 26 (45,6%) и 19 (65,5%) пациентов 1-й и 2-й группы соответственно. Наблюдалась тенденция к меньшему количеству синкинезий в 1-й группе, однако значимых различий не было выявлено. Пациенты 1-й группы продолжили лечение БТА, который вводился на стороне поражения ветвей лицевого нерва, в области синкинезий в дозировке 1,5–2,0 ЕД на точку и для сохранения симметрии лица на здоровой стороне 2–4 ЕД на точку.

Через год после оперативного лечения у пациентов, не получающих БТА, количество синкинезий было значимо больше, чем в 1-й группе ($p < 0,05$), а через 2 года различия стали еще более выраженными ($p < 0,001$) (табл. 3).

Средний балл по шкале SFG через полгода у пациентов 1-й группы был статистически значимо выше, чем во 2-й группе: $45,91 \pm 9,45$ и $40,97 \pm 8,23$ соответственно ($p < 0,05$).

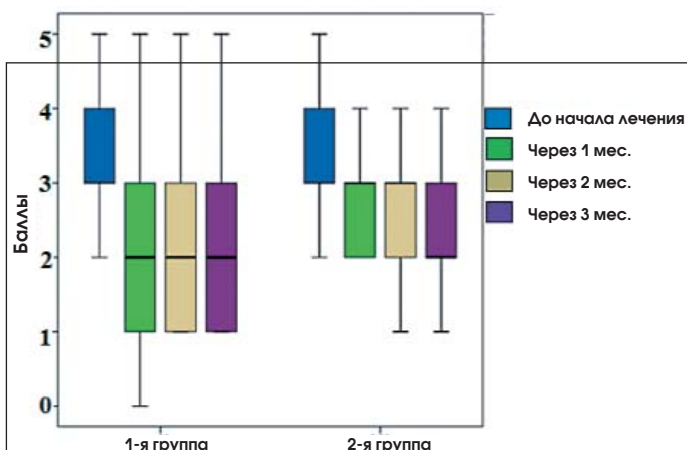


Рис. 2. Динамика степени асимметрии лица по шкале Хауса-Бракманна у обследуемых больных

Таблица 3. Количество больных с синкинезиями в отдаленном периоде в исследуемых группах

Период наблюдения	1-я группа	2-я группа
Полгода (n=86)	26 (45,6%)	19 (65,5%)
1 год (n=71)	16 (32,7%)*	15 (68,2%)
2 года (n=58)	7 (16,7%)**	12 (75,0%)

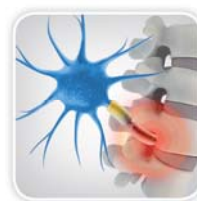
* $p < 0,05$ – статистически значимые различия между группами.

** $p < 0,001$ – статистически значимые различия между группами

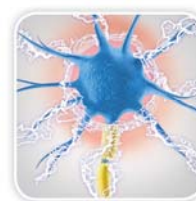


Нейробион® – оригинальная разработка компании Мерк, применяется в 70 странах мира¹

- Восстанавливает структуру и функцию нервных волокон²
- Показан при нейропатической боли³
- Содержит три активных витамина В₁, В₆ и В₁₂ в инъекционной и таблетированной форме³
- Ниже риск аллергии⁴



Боль в спине



Нейропатическая боль



Полинейропатия

РИСК АЛЛЕРГИИ НИЖЕ!*



1. <http://www.pnnwire.com.uk/news-releases/merck-serono-celebrates-the-50-year-anniversary-of-neurobion-159834275.html>. 2. Tong H. Influence of neurotropic vitamins on the nerve conduction velocity in diabetic neuropathy. Ann Acad. Med. Singapore 1980; 9. Janka HU et al. The influence of Neurobion on temperature sensitivity in patients with diabetic polyneuropathy. In: Hrsg: Rietbrock N. Pharmakologie und klinische Anwendung hochdosierter B-vitamine-Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1991: 87-97. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата Нейробион ЛСР-004589/08-070513. 4. Не содержит лидокаин (Инструкция по применению лекарственного препарата Нейробион® ЛСР-004589/08-070513). Информация для медицинских специалистов. Для использования на медицинских конференциях.

Таблица 4. Данные по Sunnybrook Facial Grading Scale через полгода, 1 год и 2 года после нейрохирургического вмешательства

Sunnybrook Facial Grading System	1-я группа. Медиана (межквартильный размах)	2-я группа. Медиана (межквартильный размах)
<i>Через полгода после нейрохирургического вмешательства</i>		
Кол-во баллов в покое	–10 (–10; –5)	–5 (–10; –5)
Кол-во баллов в движении*	62 (58,5; 65)	57 (55; 60)
Кол-во баллов синкинезии*	–8 (–9; –8)	–10 (–10; –9)
Функциональное состояние лицевой мускулатуры*	44 (39,5; 52)	42 (35; 46)
<i>Через 1 год после нейрохирургического вмешательства</i>		
Кол-во баллов в покое	–5 (–5; 0)	–5 (–10; –5)
Кол-во баллов в движении*	71 (67,5; 74)	66 (64; 69)
Кол-во баллов синкинезии*	–7 (–8; –5)	–10 (–11; –9)
Функциональное состояние лицевой мускулатуры*	59 (54,5; 69)	50 (43; 54)
<i>Через 2 года после нейрохирургического вмешательства</i>		
Кол-во баллов в покое*	–5 (–5; 0)	–5 (–10; 0)
Кол-во баллов в движении*	73,5 (61,5; 86,5)	54 (49; 59)
Кол-во баллов синкинезии*	–6,5 (–8; –4,5)	–11 (–11; –9)
Функциональное состояние лицевой мускулатуры*	62 (48,5; 81,5)	38 (33; 45)

* $p < 0,05$ – статистически значимые различия между группами

Через год после хирургического вмешательства у пациентов, получавших инъекции БТА, наблюдалось значимое улучшение по шкале SFG в сравнении с группой больных, получавших только стандартное реабилитационное лечение, функциональное состояние лицевой мускулатуры составило $61,16 \pm 10,19$ и $50,52 \pm 8,92$ балла соответственно ($p < 0,01$), а через 2 года – $64,55 \pm 18,46$ и $41,17 \pm 15,10$ балла соответственно ($p < 0,01$) (табл. 4).

Заключение

При параличе лицевого нерва нарушение функции мышц на пораженной стороне лица приводит к исчезновению складок на лбу, сглаживанию носогубной складки, развитию лагофталма, опущению брови и уголка рта [6]. В то же время мышцы на здоровой стороне лишаются противодействующих сил мышц пораженной части лица, что может приводить к нарушению артикуляции, затруднениям при приеме пищи, жидкости, а также к косметическим дефектам во время разговора, при попытках улыбнуться или засмеяться, что особенно заметно и существенно снижает качество жизни [7, 8]. Реабилитация играет важную роль при параличе лицевого нерва, особенно в тяжелых случаях. Терапия направлена на восстановление двигательной активности и профилактику или облегчение последствий, таких как синкинезии или спазмы [9, 10].

В нашем исследовании было продемонстрировано, что применение БТА приводит к значительному улучшению симметрии лица у пациентов с поражением лицевого нерва после удаления опухолей задней черепной ямки и мосто-мозжечкового угла. БТА был использован как на здоровой стороне для коррекции компенсаторной гиперактивности мимических мышц, так и на стороне поражения для лечения синкинезий. Инъекции БТА продемонстрировали хорошую переносимость, так же как и использование препарата Нейробион, применение которого не сопровождалось какими-либо побочными эффектами, в т. ч. риск развития аллергической реакции ниже при использовании инъекционной формы Нейробиона, т. к. в ней не содержится лидокаин.

Таким образом, курс терапии БТА следует выполнять в сочетании с традиционными методами реабилитации как в остром, так и в отдаленном периоде поражения лицевого нерва у пациентов после нейрохирургических вмешательств с целью коррекции функций мимических мышц. Правильное назначение и дозирование БТА, а также обучение пациентов специальным упражнениям для восстановления функций мимической мускулатуры должны быть обязательными в комплексном лечении данной категории больных.

Литература

- Garcia R.M., Hadlock T.A., Klebuc M.J. et al. Contemporary solutions for the treatment of facial nerve paralysis // Plast Reconstr Surg. 2015. Vol. 135(6). P. 1025–1046. doi: 10.1097/PRS.0000000000001273.
- Акулов М.А., Орлова О.П., Хатькова С.Е. и др. Электромиографический контроль при проведении инъекций ботулотоксина типа А в мышцы верхней конечности при спастичности различной этиологии // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2015. Т. 79. № 6. С. 38–45 [Akulov M.A., Orlova O.R., Hat'kova S.E. i dr. Jelektromiograficheskij kontrol' pri provedenii in#ekcij botulotoksina tipa a v myshcy verhnej konechnosti pri spastichnosti razlichnoj jetiologii // Voprosy nejrohirurgii im. N.N. Burdenko. 2015. T. 79. № 6. S. 38–45 (in Russian)].
- Roggenka T., Laskawi R., Damenz W. et al. Involuntary lid closure caused by defective healing of facial paralysis and its treatment with botulinum toxin // Klin Monbl Augenheilkd. 1991. Vol. 198. P. 268–270.
- Kim J. Contralateral botulinum toxin injection to improve facial asymmetry after acute facial paralysis // Otol Neurotol. 2013. Vol. 34(2). P. 319–324. doi: 10.1097/MAO.0b013e31827c9f58.
- Dall'Angelo A., Mandrini S., Sala V. i dr. Platysma synkinesis in facial palsy and botulinum toxin type A // Laryngoscope. 2014. Vol. 124(11). P. 2513–2517. doi: 10.1002/lary.24732.
- Sadiq S.A., Khwaja S., Saeed S.R. Botulinum toxin to improve lower facial symmetry in facial nerve palsy // Eye (Lond). 2012. Vol. 26(11). P.1431–1436. doi: 10.1038/eye.2012.189.
- Mehdizadeh O.B., Diels J., White W.M. Botulinum Toxin in the Treatment of Facial Paralysis // Facial Plast Surg Clin North Am. 2016. Vol. 24(1). P. 11–20. doi: 10.1016/j.fsc.2015.09.008.
- Саксонова Е.В., Орлова О.П. Применение ботулотоксина типа А при поражении лицевого нерва // Вестник эстетической медицины. 2013. Т. 12. № 3. С. 35–42 [Saksonova E.V., Orlova O.R. Primenenie botulotoksina tipa a pri porazhenii licevogo nerva // Vestnik jesteticheskoy mediciny. 2013. T. 12. № 3. S. 35–42. (in Russian)].
- Martin F. Rehabilitation of facial paralysis // Ann Chir Plast Esthet. 2015. Vol. 60(5). P. 448–453.
- Pourmomeny A.A., Zadmehr H., Hossaini M. Measurement of facial movements with Photoshop software during treatment of facial nerve palsy // J Res Med Sci. 2011. Vol. 16(10). P. 1313–1318.



135
лет

со дня рождения
В.Ф. Зеленина

- 22-23 сентября, **Якутск** II Съезд терапевтов Республики Саха (Якутия)
www.yakutsk2016.rnmot.ru
- 28-29 сентября, **Самара** XXVI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.samara2016.rnmot.ru
- 4-5 октября, **Новосибирск** V Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока
www.novosibirsk2016.rnmot.ru
- 17-18 октября, **Екатеринбург** III Съезд терапевтов Уральского федерального округа
www.ural2016.rnmot.ru
- 20-21 октября, **Саранск** XXVII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.saransk2016.rnmot.ru
- 23-25 ноября, **Москва** XI Национальный конгресс терапевтов
www.congress2016.rnmot.ru
- 15-16 декабря, **Чебоксары** XXVIII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.cheboksary2016.rnmot.ru

2016

Подробности на сайте www.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Помощь клиницисту: алгоритм комплексного подхода в терапии остеоартроза

К.м.н. А.И. Загребнева

ГБУЗ «ГКБ № 52» ДЗН, Москвы

РЕЗЮМЕ

Остеоартроз (ОА) является одним из самых распространенных заболеваний суставов и одной из главных причин потери трудоспособности, вызывающей как снижение качества жизни, так и высокие финансовые затраты. Основные задачи терапии ОА: уменьшение выраженности симптомов болезни, улучшение функциональной активности пациента, замедление прогрессирования ОА, повышение качества жизни пациента. Выбор тактики лечения ОА предполагает комплексный подход – понимание патогенетических причин боли и оценку коморбидности пациента (наличие артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, ожирения и др.). Новые рекомендации Международного научного общества по изучению остеоартроза (OARSI) предлагают клиницисту персонализированный подход в выборе тактики терапии, основанный на анализе коморбидности пациента и оценке рисков и безопасности назначаемых препаратов. Алгоритм комплексного лечения пациента с ОА основан на тяжести поражения, выраженности болевого синдрома и результатах лечебного эффекта от различных фармакологических и нефармакологических подходов и представлен последовательными шагами. Персонализированный подход к выбору тактики, прежде всего, основан на анализе рисков лекарственных препаратов и наличии сопутствующих заболеваний. Эффективным и безопасным для коморбидного пациента с ОА представляется использование гомеопатического препарата Цель Т. Данный препарат демонстрирует выраженный противовоспалительный и анальгезирующий эффект, а также хондропротективные и хондростимулирующие свойства. Различные лекарственные формы препарата Цель Т применяются в комплексной терапии ОА. Дополнительным преимуществом препарата является доступная цена.

Ключевые слова: остеоартроз, терапия, комплексный подход, алгоритм терапии остеоартроза, коморбидность, Цель Т, рекомендации, медикаментозные и немедикаментозные способы лечения.

Для цитирования: Загребнева А.И. Помощь клиницисту: алгоритм комплексного подхода в терапии остеоартроза // РМЖ. 2016. № 14. С. 908–912.

ABSTRACT

For clinicians: algorithm of complex approach to osteoarthritis management
Zagrebneva A.I.

City Clinical Hospital № 52, Moscow

Summary

Osteoarthritis (OA) is one of the most common joint disease and one of the main causes of disability, leading to decline in quality of life and high financial costs. Main objectives of OA therapy: reducing the severity of symptoms, improvement of patient's functional activity, slowing of OA progression, improving patients quality of life. Choice of tactics of OA management assumes the complex approach - understanding of pain's pathogenetic causes and evaluation of patient's comorbidity (arterial hypertension, coronary artery disease, obesity, etc.). New guidelines of Osteoarthritis Research Society International (OARSI) offer personalized approach to the choice of OA management, based on analysis of comorbidity, assessment of risk and safety of prescribed drugs. Algorithm of OA management is based on lesion severity, pain intensity, therapeutic effect of various pharmacological and non-pharmacological approaches and has logical steps. Personalized approach to tactics choice primarily based on analysis of risks of medicamentous treatment and presence of concomitant diseases. Zeel T is an effective and safe homeopathic medication for patient with OA and comorbidity. This drug has pronounced anti-inflammatory and analgetic effect as well as chondroprotective and chondro-stimulative activity. Various dosage forms of Zeel T are used in complex management of OA. Additional advantage of the drug is its affordable price.

Key words: osteoarthritis, therapy, complex approach, algorithm of osteoarthritis management, comorbidity, Zeel T, recommendations, drug and non-drug methods of treatment.

For citation: Zagrebneva A.I. For clinicians: algorithm of complex approach to osteoarthritis management // RMJ. 2016. № 14. P. 908–912.

Остеоартроз (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц.

Медицинское и социальное значение ОА определяется постоянным увеличением встречаемости заболевания, склонностью к хронизации, неуклонно прогрессирующим течением

с резким снижением качества жизни пациентов, высокими медицинскими и социальными затратами общества.

Согласно современным эпидемиологическим исследованиям распространенность в популяции ОА коленного сустава составляет 10–12%, тазобедренного – 5–7% [1]. Следует отметить, что ОА – одна из ведущих причин стойкой потери трудоспособности. По данным Европейской лиги ревматологов (EULAR) 2003 г., риск нетрудоспособности вследствие ОА коленных суставов равен риску, связанному с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а среди основ-

ных причин нетрудоспособности ОА занимает 4-е место у женщин и 8-е – у мужчин [2].

Выделяют генетические и негенетические факторы риска развития ОА. К негенетическим факторам относятся: пожилой возраст, избыточная масса тела, механическая нагрузка, физическая активность, постменопауза у женщин, врожденные нарушения опорно-двигательного аппарата, предшествующие заболевания и травмы суставов, хирургические вмешательства, сопутствующие хронические заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение и др.). Генетические факторы: женский пол, мутация гена коллагена 2-го типа.

Прогноз развития ОА в большей степени зависит от фенотипа данного заболевания. Клиницисту важно определить локализацию процесса (коленные, тазобедренные суставы, изолированное поражение суставов кистей, множе-

ственное поражение), выявить первичный или вторичный характер поражения, скорость прогрессирования, степень выраженности воспаления (синовит), функциональное состояние суставов. Выбирая терапевтическую тактику, обязательно учитывают коморбидность пациента.

Диагноз ОА устанавливается согласно классификационным критериям (табл. 1).

Основным клиническим проявлением ОА выступает боль, которая может быть обусловлена различными причинами.

1. Ноцицептивная боль. Именно эта причина болевого синдрома становится фактором, ограничивающим активность пациентов и приводящим к формированию «болевого поведения» (синдром хронической боли).

2. Поражение костных структур. Происходит постепенная дегенерация и снижение синтеза матрикса хряща, потеря им своих амортизационных свойств, нарушение баланса костного обмена в подлежащей кости с развитием остеофитов. Механическое давление на обнажающуюся кость приводит к появлению боли при физических нагрузках.

3. Синовит. В воспалительный процесс вовлекается синовиальная оболочка, что приводит к появлению утренней скованности и болей воспалительного характера.

4. Сосудистый компонент: боль при ОА может быть обусловлена повышением внутримедуллярного давления в субхондральной кости.

5. Периартикулярные структуры: связь боли с определенным видом движения свидетельствует о поражении тканей, окружающих сустав, например при спазме периартикулярных мышц либо вследствие фиброза суставной капсулы при ОА.

Понимание причины боли персонифицировано у каждого пациента позволит выбрать наиболее эффективные методы терапии.

Несмотря на разработанные клинические рекомендации по лечению ОА, вопросы терапии не могут считаться окончательно решенными. Лечение ОА по-прежнему представляет серьезную проблему, хотя арсенал применяемых средств значительно пополнился. Связано это с тем, что большинство лекарственных препаратов, применяемых для лечения ОА, оказывают лишь симптоматическое действие.

Основные задачи терапии ОА: уменьшение выраженности симптомов и замедление прогрессирования болезни, улучшение функциональной активности, повышение качества жизни пациента. Использование комбинации методов терапии пациентов с ОА отражено в рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) [3], Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) [4, 5], Международного научного общества по изучению остеоартроза (OARSI) [6]. Выбор тактики ведения пациентов с ОА связан, прежде всего, с наличием коморбидных заболеваний: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, ожирения, хронической обструктивной болезни легких, заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Новые рекомендации OARSI предлагают клиницисту персонифицированный подход к выбору тактики терапии, основанный на анализе коморбидности пациента с оценкой рисков и безопасности назначаемых препаратов [6, 7].

По-прежнему обучение как обязательный компонент всех терапевтических программ при ОА остается важным и проводится с учетом индивидуальных особенностей больного. Понимание своего заболевания, факторов риска

Таблица 1. Классификационные критерии ОА (Альтман и др., 1991)

Клинический критерий	Клинические, лабораторные, рентгенологические критерии
Коленные суставы	
1. Боль <i>или</i> 2а. Крепитация 2б. Утренняя скованность ≤30 мин 2в. Возраст ≥38 лет <i>или</i> 3а. Крепитация 3б. Утренняя скованность ≤30 мин 3в. Костные разрастания <i>или</i> 4а. Отсутствие крепитации 4б. Костные разрастания	1. Боль <i>или</i> 2. Остеофиты <i>или</i> 3а. Синовиальная жидкость, характерная для ОА (или возраст ≥40 лет) 3б. Утренняя скованность ≤30 мин 3в. Крепитация
Чувствительность 89% Специфичность 88%	Чувствительность 94% Специфичность 88%
Тазобедренные суставы	
1. Боль <i>или</i> 2а. Внутренняя ротация <15° 2б. СОЭ < 15 мм/ч (или сгибание в тазобедренном суставе >115°) <i>или</i> 3а. Внутренняя ротация <15° 3б. Утренняя скованность <60 мин 3в. Возраст >50 лет 3г. Боль при внутренней ротации	1. Боль и не менее 2-х из 3-х критериев: 2а. СОЭ <20 мм/ч 2б. Остеофиты 2в. Сужение суставной щели
Чувствительность 86% Специфичность 75%	Чувствительность 89% Специфичность 91%
Суставы кистей	
1. Боль продолжительная или скованность 2. Костные разрастания 2-х и более суставов из 10 оцениваемых* 3. Менее 2-х припухших пястно-фаланговых суставов 4а. Костные разрастания, включающие 2 и более дистальных межфаланговых суставов** (2-й и 3-й дистальные межфаланговые суставы могут приниматься во внимание в 2-х критериях: 2 и 4а) <i>или</i> 4б. Деформация одного и более суставов из 10 оцениваемых*	
Чувствительность 93% Специфичность 91%	

Примечания. * 2-й и 3-й дистальные межфаланговые суставы; 2-й и 3-й проксимальные межфаланговые суставы; 1-й запястно-пястный сустав обеих кистей. ** 2-й и 3-й дистальные межфаланговые суставы могут приниматься во внимание в 2-х критериях: 2 и 4а

прогрессирования, основных методов лечения обеспечивает, прежде всего, высокую приверженность терапии, а значит, и контроль над воспалением [4–7].

Обязательными для больного должны стать ежедневные физические нагрузки, которые поддерживают мышечный тонус и минимально распределяются на суставные поверхности [4–6]. Идеальным вариантом для пациента с ОА, безусловно, является плавание (при отсутствии противопоказаний).

Итак, алгоритм терапии ОА, предлагаемый OARSI, включает 4 шага. Шаг 1 представлен на рис. 1.

Шаг 1

Одновременно с немедикаментозными средствами терапии ОА при сохранении у пациента болевых ощущений назначаются лекарственные препараты. При невыраженной боли препаратом первой линии считается парацетамол, который рекомендуют в дозе до 3 г/сут. Во многих исследованиях доказано, что парацетамол значительно превосходит плацебо по влиянию на боль, функцию суставов и общую оценку эффективности и не отличается от плацебо по безопасности. Однако в последние годы безопасность парацетамола ставится под сомнение ввиду побочного действия, оказываемого при длительном использовании на ЖКТ, печень (лекарственный гепатит). Более разумным в таком случае будет длительное использование медленно действующих симптоматических препаратов: глюкозамина сульфата или хондроитина сульфата. Такое заключение эксперты ESCEO сделали на основании клинических доказательств эффективности, особенно на ранней стадии заболевания, хорошей переносимости и высокого уровня безопасности указанных препаратов.

Оправданно использование длительной терапии SYSADOA (медленнодействующие препараты - хондромодулирующие, хондропротективные) с короткими или средними по продолжительности курсами лечения парацетамолом. Объясняется такая схема постепенным развитием эффекта SYSADOA через 4–8 нед. от начала терапии. При сохранении болевых ощущений у пациента на фоне приема SYSADOA в сочетании с парацетамолом терапия может быть усилена локальными сред-



ствами: НПВП для наружного применения или капсаицином. Предпочтение данных препаратов обусловлено меньшими нежелательными побочными реакциями со стороны ЖКТ, однако продолжительность применения ограничена (не проводились длительные исследования эффективности) из-за частого развития кожных реакций. Особое внимание рекомендации обращают на роль физиотерапии в лечебном процессе, пользу ортезов, стелек для обуви.

При отсутствии должного терапевтического эффекта рассмотренных мер эксперты рекомендуют переход ко 2-му шагу, где основная роль принадлежит НПВП (рис. 2).

Шаг 2

Известно, что парацетамол по силе влияния на боль примерно в 2 раза уступает селективным и неселективным НПВП. Поскольку многочисленные исследования не выявили достоверных различий по влиянию на боль селективных и неселективных НПВП, то выбор препарата регламентируется профилем его безопасности и наличием коморбидности у каждого конкретного пациента.

Рекомендованы к использованию как короткие курсы, так и длительный прием. Целесообразно использовать ЦОГ-2 селективные НПВП при высоких рисках развития осложнения со стороны ЖКТ. Неселективные НПВП в сочетании с ИПП показаны при нормальных рисках развития ЖКТ-осложнений. При высоких кардиоваскулярных рисках максимальную безопасность продемонстрировал напроксен. С осторожностью рекомендованы к использованию неселективные НПВП. Безусловно, в условиях поражения почек использование НПВП крайне ограничено, а зачастую противопоказано.

При неэффективности или непереносимости НПВП крайне актуальной становится локальная инъекционная терапия препаратами гиалуроновой кислоты и глюкокортикостероидами (ГКС). Наиболее частым показанием к введению ГКС (депо-ГКС) становится синовит как показатель выраженности воспаления. Не представляет опасности введение ГКС 1–3 раза в год при эффективности такой манипуляции в



течение 3 мес. Препараты гиалуроновой кислоты демонстрируют заметный обезболивающий эффект продолжительностью от 3 до 12 мес. в зависимости от степени поражения сустава, а главное, позволяют сохранять качество жизни пациента, отодвигая сроки эндопротезирования.

Шаг 3

Короткие курсы слабых опиоидов или антидепрессантов, по сути, являются «терапией отчаяния» перед окончательным принятием решения об эндопротезировании сустава и единственным шансом улучшить качество жизни пациента при невозможности проведения хирургического вмешательства (рис. 3).

Шаг 4

Неэффективность консервативной тактики диктует необходимость хирургического лечения (эндопротезирование сустава). При наличии противопоказаний к оперативному лечению целесообразно использовать классические опиоиды. Эти рекомендации составляют содержание шага 4 в алгоритме лечения ведения больных ОА (рис. 4).

В данные рекомендации ESCEO включены основные современные методы лечения ОА. Однако в алгоритме не представлены некоторые группы лекарств, которые используются в реальной клинической практике (бисфосфонаты, миорелаксанты и др.), в т. ч. гомеопатические препараты. Таким гомеопатическим многокомпонентным препаратом является Цель Т. Минералы, растительные и биологические ингредиенты, входящие в состав препарата, делают его безопасной альтернативой НПВП, с хорошим лечебным эффектом. Он оказывает хондропротективное и хондростимулирующее, противовоспалительное, анальгезирующее, восстанавливающее и иммуностимулирующее действие. Цель Т – это натуральный комплексный препарат, содержащий компоненты из арники, окопника и других растений. Целевое назначение компонентов препарата сводится к восстановлению и улучшению кровоснабжения, купированию воспалительных процессов, ускорению регенерации хрящевых структур, а значит, и улучшению в целом функции сустава. Сера, входящая в состав препарата, используется для синтеза хондроитина сульфата, который обеспечивает структуру и качество хрящевой ткани. Влияние на суставной хрящ в дальнейшем обеспечивает ослабление болевого синдрома и восстановление функции сустава. Влияние на цикл арахидоновой кислоты ведет к уменьшению интенсивности воспалительного процесса, тем

самым способствуя регенерации хрящевых структур. Именно этим ценен противовоспалительный эффект при условии отсутствия побочных действий, характерных для НПВП. Другой механизм воздействия препарата Цель Т – стимуляция конечного окисления в дыхательной цепи. Препарат служит катализатором для окислительно-восстановительных процессов в цепи «молочная кислота – пировиноградная кислота», имеющих огромное значение для обмена веществ в суставах. Ряд компонентов, влияя на окислительно-восстановительные процессы, обеспечивают чувствительность суставных структур к холоду и влаге. Не менее важно действие препарата на состояние центральной нервной системы, а именно на бессонницу, депрессию, утомляемость и слабость [8, 9]. Цель Т применяется в виде внутримышечных, внутрисуставных, периартикулярных, паравerteбральных инъекций, а также в виде таблеток и мази.

Цель Т выпускается компанией «Биологише Хайльмиттель Хеель ГмбХ» (Германия) в разных формах: раствор для инъекций, сублингвальные таблетки и мази. Компания рекомендует одновременное или последовательное применение всех 3-х лекарственных форм препарата.

Локальная терапия коленных суставов включает:

- внутрисуставное введение препарата Цель Т 1 или 2 раза в неделю, с продолжительностью лечения до 3 мес. Курсы проводятся 1–2 раза в год. По данным исследователей, препарат влияет на морфофункциональное состояние суставного хряща уменьшая эрозию, усиливая регенерацию хрящевой ткани, вызывая образование нового хряща [10];

- периартикулярное введение препарата. Наиболее часто используется курс 10 периартикулярных инъекций в течение 2-х недель. Препарат оказывает выраженное противовоспалительное, обезболивающее действие [11].

При выполнении внутрисуставных инъекций у пациентов может отмечаться обострение болевого синдрома, который обычно регрессирует после 6–7 инъекций. Эффективным считается повторение курса инъекций 2 раза в год с использованием на регулярной основе мази Цель Т. Для достижения лучшего эффекта целесообразно сочетание инъекций с физиотерапевтическими методами. Действенным является использование препарата курсом 6–8 нед. по 2 раза в неделю в виде периартикулярных или внутрисуставных инъекций. К окончанию курса достигается клиническая ремиссия продолжительностью до 6 мес. Количество используемых ампул для инъекций колеблется от 1 до 2-х в зависимости от стадии ОА [8, 12–14].

Применяется внутримышечное введение препарата по 2,2 мл (1 ампула) 2 раза в неделю. Длительность курса терапии определяется врачом, обычно она составляет 3–4 нед.

В таблетированной форме препарат принимается по 1 таблетке 3 раза в день, средний курс при ОА 5–10 нед.

Мазь Цель Т наиболее часто используется в комбинации с медикаментозными (инъекции, таблетки) и немедикаментозными методами терапии. Мазь втирается 1–5 раз в сутки. Наиболее эффективным по влиянию на боль является использование мази в комбинации с физиотерапией. Терапевтический эффект мази достигается более чем в 90% случаев. Лучшие результаты были получены при лечении моноартрозов.

Использование препарата Цель Т совместно с НПВП позволяет уменьшить дозу последних и снизить их негативное влияние на организм. Сравнение затрат при лечении НПВП с учетом риска осложнений от их применения, с одной стороны, и препаратом Цель Т – с другой, показало

Последние фармакологические попытки

↓
Короткие курсы слабых опиоидов.
Дулоксетин

Рис. 3. Шаг 3 в алгоритме ведения больных ОА (ESCEO, 2014)

Управление последней стадией ОА и хирургические методы

↓
Если очень интенсивная боль или плохое качество жизни:
эндопротезирование сустава

↓
Если есть противопоказания к операции:
опиоидные анальгетики

Рис. 4. Шаг 4 в алгоритме ведения больных ОА (ESCEO, 2014)

экономическую целесообразность применения последнего [15]. Другое сравнительное исследование терапии ОА хондроитина сульфатом и терапии ОА препаратом Цель Т в сочетании, при необходимости, с НПВП [16] показало примерно одинаковый лечебный эффект при более высоких затратах на хондропротекторы.

Приходится признать, что терапия ОА остается достаточно сложной проблемой для клинициста и требует выбора наиболее безопасной терапевтической тактики на основании многофакторного анализа клинической ситуации: клинической симптоматики, выявления основного компонента болевого синдрома, коморбидности пациента.

Литература

1. Oberhauser C., Escorpizo R., Boonen A. et al. Statistical validation of the brief International Classification of Functioning, Disability and Health Core Set for Osteoarthritis based on a Large International Sample of patients with Osteoarthritis // *Arthritis Care Res.* 2013. Vol. 65 (2). P. 177–186. doi: 10.1002/acr.21775.
2. Ревматология: клинические рекомендации / под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Revmatologiya: klinicheskie rekomendacii / pod red. akad. RAMN E.L. Nasonova. 2-e izd., ispr. i dop. M.: GJeOTAR-Media, 2010. 752 s. (in Russian)].
3. Fernandes L., Hagen K.B., Bijlsma J.W. et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis // *Ann Rheum Dis.* 2013 Jul. Vol. 72 (7). P. 1125–1135. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202745.
4. Bruyere O., Cooper C.C., Pelletier J.P. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Dec. Vol. 44 (3). P. 253–263. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
5. Bruyere O., Cooper C.C., Pelletier J.P. et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) Algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting // *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb. Vol. 45 (4 Suppl). P. 3–11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.

6. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Mar. Vol. 22 (3). P. 363–388. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
7. Наумов А.В., Алексеева Л.И., Верткин А.Л. и др. Ведение больных с остеоартрозом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации консенсуса экспертов Российской Федерации. М., 2015. С. 44 [Naumov A.V., Alekseeva L.I., Vertkin A.L. i dr. Vedenie bol'nyh s osteoartrozom i komobidnost'ju v obshhej vrachebnoj praktike. Klinicheskie rekomendacii konsensusa jekspertov Rossijskoj Federacii. M., 2015. S. 44 (in Russian)].
8. Kwiatkowski K. Etiopatogeneza, profilaktyka i leczenie zachowawcze choroby zwyrodnieniowej stawow kolonowego // *Chir. Narz Ruchu Ortop Pal.* 1998. Vol. 63(1). P. 29–46.
9. Peat G., McCarney R., Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of healthcare // *Ann Rheum Dis.* 2001. Vol. 60. P. 91–97.
10. Бонфилио Дж., Цереа П. Исследование терапевтической эффективности переносимости антигомотоксического препарата Цель Т // Биологическая терапия. 2000. № 1. С. 13–18 [Bonfilio Dzh., Tserea P. Issledovaniye terapevticheskoy effektivnosti perenosimosti antigomotoksicheskogo preparata Tsel' T // Biologicheskaya terapiya. 2000. № 1. S. 13–18 (in Russian)].
11. Podbielkowski J., Nejman B. Roztwir do iniekcji Zeel P w leczeniu zmian zwyrodnieniowo-zniks. Stawow Doniesienie // *Medycyna Biologiczna.* 1996. Vol. 2. P. 38–49.
12. Потрафки Б. Околосуставные инъекции препарата Цель Т при гонартрозе как альтернатива внутрисуставным инъекциям // Биологическая медицина. 1996. № 2. С. 15–16 [Potrafki B. Okolosustavnyye in'yektsii preparata Tsel' T pri gonartroze kak al'ternativa vnutrisustavnym in'yektsiyam // Biologicheskaya meditsina. 1996. № 2. S. 15–16 (in Russian)].
13. Lesiak A. et al. Wstupna ocean sruteczności iniergi dostanonych preparatu Zeel w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawow kolanowych // *Medycyna Biologiczna.* 1998. Vol. 2. P. 30–34.
14. Podbielkowski J., Nejman B. Roztwir do iniekcji Zeel P w leczeniu zmian zwyrodnieniowo-zniks. Stawow Doniesienie // *Medycyna Biologiczna.* 1996. Vol. 2. P. 38–49.
15. Jacoby R.K. Medikamentose Arthrosetherapie: gesundheitseconomische Aspekte // *Biol Med.* 2003. Vol. 2. P. 85–87.
16. Майко О.Ю. Метод «затраты/эффективность» в оценке клинико-экономической эффективности хондропротективной терапии остеоартроза с использованием препаратов Структурм, Хондронол и Цель Т // Биологическая медицина. 2008. № 2. С. 34–39 [Mayko O.Yu. Metod «zatratty/effektivnost'» v otsenke kliniko - ekonomicheskoy effektivnosti khondroprotektivnoy terapii osteoartroza s ispol'zovaniyem preparatov Struktum, Khondronol i Tsel' T // Biologicheskaya meditsina. 2008. № 2. S. 34–39. (in Russian)].

В НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ



Актуальные Вопросы Диагностики и Лечения Фибрилляции Предсердий

07 октября 2016 года

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова

www.pirogov-center.ru

Алгоритмы диагностики: боль в грудной клетке

Профессор А.Л. Верткин, д.м.н. А.В. Тополянский

ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

В представленной статье, ориентированной на врача общей практики, рассматриваются подходы к дифференциальной диагностике при болевом синдроме в левой половине грудной клетке. Представлены ориентировочная последовательность расспроса пациента с детализацией его жалоб и уточнением анамнестических данных, обсуждается диагностическая ценность информации, которую можно при этом получить. Рассмотрены и проанализированы возможные находки при клиническом исследовании и диагностическая значимость результатов проведенных дополнительных методов исследования. Подчеркнута значимость факторов риска различных заболеваний для диагностики причины болевого синдрома в грудной клетке. Таким образом, в статье приводятся схема осмотра пациента, позволяющая получить максимум ценной информации за минимальное время, и варианты трактовки получаемых при этом данных, позволяющие поставить правильный диагноз и свести к минимуму врачебные ошибки и ненужные обследования.

Ключевые слова: боль в левой половине грудной клетки, дифференциальный диагноз, инфаркт миокарда, стенокардия, тромбоэмболия легочных артерий, расслоение аорты, пневмоторакс, кардиалгия.

Для цитирования: Верткин А.Л., Тополянский А.В. Алгоритмы диагностики: боль в грудной клетке // РМЖ. 2016. № 14. С. 913–916.

ABSTRACT

Diagnostic algorithms for chest pain

Vertkin A.L., Topolyanskiy A.V.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

The paper is addressed to general practitioners and presents main approaches to differential diagnosis of pain in left side of the chest. Sequence of patients questioning with complaints detailing and specification of anamnestic data is presented. Diagnostic value of these information is discussed. Possible findings in clinical examination and diagnostic significance of additional examination methods are reviewed and analysed. The importance of various risk factors for diagnosing the causes of chest pain is emphasized. Thus, the paper describes the scheme of patient examination, allowing to obtain the most valuable information in minimum time and options for results interpretation, as well as to establish the correct diagnosis and minimize medical errors and useless tests.

Key words: pain in left side of the chest, differential diagnosis, myocardial infarction, angina pectoris, pulmonary embolism, aortic dissection, pneumothorax, cardialgia.

For citation: Vertkin A.L., Topolyanskiy A.V. Diagnostic algorithms for chest pain // RMJ. 2016. № 14. P. 913–916.

Более 100 лет назад один из самых знаменитых терапевтов своего времени, директор госпитальной клиники внутренних болезней Военно-медицинской академии, лейб-медик, профессор В.Н. Сиротинин писал: «Хотя медицина в естественном ходе своего развития и разбилась теперь на много отдельных специальностей, но тем не менее область нашего изучения, т. е. вообще внутренние болезни, по моему глубокому убеждению, осталась и всегда останется одним из главных и самых существенных, самых важных предметов в деле образования хорошего практического врача вообще, хотя бы он избрал себе впоследствии и другую специальность... В клиническом деле, в особенности по отношению к более или менее верному распознаванию болезни в каждом данном случае и общей оценке состояния больных, имеет огромное значение... способ мышления, особенности, так сказать, клинической логики... Начиная исследование, мы руководимся обыкновенно жалобами больного и его общим видом, наружным осмотром. Уже первые жалобы и осмотр... составляют ту или другую (у привыкшего бессознательно) гипотезу о болезни, которой страдает больной, и эта гипотеза, хотя, может быть, в начале и ошибочная, дает нам руководящую нить как в выборе тех или других

способов исследования, (устраняя многие из них как лишние), так и в постановке новых вопросов больному. Дальнейшие ответы больного, так же как и факты, собираемые объективным исследованием, дают нам подтверждение или, наоборот, опровергают нашу первоначальную гипотезу, заставляя делать новую, также в свою очередь руководящую нас в дальнейшем исследовании. Благодаря этому мы можем, как сказано, устранить многие методы исследования как в данном случае ненужные, не могущие нам дать никаких существенных данных для нашей прямой цели — распознавания болезни, и сберечь таким образом много времени» (Сиротинин В.Н. Лекции, читанные в 10/11 уч. г. Вып. I. Болезни сердца. СПб., 1913).

Казалось бы, все эти положения могут быть применимы и к современной медицине. Однако сегодня, к великому сожалению, терапия перестала быть основным «брендом» в медицинском образовании. Если раньше кафедры терапии были ведущими в любом медицинском вузе, являлись основополагающими, представляли собой широкую врачебную платформу, то сейчас образовательные и профессиональные ценности заметно изменились. Появилось много узких специальностей, профилированных кафедр,

обучение акцентируется на результатах инструментальных данных и других вспомогательных методах. При этом клиническое мышление врача, традиционный осмотр, навыки пропедевтики внутренних болезней, дифференциальная диагностика отступили на второй план.

Согласно штатному расписанию врач общей практики располагает строго лимитированным временем на осмотр пациента – 12 минутами. Много это или мало – вопрос сложный, т. к. разные ситуации, с которыми обращаются пациенты, требуют различных временных затрат. Однако в отведенное ему время врач должен еще и выписать рецепты на лекарственные препараты, выдать талоны к профильным специалистам, оформить справки, листки нетрудоспособности, карту на санаторно-курортное лечение или посылный лист для оформления инвалидности... Времени на клиническое мышление зачастую не хватает.

Мы полагаем, что разработанные нами алгоритмы (табл. 1–6) осмотра пациента с той или иной ведущей жалобой помогут терапевту, работающему в поликлинике, оперативно найти ключи к диагнозу, запомнить сигналы тревоги (т. н. «красные флаги»), «устранить многие методы исследования, как в данном случае ненужные» и «сберечь таким образом много времени». Мы надеемся, что регулярное использование этих материалов поможет врачу довести навык оперативной работы с больным до автоматического, («бессознательного», по В.Н. Сиротину) уровня и позволит ему провести качественный диагностический поиск в отведенное на это время.

Боль в грудной клетке – важнейший симптом заболеваний органов грудной клетки и одна из наиболее частых причин обращения больных к врачу с целью облегчения симптомов и исключения серьезного заболевания.

Важно!

1. Острая приступообразная боль в груди может быть самым ранним и до определенного момента единственным проявлением заболевания сердца, поэтому подобная жалоба всегда должна настораживать врача. Таких больных надо тщательно обследовать, и в большинстве случаев диагноз может быть поставлен уже при первом осмотре пациента на основании жалоб, анамнеза, данных осмотра и ЭКГ.
2. При постановке диагноза обязательно учитывают факторы риска сердечных заболеваний: ИБС, ТЭЛА, расслоения аорты и т. д.

3. При оценке болевого синдрома в грудной клетке обязательно учитывают прогностическую значимость заболевания, которое могло вызвать появление боли. Острая боль в грудной клетке, не купирующаяся приемом нитратов в течение нескольких минут, обычно требует срочной медицинской помощи; в первую очередь необходимо исключить инфаркт миокарда, ТЭЛА, разрыв аневризмы и перикардит. Хроническая (интермиттирующая или стабильная) боль в груди обычно не требует неотложной помощи.

«Красные флаги»

- 1) боль, внезапно возникшая при физической нагрузке;
- 2) интенсивная боль, не купирующаяся приемом нитратов;
- 3) тошнота, рвота, гипергидроз;
- 4) интенсивная боль;
- 5) бледность кожи;
- 6) тахикардия;
- 7) одышка, удушье;
- 8) падение АД;
- 9) синкопе.

Таблица 2. Возможные причины боли в грудной клетке

Группа заболеваний	Нозологические формы
Заболевания сердечно-сосудистой системы	– инфаркт миокарда, – стенокардия, – перикардит, – расслоение аорты, – дисгормональная миокардиодистрофия, – алкогольная кардиопатия
Заболевания органов дыхания	– тромбоэмболия ветвей легочной артерии, – плевропневмония, – плеврит, – пневмоторакс
Заболевания органов желудочно-кишечного тракта	– заболевания пищевода (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эзофагоспазм, повреждение слизистой оболочки инородным телом, эзофагит, язва, рак, разрыв пищевода)
Заболевания опорно-двигательного аппарата	– грудной радикулит, – травма грудной клетки
Инфекционные заболевания	– опоясывающий лишай
Психосоматические расстройства	– вегетативная дистония, – депрессия, – истерия

Таблица 1. Факторы риска, учитываемые при оценке болевого синдрома в грудной клетке

ИБС	Артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, малоподвижный образ жизни, ожирение, курение, отягощенный семейный анамнез, возраст и мужской пол
ТЭЛА	Перелом нижних конечностей, госпитализация по поводу сердечной недостаточности или мерцательной аритмии в течение последних 3-х мес., протезирование тазобедренных или коленных суставов, травма, инфаркт миокарда, перенесенный в течение последних 3-х мес., венозные тромбоэмболии и ТЭЛА в анамнезе, повреждение спинного мозга, иммобилизация, опухоли (риск выше при наличии метастазов), заместительная гормональная терапия и др.
Пневмоторакс	Курение, спонтанные пневмотораксы в семейном анамнезе, определенный фенотип (высокий рост и малый вес) у молодых мужчин; ХОБЛ (хронический обструктивный бронхит и эмфизема легких), тяжелое обострение бронхиальной астмы, туберкулез, нагноительные заболевания и опухоли легких, врожденный поликистоз, пневмоцистная пневмония у ВИЧ-инфицированных пациентов, употребление наркотиков, тупая травма грудной клетки и др.
Расслоение аорты	Мужской пол, пожилой возраст, неконтролируемая гипертензия; синдром слабости соединительной ткани (синдром Марфана, синдром Элерса – Данло); у молодых женщин – беременность; сифилитический мезоартрит, двустворчатый аортальный клапан, коарктация аорты, тупая травма грудной клетки

Таблица 3. Жалобы: оценка болевого синдрома в грудной клетке

Характеристика боли	Диагностическое значение
Условия возникновения	Стенокардия возникает при ходьбе, особенно при попытке идти быстрее, подъеме по лестнице или в гору, поднятии тяжестей, иногда – при эмоциональной нагрузке, после еды, как реакция на низкую температуру воздуха; для нее не характерно возникновение боли спустя некоторое время после нагрузки (а не на высоте ее). При расслоении аорты боль возникает остро, чаще на фоне гипертонического криза или при нагрузке (физической или эмоциональной). Появление болевого синдрома после травмы (иногда – отсроченное) может свидетельствовать о поражении опорно-двигательного аппарата. Связь болевого синдрома с приемом пищи указывает на поражение ЖКТ, для ГЭРБ также характерно появление боли при переходе больного в положение лежа или сгибании
Характер боли	Для ОКС характерна давящая, сжимающая боль; острая, прокалывающая или тупая ноющая боль чаще наблюдается при дисгормональной, алкогольной кардиопатии, вегетативной дистонии. При перикардите боль может быть режущей, жгучей, колющей. При расслоении аорты боль может иметь раздражающий, распирающий, нередко волнообразный характер
Локализация	Типичная для ОКС – за грудиной (пациент сжимает руку в кулак напротив грудины – симптом Левайна), реже – в левой половине грудной клетки, нижней челюсти, левой руке, подложечной области и др. Локализация боли на небольшом ограниченном участке грудной клетки (больной указывает ее одним пальцем), ниже эпигастральной области и выше нижней челюсти не характерна для ИБС. При перикардите боль обычно локализуется непосредственно в области сердца. Для расслоения аорты характерна миграция боли сверху вниз, иногда с вовлечением нижних отделов живота и ног
Иррадиация	Обычная при ИБС – в левую половину грудной клетки, левую руку до пальцев, левую лопатку и плечо, шею; патогномоничная – в зубы и нижнюю челюсть; изредка боль распространяется вправо от грудины, к правому плечу, в подложечную область. При инфаркте миокарда и расслоении аорты боль может иррадиировать в спину. При ИБС боль не может иррадиировать в ноги. При перикардите боль, как правило, не иррадирует. Панкреатические и эзофагеальные боли часто иррадиируют в спину
Условия, при которых боль усиливается	Связь боли с дыханием, кашлем, наклоном, поворотами тела наблюдается при поражении плевры (в т. ч. при ТЭЛА), перикарда, а также при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Боль при поражении ЖКТ усиливается после приема пищи. Боль при вегетативной дистонии появляется или усиливается при стрессе
Условия купирования боли	При стенокардии – прекращение нагрузки; нередко боль быстрее всего купируется в положении сидя. Перикардиальная боль часто облегчается в положении сидя с наклоном вперед. Плевральная боль обычно уменьшается, если лечь на больную сторону (пациенты спят на стороне поражения) или уменьшить подвижность грудной клетки, сдавив ее руками. Для ГЭРБ типично уменьшение или полное ее исчезновение в вертикальном положении, возможно облегчение боли после отрыжки или рвоты
Продолжительность боли	При стенокардии – несколько минут, но не более 15–20; боль, длящаяся секундами, не может быть проявлением ИБС. Болевой синдром, длящийся более 30 мин, не может быть расценен как стенокардия – необходимо исключить инфаркт миокарда, ТЭЛА, перикардит. Боль, длящаяся сутками (пациент засыпает и просыпается с болью) или секундами, не характерна для ИБС, может наблюдаться при дисгормональной или алкогольной кардиопатии, вегетативной дистонии
Эффект нитроглицерина	При стенокардии – в течение 1–3 мин; отсутствие эффекта в течение 10 мин может свидетельствовать о развитии инфаркта миокарда либо о некоронарогенной природе боли
Сопутствующие симптомы	Одышка или удушье, сердцебиение, синкопе, тошнота и рвота и гипергидроз в сочетании со сжимающей болью за грудиной предполагают наличие ОКС. Боль в голени свидетельствует о наличии тромбоза глубоких вен ног с развитием ТЭЛА, при этом боль в грудной клетке может сопровождаться выраженной одышкой, падением АД, иногда обмороком. При пневмотораксе остро возникшая боль в грудной клетке сопровождается бледностью, слабостью, холодным потом, цианозом, тахикардией, снижением АД, в дальнейшем боль стихает и на первый план выступает одышка. Боль в грудной клетке в сочетании с пузырьковой сыпью указывает на опоясывающий лишай (боль появляется раньше, чем высыпания). При вегетативной дистонии боль в левой половине грудной клетки часто сопровождается сердцебиением, ощущением неполного вдоха, тревогой. Нарушение глотания указывает на поражение пищевода

Таблица 4. Сбор анамнеза при болевом синдроме в грудной клетке

Вопрос	Клиническая значимость ответа
Как давно появились приступы боли в грудной клетке?	Остро возникшая интенсивная боль в груди может быть проявлением ОКС, ТЭЛА, расслоения аорты, спонтанного пневмоторакса. Стенокардию напряжения считают впервые возникшей в течение 28–30 дней с момента первого болевого приступа. Наличие в анамнезе стенокардии напряжения делает весьма вероятным предположение об ОКС. Хроническая боль после травмы, скорее всего, вызвана патологией костно-мышечной системы
Участились, усилились ли боли за последнее время? Не изменилась ли толерантность к нагрузке, не появились ли болевые приступы в покое, не увеличилась ли потребность в нитратах?	Переход стенокардии напряжения в III или IV ФК свидетельствует об ОКС
Напоминает ли настоящий приступ ощущения, возникавшие при физической нагрузке, по локализации или характеру болей?	По интенсивности и сопровождающим симптомам приступ при ОКС (инфаркте миокарда) обычно более тяжелый, чем при стенокардии напряжения
Имеются ли факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, ТЭЛА, расслоения аорты, пневмоторакса?	Учет факторов риска ИБС, ТЭЛА и др. помогает в диагностике соответствующих заболеваний, наличие факторов риска ИБС увеличивает риск развития осложнений и/или летального исхода при ОКС

Таблица 4 (продолжение). Сбор анамнеза при болевом синдроме в грудной клетке

Вопрос	Клиническая значимость ответа
Имеются ли в анамнезе перенесенные инфаркты миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, перемежающаяся хромота, другие проявления атеросклероза? Переносил ли пациент недавно операции на сердце (например, стентирование или АКШ)?	Признаки поражения органов вследствие атеросклероза учитываются при оценке атипичного болевого синдрома. В то же время следует помнить, что у пациентов после стернотомии может возникнуть хронический болевой синдром в грудной клетке в отсутствие ишемии миокарда
Медикаментозная терапия, ее эффективность в отношении болевого синдрома	Эффективность нитратов подтверждает наличие ИБС. При плевральной, перикардиальной боли, корешковом синдроме эффективны ненаркотические анальгетики, при ГЭРБ – антациды и противосекреторные средства
Наличие вредных привычек (алкоголь, курение, наркотики)	Сведения об употреблении алкоголя (наличие похмельного синдрома, запоев, дата последнего эксцесса) позволяют заподозрить алкогольную болезнь сердца. Курение – фактор риска развития атеросклероза. Использование кокаина или крэка может провоцировать ишемию миокарда
Семейный анамнез	Наличие у кого-либо из родственников пациентов болезней сердца и сосудов – фактор риска ИБС

Таблица 5. Оценка имеющихся результатов обследования

Метод обследования	Диагностически значимые находки
Лабораторные показатели	Гипергликемия (сахарный диабет), гипер- и дислипидемия – факторы риска ИБС. Тяжелая анемия может быть причиной вторичной стенокардии или ухудшать течение ИБС. Лейкоцитоз, повышение СОЭ и другие признаки воспаления наводят на мысль о пневмонии, перикардите. Гипотиреоз способствует развитию атеросклероза и ИБС, гипертиреоз может утяжелять течение ИБС. При возможности следует быстро оценить уровень тропонина: повышение его свидетельствует о развитии некроза миокарда (тест обычно становится положительным через 6 ч от появления болевого синдрома)
Электрокардиограмма	Признаки выраженной гипертрофии левого желудочка могут быть следствием артериальной гипертензии (фактор риска ИБС, расслоения аорты) или стеноза устья аорты (возможная причина стенокардии). ЭКГ-признаки перенесенного ранее инфаркта миокарда в сочетании с остро возникшим болевым синдромом в грудной клетке требуют исключения ОКС. При возможности следует выполнить ЭКГ в момент болевого приступа: необходимо в первую очередь исключить ОКС (при стенокардии на ЭКГ, как правило, динамики нет). При расслоении аорты жесточайшая боль в грудной клетке обычно не сопровождается динамикой ЭКГ. При ТЭЛА на ЭКГ могут появиться признаки перегрузки правого предсердия (P-pulmonale) и правого желудочка (признак SIQIII, неполная или полная блокада правой ножки пучка Гиса)
Другие исследования сердца	Результаты выполненных ранее эхокардиографического, ангиографического исследований, суточного ЭКГ-мониторирования и нагрузочных проб помогают удостовериться в наличии ИБС или (при отрицательных результатах выполненных ранее исследований) заставляют искать другую причину болевого синдрома
Рентгенография органов грудной клетки	Рентгенологические признаки заболевания легких или сердца на выполненных ранее снимках помогают проведению дифференциальной диагностики

Таблица 6. Оценка физикальных данных при болевом синдроме в грудной клетке

Система органов	Диагностически значимые находки
Общий осмотр	Спутанность сознания свидетельствует о тяжести патологии. Бледность кожи может быть признаком анемии, аортального порока сердца. Ксантелазмы наблюдаются при гиперлипидемии, симптом Франка (диагональная складка мочки уха) – при коронарном атеросклерозе. Изменения пальцев по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол» могут говорить о хронической обструктивной болезни легких. Наличие симметричных отеков ног чаще всего свидетельствует о сердечной недостаточности, асимметричные или односторонние отеки требуют исключения венозного тромбоза и ТЭЛА как причины болевого синдрома. Болезненность грудной стенки при пальпации может говорить о корешковом синдроме (необходимо убедиться, что вызываемая пальпацией боль – та самая, которая вынудила пациента обратиться за помощью). Наличие шрамов от предыдущих торакотомий (например, при выполнении АКШ, протезировании клапанов сердца и др.) помогает диагностике
Органы дыхания	Частота дыхания. ЧДД менее 10 или более 29 в минуту говорит о тяжести заболевания. Влажные хрипы над нижними отделами легких с обеих сторон выслушиваются при сердечной недостаточности. Наличие плеврального выпота может свидетельствовать о плеврите или гидротораксе. Уменьшение экскурсии грудной клетки, тимпанический перкуторный звук и тихие дыхательные шумы (или их полное отсутствие) говорят о наличии пневмоторакса. Шум трения плевры бывает при тромбоэмболии легочной артерии. Приглушение перкуторного звука в сочетании с бронхиальным дыханием или ослаблением дыхательных шумов указывает на пневмонию
Органы кровообращения	Тахикардия предполагает наличие инфаркта миокарда, воспалительного заболевания легких (плеврит, пневмония), тревоги. Брадикардия может быть следствием блокады сердца при инфаркте миокарда или другом тяжелом заболевании сердца. Повышение АД может быть обусловлено первичной артериальной гипертензией или тревогой, снижение его может быть связано с сердечным заболеванием (инфаркт миокарда, ТЭЛА, расслоение аорты) и обычно свидетельствует о тяжести патологии. Оценивают наличие признаков сердечной недостаточности и аритмии, признаков поражения клапанов сердца (стеноз устья аорты может вызывать ишемию миокарда). Шум трения перикарда позволяет диагностировать перикардит. Ритм галопа свидетельствует о наличии сердечной недостаточности. Исчезновение пульса на лучевой артерии может быть следствием расслоения аорты.

Комплексная терапия ИБС: в фокусе антигипоксанта

К.м.н. С.И. Гетман¹, д.м.н. В.С. Задионченко², к.м.н. А.А. Ялымов²

¹ГБУЗ «КДП № 1», Санкт-Петербург

²ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее распространенным неинфекционным заболеванием большой медико-социальной значимости в связи с высоким уровнем нетрудоспособности, инвалидизации и смертности населения. К сожалению, причина этого кроется в недостаточно эффективной, нерациональной терапии данного контингента больных. При ишемии миокарда развивается динамический дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его реальным обеспечением. Несоответствие энергопотребности клетки с возможностями ее внутриклеточной энергопродукции приводит к развитию гипоксии миокарда, сопровождающейся двумя кардинальными патологическими нарушениями внутриклеточного метаболизма: снижением продукции основного энергетического субстрата – молекул аденозинтрифосфата и активацией процессов свободнорадикального окисления, ведущих к угнетению функциональной активности кардиомиоцитов и непосредственной гибели клеток. В этой связи особый интерес представляет новое направление в лечении ИБС – миокардиальная цитопroteкция. В основе механизма действия современных кардиопротекторов лежит оптимизация энергообмена, ведущего к уменьшению потребности миокарда в кислороде, необходимом для аэробного окисления. В последние годы возобновляется использование средств, поддерживающих и улучшающих энергетическое состояние клетки миокарда при ИБС в ситуациях, когда гемодинамические возможности уже исчерпаны.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гипоксия миокарда, антигипоксанта, миокардиальная цитопroteкция, перекисное окисление липидов, аэробное окисление.

Для цитирования: Гетман С.И., Задионченко В.С., Ялымов А.А. Комплексная терапия ИБС: в фокусе антигипоксанта // РМЖ. 2016. № 14. С. 917–922.

ABSTRACT

Management of coronary artery disease: focus on antihypoxants

Getman S.I.¹, Zadionchenko V.S.², Yalymov A.A.²

¹Consultative-Diagnostic Polyclinic №1, St. Petersburg

²Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Summary

Coronary artery disease (CAD) is the most common noninfectious disease of great medical and social importance. Non-effective, non-rational treatment is responsible for high level of disability, morbidity and mortality. Myocardial ischemia is the result of imbalance between myocardial blood supply and oxygen demand. Imbalance between cell energy demands and capacity of energy production leads to development of myocardial hypoxia, accompanied by two cardinal pathological intracellular metabolism disorders: reduction of primary energy substrate production (ATP molecules) and activation of free radical oxidation processes leading to inhibition of cardiomyocytes functional activity and cell death. New perspective direction of CAD treatment is myocardial cytoprotection. Mechanism of action of modern cardioprotectors is based on energy exchange optimization, leading to decrease in myocardial oxygen demand, required for aerobic oxidation. Medicines are used to maintain and improve energy state of myocardial cells in ischemia and in case of depleted hemodynamic reserve.

Key words: coronary artery disease, myocardial hypoxia, antihypoxants, myocardial cytoprotection, lipid peroxidation, aerobic oxidation.

For citation: Getman S.I., Zadionchenko V.S., Yalymov A.A. Management of coronary artery disease: focus on antihypoxants // RMJ. 2016. № 14. P. 917–922.

Сердечно-сосудистые заболевания – наиболее распространенная в мире патология. Они обуславливают более 50% летальных случаев. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из основных причин смертности, а также временной и стойкой утраты трудоспособности населения в большинстве развитых стран мира. Особая социально-экономическая значимость ИБС выражается в ее распространенности среди пациентов старшего возраста, число которых прогрессивно увеличивается, причем почти 75% случаев смерти от ИБС приходится на лиц старше 65 лет [1]. В связи с этим ИБС стала одной из важнейших медицинских проблем XXI века.

Судьба больных ИБС, составляющих существенную часть контингента, наблюдаемого врачами, во многом зависит от правильно проводимого амбулаторного лечения. Причиной развития ИБС являются атеросклероз или спазм коронарных артерий (КА), которые, кроме пожилых людей, не минуют и лиц более молодого возраста, нередко поражая мужчин до 40 лет. По данным Н.С. Бусленко, у подавляющего большинства больных ИБС при коронарографии определяются множественные изменения КА (3–5 крупных коронарных ветвей) [2]. При этом развивается острая или хроническая коронарная болезнь сердца, вызванная уменьшением или прекращением доставки крови к миокарду.

Существуют следующие виды и методы лечения острых и хронических форм ИБС.

1. Общеоздоровительные мероприятия, исключающие факторы риска ИБС и причины ее обострения.
2. Консервативно-медикаментозная терапия.
3. Эндоваскулярные методы:
 - чрескожная транслюминальная баллонная дилатация КА и/или постановка стентов;
 - внутрикоронарный и системный тромболизис.
4. Хирургическое лечение:
 - аортокоронарное шунтирование;
 - интеркардиальная тромбэндоартериозэктомия;
 - аорто-коронарное шунтирование;
 - маммарокоронарное шунтирование;
 - аневризмэктомия;
 - пликация аневризмы сердца.
5. Экстракорпоральные методы снижения уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов:
 - гемосорбция и энтеросорбция;
 - плазмаферез и иммуноэлектрофорез;
 - низкоэнергетическая лазерная терапия и ультрафиолетовое облучение крови.

Терапия преследует следующие цели.

1. Купирование приступа стенокардии и достижение ремиссии в период обострения ангинозного синдрома, повышение качества жизни.
2. Улучшение реологических свойств крови, метаболизма миокарда.
3. Уменьшение риска возникновения инфаркта миокарда, внезапной смерти, сердечной недостаточности.
4. Торможение прогрессирования атеросклероза КА.
5. Увеличение продолжительности жизни.

Для лечения ИБС используют:

- бета-адреноблокаторы;
- блокаторы кальциевых каналов;
- гиполипидемические препараты;
- средства, улучшающие реологические свойства крови (антиагреганты, антикоагулянты);
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
- нитраты;
- активаторы калиевых каналов;
- вазодилаторы нитратоподобного действия;
- препараты метаболического действия.

Основной патофизиологической особенностью ИБС является остро возникшее или хроническое несоответствие между потребностями миокарда в кислороде и возможностями коронарного кровотока обеспечить эти потребности (рис. 1).

Из рисунка видно, что потребность миокарда в кислороде определяется частотой сердечных сокращений (ЧСС), сократимостью сердечной мышцы; напряжением стенок левого желудочка во время систолы. При увеличении ЧСС, напряжения стенок левого желудочка и снижении сократительной способности миокарда возрастает потребность миокарда в кислороде [3]. Снабжение миокарда кислородом зависит от способности крови транспортировать кислород и от состояния и величины коронарного кровотока. В норме существует баланс между потребностями миокарда в кислороде и снабжением им миокарда. Физическая или эмоциональная нагрузка, приводящая к повышению ЧСС и артериального давления, вызывает увеличение потребления миокардом кислорода. При возрастании по-

требности миокарда в кислороде у здоровых лиц КА расширяются, их сопротивление снижается, коронарный кровоток значительно увеличивается (возрастает коронарный резерв), миокард получает необходимое количество крови и кислорода. При атеросклеротическом поражении КА возможность увеличения коронарного кровотока в зависимости от потребности миокарда ограничена. Возникает несоответствие количества поступающего кислорода и энергетических запросов сердечной мышцы. При невозможности адекватного увеличения кровотока в условиях повышенной потребности миокарда в кислороде развивается ишемия миокарда, что в большинстве случаев обуславливает клинические проявления в виде ангинозных болей.

Существуют компенсаторные механизмы, способные временно обеспечить потребность сердца в кислороде:

- открытие артериовенозных шунтов;
- развитие коллатералей;
- повышение способности миокарда экстрагировать кислород.

Однако потребление кислорода в связи с возбуждением симпатoadренальной системы и усиленным выделением катехоламинов, вызванными физическим и эмоциональным напряжением, превышает компенсаторные возможности.

При нормальном коронарном кровоснабжении лишь очень большие дозы катехоламинов могут повреждать миокард. При сужении КА даже физиологическое повышение уровня катехоламинов может оказать повреждающее действие.

Склонность КА к спазмам наблюдается только в раннем, функциональном периоде атеросклероза.

Выраженность коронарной недостаточности усугубляется недостаточностью коллатералей, сжимающим эффектом миокарда относительно мелких КА в систолу и повышением внутримиекардиального давления.

Неспособность КА к полноценному расширению лежит в основе «стенокардии напряжения». Когда атеросклеротические бляшки резко суживают просвет КА, кровоснабжение становится недостаточным и вне нагрузки, проявляясь «стенокардией покоя».



Рис. 1. Основные факторы, определяющие потребности миокарда в кислороде и снабжение миокарда кислородом

Повторяющиеся эпизоды коронарной недостаточности нарушают микроциркуляцию в миокарде, активируют симпатoadреналовую и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), продукты которых влияют на метаболизм миокарда и приводят к дистрофическим и некротическим процессам. Кроме того, в результате нарушается электрофизиологическая стабильность миокарда, проявляющаяся различного рода аритмиями.

В процессе повреждения миокарда катехоламинами и продуктами РААС происходит развитие апоптоза кардиомиоцитов с развитием ремоделирования миокарда – замещения мышечных волокон соединительной тканью, что приводит к кардиосклерозу и сердечной недостаточности.

При коронарной недостаточности на почве атеросклероза наблюдается увеличение внутрисосудистого диссеминированного свертывания крови, нарушающего микроциркуляцию и усугубляющего ишемию миокарда.

Морфологическим субстратом стенокардии практически всегда являются атеросклеротические сужения КА. В редких случаях она может развиваться при отсутствии видимого стеноза, но в таких случаях имеют место ангиоспазм или нарушения функции эндотелия КА.

Стенокардия развивается во время физических нагрузок (ФН) или стрессовых ситуаций, при сужении просвета КА не менее чем на 50–70%. Тяжесть ее зависит от степени стеноза, его локализации и протяженности, количества пораженных КА. Степень стеноза, в свою очередь, зависит от тонуса гладких мышц в области атеросклеротической бляшки, активности воспаления в атеросклеротических бляшках и уровня эндотелий-зависимых вазодилатирующих факторов, что проявляется в изменениях переносимости ФН.

Важно отметить, что все лекарственные средства, увеличивающие коронарный кровоток и снижающие потребность миокарда в кислороде, не вмешиваются в метаболизм ишемизированного миокарда. Кроме того, в реальной клинической практике примерно у 30% больных, которые направляются для выполнения коронарографии в связи с клиническими проявлениями ИБС, по тем или иным причинам (включая и технические) невозможно выполнение полной реваскуляризации миокарда [4]. Но даже после успешной реваскуляризации у некоторых пациентов сохраняется ишемия миокарда и обусловленные ею приступы стенокардии, что может увеличивать смертность и частоту развития осложнений у таких больных. В связи с этим продолжается поиск способов повышения эффективности лечения ИБС, в частности способа регулировать метаболические процессы в миокарде [5–8].

Для симптоматического лечения ИБС традиционно используют антиангинальные средства. К ним относятся бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция и нитраты, которые уменьшают пред- и постнагрузку сердца, улучшают коронарный кровоток, снижают ЧСС, повышая тем самым толерантность к ФН. Целью назначения антиангинальных препаратов является достижение соответствия между потребностью сокращающегося миокарда в кислороде и его доставкой. Для осуществления этой цели имеются два пути – увеличение кровотока в миокарде либо уменьшение работы сердца.

Рассмотрим основные классы препаратов, используемые в терапии больных ИБС, с позиции их механизма действия.

Бета-адреноблокаторы

Бета-адреноблокаторы обладают отрицательным батмо-, дромо- и хронотропным эффектами (снижают ЧСС, ав-

томатизм и проводимость), что приводит к уменьшению адренергического влияния катехоламинов на миокард. Бета-адреноблокаторы при отсутствии противопоказаний рекомендуется применять для лечения всех больных ИБС. Используют, как правило, кардиоселективные (атенолол, метопролол, бисопролол, карведилол и др.) и неселективные (например, пропранолол) бета-адреноблокаторы. Следует помнить, что при увеличении дозировок кардиоселективные препараты теряют свою селективность. Препараты этой группы эффективны в большинстве случаев при стенокардии, обусловленной фиксированной коронарной обструкцией. Благоприятное влияние бета-адреноблокаторов на прогноз наиболее сильно выражено у больных, перенесших инфаркт миокарда и процедуру механической реваскуляризации сердечной мышцы. При стабильной стенокардии бета-адреноблокаторы – препараты выбора, и лишь при их неэффективности или плохой переносимости необходимо подключение других антиангинальных средств. Лечение обычно начинают с комбинации бета-адреноблокаторов и нитратов. Бета-адреноблокаторы, по данным 65 зарубежных рандомизированных исследований, вызывают снижение частоты повторных инфарктов миокарда на 28% и внезапной смерти (по аритмогенному механизму в виде развития фибрилляции желудочков) на 25% в течение года после перенесенного острого инфаркта миокарда.

Нитраты

Эффективность нитратов обусловлена в основном образованием оксида азота – эндотелий-зависимого фактора релаксации сосудов, уменьшающего преднагрузку сердца и расширяющего крупные (эпикардиальные) КА. Нитраты – это основное средство для купирования приступов стенокардии и их предупреждения. Главным механизмом действия препаратов этой группы является уменьшение работы сердца за счет периферической вазодилатации, депонирования крови на периферии и снижения венозного возврата, т. е. уменьшения объемной нагрузки (преднагрузки). Одновременно снижается сопротивление систолическому выбросу крови в аорту (постнагрузка). Все вышеперечисленные факторы приводят к уменьшению напряжения миокарда и его потребности в кислороде.

Следует помнить, что прием нитратов может вызывать такие побочные эффекты, как головная боль, резкое падение артериального давления, обморочное состояние и даже коллапс.

Кроме того, в многочисленных исследованиях доказано развитие толерантности к действию нитратов (привыкание, ускользание антиангинального эффекта). Это связано с истощением запасов сульфгидрильных (SH) групп, играющих роль нитратных рецепторов, при отсутствии которых нитраты не могут проникнуть внутрь гладкомышечных клеток и оказать свое фармакологическое действие. В связи с этим требуются перерывы в лечении нитратами, необходимые для восполнения запасов SH-групп.

При плохой переносимости нитратов приступ стенокардии также можно купировать приемом нитратоподобного препарата – молсидомина или активатора калиевых каналов – никорандила.

Молсидомин уменьшает потребность миокарда в кислороде в связи со снижением пред- и постнагрузки, улучшает коллатеральное кровообращение, тормозит агрегацию тромбоцитов, оказывает обезболивающее действие и повышает толерантность к ФН.

Никорандил используют как для профилактики приступов стенокардии, так и для их купирования. Никорандил – антиангинальный препарат, улучшающий прогноз у больных ИБС со стабильной стенокардией [9, 10].

Антагонисты кальция

Основным показанием к применению антагонистов кальция является динамическая обструкция. О динамическом коронарном стенозе с большой уверенностью можно говорить при сочетании стенокардии напряжения с ангинозными приступами в покое.

Антагонисты кальция снижают периферическое сопротивление сосудов, артериальное давление и обладают отрицательным инотропным действием, уменьшая потребность миокарда в кислороде. Снижение периферического сопротивления сосудов приводит к вазодилатации КА. Антиангинальное действие антагонистов кальция у больных ИБС обусловлено дилатацией как крупных, так и мелких венечных артерий (в т. ч. коллатералей), предотвращением или устранением их спазма, увеличением кровотока в зоне ишемии, снижением постнагрузки левого желудочка и, как следствие, потребления кислорода миокардом. Антагонисты кальция считаются препаратами выбора при вазоспастической стенокардии у больных с малоизмененными КА, а также у пациентов с бронхиальной астмой, у которых применение бета-адреноблокаторов остается абсолютным противопоказанием. Дополнительными показаниями к применению антагонистов кальция являются наджелудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, синдром Рейно и гипертрофическая кардиомиопатия (верапамил и дилтиазем улучшают диастолическую функцию миокарда).

Ингибиторы синусового узла

Первый представитель этого класса, ивабрадин, обладает выраженной селективной способностью к блокаде f-каналов синусового узла и снижению ЧСС. Препарат уменьшает частоту генерации импульсов синусового узла, не влияя на продолжительность потенциала действия. Рекомендуются дозы ивабрадина ингибируют работу синусового узла и практически не оказывают воздействия на другие ионные токи.

Снижение ЧСС непосредственно предотвращает развитие ишемии у больных ИБС, уменьшая потребность миокарда в кислороде и увеличивая его доставку вследствие относительного удлинения диастолы.

Ивабрадин может служить альтернативой бета-адреноблокаторам в случае развития резко выраженных побочных эффектов последних (слабость, усталость, депрессия, эректильная дисфункция), он также поможет заменить бета-адреноблокаторы у больных с абсолютными противопоказаниями к данной группе лекарственных средств (бронхиальная астма, обструктивный бронхит, облитерирующий эндоартериит и облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей).

Следует отметить, что ивабрадин неэффективен у больных ИБС с мерцательной аритмией, т. к. блокирует исключительно f-каналы синусового узла, которые при мерцательной аритмии не работают.

Антиагреганты и антикоагулянты

Ацетилсалициловая кислота (АСК) успешно используется в медицинской практике более 100 лет. В 1953 г. появились первые сообщения о применении АСК для профилактики и лечения ИБС. АСК необратимо ингибирует ци-

клооксигеназу тромбоцитов и эндотелиальных клеток, подавляя образование тромбоксана A_2 , а в случае применения больших доз – простаглицина. Терапия АСК, начатая сразу же после появления подозрения на наличие у больного инфаркта миокарда, на 23% уменьшает показатели смертности, при этом риск развития геморрагических инсультов не увеличивается, а ишемических инсультов – снижается. Альтернативой АСК при ее непереносимости или наличии заболеваний ЖКТ либо аллергии является клопидогрел, который тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов, потенцированную аденозиндифосфатом, тромбином, арахидоновой кислотой и пр. Его механизм действия близок к тиклопидину, но эффективнее и безопаснее последнего. В настоящее время используют антиагрегантные препараты III поколения – ингибиторы $IIb/IIIa$ -рецепторов тромбоцитов у больных ИБС (абсиксимаб). Широко используется новый антиагрегант тикагрелор.

На сегодняшний день в России доступны 3 новых антикоагулянта (НОАК), эффективность которых в профилактике тромбоэмболических осложнений доказана в клинических исследованиях III фазы: ингибитор активированного фактора свертывания крови II (тромбина) дабигатран этаксилат и ингибиторы Ха-фактора – ривароксабан и апиксабан. Препараты служат альтернативой варфарину, не требуют регулярного контроля международного нормализованного отношения. При этом каждый представитель НОАК имеет свои особенности, которые позволяют ему занять определенную терапевтическую нишу и применяться в конкретных клинических ситуациях в зависимости от индивидуальных особенностей пациента.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) в организме человека участвует в двух каскадах реакций:

1-й каскад: ренин > ангиотензиноген > ангиотензин-I > ангиотензин-II;

2-й каскад: калликреин > кининогены > брадикинин > неактивные пептиды.

Ингибиторы АПФ в 1-й каскадной реакции блокируют переход ангиотензина-I в ангиотензин-II, обеспечивая расширение сосудов, нормализуя диурез, предотвращая развитие ремоделирования миокарда. Во 2-й каскадной реакции ингибиторы АПФ блокируют переход брадикинина в неактивные пептиды и стимулируют выработку оксида азота и простаглицина, обеспечивая антикоагулянтный эффект, улучшая функцию эндотелия за счет релаксации стенки сосуда и улучшения пролиферации сосудистой стенки, оказывая антисклеротический эффект (замедляет процессы атеросклероза, нефроангиосклероза) и осуществляя защиту органов-мишеней. Важно помнить, что накопление брадикинина является причиной появления сухого кашля у многих пациентов, принимающих ингибиторы АПФ.

Роль ингибиторов АПФ при лечении больных ИБС была изучена во многих многоцентровых рандомизированных исследованиях. Обобщенный анализ результатов клинических наблюдений выявил возможность снизить смертность среди больных ИБС при назначении ингибиторов АПФ за счет улучшения систолической функции левого желудочка, торможения его ремоделирования, препятствуя тем самым прогрессированию сердечной недостаточности. Назначение ингибиторов АПФ с первых часов инфаркта миокарда сопровождается снижением летальности на 6,5% по сравнению с больными, не получавшими ингибиторы АПФ.

Гиполипидемические средства

Анализируя факторы риска, способствующие разрыву атеросклеротической бляшки, установили, что основное место среди них занимают окисленные ЛПНП. Именно они вызывают повреждение поверхностного слоя бляшки, продукцию медиаторов воспаления и стимуляцию моноцитов. Медиаторы воспаления и металлопротеиназы снижают прочность поверхностного слоя бляшки и повышают вероятность разрыва.

Снижение уровня ЛПНП приводит к ослаблению воспалительного ответа, т. е. подавлению синтеза медиаторов воспаления, что в конечном итоге стабилизирует бляшку и препятствует локальному тромбозу. Наиболее эффективно уровень ЛПНП снижают статины. Присоединение к традиционным препаратам статинов доказательно повышает эффект лечения. Это объясняется тем, что статины улучшают функцию эндотелия, оказывают противовоспалительное действие и способствуют стабилизации атеросклеротической бляшки (плейотропный эффект).

Антигипоксиканты

При ИБС в миокарде происходят однотипные метаболические нарушения. Ишемия миокарда характеризуется энергетическим дефицитом, уменьшением содержания креатинфосфата и аденозинтрифосфата (АТФ) (при развитии гипоксии уже через 1 мин содержание в миокарде креатинфосфата уменьшается на 90%, АТФ – на 30%). В лечении ИБС патогенетически обосновано использование антигипоксикантов, защищающих миокард от ишемии непосредственно на уровне кардиомиоцитов. Антигипоксиканты восстанавливают энергетику клеток, обеспечивая их выживание в условиях сохраняющейся гипоксии [11–14].

В клетке существует 2 основных источника энергии: глюкоза и свободные жирные кислоты (СЖК). Глюкоза – самый быстрый источник энергии, причем наиболее эффективным путем ее утилизации является аэробный гликолиз в цикле Кребса с образованием из 1 молекулы глюкозы 36 молекул АТФ. В условиях недостатка кислорода происходит только первая часть гликолиза – анаэробный гликолиз, с образованием лишь 2-х молекул АТФ и накоплением молочной кислоты. Для работы цикла Кребса помимо наличия кислорода необходимо, чтобы в клетке поддерживался баланс между молочной кислотой (лактатом) и пирувиноградной кислотой (пируватом). Избыток лактата тормозит цикл Кребса и вызывает внутриклеточный ацидоз, который неблагоприятно влияет на все метаболические процессы в клетке.

Тиотриазолин (морфолиний-метил-триазаолин-тиоацетат) – единственный антигипоксикант, который стимулирует лактатдегидрогеназу в направлении образования пирувата из лактата, что, во-первых, устраняет лактатацидоз и нормализует внутриклеточный pH, во-вторых, стимулирует работу цикла Кребса за счет увеличения количества пирувата. Кроме того, тиотриазолин стимулирует глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназу и ряд других ключевых ферментов гликолиза, что позволяет называть его прямым активатором гликолиза. Таким образом, препарат влияет на энергетические процессы в миокарде, поддерживая его метаболизм в условиях гипоксии. Тиотриазолин уменьшает чувствительность миокарда к катехоламинам, предупреждает прогрессивное подавление сократительной функции сердца, уменьшает зону ишемии и стабилизирует зону некроза миокарда, а также способствует улучшению реологических свойств крови и активирует фибринолитическую систему [15–18].

Триметазидин улучшает метаболический статус ишемизированного миокарда за счет частичного ингибирования длинноцепочечной 3-кетоацил-КоА-тиолазы (данный фермент необходим для окисления жирных кислот), что приводит к переключению клеток миокарда на окисление глюкозы, тем самым облегчает обеспечение энергией кардиомиоцитов при дефиците кислорода [19, 20].

Ранолазин (дериват пиперазина) – ингибитор поздних натриевых каналов. Приводит к снижению концентрации внутриклеточного натрия, предупреждая механическую дисфункцию миокарда. Является парциальным ингибитором окисления СЖК. Оказывает метаболическое влияние на миокард через стимулирование окисления глюкозы и частичное ингибирование окисления СЖК [21, 22].

Мельдоний препятствует накоплению в клетке недоокисленных жирных кислот и тем самым влияет на транспорт СЖК внутрь клетки, улучшая в ней метаболические процессы. В отличие от триметазидина, мельдоний не подавляет ферменты, участвующие в окислении жирных кислот, а ограничивает их транспорт в митохондрии. В условиях ишемии мельдоний восстанавливает равновесие между процессами доставки кислорода и его потребления в клетках [23–25].

Этилметилгидроксипиридина сукцинат – синтетический антигипоксикант из группы 3-оксипиридинов, активирует сукцинатдегидрогеназный путь окисления глюкозы. Препарат рекомендуется для комплексной терапии ИБС (как острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда, так и хронической ИБС, сердечной недостаточности, нарушений ритма) [26–28].

Согласно современной точке зрения, лечение ИБС преследует две основные цели. Во-первых, это предотвращение кардиоваскулярных катастроф и, как следствие, позитивное влияние на прогноз жизни, а во-вторых, устранение эпизодов ишемии миокарда с улучшением качества жизни. Эта точка зрения в очередной раз подтверждена последними рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) [29]. Хотя нет данных, что терапия антигипоксикантами увеличивает продолжительность жизни, но она достоверно повышает ее качество. К тому же этот вид терапии всегда очень положительно оценивается самими больными. ▲

Литература

1. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Демографические аспекты старения населения Москвы, России и стран СНГ: пленарный доклад // Клин. геронтология. 2008. Т. 14. № 12. С. 3–6 [Lazebnik L.B., Konev Y.V. Demograficheskie aspekti starenii naseleniy Moscvy // Klin. gerontologiy. 2008. T. 14. № 12. S. 3–6 (in Russian)].
2. Бусленко Н.С. и др. Сердечно-сосудистые заболевания // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2012. Т. 13. № 4. С. 70–76 [Buslenko N.S. i dr. Serdechno-sosudistie zabolevaniya // Bulletin NCSSH im. A.N. Bacleva RAMN. 2012. T. 13. № 4. S. 70–76 (in Russian)].
3. Окорочков А.Н. Лечение болезней внутренних органов: практ. руководство: в 3 т. Т. 3. Кн. 1. Мн.: Выш. шк., Витебск: Белмедкнига, 2003. 464 с. [Ocorocov A.N. Lechenie boleznei vnutrennich organov: pract. rucovodstvo: v 3 t. T. 3. Kn. 1. Mn.: Vich. chk., Vitebsc: Belmedcniga. 2003. 464 s. (in Belarussia)].
4. Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P. et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary – Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. P. 961–972.
5. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Лечение больных стабильной стенокардией // Consilium medicum. 2005. Т. 7. № 5. С. 368–375 [Aronov D.M., Lupanov B.P. Lechenie bolnih stabilnoi stenocardii // Consilium medicum. 2005. T. 7. № 5. S. 368–375 (in Russian)].
6. Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. К.: Наукова думка. 2008. 514 с. [Moibenko A.A., Dosenco B.E., Parchomenko A.N. Endogennye mekhanizmy kardioprotektsii kak osnova patogeniticheskoi terapii zabolevanii serdca. K.: Naucova dumka. 2008. 514 s. (in Ukraina)].

7. Серкова В.К. Метаболическая кардиоцитопротекция в терапии больных ишемической болезнью сердца: роль парциальных ингибиторов окисления жирных кислот // Рациональная фармакотерапия. 2008. № 1. С. 26–29 [Sercova V.C. Metabolicheskaya cardioprotectiy v terapii bolnih ishemicheskoi bolezni serdca: rol parcialnih ingibitorov okisleniy girnih kislot // Racionalnay farmacoterapiy. 2008. № 1. S. 26–29 (in Russian)].
8. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice / G. De Backer, E. Ambrosioni, K. Borch-Johnsen et al. // Europ. Heart J. 2003. Vol. 24. P. 1601–1610.
9. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomized trial // Lancet. 2002 Apr 13. Vol. 359 (9314). P. 1269–1275.
10. ВНОК. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике ССЗ. Российские рекомендации // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. Т. 7. № 5. Прил. 5. С. 26 [VNOK. Effectivnost i bezopasnost lecarstvennoi terapii pri pervichnoi i vtorichnoi profilactike SSZ. Rossiyskie rekomendacii // Racionalnay farmacoterapiy v kardiologii. 2011. T. 7. № 5. Pril. 5. S. 26 (in Russian)].
11. Сыркин А.Л., Долецкий А.К. Триметазидин в лечении ишемической болезни сердца // Клиническая фармакология и терапия. 2001. № 10(1). С. 1–4 [Sirkina A.L., Doleckiy A.K. Trimetazidin v lechenii ishemicheskoy bolezni serdca // Klinicheskaya farmacologiya i terapiy. 2001. № 10(1). S. 1–4 (in Russian)].
12. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Украинский кардиологический журнал. 2000. № 4. С. 86–92 [Amosova E.N. Metabolicheskaya terapiy povregdenii miocard, obuslovlennogo ishemiei: noviy podhod k lecheniu ishemicheskoy bolezni serdca i serdechnoy nedostatochnosti // Ukrainskiy kardiologicheskij jurnal. 2000. № 4. S. 86–92 (in Ukrainian)].
13. Топорков А.С., Топчий Н.В. Возможности применения Тиотриазолина в качестве средства метаболической терапии // РМЖ. 2015. № 15. С. 890–910 [Toporkov A.S., Topchiy N.V. Vozmozhnosti primeneniya Tiotriazolina v kachestve sredstva metabolicheskoy terapii // RMZH. 2015. № 15. S. 890–91 (in Russian)].
14. Визир В.А., Волошина И.Н., Волошина Н.А. и др. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в кардиологической практике: метод. рекомендации. ЗГМУ/ 2006. 35 с. [Vizir V.A., Voloshina I.N., Voloshina N.A. i dr. Metabolicheskiye kardioprotektory: farmakologicheskiye svoystva i primeneniye v kardiologicheskoy praktike : metod. rekomendatsii. ZGMU, 2006. 35 s. (in Russian)].
15. Альмухамбетова Р.К., Даулетбакова М.И., Жангелова Ш.Б. Эффективность цитопротективной терапии при ишемической болезни сердца // Запорожский медицинский журнал. 2010. № 5. С. 10–11 [Almukhambetova R.K., Dauletbakova M.I., Zhangelova Sh. B. Effectivnost' tsitoprotektivnoy terapii pri ishemicheskoy bolezni serdtsa // Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal. 2010. № 5. S. 10–11 (in Russian)].
16. Визир В.А., Волошина И.Н., Демиденко А.В. и др. Антиишемическая эффективность тиотриазолина у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования // Запорожский медицинский журнал. 2010. № 5. С. 14–18 [Vizir V.A., Voloshina I.N., Demidenko A.V. i dr. Antiishemicheskaya effektivnost' tiotriazolina u patsiyentov s ishemicheskoy bolezniyu serdtsa: rezul'taty randomizirovannogo platsebo-kontrolirovannogo issledovaniya // Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal. 2010. № 5. S. 14–18 (in Russian)].
17. Новак А.А., Дейнега В.Г., Шапран Н.Ф. Применение тиотриазолина при восстановительном лечении в санатории больных ишемической болезнью сердца // Запорожский медицинский журнал. 2010. № 5. С. 60–62 [Novak A.A., Deynega V.G., Sha-

- pran N.F. Primeneniye tiotriazolina pri vosstanovitel'nom lechenii v sanatorii bol'nykh ishemicheskoy bolezniyu serdtsa // Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal. 2010. № 5. S. 60–62 (in Russian)].
18. Нетяженко В.З., Мальчевская Т.И. Возможности метаболической терапии в лечении ишемической болезни сердца: опыт двойного слепого рандомизированного мультицентрового исследования // Здоровье Украины. 2010. № 22. С. 3–5 [Netyazhenko V.Z., Mal'chevskaya T.I. Vozmozhnosti metabolicheskoy terapii v lechenii ishemicheskoy bolezni serdtsa: opyt dvoynogo slepogo randomizirovannogo mul'titsentrovogo issledovaniya // Zdorov'ye Ukrainy. 2010. № 22. S. 3–5 (in Russian)].
19. Шилов А.М. Место препаратов с метаболической направленностью в лечении ишемических синдромов // Фарматека. 2013. № 13. С. 81–86 [Shilov A.M. Mesto preparatov s metabolicheskoy napravlennoy v lechenii ishemicheskikh sindromov // Farmateka. 2013. № 13. S. 81–86 (in Russian)].
20. Маколкин В.П., Осадчий К.К. Эффективность и переносимость триметазидина при лечении стабильной стенокардии напряжения в течение 8 недель (российское исследование ТРИУМФ) // Кардиология. 2003. № 6. С. 18–22 [Makolkin V.P., Osadchiy K.K. Effectivnost' i perenosimost' trimetazidina pri lechenii stabil'noy stenokardii napryazheniya v techeniye 8 nedel' (rossiyskoye issledovaniye TRIUMF) // Kardiologiya. 2003. № 6. S. 18–22 (in Russian)].
21. Schofield R.S., Hill J.A. The use of ranolazine in cardiovascular disease // Expert. Opin. Investig. Drugs. 2002. Vol. 11. № 1. P. 117–123.
22. Wolff A.A. The MARISA investigators and CV therapeutics. MARISA: Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina // J. Amer. Coll. Cardiology. 2000. Vol. 35. Suppl. A. P. 408.
23. Liepinsh E., Vilskersts R., Loca D. et al. Mildronate an Inhibitor of Carnitine Biosynthesis, Induces an Increase in Gamma-Butyrobetaine Contents and Cardioprotection in Isolated Rat Heart Infarction // J. Cardiovascular Pharmacology. 2006. Vol. 48. P. 1341–1381.
24. Кальвиниш И.Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения. Рига. 2002. 39 с. [Kalvin'sh I. Ya. Mildronat – mekhanizm deystviya i perspektivy yego primeneniya. Riga. 2002. 39 s. (in Russian)].
25. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность Милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2000. № 6. С. 69–74 [Karpov R.S., Koshel'skaya O.A., Vrublevskiy A.V. i dr. Klinicheskaya effektivnost' i bezopasnost' Mildronata pri lechenii khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u bol'nykh ishemicheskoy bolezniyu serdtsa // Kardiologiya. 2000. № 6. S. 69–74 (in Russian)].
26. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П. и др. Антиоксиданты – цитопротекторы в кардиологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 6. С. 22–28 [Golikov A.P., Polumiskov V.Yu., Mikhin V.P. i dr. Antioksidanty – tsitoprotektory v kardiologii // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2004. № 6. S. 22–28 (in Russian)].
27. Голиков А.П., Давыдов Б.В., Руднев Д.В. и др. Влияние мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда // Вестник интенсивной терапии. 2005. № 6. С. 6–7 [Golikov A.P., Davydov B.V., Rudnev D.V. i dr. Vliyaniye meksikora na okislitel'nyy stress pri ostrom infarkte miokarda // Vestnik intensivnoy terapii. 2005. № 6. S. 6–7 (in Russian)].
28. Богословская Е.Н., Сумин С.А., Михин В.П. и др. Антиаритмическая активность мексикора у больных острым инфарктом миокарда // Кардиология. 2005. № 7. С. 21–26 [Golikov A.P., Davydov B.V., Rudnev D.V. i dr. Vliyaniye meksikora na okislitel'nyy stress pri ostrom infarkte miokarda // Vestnik intensivnoy terapii. 2005. № 6. S. 6–7 (in Russian)].
29. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // European Heart Journal. 2013. Vol. 34. P. 2949–3003.

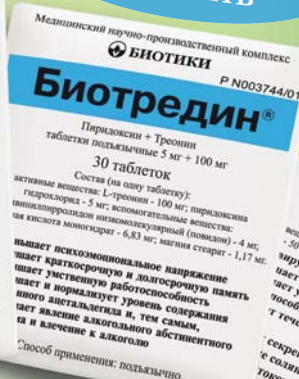
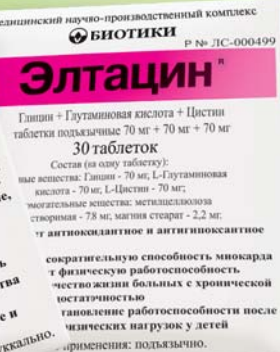
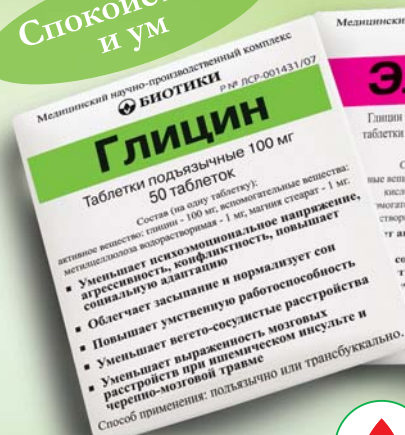
Спокойствие
и ум

Показан
при ВСД*

Интеллект
и память

* ВСД - вегетососудистая дистония

Антиоксидант
Антигипоксикант



БИОТИКИ

25 лет вместе с Вами!

Результаты программы «СТЕП» – многоцентрового наблюдательного проспективного открытого неинтервенционного нерандомизированного 12-недельного исследования больных с хронической ишемией нижних конечностей

Профессор Е.В. Дроzhжин, к.м.н. А.А. Зорькин, профессор К.В. Мазайшвили

ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет», ХМАО – Югра

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить безопасность и эффективность применения миотропного спазмолитика бенциклан (Галидор) у больных с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) в условиях обычной клинической практики.

Материал и методы. Проведено многоцентровое наблюдательное проспективное открытое неинтервенционное нерандомизированное 12-недельное исследование пациентов с ХИНК в 203 медицинских учреждениях России. В качестве основного критерия эффективности терапии использовали динамику жалоб и дистанцию безболевого ходьбы (ДБХ) на протяжении 2 мес. лечения.

Результаты и обсуждение. Из 2193 пациентов, включенных в исследование, 2162 завершили всю программу (98%). Показатель ДБХ увеличился в среднем во всех группах, но лучшие показатели были достигнуты в группе с ХИНК 2а степени (437 м до лечения и 827 м после него). Такие результаты связаны, по нашему мнению, со способностью бенциклана (Галидор) уменьшать общее периферическое сопротивление средних и мелких артерий, с улучшением реологии крови и утилизацией глюкозы.

Заключение. Препарат бенциклан (Галидор) в комплексном лечении больных ХИНК значительно увеличивает ДБХ. При этом он не продемонстрировал отрицательных и побочных эффектов, что может служить показанием к более широкому его использованию в практике сосудистых хирургов и ангиологов.

Ключевые слова: заболевания периферических артерий, вазоактивные препараты, перемежающаяся хромота, окклюзивные заболевания периферических артерий, бенциклан.

Для цитирования: Дроzhжин Е.В., Зорькин А.А., Мазайшвили К.В. Результаты программы «СТЕП» – многоцентрового наблюдательного проспективного открытого неинтервенционного нерандомизированного 12-недельного исследования больных с хронической ишемией нижних конечностей // РМЖ. 2016. № 14. С. 923–926.

ABSTRACT

Results of «STEP» program – multi-center observational prospective open label non-interventional nonrandomized 12-week clinical trial of patients with peripheral arterial disease

Drozhzhin E.V., Zor'kin A.A., Mazayshvili K.V.

Surgut State University

Objective: To evaluate safety and efficacy of myotropic antispasmodic bencyclane (Halidorum) in patients with peripheral artery disease (PAD) in routine clinical practice.

Materials and Methods: multi-center observational prospective open label non-interventional nonrandomized 12-week clinical trial of patients with PAD was conducted in 203 medical institutions in Russian Federation. The main criterion for efficacy was dynamics of complaints and pain-free walking distance (PFWD) during 2 months of treatment.

Results and discussion: 2162 out of 2193 patients, included into the study, completed the entire program (98%). PFWD increased in all groups, but best results were achieved in patients with PAD 2a (437m before and 827m after treatment). These results are related to bencyclane's ability to reduce total peripheral resistance of small and medium-sized arteries, to improvement of blood rheology and glucose utilization.

Conclusion: Bencyclane significantly increases PFWD in patients with PAD. No adverse side effects were revealed, so the drug can be recommended for a wider use in clinical practice of vascular surgeons and angiologists.

Key words: peripheral artery disease, diagnosis; vasoactive drugs; intermittent claudication; arterial occlusive diseases, treatment, bencyclane

For citation: Drozhzhin E.V., Zor'kin A.A., Mazayshvili K.V. Results of «STEP» program – multi-center observational prospective open label non-interventional nonrandomized 12-week clinical trial of patients with peripheral arterial disease // RMJ. 2016. № 14. P. 923–926.

Актуальность проблемы, несмотря на свою очевидность, обусловлена еще и недостатком простых алгоритмов оценки динамики течения окклюзирующих заболеваний артерий нижних конечностей (ОЗАНК), которые могли бы использо-

вать в ежедневной работе врачи первичного звена. Как уже неоднократно отмечалось, в России отсутствует специальность и должность врача-ангиолога, способного координировать и решать основные вопросы ранней диагностики и тактики лечения больных с сосудистыми забо-

леваниями на амбулаторном этапе [1]. Поэтому вся ответственность за это по-прежнему лежит на участковом терапевте или хирурге поликлиники.

Распространенность ОЗАНК в России достигает 7%, а в группе людей старше 65 лет – 15–30%. Несмотря на известный прогресс в ранней диагностике и лечении этих заболеваний, доля больных с критической ишемией (КИ) стабилизировалась на 25–30% и не имеет тенденции к снижению [2, 3]. Ежегодный прирост пациентов с КИ составляет 500–1000 случаев в год на 1 млн населения. Следует также отметить, что наличие хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК) указывает и на высокую вероятность атеросклеротического поражения других артерий, в частности коронарных и сонных. Риск развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта у таких пациентов в разы выше; среди больных с КИ летальность в течение 1 года составляет 20–22%, в течение 5 лет – до 70%, причем смертность от сердечно-сосудистой патологии в 5 раз выше, чем от других заболеваний [4].

Несмотря на наличие определенного консенсуса, достигнутого по вопросам принципов и методов лечения, всеми ангиологами и сосудистыми хирургами подчеркивается исключительная проблемность этой категории пациентов [5]. В этой связи имеется заинтересованность в разработке технологий и алгоритмов, направленных на улучшение результатов лечения больных ХИНК [6]. Социальная значимость проблемы лечения этих больных определяется еще и значительным числом среди этих пациентов людей трудоспособного возраста и их инвалидизацией.

Основной целью программы «СТЕП» было оценить безопасность и эффективность применения миотропного спазмолитика Галидор у больных ХИНК в условиях обычной клинической практики.

Материал и методы

Исследование «СТЕП» было спланировано как многоцентровое наблюдательное проспективное открытое неинтервенционное нерандомизированное 12-недельное исследование пациентов с ХИНК в 203 медицинских учреждениях России в следующих городах: Барнаул, Белгород, Волгоград, Воронеж, Екатеринбург, Жигулевск, Запрудня, Ижевск, Иркутск, Казань, Кемерово, Киров, Королев, Кострома, Краснодар, Красноярск, Лобня, Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Пенза, Пермь, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург, Саратов, Ставрополь, Омск, Оренбург, Тольятти, Тула, Тюмень, Усть-Лабинск, Уфа, Челябинск, Шелехов, Электросталь, Ярославль.

С целью наилучшего отражения существующей клинической практики критерии включения и исключения из исследования были минимальными. Всем врачам, принимавшим участие в программе, настоятельно рекомендовалось включать в исследование пациентов, последовательно приходящих на прием и удовлетворяющих критериям включения, во избежание ошибок выборки. Таким образом, в программу были включены любые пациенты с ХИНК 2а – 2б степени как с впервые выявленным заболеванием, так и пациенты с длительным анамнезом, получавшие до этого медикаментозную терапию. Основным критерием включения в программу было наличие у пациента ХИНК 2а – 2б степени.

Критерии исключения:

– физические недостатки, препятствующие выполнению пациентом всех требований программы, которые в

особенности влияют на оценку выраженности ХИНК (например, слепота, глухота, тяжелые нарушения речи и сенсорные нарушения и т. п.);

– наличие сопутствующих (дополнительных) тяжелых или нестабильных соматических заболеваний, которые могут привести к смерти, угрозе жизни или значимому снижению физической, умственной и социальной активности в течение периода наблюдения.

Любое назначение или изменение терапии в рамках данного исследования проводилось по решению врача в соответствии с обычной клинической практикой. Всем пациентам назначался таблетированный спазмолитический препарат бенциклана фумарат (Галидор) в дозировке 300 мг/сут. Галидор применяли для снятия спастического компонента с целью раскрытия дистального русла. Длительность лечения была стандартной – 3 мес. Все изменения в лечении в течение всего периода исследования регистрировались. Программа не предполагала каких-либо процедур, выходящих за рамки рутинной клинической практики, поэтому информированное согласие пациентов на участие в исследовании не требовалось. Данные пациентов регистрировались врачом во время каждого визита в виде стандартных записей в первичной медицинской документации и переносились в специально разработанную индивидуальную регистрационную форму и, кроме паспортных и прочих данных, включали: дистанцию безболевой ходьбы (ДБХ) в метрах; баллы по Эдинбургскому опроснику по перемежающейся хромоте.

В исследовании «СТЕП» приняли участие 2193 пациента из 37 городов России. Исходные характеристики пациентов, принявших участие в наблюдательной программе «СТЕП», представлены в таблице 1. Все пациенты имели ХИНК 2а – 2б степени по классификации Фонтейна – Покровского.

В качестве основного критерия эффективности терапии использовали динамику жалоб и ДБХ на протяжении 2-х месяцев лечения. В качестве критериев безопасности проводимой терапии использовали количество серьезных неблагоприятных явлений (СНЯ) за период исследования (3 мес.).

Полученные результаты подвергались статистической обработке с использованием парного t-теста Стьюдента. В качестве критерия статистически значимых различий между средними значениями нами был задан уровень значимости, а именно $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из 2193 пациентов, включенных в исследование, 2162 завершили всю программу (98%). Лишь у 31 пациента (1,4%), выбывшего из исследования, причиной преждевременного окончания исследования являлся отказ от продолжения лечения. Большинство пациентов, принявших участие в наблюдательной программе, были мужского пола (70,3%). Средний возраст пациентов составил $60,5 \pm 9,1$ года.

Таблица 1. Распределение больных, принявших участие в исследовании, по полу и возрасту

Пол	Средний возраст, лет	ХИНК 2а степени	ХИНК 2б степени
Мужчины	59,7	875	650
Женщины	60,7	376	261
Всего больных	60,5	1251	911

Во время исследования не было зарегистрировано ни одного случая СНЯ. В рамках данного сообщения мы не ставили перед собой задачи анализировать влияние назначения миотропных спазмолитиков на риск развития специфических осложнений ОЗАНК, прежде всего тромбозов. Однако при анализе исходных данных обращает на себя внимание тот факт, что, хотя в исследовании участвовали только пациенты с ХИНК 2-й степени, ни у одного из больных за период наблюдения подобного осложнения не случилось.

Около половины (52%) больных с ХИНК 2а степени, принявших участие в исследовании, имели длительность заболевания от 1 до 3-х лет (рис. 1). При этом имеется примерно одинаковое количество больных с впервые выявленным заболеванием (25%) и анамнезом, имеющим длительность более 3-х лет (23%). Не может не удручать тот факт, что 1/4 часть больных, приходящих на прием к врачу, впервые узнают о том, что имеют ОЗАНК, только тогда, когда у них появляется перемежающаяся хромота.

Около половины (45%) больных ХИНК 2б степени, принявших участие в исследовании, имели длительность заболевания более 3-х лет (рис. 2). Это вполне логично, принимая во внимание вялотекущую большинство ОЗАНК, прежде всего облитерирующего атеросклероза. При этом количество больных с впервые выявленным заболеванием также остается весьма большим (17%).

Результаты наблюдательной программы показывают значимое увеличение ДБХ во всех группах (табл. 2).

Основными целями лечения ОЗАНК являются устранение проявлений ишемии, прежде всего перемежающейся хромоты,



Рис. 1. Распределение больных ХИНК 2а степени, принявших участие в исследовании длительности заболевания



Рис. 2. Распределение больных ХИНК 2б степени, принявших участие в исследовании длительности заболевания

ты, а также предотвращение прогрессирования заболевания, которое может привести к ампутации конечности. Терапия ОЗАНК также может проводиться для профилактики других осложнений сосудистого характера, например острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, ИМ, а также смерти по причине сердечно-сосудистой катастрофы. Для бенциклана характерен положительный терапевтический эффект при лечении пациентов с поражением периферических сосудов [7–11]. Группа исследователей из Польши [12] изучала механизм действия бенциклана фумарата с особым акцентом на его антитромбоцитарную и фибринолитическую активность с учетом конкретных клинических и лабораторных параметров. Ими в качестве группы контроля использовались пациенты, получавшие пентоксифиллин – лекарственный препарат, зарекомендовавший себя в лечении заболеваний периферических сосудов, который наиболее часто рекомендуется [4]. Полученные исследователями результаты свидетельствуют о том, что бенциклан, в отличие от пентоксифиллина, обладает более выраженной антиагрегантной (по параметрам спонтанной, АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов) и фибринолитической активностью, а также в большей степени ингибирует агрегацию эритроцитов, при этом он обладает схожим сосудорасширяющим действием и оказывает более слабое влияние на деформируемость эритроцитов. В основе таких эффектов бенциклана может лежать активация сосудистого эндотелия, а именно синтеза и высвобождения медиаторов эндотелия, таких как простациклин (PGI₂), оксид азота (NO) и тканевой активатор плазминогена (t-PA).

В 2006 г. в журнале «Хирургия» опубликована статья А.В. Гавриленко и соавт., в которой было показаны результаты, аналогичные нашим. В группе с консервативным лечением с применением бенциклана показатель ДБХ увеличился на 60 м на 7-е сутки и на 350 м при выписке [13].

Полученные в результате наблюдательного исследования положительные данные, на наш взгляд, связаны со способностью бенциклана уменьшать общее периферическое сопротивление средних и мелких артерий [14] с улучшением реологии крови [15, 16] и утилизацией глюкозы [17], что в конечном итоге приводит к улучшению перфузии тканей в условиях ишемии. Препарат не продемонстрировал отрицательных и побочных эффектов, что может служить показанием к более широкому его использованию в практике сосудистых хирургов и ангиологов. Он может применяться как самостоятельно, так и в качестве комбинированной терапии с препаратами, улучшающими микроциркуляцию и реологию крови. Кроме этого, настоящее исследование еще раз показало не вполне благополучную картину с выявляемостью ОЗАНК на ранних стадиях (как, впрочем, и других заболеваний) не только в регионах, но и в Москве.

Таблица 2. Результаты лечения больных, принявших участие в исследовании, в зависимости от степени ХИНК

Степень ХИНК	Кол-во больных	ДБХ до лечения, м	ДБХ после лечения, м	Р
2а	1251	437,1 (200–1000)	827,8 (230–1000)	<0,05
2б	911	177,0 (30–185)	312,9 (50–250)	<0,05

Литература

- Бродский И.Н., Плакса И.Л., Исаев А.А., Деев Р.В. Интеграция инновационных методов лечения больных хронической ишемией нижних конечностей на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи / Открытые и эндоваскулярные операции в сосудистой хирургии: Мат-лы XXXII Междунар. конф. Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов // Ангиология и сосудистая хирургия. 2016. Т. 22. № 2 (приложение). С. 38–39 [Brodskij I.N., Plaksa I.L., Isaev A.A., Deev R.V. Integraciya innovatsionnykh metodov lecheniya bolnykh hronicheskoy ishemiej nizhni konechnostej na ambulatornom etape okazaniya medicinskoj pomoshchi / Otkrytye i ehndovaskulyarnye operacii v sosudistoj hirurgii: Materialy XXXII Mezhduнародной konferencii Rossijskogo obshchestva angiologov i sosudistyx hirurgov // Angiologiya i sosudistaya hirurgiya. 2016. T. 22. № 2 (prilozhenie). S. 38–39 (in Russian)].
- Vara V.N., Hogg M.E., Kibbe M.R. Critical limb ischemia // J. Vase. Surg. 2010. Vol. 51 (1). P. 230–241.
- Зудин А.М., Засорина М.А., Орлова М.А. Эпидемиологические аспекты хронической критической ишемии нижних конечностей // Хирургия. 2014. № 10. С. 91–95 [Zudin A.M., Zazorina M.A., Orlova M.A. Jepidemiologicheskie aspekty hronicheskoy kriticheskoj ishemii nizhni konechnostej // Hirurgija. 2014. № 10. S. 91–95 (in Russian)].
- Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. М., 2013. 74 с. [Nacional'nye rekomendacii po vedeniju pacientov s zabolevanijami arterij nizhni konechnostej. M., 2013. 74 s. (in Russian)].
- Melillo E., Micheletti L., Nuti M. et al. Long-term clinical outcomes in critical limb ischemia. A retrospective study of 181 patients // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2016 Feb. Vol. 20(3). P. 502–508.
- Olin J.W., White C.J., Armstrong E.J. et al. Peripheral Artery Disease: Evolving Role of Exercise, Medical Therapy, and Endovascular Options // J. Am. Coll. Cardiol. 2016 Mar 22. Vol. 67(11). P. 1338–1357.
- Cencora A. Halidor w leczeniu choroby i zespo u Raynauda // Pro Memoria. 1980. Vol. 19. P. 21–25.

- Cencora A. Can everyday walking replace treadmill training in patients with claudication? Do Bencyclane fumarate or Xantanol nicotinate affect the results of such treatment? Open, randomized, prospective, comparative, one center-based study // Acta Angiol. 2004. Vol. 10. P. 77–89.
- Cencora A., Jarosz Z., Gawlik A., Nowak K. Halidor stosowany dot tniczo w mia d ucy zarostowej ko czyn dolnych // Pro Memoria. 1978. Vol. 16. P. 27–31.
- Grodzi ska L., Basista M., Dembi ska-Kie A., Kostka-Tr bka E. Halidor (Bencyclan) w leczeniu zarostowego stwardnienia t tnic ko czyn dolnych (stadium I i II) // Pro Memoria. 1989. Vol. 23. P. 23–28.
- Tr bestein G., Tr bestein R., Ludwig M. Bencyclan bei arterieller Verschlusskrankheit im Stadium II. Ergebnisse einer kontrollierten Studie // Fortschr d Med. 1989. Vol. 107. P. 781–784.
- Biero K., Kostka-Tr bka E., Starzyk D. et al. Bencyclane — a new aspect of the mechanism of action in patients with peripheral arterial occlusive disease. Open-label, prospective, randomized trial // Acta Angiol. 2005. Vol. 11 (3). P. 157–172.
- Гавриленко А.В., Омаржанов О.А. Эффективность лечения Галидором пациентов с хронической ишемией нижних конечностей // Хирургия. 2006. № 3. С. 67–69 [Gavrilenko A.V., Omarzhanov O.A. Jeffectivnost' lechenija Galidorom pacientov s hronicheskoy ishemiej nizhni konechnostej // Hirurgija. 2006. № 3. S. 67–69 (in Russian)].
- Schmidt E., Bruch P., Wolter I. Die Beeinflussung der Molililat menschlicher Gefa e druch Bencyclan // Therapiewoche. 1980. Vol. 30. P. 4730–4736.
- Hess H., Wagner G. Untersuchung ber den Einflu von Fludilat auf die Blutviskositat // Therapiewoche. 1974. Vol. 24. P. 2898–2900.
- Volker D. Orale Therapie mil Bencyclan. Veranderungen der Flie Bei-genschaften des Blutes und der sponlanen Thrombozytenaggregation unter oraler Therapie mit Bencyclan // ZFA. 1979. Vol. 55. P. 182–198.
- Spaan G., Hild R. Veranderung einger Stoffwechselfparametr in der ischamischen Extremitat durch Fludilat // Therapiewoche. 1974. Vol. 24. P. 2833–2834.



Президент конгресса
профессор Игнатов Г.Л.

Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество» приглашает Вас принять участие в работе

XXVI Национального Конгресса по болезням органов дыхания

Конгресс состоится в г. Москва с 18 по 21 октября 2016 г.

Место проведения:

г. Москва, площадь Европы, д. 2
Деловой центр,
гостиница «Славянская»

Организаторы конгресса:

Российское респираторное общество,
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(План научно-практических мероприятий
Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2016 год)

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

Заявки на участие в научной программе необходимо оформить (не позднее 25.06.2016 г.) **через сайт www.spulmo.ru**

Правила оформления заявки размещены на сайте www.spulmo.ru. Информация по тел. **8 (495) 940-6331**

ТЕЗИСЫ

Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Должны быть высланы через сайт www.spulmo.ru не позднее 30 июля 2016 г. (правила оформления на сайте).

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе, (фамилия, дата рождения, должность,

организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором). Заявку необходимо прислать до 1 октября 2016 г. по e-mail: rropulmo@mail.ru с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос до 1 августа 2016 г. составляет 6500 рублей, после 1 августа – 7500 рублей.

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

registration@spulmo.ru

тел. (843) 526-5332, 526-5427, 8 (917) 269-6753

БРОНИРОВАНИЕ НОМЕРОВ

services@spulmo.ru

тел. (843) 526-5332, 526-5427, 8 (917) 269-6753

ВЫСТАВКА

В рамках работы Конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп.

Заявки на участие в выставке принимаются до 25 сентября 2016 г.

тел.: (495) 730-5649, 8 (910) 465-1906, exhibition@spulmo.ru

Проблема боли и обезболивания в амбулаторной хирургии

К.м.н. А.В. Черняков^{1,2}

¹ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О.М. Филатова» ДЗ Москвы

²ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Адекватное обезболивание — одна из основных задач амбулаторного хирурга — включает интраоперационную анестезию, снижение болевого синдрома в послеоперационном периоде, борьбу с хроническим болевым синдромом.

Особенностью операционного обезболивания в поликлинических условиях является невозможность применения общих методов анестезии. Неоперационное обезболивание необходимо в послеоперационном периоде или пациентам с нехирургической патологией.

Анальгезирующий эффект различных препаратов связан с непосредственным обезболивающим воздействием, уменьшением проявлений воспалительного ответа, снижением отека тканей или опосредованным влиянием на болевой синдром.

К наркотическим анальгетикам относятся препараты опиума и его производные (морфин, промедол), механизм действия которых связан с влиянием на опиоидные рецепторы на клеточном или системном уровнях.

Ненаркотические анальгетики представлены нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Среди всех групп НПВП наиболее выраженным анальгезирующим эффектом обладает кеторолак, неселективно угнетающий активность циклооксигеназы в периферических тканях и ингибирующий синтез простагландинов. Действие кеторолака сопоставимо с таковым наркотических анальгетиков, однако не угнетает дыхания, не обладает седативным и анксиолитическим действием, не вызывает лекарственной зависимости.

Ключевые слова: амбулаторная хирургия, обезболивание, анальгетики, кеторолак.

Для цитирования: Черняков А.В. Проблема боли и обезболивания в амбулаторной хирургии // РМЖ. 2016. № 14. С. 927–931.

ABSTRACT

The problem of pain and analgesia management in outpatient surgery

Chernyakov A.V.^{1,2}

^{1,2}City Clinical Hospital 15 named after O.M.Filatov; Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Adequate pain management is one of the main tasks of outpatient surgery and includes intraoperative anesthesia, postoperative pain reduction and chronic pain management. General anesthesia is not possible in outpatient surgery settings. Analgesia is necessary in postoperative period and in patients with non-surgical pathology.

Analgesic effect of various drugs is related to direct analgesia, decreasing of inflammation and tissue edema or indirect influence on pain syndrome.

Narcotic analgesics include opium derivatives and drugs (morphine, promedol). Their mechanism of action is mediated through opioid receptors on the cellular or systemic level.

Non-narcotic analgesics include nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Ketorolac, nonselective inhibitor of cyclooxygenase and prostaglandins synthesis, has the strongest analgesic effect. Ketorolac efficacy is comparable to narcotic analgesics, but it does not cause respiratory depression and drug dependence, has no sedative and anxiolytic effects.

Key words: ambulatory surgery, anesthesia, analgesics, ketorolac.

For citation: Chernyakov A.V. The problem of pain and analgesia management in outpatient surgery // RMJ. 2016. № 14. P. 927–931.

Введение

Поликлиническое звено является первичным в оказании медицинской помощи большинству пациентов, в т. ч. с хирургическими заболеваниями. Одна из основных задач, решаемых хирургом в амбулаторных условиях, — адекватное обезболивание. В широком смысле «амбулаторное обезболивание» включает различные виды анестезии во время операции, методы снижения болевого синдрома в послеоперационном периоде, а также борьбу с хроническим болевым синдромом у пациентов с различными воспалительными, дегенеративными и неопластическими заболеваниями [1–3].

Следует отметить, что адекватное обезболивание служит одним из ключевых условий для достижения положительного результата в лечении пациентов, а широ-

кий спектр существующих обезболивающих средств позволяет амбулаторным хирургам успешно решать подобные задачи.

Патофизиологические аспекты и вопросы классификации боли

Боль — сложное и многообразное понятие в клиническом и патогенетическом аспектах. В общем смысле болевое ощущение является частью сигнальной системы, предупреждающей организм о возникающих нарушениях и повреждениях, что определяет ее ведущую роль в самосохранении организма. Однако при длительно протекающих патологических процессах или нарушениях со стороны центральной и периферической нервной системы боль может приобретать черты основного процесса, становясь проявлением болезни [4].

Особенностью боли является ее тесная связь с работой центральной нервной системы (ЦНС), где происходит анализ боли и выработка ответной реакции на болевой стимул. В связи с этим болевое ощущение всегда имеет эмоциональную окраску, что придает ей особенные черты, свойственные отдельному индивиду.

В зависимости от продолжительности ощущения боли и ее значения для организма боль подразделяют на острую и хроническую [4].

Острая боль является реакцией сенсорных систем на раздражение или повреждение поверхностных и глубоких тканей, внутренних органов, нарушение функции гладкой мускулатуры. Длительность болевого синдрома в этом случае определяется временем восстановления поврежденных структур. При этом острая боль может быть поверхностной (при повреждении кожи, подкожных тканей и слизистых), глубокой (при нарушении целостности мышц, связок, суставов и костей), висцеральной (при патологических процессах во внутренних органах) и отраженной (болевые ощущения в определенных периферических зонах при поражении внутренних органов) [4].

Хроническая боль представляет собой синдром, при котором болевые ощущения приобретают патологический характер и становятся самостоятельным заболеванием. О хронической боли можно говорить в том случае, если она длится более 3-х месяцев, когда инициирующий болевой фактор перестает действовать [5].

На основании особенностей патофизиологических процессов различают ноцицептивную и невропатическую боль [4].

Ноцицептивная боль возникает при повреждении болевых рецепторов в тканях и возбуждении афферентных нервных волокон. Ноцицептивная боль чаще всего является острой, возникает при воздействии очевидного фактора, имеет четкую локализацию и детально подвергается описанию больным. Как правило, данный тип боли быстро регрессирует при применении различных обезболивающих средств в адекватной дозировке. Однако при длительном сохранении ноцицептивного болевого синдрома возможно появление черт хронической боли [4, 5].

Невропатическая боль возникает в результате повреждения или других изменений в центральной и периферической нервной системе. Многообразие окраски невропатической боли обусловлено различными ее проявлениями в зависимости от уровня, обширности, длительности и характера поражения нервной системы. При этом выделяют следующие клинические проявления невропатической боли: невралгия (боль, передающаяся по одному нервному стволу), дизестезия (необычные, неприятные ощущения), гиперестезия (повышенная реакция на прикосновение), аллодиния (болевая реакция на безболевого раздражитель), гипералгезия (повышенная реакция на болевой раздражитель) [4].

Методы оценки болевого синдрома

Исследование выраженности болевого синдрома необходимо для оценки ответной реакции организма на болевой стимул и эффективности применяемых обезболивающих средств.

Учитывая индивидуальные особенности восприятия болевого синдрома у каждого пациента, для характеристики боли чаще всего применяется его субъективная оценка. К наиболее распространенным методам оценки боли относятся визуально-аналоговая шкала (ВАШ), цифровая шкала, различные виды опросников. Вне зависимости от применяемого метода пациент выражает степень своего боле-

вого ощущения в виде количественных характеристик (сантиметры при использовании ВАШ, баллы при использовании цифровой шкалы и опросников), которые потом подсчитываются и анализируются [4].

К объективным методам исследования боли относятся регистрация вызванных потенциалов (соматосенсорных, зрительных и модальных), условная негативная волна (оценка отклонения электрического потенциала мозга при воздействии двух разделенных во времени стимулов), ноцицептивный флексорный рефлекс (регистрация ответа при стимуляции малоберцового нерва), экстероцептивная супрессия произвольной мышечной активности (исследование активности жевательных или височных мышц при электрической стимуляции) и лазерные потенциалы (фиксация церебрального потенциала в области вертекса при стимуляции кожи верхних конечностей импульсным инфракрасным лазером) [4].

Виды обезболивания

На протяжении всей своей истории человек пытается найти способы и средства для снижения интенсивности или избавления от болевого синдрома. Применение таких средств определяется понятием «обезболивание». Виды обезболивания в зависимости от цели и условий его проведения представлены на рисунке 1.

Основной задачей операционного обезболивания является избавление пациента от боли во время проведения оперативного вмешательства. Операционное обезболивание достигается проведением аналгезии или анестезии.

Аналгезия представляет собой ослабление или подавление болевой чувствительности путем использования лекарственного или иного воздействия, без угнетения других видов чувствительности и сознания [3–5].



Рис. 1. Виды обезболивания

Таблица 1. Некоторые острые хирургические заболевания, лечение которых может проводиться в амбулаторных условиях

Область поражения	Заболевание
Острая гнойная инфекция мягких тканей	Фурункул
	Карбункул
	Гидраденит
	Панариций
	Лимфангит
Острые заболевания периферических сосудов	Тромбофлебит поверхностных вен
	Тромбоз геморроидальных узлов
Воспалительные заболевания прямой кишки и перианальной области	Воспаление эпителиального копчикового хода

Анестезия в зависимости от метода проведения подразделяется на центральную анестезию (введение больших доз наркотических анальгетиков, вызывающих наркотический сон), атаралгезию (совместное использование наркотических анальгетиков и транквилизаторов), нейролептаналгезию (сочетанное введение наркотического анальгетика и нейролептика).

Анестезия осуществляется различными методами интраоперационного обезболивания с использованием препаратов различных фармакологических групп, приводящих к угнетению всех видов чувствительности [4].

Местная анестезия характеризуется сохранением сознания и спонтанного дыхания, основана на использовании препаратов, блокирующих чувствительные нервные окончания при их введении рядом с нервным стволом. В зависимости от уровня введения анестетика выделяют стволую, плексусную, паравerteбральную, спинномозговую и эпидуральную анестезию.

Различные методы *общей анестезии* (внутривенная, ингаляционная и инсультационная) обеспечивают развитие тотальной миоплегии и требуют искусственной вентиляции легких.

Особенностью операционного обезболивания в поликлинических условиях является невозможность применения общих методов анестезии, наличие в структуре лечебно-профилактического учреждения блоков или палат интенсивной терапии и возвращение пациента домой после операции, что исключает врачебный контроль в ближайшем послеоперационном периоде. Поэтому основными методами подавления болевого синдрома во время операции в амбулаторных условиях служат различные виды анальгезии и местной анестезии препаратами короткого действия (новокаин, лидокаин и т. д.). Несмотря на это, спектр амбулаторных операций достаточно широк, т. к. помимо оказания неотложной помощи при острых хирургических заболеваниях (табл. 1) и травмах поликлинические хирурги проводят все больше плановых операций (табл. 2), что связано с внедрением новейших малоинвазивных оперативных методик и современных средств анестезии.

Неоперационное обезболивание в условиях поликлиники необходимо в послеоперационном периоде, а также пациентам с нехирургической патологией и осуществляется такими же фармакологическими и нефармакологическими методами, что и в стационаре. Однако необходимо учитывать кратковременность нахождения пациента в амбулатории и отсутствие его наблюдения в домашних условиях, что ограничивает применение сильнодействующих обезболивающих средств, в т. ч. наркотических препаратов [5].

Фармакологические методы обезболивания

Анальгезирующий эффект различных препаратов связан с непосредственным обезболивающим воздействием, уменьшением проявлений воспалительного ответа, сниже-

ANTI PAIN
DR. REDDY'S
PAIN MANAGEMENT

Dr.Reddy's

КЕТОРОЛАК
КЕТОРОЛ®

Купирование боли любой интенсивности¹

- ▶ Стартовая терапия боли
- ▶ Скорость наступления эффекта
- ▶ Безопасность при коротких курсах терапии²

Разнообразие форм выпуска:

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

Кеторол для в/в и в/м введения.
РУ ЛП-001365 от 16.12.2011
Кеторол таблетки.
РУ П №015823/02 от 03.06.2009
Кеторол гель для наружного применения, 2%.
РУ ЛП-001080 от 02.11.2011

1. Инструкция по медицинскому применению препарата. Болевой синдром сильной и умеренной интенсивности.
2. Ketorolac, diclofenac and ketoprofen are equally safe for pain relief major surgery J.D. Forrest et al. British Journal of Anaesthesia 88 (2): 227-33 (2002)

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

нием отека тканей или опосредованным влиянием на болевой синдром.

Все фармакологические средства, влияющие на степень выраженности болевого синдрома, подразделяются на анестетики и анальгетики (рис. 2).

К группе *анестетиков* относятся препараты, угнетающие чувствительность периферических нервных окончаний (при местной анестезии) или приводящие к общей анестезии за счет центрального влияния (при общей анестезии) [6].

Анальгетики – лекарственные препараты, подавляющие болевую чувствительность. Они разделяются на наркотические и ненаркотические средства [6].

К наркотическим анальгетикам относятся препараты опиоиды, его алкалоиды и их синтетические производные (морфин, промедол). Их механизм действия связан с влиянием на опиоидные рецепторы на клеточном или системном уровнях. На клеточном уровне наркотические анальгетики действуют подобно эндогенным эндорфинам и энкефалинам, стимулируя опиоидные рецепторы. Системный уровень влияния связан с повышением порога возбудимости клеток ноцицептивной системы, располагающихся в ядрах таламуса [6].

Ненаркотические анальгетики представлены обширной группой нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обладающих, помимо обезболивающего, противовоспалительным и жаропонижающим эффектами [6, 7].

Болеутоляющий эффект НПВП связан с центральным (нарушение проведения болевых импульсов на уровне таламуса) и периферическим (блокирование взаимодействия брадикинина с периферическими ноцицепторами) влиянием [8]. Противовоспалительный эффект ненаркотических анальгетиков осуществляется за счет ингибирования синтеза простагландинов и циклооксигеназ, что приводит к снижению проницаемо-

сти капилляров и экссудации. Жаропонижающее действие НПВП обусловлено препятствием пирогенному влиянию простагландинов на нейроны центра терморегуляции и теплопродукции гипоталамуса и торможением синтеза эндогенных пирогенов (в первую очередь интерлейкина-1).

В зависимости от способа получения выделяют следующие группы НПВП [6, 9]:

- производные салициловой кислоты (ацетилсалициловая кислота), характеризующиеся низкой токсичностью, но выраженным раздражающим действием на слизистую ЖКТ;
- производные пиразолона (метамизол натрия, амидопирин), имеющие малую широту терапевтического действия и угнетающие кроветворение при длительном применении;
- производные парааминофенола (фенацетин и парацетамол), не вызывающие язвообразования и не угнетающие функцию почек, но обладающие низкой противовоспалительной активностью;
- производные индолуксусной кислоты (индометацин, сулиндак), обладающие максимальной противовоспалительной активностью, но воздействующие на ЦНС и способные вызывать бессонницу, возбуждение и судороги;
- производные фенилуксусной кислоты (диклофенак-натрий), имеющие выраженное противовоспалительное действие и минимально влияющие на слизистую желудка;
- производные пропионовой кислоты (ибупрофен), обладающие выраженным противовоспалительным эффектом;
- производные фенамовой кислоты (мефенамовая кислота), применяющиеся как средство с выраженным обезболивающим и жаропонижающим эффектом, но часто вызывающие нежелательные явления со стороны ЖКТ (диарея);

– оксикамы (пироксикам, ксефокам), являющиеся селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 и характеризующиеся длительностью действия и хорошим проникновением в пораженные воспалительным процессом ткани;

– алканоны (набуметон), влияющие на синтез простагландинов;

– производные сульфанилидов (нимесулид), селективно ингибирующие циклооксигеназу-2 и оказывающие противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие.

Среди всех групп НПВП наиболее выраженным анальгезирующим эффектом обладают производные пиролizinкарбоксикислоты, в частности кеторолак, действие которого связано с неселективным угнетением активности циклооксигеназ в периферических тканях и ингибированием синтеза простагландинов. Анальгезирующее действие кеторолака сопоставимо с таковым наркотических анальгетиков, однако он не влияет на опиоидные рецепторы, а поэтому не угнетает дыхания, не обладает седативным и анксиолитическим действием, не вызывает лекарственной зависимости.

Также анальгезирующим эффектом обладает ряд препаратов, относящихся к таким фармакологическим группам, как кортикостероиды и спазмолитические средства. Обезболивающий эффект кортикостероидов связан с противовоспалительным действием при локальном их применении. Спазмолитики обладают обезболивающим эффектом в том случае, если болевой

Таблица 2. Некоторые плановые операции, которые могут проводиться в амбулаторных условиях

Область поражения	Заболевание
Грыжи передней брюшной стенки	Пупочная грыжа
	Паховая грыжа
Доброкачественные образования мягких тканей	Липома
	Фиброма
	Атерома
Прямая кишка и перианальная область	Геморрой
	Эпителиальный копчиковый ход
	Трещина прямой кишки
	Остроконечные кондиломы
Периферические сосуды	Варикозная болезнь нижних конечностей



Рис. 2. Виды анальгезирующих средств

синдром развился на фоне спазма гладкой мускулатуры внутренних органов и тканей.

Одной из важных характеристик анальгезирующего препарата является путь введения в организм [4, 6]:

- пероральный;
- трансректальный;
- сублингвальный и трансбуккальный;
- транскутанный;
- ингаляционный;
- подкожный;
- внутривенный;
- внутримышечный;
- спинальный и эпидуральный.

Различные пути введения позволяют расширить спектр применения анальгезирующих средств. Гели, содержащие НПВП (например, Кеторол), способны снизить болевой синдром и уменьшить воспаление при местном применении у пациентов с явлениями тромбоза вен верхних, нижних конечностей и другими воспалительными заболеваниями кожи, подкожно-жировой клетчатки. Таблетированная и внутримышечная формы кеторолака (Кеторол) по обезболивающему воздействию незначительно уступают наркотическим анальгетикам и применяются для обезболивания у пациентов в послеоперационном периоде в стационарных и амбулаторных условиях, с выраженным хроническим болевым синдромом, связанным с поражением периферических нервов или онкологическим

процессом. Внутривенное введение кеторолака применяется для купирования болевого синдрома в короткие сроки, а также в качестве премедикации перед выполнением каких-либо хирургических процедур. Выраженный анальгезирующий эффект кеторолака, отсутствие риска лекарственной зависимости, различные формы препарата обуславливают его широкое применение для обезболивания в амбулаторной практике.

Литература

1. Аванесьянц Э.М., Цепунов Б.В., Французов М.М. Пособие по хирургии. М.: АНМИ, 2002 [Avanes'janc Je. M., Cepunov B. V., Francuzov M. M. Posobie po hirurgii. M.: ANMI, 2002 (in Russian)].
2. Белобородов В.А. Поликлиническая хирургия. Красноярск: Тип32, 2009. 208 с. [Beloborodov V.A. Poliklinicheskaja hirurgija. Krasnojarsk: Tip32, 2009. 208 s. (in Russian)].
3. Johnson A.D., Day R.D. The problems and pitfalls of NSAID therapy in elderly. Part II // Drugs-Aging. 1991. № 1. P. 212.
4. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. Боль и обезболивание. М.: Медицина, 1997. 280 с. [Vejn A.M., Avruckij M.Ja. Bol' i obezbolivanie. M.: Medicina, 1997. 280 s. (in Russian)].
5. Кузин М.И., Харсан С.Ш. Местное обезболивание. М.: Медицина, 1982 [Kuzin M. I., Harsan S. Sh. Mestnoe obezbolivanie. M.: Medicina, 1982 (in Russian)].
6. Стручков В. И. Справочник по клинической хирургии. М.: Медицина, 1994 [Struchkov V. I. Spravochnik po klinicheskoi hirurgii. M.: Medicina, 1994 (in Russian)].
7. O'Brein C., McLellan A. Myths about treatment of addiction // Lancet. 1996. Vol.1347(237). P. 40.
8. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология. СПб.: Диалект, 2008. 784 с. [Bertram G. Katcung. Bazisnaja i klinicheskaja farmakologija. SPb.: Dialekt, 2008. 784 s. (in Russian)].
9. Vale J.A., Proudfoot A.T. Paracetamol (acetaminophen) poisoning // Lancet. 1995. Vol. 346. P. 547 552.



www.mosderma.ru

Форум проводится под патронатом:

- Правительства Москвы;
- Департамента здравоохранения города Москвы;
- Национального альянса дерматологов и косметологов;
- Кафедры кожных болезней и косметологии ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;
- Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии ДЗМ.

17–18 октября 2016 года

Основные направления:

- Организационно-правовые вопросы оказания помощи по профилю «дерматовенерология» и «косметология» в Москве: стратегия развития здравоохранения и совершенствование нормативной базы.
- Фундаментальные исследования в дерматовенерологии.
- Приоритетные направления диагностики, лечения и профилактики заболеваний кожи.
- Аллергология и иммунология.
- Современные методы диагностики, профилактики и лечения инфекций, передаваемых половым путем.
- Клиническая и лабораторная микология.
- Детская дерматология.
- Болезни волос и кожи головы.
- Дерматоонкология: первичная профилактика и реабилитация.
- Эстетическая медицина: инновационные технологии.
- Лазеро- и фототерапия в дерматологии и косметологии.
- Anti-age медицина и формирование здорового образа жизни.

KST Конгресс-оператор:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
Официальный сайт Форума -
<http://www.mosderma.ru/>

Характеристика острых травматических повреждений челюстно-лицевой области

Профессор А.М. Сипкин, к.м.н. Н.Е. Ахтямова, Д.В. Ахтямов

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

РЕЗЮМЕ

В связи с увеличением частоты и тяжести травматизма в настоящее время в представленной статье проанализированы этиология и характер современной травмы, приводящей к острым травматическим повреждениям челюстно-лицевой области. Обследован 591 пациент с острыми травматическими повреждениями челюстно-лицевой области, находившийся на стационарном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского в период с 2013 по 2015 г. Проведен анализ взаимосвязи между причиной травмы, полом и возрастом пациентов, в результате которого установлено, что мужчины наиболее часто подвергаются криминальной травме, дети больше подвержены травматизму в результате спортивной травмы, у женщин отмечена тенденция к бытовому травматизму. Чаще всего травматические повреждения встречаются в наиболее трудоспособном возрасте 30–40 лет. В структуре травматологической патологии челюстно-лицевой области преобладают пациенты с переломами нижней челюсти (67,5%). Переломы верхней челюсти составили 5,2%, скуловой кости и скуловой дуги – 11,3%, стенок глазницы – 4,7%, костей носа – 4,1%, лобной кости – 0,7%, сочетанные переломы – 6,4%. Диагноз травматического повреждения челюстно-лицевой области устанавливается на основании анамнеза, объективного осмотра и результатов инструментальных методов обследования. Анатомическая близость и функциональная связь всех элементов лица в большинстве случаев требуют активного привлечения к процессу диагностики и лечения смежных специалистов: невролога, нейрохирурга, офтальмолога, оториноларинголога. Лечение пациентов с острыми травматическими повреждениями челюстно-лицевой области направлено на восстановление анатомической и функциональной целостности поврежденных структур путем проведения репозиции костных отломков и их иммобилизации на период консолидации. Наряду с этим, учитывая особенности строения челюстно-лицевой области, такие как большой объем клетчатки, хорошо развитое кровоснабжение и в связи с этим быстро нарастающие коллатеральные отеки и кровоизлияния в ткани, лечение должно включать мероприятия по профилактике и лечению осложнений воспалительного характера.

Ключевые слова: острые травматические повреждения, челюстно-лицевая область, современная травма, челюсть, остеосинтез.

Для цитирования: Сипкин А.М., Ахтямова Н.Е., Ахтямов Д.В. Характеристика острых травматических повреждений челюстно-лицевой области // РМЖ. 2016. № 14. С. 932–935.

ABSTRACT

Characteristics of acute traumatic injuries of maxillofacial region

Sipkin A.M., Akhtyamova N.E., Akhtyamov D.V.

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky, Moscow

Due to current increase of frequency and severity of injuries the paper describes etiology and nature of modern trauma, resulting in acute traumatic injury of maxillofacial area (ATIMA). The study included 591 patients with ATIMA, hospitalized to department of Maxillofacial Surgery of Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky from 2013 to 2015. Analysis of relationship between cause of injury, patients sex and age showed that men are most often subjected to criminal injury, children - to sports injury, women - to domestic injury. Most commonly traumatic injuries occur in the most employable age (30–40 years). The structure of maxillofacial trauma includes mandibular fractures (67.5%), fractures of the upper jaw (5.2%), zygomatic bone and zygomatic arch (11.3%), orbital walls (4.7%), bone nose (4.1%), frontal bone (0.7%), combined fractures (6.4%). The diagnosis of ATIMA is set based on anamnesis, physical examination and results of instrumental methods of examination. Anatomical proximity and functional connection of all facial elements require in most cases active involvement of related specialists (neurologist, neurosurgeon, ophthalmologist, otolaryngologist) into the process of diagnosis and treatment. The objective of treatment of patients with ATIMA is to restore anatomical and functional integrity of damaged structures, through bone fragments reposition and immobilization for a period of consolidation. Also treatment should include measures for prevention and treatment of inflammatory complications due to structural features of maxillofacial region such as large amount of fatty tissue, well-developed blood flow and therefore rapidly growing collateral edema and hemorrhage into the tissue in patients with acute trauma.

Key words: acute traumatic injuries, maxillofacial area, modern trauma, jaw, osteosynthesis.

For citation: Sipkin A.M., Akhtyamova N.E., Akhtyamov D.V. Characteristics of acute traumatic injuries of maxillofacial region // RMJ. 2016. № 14. P. 932–935.

В связи с увеличением частоты и тяжести травматизма в результате транспортных, криминальных, спортивных и бытовых происшествий наблюдается значительный рост количества больных с острой травмой челюстно-лицевой обла-

сти [1–10]. Среди всех пациентов с переломами скелета больные с переломами костей лица составляют 3–8%, в стоматологических стационарах удельный вес больных с травмами челюстно-лицевой области составляет, по данным разных авторов, от 11–23 до 30–38% и не имеет тен-

денции к снижению [6–16]. Учитывая многообразие таких пациентов, вопросы диагностики и лечения больных с острыми травмами челюстно-лицевой области являются одними из самых актуальных в современной челюстно-лицевой хирургии.

Целью настоящего исследования явилось изучение этиологии и характера современной травмы челюстно-лицевой области.

Для изучения эпидемиологической ситуации в отделении челюстно-лицевой хирургии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского в период с 2013 по 2015 г. проведен анализ пациентов, находившихся на стационарном лечении.

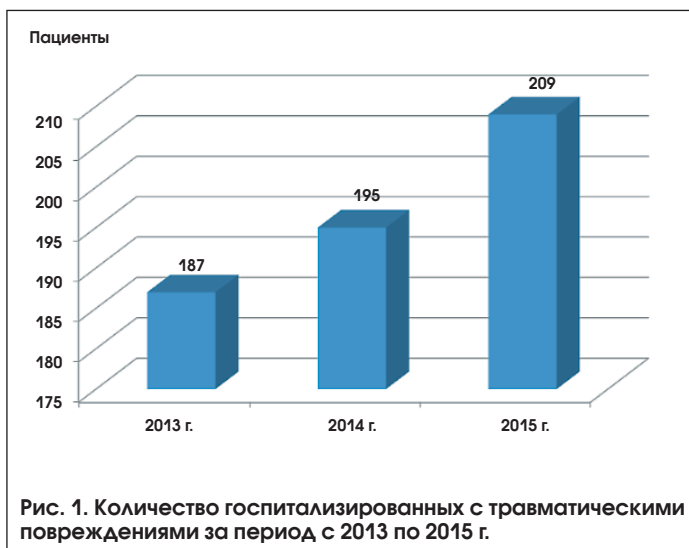
За исследуемый период из 3202 больных, госпитализированных в стационар, у 591 (18,5%) человека имели место острые травматические повреждения (рис. 1).

Пациенты с острыми травматическими повреждениями челюстно-лицевой области включали: 91 (15,4%) ребенка в возрасте до 16 лет, средний возраст – $11,8 \pm 4,9$ года; 358 (60,6%) мужчин, средний возраст – $31,6 \pm 9,8$ года; 142 (24%) женщины, средний возраст – $34,7 \pm 9,8$ года.

Рассмотрена взаимосвязь причины травмы, пола и возраста пациентов. Пациенты были объединены в 4 группы в зависимости от причинного фактора возникновения травмы: вследствие дорожно-транспортного происшествия, криминального события, спортивных занятий и бытовой деятельности (рис. 2). Выявлено, что мужчины наиболее часто подвергаются криминальному травматизму ($p=0,01$, χ^2), у детей, главным образом, имеют место спортивные травмы ($p=0,006$, χ^2), у женщин преобладают бытовые травмы ($p=0,09$, χ^2).

Наблюдаются сезонные колебания частоты травматических повреждений в течение года. Исследуя взаимосвязь времени получения травмы, пола и возраста пациентов, было установлено, что женщины и дети чаще получают травмы в летний период, в то время как мужчины – в зимний (рис. 3). Однако данная зависимость статистически недостоверна ($p>0,05$, χ^2).

В структуре травматологической патологии число пациентов с переломами нижней челюсти составило 399 (67,5%) человек, верхней челюсти – 31 (5,2%), скуловой кости и скуловой дуги – 67 (11,3%), стенок глазницы – 28 (4,7%), костей носа – 24 (4,1%), лобной кости – 4 (0,7%), с сочетанными переломами – 38 (6,4%) (рис. 4).



Диагноз травматического повреждения челюстно-лицевой области устанавливался на основании анамнеза, объективного осмотра и результатов инструментальных методов обследования.

Пациентам с острыми травматическими повреждениями челюстно-лицевой области выполнялись необходимые диагностические исследования [17]:

- рентгенография челюстей в прямой и боковой проекциях;
- ортопантомография;
- рентгенография черепа;
- рентгенография скуловых костей;
- рентгенография костей носа;
- спиральная компьютерная томография черепа с пространственной реконструкцией изображения в формате 3D.

Анатомическая близость и функциональная связь всех элементов лица в большинстве случаев обуславливали активное привлечение к диагностике и лечению смежных специалистов соответственно характеру травмы: невролога, нейрохирурга, офтальмолога, оториноларинголога.

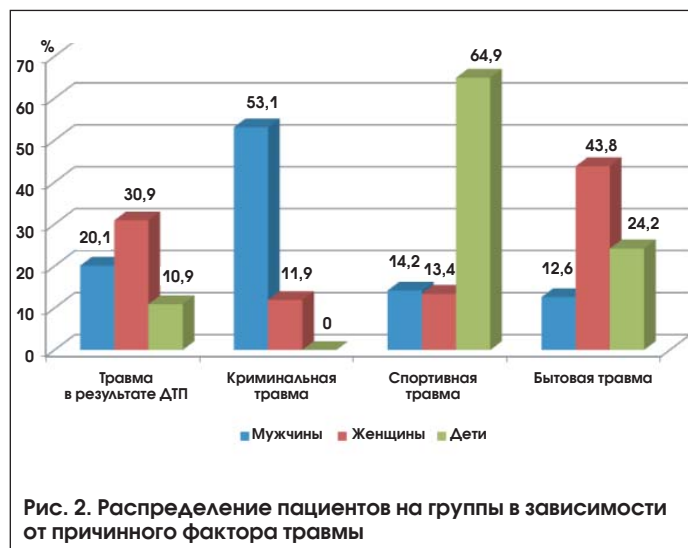
Лечение пациентов с острыми травматическими повреждениями челюстно-лицевой области было направлено на восстановление анатомической и функциональной целостности поврежденных структур.

Важными условиями успешного лечения служили:

- репозиция костных отломков;
- иммобилизация костных отломков на период их консолидации.

Особенности строения челюстно-лицевой области (большой объем клетчатки, хорошо развитое кровоснабжение) определяют общие характеристики травм. Острые травматические повреждения челюстно-лицевой области сопровождаются обширными и быстро нарастающими коллатеральными отеками, кровоизлияниями в ткани. Учитывая это, наряду с выполнением необходимых мероприятий по репозиции и иммобилизации костных отломков, в целях профилактики и лечения осложнений, вызванных воспалительными процессами, проводилась антибактериальная и противовоспалительная терапия.

Всем пациентам с переломом нижней челюсти в экстренном порядке выполнялась лечебная иммобилизация костных отломков методом межчелюстного шинирования



либо бикортикальными винтами. При проведении остеосинтеза нижней челюсти предпочтение отдавалось использованию титановых пластин, которые обеспечивают высокую стабильность фиксации. Кроме этого в клинике применяются также спица Киршнера, титановая сетка, титановая проволока. Остеосинтез осуществлялся как внутри-, так и внеротовым доступом в зависимости от клинической ситуации.

Больным с переломом альвеолярного отростка нижней или верхней челюсти в экстренном порядке проводилась иммобилизация шиной-каппой или гладкой шиной-скобой. В случае неудовлетворительной репозиции костных отломков проводился остеосинтез титановыми мини-пластинами.

Пациентам с переломом верхней челюсти в экстренном порядке выполнялась иммобилизация костных отломков посредством межчелюстного шинирования или бикортикальными винтами. В максимально ранние сроки после госпитализации при неправильном положении костных отломков выполнялся остеосинтез титановыми мини-пластинами, титановой сеткой.

Пациентам с линейным переломом скуловой кости со смещением отломков выполнялась закрытая репозиция скуловой кости элеватором или крючком Лимберга. У пациентов с оскольчатый переломом скуловой кости или с давностью травмы свыше 2-х недель проводились открытая репозиция костных отломков и остеосинтез спицей Киршнера, титановыми мини-пластинами или титановой сеткой.

Тактика лечения перелома стенки глазницы определялась клинической картиной и наличием смещения костных отломков. У пациентов со смещением костных отломков, но без клинических симптомов (диплопия, экзофтальм, энофтальм, гипоптальм, ограничение объема активных и пассивных движений глаза) проводилось динамическое наблюдение до момента спадения отека мягких тканей на фоне проводимой антибактериальной и противовоспалительной терапии. В случае появления клинических симптомов пациентам выполнялось оперативное вмешательство. Хирургическое лечение выполнялось также у пациентов со смещением костных отломков и одновременным проявлением клинических симптомов, а также у пациентов с ущемлением мягких тканей в линии перелома. Оперативное лече-

ние у пациентов с переломом стенки глазницы было направлено на реконструкцию стенок глазницы имплантатами, аллопластическими материалами, аутоотрансплантатами.

Пациентам с переломом костей носа выполнялась либо закрытая репозиция костей носа (ручная и элеваторами), либо открытая репозиция костных отломков титановыми мини-пластинами.

Пациентам с переломом лобной кости выполнен остеосинтез последней посредством титановых мини-пластин и титановой сетки.

В комплексном лечении острых травматических повреждений челюстно-лицевой области в зависимости от тяжести травмы, характера и локализации перелома пациентам назначается противовоспалительная, антибактериальная, гипосенсибилизирующая, остеостимулирующая терапия. Важное значение имеет применение гипербарической оксигенации, лечебной физкультуры, физиотерапии, функциональных методов ведения больного. Перспективным является применение L-лизина эсцината. Эффективность препарата объясняется его противоотечным действием, связанным со снижением проницаемости сосудистой стенки и улучшением венозного оттока. L-лизина эсцинат обладает стабилизирующим действием на мембраны клеток, снижает активность лизосомальных ферментов, принимающих непосредственное участие в воспалительном процессе. Кроме того, препарат блокирует эффекты фосфолипазы A_2 , гистамина и серотонина, которые являются ключевыми веществами в развитии воспалительной реакции, связанной с повреждением мембран клеток различными факторами при ишемии, инфекции и травме. Комплексный эффект препарата L-лизина эсцината апробирован в нейрохирургической, неврологической, травматологической практике, ангиологии и флебологии [5].

Таким образом, количество травматологических больных в структуре челюстно-лицевых заболеваний составляет 18,5%. Чаще всего травматические повреждения встречаются в наиболее трудоспособном возрасте: средний возраст мужчин – $31,6 \pm 9,8$ года, женщин – $34,7 \pm 9,8$ года. Наибольшее количество травм – 67,5% – приходится на переломы нижней челюсти. Лечение данных пациентов должно быть комплексным, направленным на восстановление анатомической и функциональной целост-

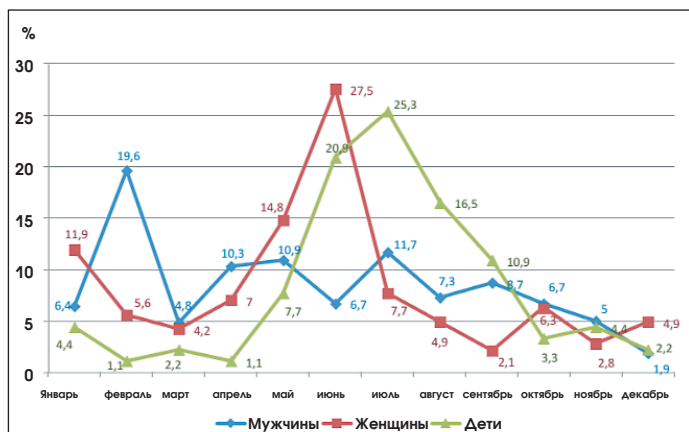


Рис. 3. Изменение частоты травматических повреждений у пациентов в течение года

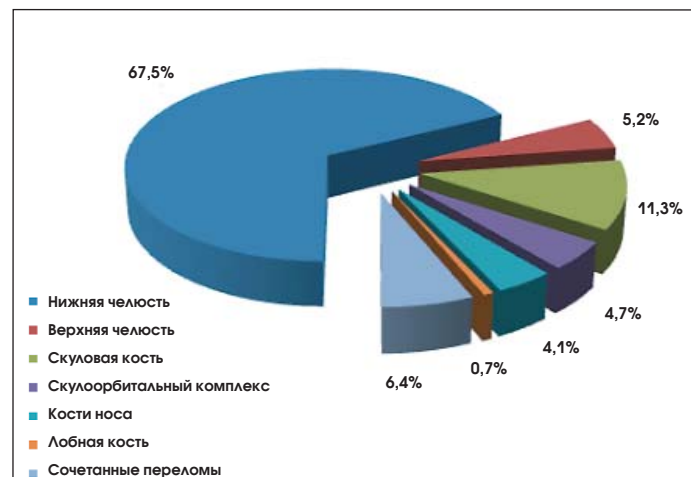


Рис. 4. Структура травматических повреждений челюстно-лицевой области в исследуемой группе пациентов

ности поврежденных структур, а также, учитывая особенности строения челюстно-лицевой области, должно включать мероприятия по профилактике и лечению осложнений воспалительного характера. ▲

Литература

1. Бельченко В.А. Черепно-лицевая хирургия: руководство для врачей. М.: Мед. информ. агентство, 2006. 340 с. [Belchenko V.A. Cherepno-licevaya hirurgiya: rukovodstvo dlya vrachey. M.: MIA, 2006. 340 s.].
2. Бельченко В.А., Хелминская Н.М., Логинова Н.К. и др. Оценка эффективности лечения переломов нижней челюсти в области ветви и суставного отростка // Стоматология для всех. 2012. № 3. С. 44–47 [Belchenko V.A., Helminskaya N.M., Loginova N.K. i dr. Ocenka effektivnosti lecheniya perelomov nizhney chelusti v oblasti vetvi i sustavnogo otrostka // Stomatologiya dlya vseh. 2012. № 3. S. 44–47].
3. Бернадский Ю.И. Травматология и восстановительная хирургия черепно-челюстно-лицевой области. М.: Мед. литература, 1999. 456 с. [Bernadskiy U.I. Travmatologiya i vosstanovitel'naya hirurgiya cherepno-chelustno-licevoy oblasti. M.: Med. literature, 1999. 456 s.].
4. Кукушкин М.Л. L-лизина эсцинат как анальгетик: результаты экспериментальных исследований // РМЖ. № 16. 2015. С. 970 [Kukushkin M.L. L-lizina jescinat kak anal'getik: rezul'taty jeksperimental'nyh issledovanij // RMZ. № 16. 2015. S. 970].
5. Кулаков А.А., Робустова Т.Г., Неробеев А.И. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Мед, 2010. 928 с. [Kulakov A.A., Robustova T.G., Nerobeev A.I. Hirurgicheskaja stomatologija i cheljustno-licevaja hirurgija. Nacional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Med, 2010. 928 s.].
6. Лобко В.А., Прялкин С.В. Сочетанная травма альвеолярного отростка и зубов верхней челюсти // Современная стоматология. 2013. № 1(56). С. 52–54 [Lobko V.A., Prjalkin S.V. Sochetannaja travma al'veoljarnogo otrostka i zubov verhney cheljusti // Sovremennaja stomatologija. 2013. № 1(56). S. 52–54].
7. Николаенко В.П., Астахов Ю.С. Орбитальные переломы: руководство для врачей. СПб.: Эко-Вектор, 2012. 436 с. [Nikolaenko V.P., Astahov Ju.S. Orbital'nye perelomy: rukovodstvo dlja vrachej. SPb.: Jeko-Vektor, 2012. 436 s.].
8. Поленичкин А.В. Сравнительная оценка и обоснование хирургических методов лечения больных с переломами костей лица: дис. ... канд. мед. наук. Крас-

ноярск, 2008 [Polenichkin A.V. Sravnitel'naja ocenka i obosnovanie hirurgicheskikh metodov lechenija bol'nyh s perelomami kostej lica: dis. ... kand. med. nauk. Krasnojarsk, 2008].

9. Робустова Т.Г. Хирургическая стоматология: учебник. М.: Медицина, 2000. 688 с. [Robustova T.G. Hirurgicheskaja stomatologija: uchebnik. M.: Medicina, 2000. 688 s.].

10. Рыбальченко Г.Н. Клиническая характеристика, диагностика и лечение больных с травмой средней зоны лицевого черепа в остром периоде: дис. ... канд. мед. наук. М., 2000 [Rybal'chenko G.N. Klinicheskaja harakteristika, diagnostika i lechenie bol'nyh s travmoj srednej zony licevogo cherepa v ostrom periode: dis. ... kand. med. nauk. M., 2000].

11. Стучилов В.А. Хирургическое лечение и реабилитация больных с последствиями и осложнениями травмы средней зоны лица: дис. ... докт. мед. наук. М., 2004 [Stuchilov V.A. Hirurgicheskoe lechenie i reabilitacija bol'nyh s posledstvijami i oslozhenijami travmy srednej zony lica: dis. ... dokt. med. nauk. M., 2004].

12. Щербakov Д.А., Нураева А.Б., Мусина Л.М. Восстановление нижней стенки орбиты с использованием хрящевого аллотрансплантата // Вестник ОГУ. 2012. № 12(148). С. 234–238 [Shherbakov D.A., Nuraeva A.B., Musina L.M. Vosstanovlenie nizhnej stenki orbity s ispol'zovaniem hrjashhevoogo allotransplantata // Vestnik OGU. 2012. № 12(148). S. 234–238].

13. Adam A.A., Zhi L., Bing L.Z., Zhong Xing W.U. Evaluation of treatment of zygomatic bone and zygomatic arch fractures: a retrospective study of 10 years // J Maxillofac Oral Surg. 2012. Vol. 1(2). P. 171–176.

14. Bajwa S.J., Kaur J., Singh A., Kapoor V., Bindra G.S., Ghai G.S. Clinical and critical care concerns of cranio-facial trauma: A retrospective study in a tertiary care institute // Natl J Maxillofac Surg. 2012. Vol. 3(2). P. 133–138.

15. Bellamy J.L., Mundinger G.S., Flores J.M., Reddy S.K., Mithani S.K., Rodriguez E.D., Dorafshar A.H. Facial fractures of the upper craniofacial skeleton predict mortality and occult intracranial injury after blunt trauma: an analysis // J Craniofac Surg. 2013. Vol. 24(6). P. 1922–1926.

16. Xia J.J., Gateno J., Teichgraber J.F. New clinical protocol to evaluate craniomaxillofacial deformity and plan surgical correction // J. Oral Maxillofac. Surg. 2009. Vol. 67(10). P. 2093–2106.

17. Клинический протокол медицинской помощи при острой травме тканей лица, головы и шеи. Секции СтАР «Ассоциация челюстно-лицевых хирургов и хирургов-стоматологов», Москва, 2014. <http://www.minzdravrb.ru/minzdrav/docs/otlgs.docx> [Clinicheskij protokol medicinskoj pomoshi pri ostroy travme tkaney lica, golovu i shei. Sekcii StAR «Associacija chelustno-licevuh hirurogov» Moskva, 2014].



XIV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ И АНТИМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА»

ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВОЧНАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ

4 – 5 ОКТЯБРЯ
2016 ГОДА

Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат 36)

Уважаемые коллеги!

Тринадцатая городская научно-практическая конференция «Инфекционные болезни и антимикробные средства» проводится 4 - 5 октября 2016 года, в Здании Правительства Москвы.

Данная конференция утверждена как официальное мероприятие Департамента здравоохранения города Москвы в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение».

Конференция проводится под патронатом:

Правительства Москвы
Департамента здравоохранения города Москвы

Организатор:

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Цель конференции:

Информирование специалистов отрасли о новых данных, характеризующих состояние с инфекционными заболеваниями в мегаполисе, современных методах профилактики и лечения инфекционных заболеваний, внедрении современных медицинских технологий в клиническую практику.

Докладчики и аудитория:

В работе конференции примут участие руководители и врачи - специалисты больниц, клиник Москвы и Московской области. С докладами по тематике конференции выступают главные специалисты Департамента здравоохранения города Москвы, Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущие ученые и практики.

Выставочная экспозиция:

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов.

Приглашаем Вас принять участие в работе конференции и выставки.

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Сушневская, д. 25, корп. 1
Тел./факс: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27
E-mail: info@imfd.ru, сайт: www.imfd.ru

Реклама



Диагностика и лечение теносиновитов кисти и предплечья

Профессор В.Ф. Коршунов, С.Ю. Романов, к.м.н. В.В. Лазарева

ГБОУ ВО «РНИМУ им. Пирогова» МЗ РФ, Москва

ГБУЗ «ГКБ № 4», Москва

РЕЗЮМЕ

Воспалительные заболевания оболочек сухожилий имеют различную морфологию, патогенез и клинические формы. Единой классификации данной патологии в настоящий момент не существует. Подходы к лечению у специалистов различных профилей существенно отличаются. В этой статье мы обобщили собственный клинический опыт диагностики и хирургического лечения теносиновитов кисти и предплечья. Для исключения специфического характера воспаления проводились серологические исследования. Использовались МРТ, ультразвукография с целью определения объема и локализации процесса. Синоэктомия проводилась в случаях отсутствия эффекта от консервативного лечения или продуктивного характера воспаления. Целью оперативного лечения является удаление всех патологических тканей с максимальным сохранением всех значимых анатомических структур: сухожильно-связочного аппарата, сосудисто-нервных пучков, коротких мышц кисти. В послеоперационном периоде назначались иммобилизация на 3 нед и лечебная физкультура. В ходе дифференциальной диагностики мы столкнулись с доброкачественными и, реже, злокачественными опухолями мягких тканей. Хорошие и удовлетворительные результаты лечения получены в большинстве случаев.

Ключевые слова: теносиновит, воспаление, синовиальные оболочки, синоэктомия, экссудат, пролиферативное воспаление, консервативное лечение, физиотерапевтические процедуры.

Для цитирования: Коршунов В.Ф., Романов С.Ю., Лазарева В.В. Диагностика и лечение теносиновитов кисти и предплечья // РМЖ. 2016. № 14. С. 936–939.

ABSTRACT

Diagnosis and treatment of tenosynovitis of wrist and forearm

Korshunov V.F., Romanov S.Y., Lazareva V.V.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

City Clinical Hospital № 4, Moscow

Summary

Inflammatory diseases of tendon sheaths have different morphology, pathogenesis and clinical forms. Currently there is no uniform classification of this disease. Treatment approaches differ significantly among specialists of various profiles. This article summarizes authors clinical experience of diagnosis and surgical treatment of tenosynovitis of wrist and forearm.

To exclude specific nature of inflammation serological tests were performed. MRI and ultrasonography were used to determine volume and localization of the process.

Synovectomy was performed in the absence of conservative treatment's efficacy or productive inflammation. The goal of surgery was to remove all abnormal tissue with maximum preservation of all important anatomical structures: the tendon and ligaments, neurovascular bundles, short muscles of the hand. 3-weeks immobilization and physical therapy were prescribed in postoperative period. Differential diagnosis was performed with benign and, rarely, malignant tumors of soft tissues. Good and satisfactory results of treatment were obtained in most cases.

Key words: tenosynovitis, inflammation, synovial membranes, synovectomy, exudate, proliferative inflammation, conservative treatment, physiotherapy.

For citation: Korshunov V.F., Romanov S.Y., Lazareva V.V. Diagnosis and treatment of tenosynovitis of wrist and forearm // RMJ. 2016. № 14. P. 936–939.

Воспалительные заболевания синовиальных оболочек сухожилий верхней конечности являются одной из малоизученных проблем, несмотря на широкое распространение данной патологии. Прежде всего, необходимо различать близкие по названию и проявлениям нозологические формы:

- тендинит – воспаление ткани сухожилия;
- теносиновит – воспаление сухожилия и его синовиальных оболочек;
- тендовагинит – воспаление только оболочек сухожилия, в т. ч. синовиальных влагалищ, чаще всего речь идет о гнойном процессе;
- перитендинит – вовлечение оболочек вне синовиальных влагалищ;
- паратендинит – вовлечение окружающей рыхлой соединительной ткани.

В этой статье мы будем говорить в первую очередь об особенностях диагностики и лечения теносиновитов. В

Международной классификации болезней 10-го пересмотра данные заболевания относятся к классу XIII: Болезни

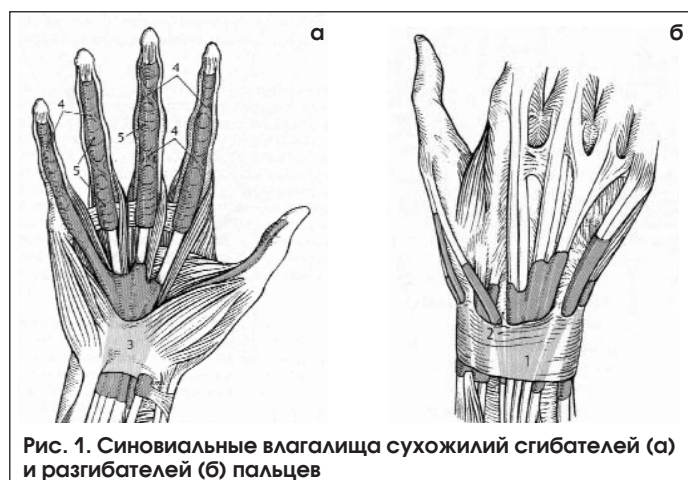


Рис. 1. Синовиальные влагалища сухожилий сгибателей (а) и разгибателей (б) пальцев

костно-мышечной системы и соединительной ткани, Блок М65-М68: Поражения синовиальных оболочек и сухожилий.

По статистике, среди всех заболеваний кисти теносиновиты встречаются в 0,02% случаев, среди дегенеративно-дистрофических – в 12% случаев [1–9].

По этиологическому фактору теносиновиты делятся на асептические и инфекционные, среди которых выделяют специфические и неспецифические. К факторам риска возникновения асептических теносиновитов относятся профессиональные нагрузки (у музыкантов, программистов, спортсменов) [10] и системные заболевания (ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, окуло-уретро-синовиальный синдром, коллагенозы). Специфические инфекционные теносиновиты могут вызываться возбудителями иерсиниоза, бруцеллеза, псевдотуберкулеза, туберкулеза [3, 4]. В связи с этим исследование крови пациентов на наличие антител к перечисленным инфекциям и ревмопробы являются обязательными. По характеру экссудата различают серозные, серозно-фибринозные, геморрагические и гнойные теносиновиты. Схематически сухожилия сгибателей и разгибателей пальцев кисти с синовиальными влагалищами представлены на рисунке 1.

Особую сложность при хирургическом лечении пред-

ставляют теносиновиты сухожилий сгибателей пальцев в связи с наличием большого количества анатомически значимых структур ладонной поверхности кисти и предплечья. Также необходимо помнить о «запретной зоне» [11] срединного нерва – месте отхождения его двигательной ветви (рис. 2).

Дифференциальная диагностика основывалась на клинических данных, результатах магнитно-резонансной томографии и ультрасонографии [12, 13], термографии и радионуклидных исследований. Внешний вид кисти при теносиновите сухожилий сгибателей II пальца и разгибателей пальцев представлен на рисунках 3 и 4 соответственно.

При ультразвуковом исследовании можно обнаружить изменение синовиальных оболочек и жидкостный компонент (рис. 5).

Аналогичные изменения выявляются при МРТ T1- и T2-взвешенном изображении (рис. 6).

Тактика лечения целиком зависит от правильно поставленного диагноза. Неверный метод оперативного вмешательства или медикаментозной терапии ведет к рецидиву заболевания. При выявлении антител к различным инфекциям или признаков активности ревматического процесса показано первоочередное лечение основного заболевания. В этом случае больные направляются в специализированные инфекционные или ревматологические лечебные учреждения.

В начальной, острой стадии заболевания, особенно при экссудативном характере воспалительного процесса, проводится **консервативное лечение**. Оно заключается в иммобилизации пальцев и кисти гипсовыми повязками, ортезами или шинами. Одновременно назначаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), уменьшающие отек,

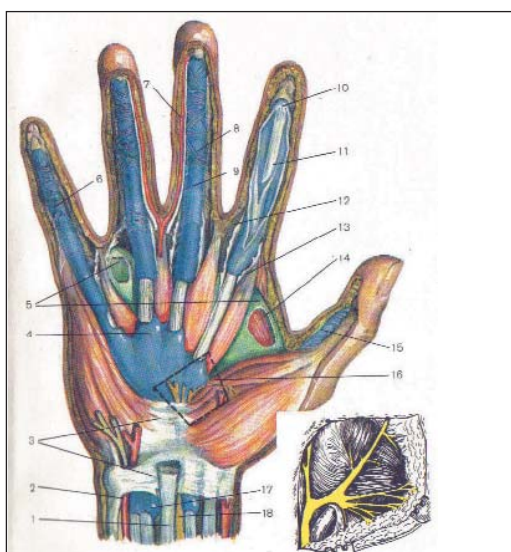


Рис. 2. «Запретная зона» срединного нерва в месте отхождения двигательной ветви

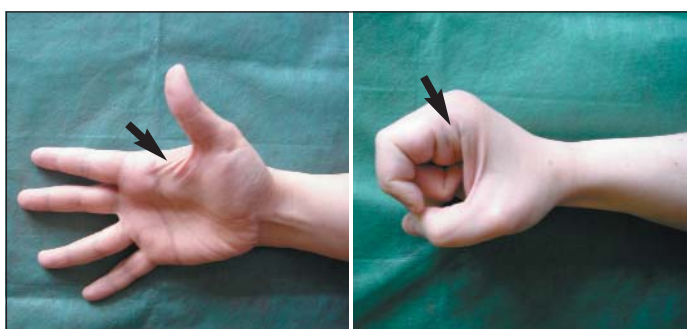


Рис. 3. Теносиновит сухожилий сгибателей II пальца



Рис. 4. Теносиновит сухожилий разгибателей пальцев

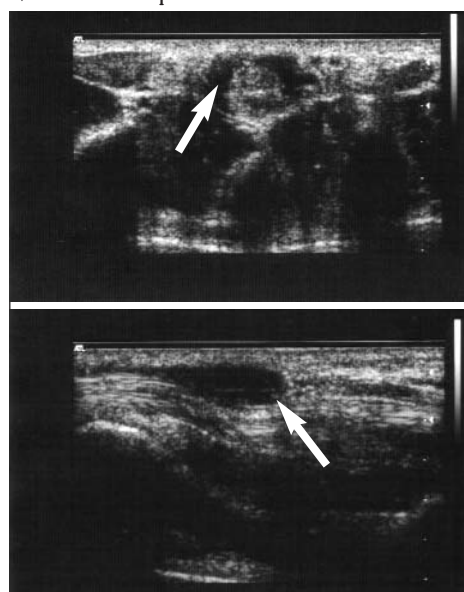


Рис. 5. Ультрасонограммы при теносиновите сухожилий сгибателей III пальца (стрелками указано скопление жидкости в оболочках сухожилий)

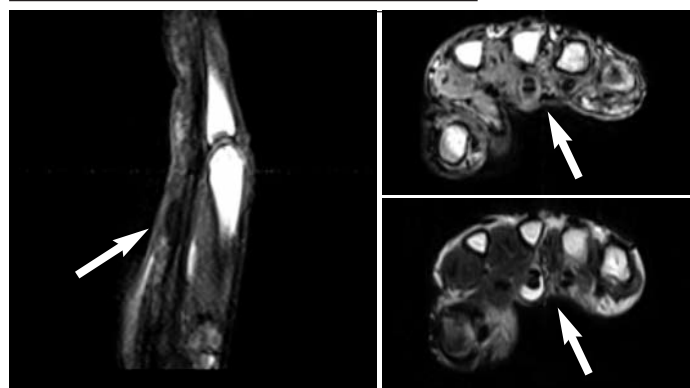


Рис. 6. T1- и T2-взвешенные МР-томограммы при теносиновите сухожилий сгибателей III пальца (стрелками указано скопление жидкости в оболочках сухожилий)

экссудацию и купирующие болевую симптоматику. Среди НПВП предпочтение отдается лекарственным средствам с гастропротективным действием, например амтолметин гуацилу (Найзилат). Рекомендуемая доза препарата составляет 600 мг 2 раза в сутки и может быть снижена до 600 мг/сут за 1 прием. Для сохранения гастропротективного действия Найзилат следует принимать на голодный желудок. Продолжительность лечения – 5–7 дней.

После купирования острой стадии показаны **физиотерапевтические процедуры**. Применяются фоно- и электрофорезы с кортикостероидами (гидрокортизон), магнито- и лазеротерапия, грязевые или парафиновые (озокеритовые) аппликации. Курс консервативного лечения составляет 1 мес.

При отсутствии положительного эффекта от консервативного лечения, а также в случае пролиферативного воспаления и нарушения функции пальцев показано оперативное лечение. Основным хирургическим методом является **синовэктомия**. При теносиновитах наиболее важно тщательное иссечение

отправляется на гистологическое исследование. Оперативные доступы стандартны для операций на кисти (рис. 7). Разрезы производятся параллельно кожным складкам ладонной поверхности кисти и пальцев и S-образно – на тыльной поверхности [4, 6, 14, 15].

Этапы операции представлены на рис. 8 и 9.

Во время операции необходимо сохранять элементы скользящего аппарата сухожилий, в т. ч. кольцевидные связки (см. рис. 9).

При соблюдении указанных условий мы получим восстановление функции пальцев в ближайшей и отдаленной перспективе (рис. 10).



Рис. 7. Схема оперативных доступов на тыльной (а) и ладонной (б) поверхностях кисти

всех патологически измененных оболочек сухожилий. Кроме того, согласно принципам абластики показана обработка тканей спиртовыми растворами антисептиков. В случае обширного спаечного процесса в области сухожильных оболочек производится тенолиз, а при творожистом некрозе – пластика сухожилий. Интраоперационный материал обязательно



Рис. 11. Липома



Рис. 12. Ангиолейомиома



Рис. 13. Фибролипوما срединного нерва



Рис. 14. Гемангиома



Рис. 15. Липосаркома



Рис. 8. Синовэктомия при теносиновите сухожилий сгибателей II пальца



Рис. 9. Вид кисти во время (а) и после (б) синовэктомии (стрелками указаны кольцевидные связки)

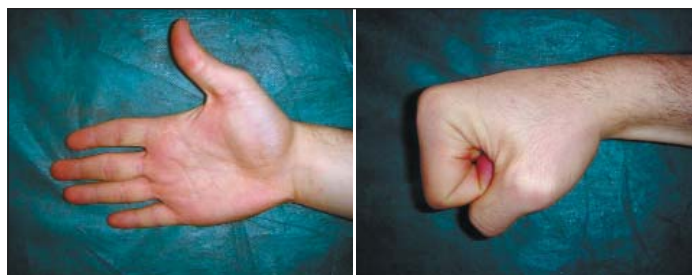


Рис. 10. Отдаленный результат синовэктомии через 1 год

В послеоперационном периоде применяется иммобилизация кисти и пальцев сроком на 3 нед., лечебная гимнастика для интактных суставов [4]. В плане дифференциальной диагностики мы столкнулись с такими доброкачественными опухолями, как липома, фибролипома, нейрофиброма, гемангиома, ангиолейомиома, а также злокачественными новообразованиями: эккринной акроспиромой, липосаркомой и синовиальной саркомой [9, 10, 16–18] (рис. 11–15).

Хорошие отдаленные результаты лечения достигнуты нами в 95% случаев, у 3% пациентов отмечен рецидив заболевания, в оставшихся 2% наблюдался переход патологического процесса на ранее интактные сухожилия и их оболочки.

Таким образом, разработанный в нашей клинике алгоритм обследования обеспечивает правильную постановку диагноза, а применяемые консервативное, физиотерапевтическое лечение и различные виды оперативных вмешательств позволяют добиться надежных положительных результатов лечения пациентов с заболеваниями данной нозологической группы.

Литература

1. Волкова А.М. Хирургия кисти. Т. 2. Екатеринбург: Уральский рабочий, 1993. С. 183–186 [Volkova A.M. Khirurgiya kisti. T. 2. Yekaterinburg: Ural'skiy rabochiy, 1993. S. 183–186 (in Russian)].
2. Розовская Т.П., Микусев И.Е., Ахметин Г.М. Лечение доброкачественных опухолей кисти // Казанский медицинский журнал. 1982. Т. 63. № 21. С. 42 [Rozovskaya T.P., Mikusev I.Ye., Akhmetin G.M. Lecheniye dobrokachestvennykh opukholey kisti // Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 1982. T. 63. № 21. S. 42 (in Russian)].
3. Страхов М.А. Доброкачественные опухоли и опухолеподобные заболевания мягких тканей кисти (клиника, диагностика, лечение): дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 1996. С. 5–286 [Strakhov M.A. Dobrokachestvennyye opukholi i opukholepodobnyye zabolevaniya myagkikh tkaney kisti (klinika, diagnostika, lecheniye): dis. ... kand. med. nauk. Yekaterinburg, 1996. S. 5–286 (in Russian)].
4. Толмачёва В.В. Доброкачественные опухоли мягких тканей кисти (клиника, диагностика, лечение): дис. ... канд. мед. наук. М., 1981. С. 3–152 [Tolmachova V.V. Dobrokachestvennyye opukholi myagkikh tkaney kisti (klinika, diagnostika, lecheniye): dis. kand. med. nauk. M., 1981. S. 3–152 (in Russian)].
5. Fletcher C.D. The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification // Histopathology. 2006. Vol. 48. P. 3–12.
6. Hsu C.S., Hentz V.R., Yao J. Tumours of the hand // Lancet Oncol. 2007. Vol. 8. № 2. P. 157–166.
7. Mannan K., Briggs T.W. Soft tissue tumours of the extremities // BMJ. 2005 Sep. Vol. 17. № 331. P. 590.
8. Plate A.M., Lee S.J., Steiner G., Posner M.A. Tumorlike lesions and benign tumors of the hand and wrist // J Ar Acad Orthop Surg. 2003 Mar Apr. Vol. 11. 2. P. 129–141.
9. Sobanko J.F., Dagum A.B., Davis I.C., Kriegel O.A. Soft tissue tumors of the hand // Dermatol Surg. 2007 Jun. Vol. 33. № 6. P. 651–770.
10. Элькин М. А. Профессиональные хирургические болезни рук. М.: Медицина, 1971. С. 5–121 [El'kin M. A. Professional'nyye khirurgicheskiye bolezni ruk. M.: Meditsina, 1971. S. 5–121 (in Russian)].
11. Финешин А.И. Ультразвуковая диагностика при заболеваниях и повреждениях мягких тканей кисти и предплечья: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. С. 11–158 [Fineshin A.I. Ul'trazvukovaya diagnostika pri zabolevaniyakh i povrezhdeniyakh myagkikh tkaney kisti i predplech'ya: avtoref. dis. kand. med. nauk. M., 2006. S. 11–158 (in Russian)].
12. Connell D.A., Koulouris O., Thom D.A., Potter H.G. Contrast-enhanced MR angiography of the hand. Radiographics. 2002 May–Jun. Vol. 22. № 3. P. 583–599.
13. Horcadas A.B., Lafuente J.L., de la Cruz Burgos R., Muniz S.H., Roca S.A., Ortega S.G., Franjo P.D. Cruz Ultrasound and MR findings in tumor and tumor-like lesions of the fingers. 2003 May. Vol. 13. 5. P. 1125–1136.
14. Усольцева Е.В., Машкара К.И. Хирургия заболеваний и повреждений кисти. М., 1986. С. 166–169 [Usolt'seva Ye.V., Mashkara K.I. Khirurgiya zabolevaniy i povrezhdeniy kisti. M., 1986. S. 166–169 (in Russian)].
15. Шинкаренко И.Н., Гришин И.Г., Беляева А.А., Шириева Г.И. Мякотканые опухоли кисти и их лечение // Советская медицина. 1982. № 6. С. 97–100 [Shinkarenko I.N., Grishin I.G., Belyayeva A.A., Shiriyeva G.I. Myagkotkannyye opukholi kisti i ikh lecheniye // Sovetskaya meditsina. 1982. № 6. S. 97–100 (in Russian)].
16. Cavallaro M.C., Taylor J.A., Gorman J.D., Haghighi P., Resnick D. Imaging findings in a patient with fibrolipomatous hamartoma of the median nerve // AJR Am J Roentgenol. 1993. Vol. 161. P. 837–838.
17. Murphey M.D., Arcara L.K., Naburg-Smith J. From the archives of the AFIP: imaging of musculoskeletal liposarcoma with radiologic-pathologic correlation // Radiographics. 2005 Sep–Oct. Vol. 25. № 5. P. 1371–1395.
18. Nagata S., Nishimura H., Uchida M., Hayabuchi N., Zenmyou M., Fukahori S. Giant angioleiomyoma in extremity: report of two cases // Magn Reson Med Sci. 2006 Jul. Vol. 5. № 2. P. 113–118.

ПЕРВЫЙ и ЕДИНСТВЕННЫЙ* НПВП С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ЗАЩИТЫ ЖЕЛУДКА



- Выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие
- Гастропротективный эффект
- Оказывает влияние на таламические центры болевой чувствительности
- Безопасен для пациентов с артериальной гипертензией
- Может применяться длительно до 6 месяцев

 **Найзилат**
АМОЛМЕТИН, ГУАЦИЛ
таблетки 600 мг, 20 таблеток в упаковке



*grls.rosminzdrav.ru
Инструкция по применению лекарственного препарата Найзилат.

ООО «Др. Редди's Лабораторис»
115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1. Тел.: +7 (495) 783 29 01. e-mail: inforus@drreddys.ru
С полной инструкцией по применению препарата Найзилат Вы можете ознакомиться на сайте www.drreddys.ru. Для медицинских и фармацевтических работников.

Аллергический ринит: современный взгляд на нестареющую проблему

Профессор С.В. Рязанцев, К.И. Сапова

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются ключевые аспекты, характеризующие аллергический ринит (АР). Отмечена проблема значительного устойчивого роста числа страдающих от АР, в т. ч. детей с различными проявлениями этого заболевания. Приведены основные факторы распространения АР в промышленных и экономически развитых регионах. Рассмотрены мероприятия по профилактике АР. Описаны основные патофизиологические механизмы развития аллергических реакций. Представлена общепринятая классификация АР по периодичности заболевания. Важное место отведено диагностике, в частности диагностическим тестам и их методикам, обеспечивающим своевременную постановку диагноза «аллергический ринит». Особое внимание уделено специальным диагностическим тестам, правильному их проведению и интерпретации. Отмечены основные принципы дифференциальной диагностики АР с другими нозологиями и факторы, важные для уточнения диагноза. В заключение приведены основные направления фармакотерапии и группы лекарственных средств, а также представлены новые препараты – Эвказолин® Аква и Элизей®, которые доказали свою эффективность, доступность, удобство применения при лечении АР.

Ключевые слова: аллергический ринит, диагностика аллергического ринита, фармакотерапия аллергического ринита, Эвказолин® Аква, Элизей®.

Для цитирования: Рязанцев С.В., Сапова К.И. Аллергический ринит: современный взгляд на нестареющую проблему // РМЖ. 2016. № 14. С. 940–944.

ABSTRACT

Allergic rhinitis: modern view on ageless problem

Ryazantsev S.V., Sapova K.I.

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech

The paper addresses the problem of allergic rhinitis (AR) and its key features. Special attention is paid to topical trials, showing a significant growth of population with this disease, including children, suffering from various forms of AR. Authors indicate key factors influencing prevalence of AR in industrial and socialdeveloped communities, measures to prevent AR development and persistence, as well as basic pathophysiological mechanisms of AR development. The article also presents AR common classification, diagnostic tests and methods for timely diagnosis, basic principles of differential diagnosis and key points to help doctors to diagnose this disease correctly. Authors discuss pharmacotherapy of AR, its basic principles and key classes of drugs. Also special attention is devoted to new medications - Eukazolin® Aqua and Elizey®, that showed their efficacy, accessibility, comfort use and significance among drugs for AR management.

Key words: allergic rhinitis, diagnosis of allergic rhinitis, pharmacotherapy of allergic rhinitis, Eukazolin® Aqua, Elizey®.

For citation: Ryazantsev S.V., Sapova K.I. Allergic rhinitis: modern view on ageless problem // RMJ. 2016. № 14. P. 940–944.

Аллергический ринит (АР) представляет собой гетерогенное заболевание, характеризующееся одним или несколькими из следующих симптомов: чиханье, зуд, ринорея, постназальное затекание и/или заложенность носа. Данное заболевание зачастую сопровождается аллергическими проявлениями со стороны ушей, глаз и верхних дыхательных путей [1].

Эпидемиология

Хотя диагноз «аллергический ринит» ставится довольно часто, истинные причины, лежащие в основе этой патологии, трудно установить. Большинство эпидемиологических исследований были направлены на выявление сезонного аллергического ринита (САР) из-за легкой идентификации в связи с быстрым и воспроизводимым началом и окончанием симптомов. Поставить диагноз «круглогодичный аллергический ринит» (КАР) сложнее, потому что его комплекс симптомов часто пересекается с хроническим синуситом, рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей, а также вазомоторным ринитом [2].

В эпидемиологических исследованиях, проведенных в различных странах, распространенность АР колеблется от 3 до 19%. Наиболее обширные исследования позволяют утверждать, что в общем количестве проявлений аллерги-

ческих реакций САР встречается приблизительно в 10% случаев, КАР – не более чем в 20% случаев. В целом в России от АР страдают от 20 до 40 млн человек [3].

Частота АР в общей популяции увеличивается. Современные исследования показали, что распространенность САР увеличилась с 4 до 8% в течение 10 лет, с 2001 по 2011 г. Кроме того, за прошедший 8-летний период atopическая реакционная способность кожной пробы увеличилась с 39 до 50% [4].

Распространенность АР у детей также имеет тенденцию к росту. Некоторые исследования показывают, что частота развития АР у детей в возрасте до 6 лет составляет 42%. Другое недавнее исследование позволяет говорить о почти трехкратном увеличении распространенности АР начиная с 1991 г. В настоящее время АР является наиболее распространенным аллергическим заболеванием и одним из ведущих хронических заболеваний у пациентов в возрасте до 18 лет. В 80% случаев симптомы АР развиваются в возрасте до 20 лет. Доказано, что дети, родители которых страдают АР, также подвержены этой патологии.

Проведенные повсеместно исследования показали, что частота АР увеличивается с возрастом. Статистические данные свидетельствуют о наиболее высокой распространенности АР в социально благополучных слоях, у лиц евро-

пеоидной расы и у населения, проживающего в промышленных регионах. По причине увеличения числа пациентов с АР, ухудшения их качества жизни возрастает совокупная стоимость лечения, что наносит значительный социально-экономический ущерб. Подсчитано, что ориентировочная сумма прямых и косвенных расходов на лечение АР в России составила 2,7 млрд долларов за 2005 г. [5].

Профилактика

Первичную профилактику АР проводят в общей популяции, в первую очередь у лиц из группы риска (с отягощенной наследственностью по атопическим заболеваниям) и детей. Первичная профилактика включает следующие мероприятия:

- соблюдение беременной женщиной рациональной диеты. При наличии у нее аллергических реакций из диеты исключают высокоаллергенные продукты;
- устранение профессиональных вредностей с 1-го месяца беременности;
- прием лекарственных средств (ЛС) только по строгим показаниям;
- прекращение активного и пассивного курения как фактора, способствующего ранней сенсибилизации ребенка;
- естественное вскармливание – важнейшее направление в профилактике реализации атопической предрасположенности. Грудное вскармливание необходимо сохранить как минимум до 4–6-го месяца жизни. Целесообразно исключение из рациона цельного коровьего молока. Не рекомендуют раннее (до 4 мес.) введение прикорма;
- элиминационные процедуры.

Вторичная профилактика направлена на предотвращение манифестации АР у сенсибилизированных детей и включает следующие мероприятия:

- контроль за состоянием окружающей среды;
- превентивную терапию антигистаминными препаратами;
- аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ);
- профилактику респираторных инфекций как триггеров аллергии, в т. ч. систему оздоровления, направленную на повышение естественных факторов защиты (закаливание, массаж, лечебная физкультура, спортивные занятия);
- образовательные программы.

Основная цель третичной профилактики – предупреждение тяжелого течения АР и предотвращение развития бронхиальной астмы. Уменьшение частоты и продолжительности обострений достигается с помощью наиболее эффективных и безопасных лекарственных препаратов, а также элиминацией аллергенов [6].

Патофизиологические механизмы

В норме слизистая оболочка полости носа эффективно увлажняется и очищает вдыхаемый воздух посредством слаженного механизма местных и гуморальных факторов защиты. При аллергической десенсибилизации появляется тенденция к увеличению количества иммуноглобулина Е (IgE) в тучных клетках слизистой оболочки полости носа. Это приводит к росту антиген-представляющих клеток CD4+ в Т-лимфоцитах, которые затем высвобождают интерлейкины (IL-3, IL-4, IL-5) и другие цитокины из Th2-клеток. Данный механизм и запускает аллергический воспалительный процесс [7].

Классификация

На основании данных большинства литературных источников АР может быть разделен на несколько основных видов [8].

Сезонный аллергический ринит

САР, зачастую называемый поллинозом, вызван сезонными аллергенами, такими как пыльца цветущих растений

и пр. Симптомы обычно проявляются в течение определенного периода времени, когда аэроаллергены в изобилии циркулируют в открытом воздухе. Продолжительность сезонного воздействия этих аллергенов зависит от географического положения, и на основании этих данных контролировать САР намного легче. Зачастую САР наиболее активен в весенне-осенний период.

Типичные симптомы во время экспозиции пыльцы включают: «взрывное» начало заболевания, обильную водянистую ринорею, зуд и чиханье, конъюнктивит. Однако существуют триггеры САР, не связанные с климатогеографическими условиями, к ним относятся табачный дым, неприятные запахи, изменения температуры и физические упражнения.

Круглогодичный аллергический ринит

К наиболее частым возбудителям КАР можно отнести пылевых клещей, тараканов, шерсть домашних животных, домашнюю пыль.

Общепринятого определения КАР не существует. Наиболее точно КАР можно охарактеризовать как состояние, сохраняющееся более 9 мес. ежегодно и включающее два или более из следующих симптомов: серозная гиперсекреция, заложенность носа, отек слизистой оболочки полости носа, чиханье, приступы удушья и нехватка воздуха.

Круглогодичный аллергический ринит с сезонными обострениями

Симптомы АР могут проявляться в течение многих лет с сезонными обострениями, в зависимости от воздействия причинных аллергенов.

Диагностика

Тщательный сбор анамнеза и полное физикальное обследование являются наиболее эффективными диагностическими мероприятиями в целях идентификации АР. Побуждением к наиболее точной и своевременной диагностике АР у детей должно служить осознание серьезности заболевания и его потенциальных сопутствующих осложнений. АР у детей часто диагностируется на фоне регулярно повторяющихся простудных заболеваний. Для того чтобы поставить правильный, точный диагноз, врач должен быть хорошо осведомлен об особенностях течения заболевания, внимателен к симптомам АР, он должен провести подробный опрос, направленный на выявление причин АР у каждого пациента, для постановки дифференциального диагноза. Необходимо принимать во внимание сопутствующие заболевания (бронхиальная астма, синусит, отит, конъюнктивит), провести специфическое диагностическое тестирование при наличии показаний, учитывать терапевтические назначения противовоспалительных препаратов.

К типичным симптомам АР относят чиханье, зуд, ринорею, постназальное затекание. Имеет место как двусторонний, так и односторонний характер поражения, с попеременным поражением обеих половин полости носа. Симптомы АР, как правило, наиболее выражены в ночное время. Во время сна при заложенности носа появляется храп, что также можно рассматривать как симптом АР. Наблюдаются покраснение и зуд в глазах, дискомфорт в горле и ушах. Некоторые пациенты отмечают аносмию и агевзию.

С развитием аллергической реакции прозрачные выделения из носа становятся более обильными, а слизистая оболочка полости носа – более отечной, с синюшным оттенком. В тяжелых случаях, особенно в сезон цветения растений и распространения пыльцы, в патологический процесс могут вовлекаться слизистые оболочки глаз, ев-

стахивой трубы, среднего уха и придаточных пазух носа. Это вызывает раздражение конъюнктивы (зуд, слезотечение, покраснение), чувство заложенности ушей, першение и дискомфорт в горле, головные боли со стороны околоносовых пазух. Зачастую присутствуют такие симптомы, как недомогание, слабость и усталость.

Дифференциальная диагностика

Когда удается проследить четкую связь между началом цветения растений и типичными симптомами АР, поставить диагноз не сложно. Напротив, когда симптомы АР выражены не столь очевидно, постановка диагноза затрудняется. Например, симптомы САР в конкретное время будут зависеть от климатогеографической ситуации в данный день. Кроме этого, в конце сезона цветения растений снижение симптомов обычно происходит медленнее.

Симптомы АР зачастую схожи с симптомами острого ринита, но при аллергическом характере поражения слизистой оболочки полости носа симптомы сохраняются более 2-х недель, что должно стать основанием для постановки верного диагноза. Если тесты на атопию и бронхиальную астму отрицательны, следует провести дифференциальную диагностику АР с другими нозологиями. В таких случаях симптомы могут быть острыми или хроническими, односторонними и/или двусторонними, выделения из носа могут быть геморрагическими или гнойными. Методом окончательной диагностики в таком случае должен стать посев биоматериала из полости носа на микрофлору и микроскопия с подтверждением эозинофилии.

Дифференциальную диагностику следует проводить и с другими патологическими состояниями. Новообразования или полипы полости носа, а также другие анатомические изменения (например, смещенная носовая перегородка, гипертрофия аденоидов, гипертрофия носовых раковин) могут привести к обструкции дыхательных путей. Носовые полипы часто встречаются у лиц, больных муковисцидозом, но не у пациентов с АР. Опухоли как причина ринита очень редки. Другие анатомические аномалии могут блокировать дыхательные пути, что приводит к ринорее или постназальному затеканию. Названные патологические состояния следует дифференцировать с АР [9].

Диагностические тесты

Специфические аллергические тесты

Лабораторное подтверждение наличия IgE как ответа на аллергены (пылевые клещи, пыльца растений или шерсть животных) является главным обоснованием в установлении конкретного триггера аллергической реакции. В этом случае очень важно произвести диагностику у всех членов семьи, чтобы заблаговременно установить семейный характер поражения.

Тестирование кожи (атопические пробы) также необходимо при установке диагноза АР и выполняется в любом возрасте, но у детей до года может отсутствовать положительная реакция. Часто у ребенка с САР наблюдается положительный результат теста только после 2-х сезонов экспозиции.

Клиницисты должны быть избирательны в использовании аллергенов для тестирования кожи, применяя только общие аллергены потенциальной клинической значимости. Выбор аллергенов основывается на преобладании специфических аллергических триггеров в географической зоне нахождения пациента. В настоящее время правильно проведенное тестирование кожи — доступный и наилучший метод обнаружения специфических IgE. Чтобы избе-

жать ложноположительных результатов, следует отменить антигистаминные препараты короткого действия на срок от 36 до 48 часов и антигистаминные препараты длительного действия на срок от 4-х до 6 нед.

Врачи должны помнить, что положительные тесты на аллерген-специфические IgE сами по себе недостаточны для диагностики аллергических заболеваний. Эти тесты только указывают на присутствие молекул IgE с определенной иммунологической специфичностью. Окончательный диагноз ставится на основании отягощенного анамнеза, наличия специфических IgE-антител и доказательств того, что симптомы являются результатом IgE-опосредованного воспаления.

Неспецифические аллергические тесты

Анализ крови на эозинофилию и общий уровень сывороточного IgE был предложен в качестве скринингового теста, но он имеет относительно низкую чувствительность и не должен использоваться для постановки окончательного диагноза АР.

Назальный провокационный тест

Назальный провокационный тест проводится в случае противоречивости данных анамнеза и других методов диагностики, при наличии множественной сенсibilизации к различным аллергенам и необходимости выбрать ведущий аллерген или сочетание аллергенов для проведения АСИТ, а также для оценки эффективности того или иного метода специфического и неспецифического лечения АР.

Методика тестирования. В один носовой ход закапывают 1 каплю тест-контрольной жидкости. При отсутствии какой-либо реакции в другой носовой ход последовательно закапывают по 1 капле аллергена в 100- и 10-кратном разведении (1:100, 1:10), затем — цельный аллерген. Интервал между последовательными введениями аллергена — не менее 20–30 мин. Увеличение концентрации производится только при отсутствии реакции на предыдущее введение менее концентрированного аллергена. Тест считается положительным при появлении симптомов ринита. Для оценки тестов можно использовать переднюю риноскопию и/или риноманометрию.

Радиоаллергосорбентный тест (РАСТ)

РАСТ — менее чувствительный и более дорогостоящий (по сравнению с кожными пробами) метод обнаружения специфических IgE-антител в сыворотке крови. У 25% больных с положительными кожными пробами результаты РАСТ отрицательны. Учитывая это, РАСТ имеет ограниченное применение в диагностике АР. Отменять антигистаминные препараты перед проведением РАСТ не требуется [10].

Фармакотерапия

Фармакотерапия АР относится к симптоматическим методам лечения и подразумевает не только применение препаратов в случае уже наступившего обострения, но и проведение базисной терапии, предотвращающей появление симптомов заболевания. В зависимости от тяжести АР и наличия осложнений возможно сочетанное применение препаратов различных фармакологических групп. В настоящее время есть несколько групп лекарственных препаратов, которыми можно эффективно контролировать симптомы АР [11].

Препараты для местного применения

В случае полной блокады носового дыхания за несколько минут до интраназального введения противоаллергических препаратов применяют стимуляторы адренорецепторов. При обильной назальной секреции показаны антихолинергические препараты.

Не следует забывать, что при передозировке и постоянном (в течение нескольких месяцев, а иногда и лет) приеме стимуляторов адренорецепторов наступает тахифилаксия, а также развивается ряд побочных эффектов и осложнений (гипертрофия носовых раковин, необратимые изменения слизистой оболочки носа, развитие ряда системных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы).

К числу новых препаратов с минимальным количеством побочных эффектов следует отнести Эвказолин® Аква. Эвказолин® – современный назальный деконгестант для местного применения. Основной компонент – ксило-метазолин – вызывает уменьшение кровенаполнения сосудов, снижает отек слизистых носовой полости благодаря местному сосудосуживающему действию, основанному на стимулирующем влиянии альфа-адренорецепторов в артериолах. В результате уменьшается выраженность гиперемии и экссудации и восстанавливается носовое дыхание.

Препарат обладает противовоспалительным и антимикробным действием за счет эвкалиптового масла, входящего в состав Эвказолина. Масло выступает как растворитель и как активный ингредиент, оказывает одновременно мягкое спазмолитическое и увлажняющее действие на слизистую, работает по типу синергического взаимодействия с ксилометазолином. Не оказывает системных побочных эффектов, т. к. абсорбция Эвказолина незначительная, возможны лишь кратковременные местные эффекты. Препарат оказывает преимущественно местное действие, всасывается через слизистые оболочки при обычном использовании в незначительном количестве. Терапевтическое действие наступает спустя 5–10 мин и продолжается 5–6 часов.

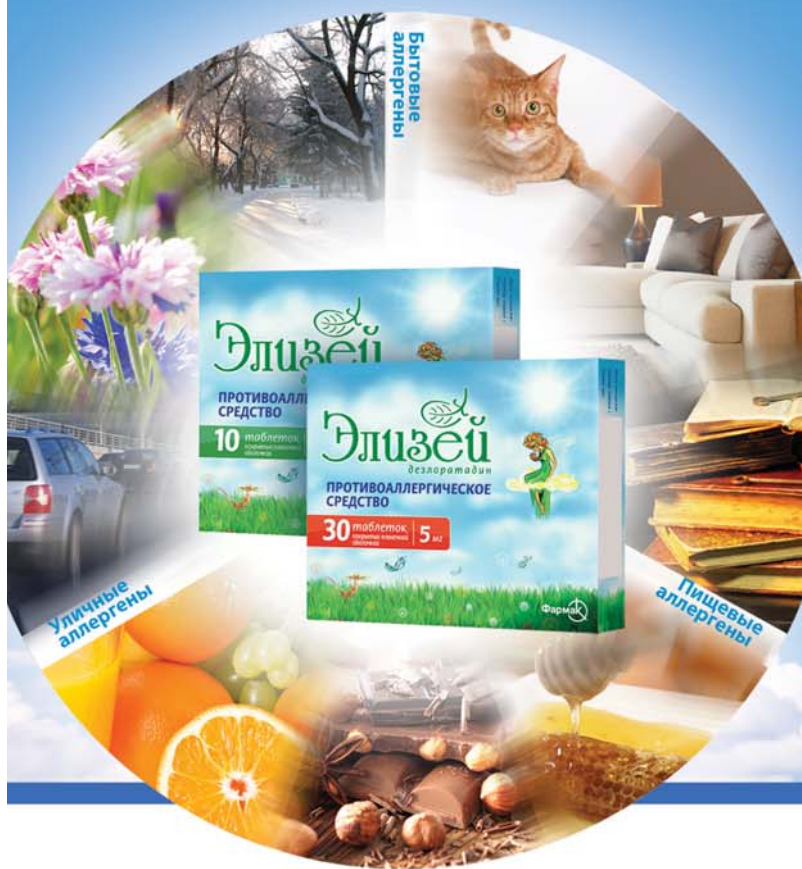
Способ применения и дозы: взрослым и детям старше 10 лет по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 3–4 раза в сутки. Курс лечения зависит от течения заболевания и не должен превышать 10 дней подряд.

Антигистаминные препараты

Несмотря на эффективность пероральных антигистаминных препаратов (АГ) I поколения, их применение не рекомендуется, если доступны препараты II поколения, учитывая седативные и антихолинергические свойства первых. Установлена низкая эффективность АГ I поколения по анализу эффективности затрат, стоимость лечения увеличивается из-за вызываемой ими седации. Целесообразно применять только безопасные АГ II поколения, характеризующиеся благоприятным соотношением эффективности и безопасности. В группе таких препаратов появилось новое средство – Элизей®. Препарат является первичным активным метаболитом лоратадина – дезлоратадином. Ингибирует высвобождение гистамина и лейкотриена С₄ из тучных клеток. Предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций. Обладает противоаллергическим, противозудным и противоэкссудативным действием. Уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей, снимает спазм гладкой мускулатуры. Практически не обладает седативным эффектом и при приеме в дозе 7,5 мг/сут не влияет на скорость психомоторных реакций.

Способ применения и дозы: взрослым и детям с 12 лет препарат назначается в дозе 5 мг/сут (1 таблетка) независимо от приема пищи. Препарат рекомендуется принимать в одно и то же время. Таблетку нужно глотать целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

ДЫШИ, ЧУВСТВУЙ, НАСЛАЖДАЙСЯ КРУГЛЫЙ ГОД!



ЭЛИЗЕЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСНОВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ АЛЛЕРГИИ

- ✓ **Заложенность носа и чихание**
- ✓ **Покраснение, зуд глаз и слезотечение**
- ✓ **Кожный зуд**

ВСЕГО ОДНА ТАБЛЕТКА 1 РАЗ В СУТКИ



Рег. номер: ЛП-002426. Представительство ПАО «Фармак» в России:
121357, г. Москва, ул. Верейская, д. 29, стр. 154, этаж 5, офис 44. Тел.: +7 (495) 269-08-14

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ЗА БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ
ОБРАТИТЕСЬ К ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

При выборе препаратов или их комбинации необходимо ориентироваться на степень тяжести АР, характер его течения, необходимость воздействия на те или иные медиаторы в каждой конкретной ситуации, физиологические особенности пациента (в т. ч. возраст), наличие сопутствующих заболеваний, образ жизни больного, а также индивидуальную чувствительность к конкретному лекарственному средству.

Литература

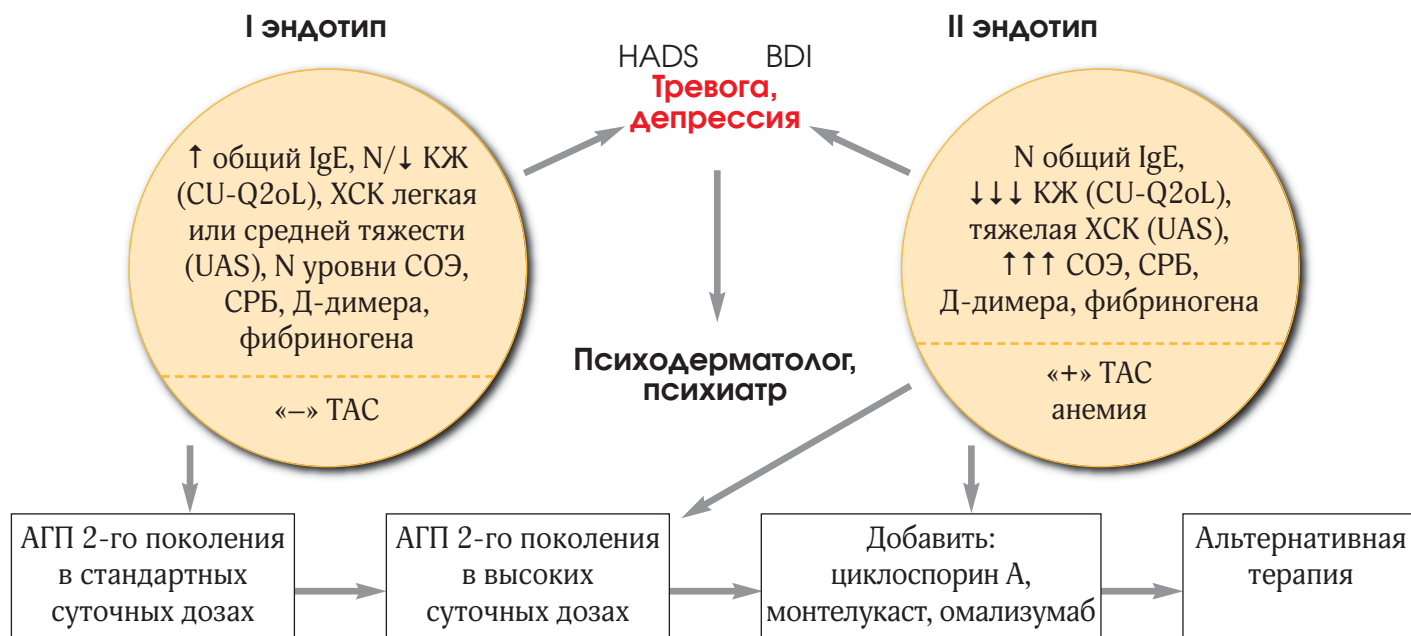
1. Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология. Национальное руководство // АСМОК. РААКИ. ГЭОТАР-Медиа. 2009. С. 636 [Khaitov R.M. Allergologia i Immunologia. National'noe Rukovodstvo // ASMOK. RAAKI. Geotar-Medicina. 2009. S. 636 (in Russian)].
2. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polypsis. Rhinology. Suppl 20. 2007. P. 300.
3. Гущин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия. М.: Фармарус Принт Медиа, 2010. С. 228 [Gushin I.S., Kurbacheva O.M. Allergia i allergen-spezificheskaya immunoterapiya. M.: Farmarus Print Media, 2010. S. 228 (in Russian)].
4. Mathur A.K. et al. Sensitivity and Specificity of a Clinical Diagnosis of Allergic Rhinitis in Childhood // J of Allergy and Clinical Immunology. 2016. T. 137. № 2. P. 163–168.

5. Stroebe R., Graft D., Takahashi M. et al. Health Care Guideline: Rhinitis. Bloomington, MN: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2000. [www.icsi.org/guidelst.htm#guidelines] Evidence based guideline and algorithms for treatment of allergic and non-allergic rhinitis.
6. Ильина Н.И., Феденко Е.С., Курбачева О.М. Аллергический ринит. Пособие для врачей общей практики и фармацевтов // Российский аллергологический журнал. 2010. № 3 (приложение) [Il'ina N.I., Fedenko E.S., Kurbacheva O.M. Alergicheskiy rinit. Posobie dlya vrachei obshej praktiki i farmascevtov // Rossi'skiy allergologicheskij gurnal. 2010. № 3 (prilozhenie) (in Russian)].
7. Международный согласительный документ «Аллергический ринит и его влияние на астму. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)», 2008, 2010 гг.
8. Wheatley L.M., Togias A. Allergic rhinitis // New England Journal of Medicine. 2015. Vol. 372. № 5. P. 456–463.
9. Baker J.R. (ed.). Primer on Allergic and Immunologic Diseases (4th Ed.) // JAMA. 1997. Vol. 278 (22). P. 1799–2034.
10. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. М., 2013. С. 19 [Rossi'skaya Associaciya allergologov i klinicheskikh immunologov. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniu allergicheskogo rinita. M., 2013. S. 19 (in Russian)].
11. Dykewicz M.S., Fineman S., Nicklas R. et al. Diagnosis and Management of Rhinitis: Parameter Documents of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma, & Immunology // Annals of Allergy, Asthma, and Immunology. 1998. Vol. 81 (Part II). P. 463–468.

Алгоритм диагностики и терапии хронической спонтанной крапивницы (основан на разработанной эндотипической классификации и рекомендациях Европейской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии (EAACI) (1, 2))

Д.м.н. П.В. Колхир

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



1. Колхир П.В. Разработка эндотипической классификации хронической спонтанной крапивницы на основании изучения комплекса биомаркеров с персонализированным подходом к терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 14.01.10 / Колхир Павел Владимирович. Москва, 2012. 48 с.
2. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update // Allergy. 2014. Vol. 69. P. 868–887.

Примечание: ТАС – тест с аутологичной сывороткой крови; АГП – антигистаминные препараты; UAS – шкала активности крапивницы; КЖ – качество жизни; CU-Q2oL – опросник для оценки качества жизни больных хронической крапивницей; BDI – шкала оценки депрессии Бека; HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии; ↑/↓ – повышение/снижение значений уровня в сыворотке крови; N – нормальные значения/уровень в сыворотке крови.

Для цитирования: Колхир П.В. Алгоритм диагностики и терапии хронической спонтанной крапивницы // PMJ. 2016. № 14. С. 944–944.

For citation: Kolkhir P.V. Algorithm for the diagnosis and treatment of chronic spontaneous urticaria // RMJ. 2016. № 14. P. 944–944.

Эмпирическая терапия воспалительных поражений кожи крупных складок

К.М.Н. М.В. Устинов

ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» МО РФ, Москва
ФМБА России

РЕЗЮМЕ

В дерматовенерологии схожие по локализации и клиническим проявлениям синдромы нередко становятся причиной затруднений при дифференциальной диагностике. Предметом настоящего исследования является симптомокомплекс поражения крупных складок кожи, который включает: зуд различной интенсивности, гиперемия, инфильтрацию, отечность, шелушение, трещины, эрозии и некоторые другие проявления, специфичность которых позволит опытному специалисту идентифицировать их как конкретное заболевание. Несмотря на доступность исследования этиологии таких поражений, клиническая картина поражений имеет сходную симптоматику при различных заболеваниях, что делает возможным диагностические ошибки, в т. ч. по причине неоднозначности определения первичности либо вторичности выявляемых изменений. В статье рассмотрены аспекты применения синдромного подхода и эмпирической терапии группы заболеваний с поражением кожи крупных складок, клиническая картина которых создает сложности для визуальной дифференциальной диагностики. Оценены возможности использования фиксированных топических комбинаций глюкокортикостероида, антибиотика и антимикотика для такого подхода к лечению. Приведены данные исследования и сделаны выводы о возможности применения Тридерма для эмпирической терапии синдрома поражения крупных складок кожи.

Ключевые слова: эмпирическая терапия, синдромный подход, крупные складки кожи, болезни складок кожи, Тридерм.

Для цитирования: Устинов М.В. Эмпирическая терапия воспалительных поражений кожи крупных складок // РМЖ. 2016. № 14. С. 945–948.

ABSTRACT

Empirical therapy of inflammatory lesion of large skin folds

Ustinov M.V.

Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka, Moscow

Summary

Dermatologic syndromes with similar localization and clinical manifestations, often cause difficulties in differential diagnosis. The present study addresses the problem of lesion of large skin folds, that comprises: itching of varying intensity, hyperemia, infiltration, edema, peeling, cracks, erosion, and other symptoms. Doctor with good experience can establish the diagnosis on the basis of their specificity. Clinical picture of lesions is quite similar in various diseases, that leads to diagnostic errors. Primary or secondary nature of detectable changes are not always obvious. The paper discusses aspects of application of the syndromic approach and empirical treatment of diseases with damage of large skin folds, creating difficulties for visual differential diagnosis. Fixed combinations of topical glucocorticosteroids, antibiotics and antimycotics are reviewed. Study results are presented as well as conclusions about possibility of Triderm application for empirical therapy of syndrome with large skin folds lesion.

Key words: empirical therapy, syndromic approach, large skin folds, diseases of skin folds, Triderm.

For citation: Ustinov M.V. Empirical therapy of inflammatory lesion of large skin folds // RMJ. 2016. № 14. P. 945–948.

Эмпирическая терапия – метод, наиболее часто используемый в отношении бактериальных поражений, когда этиологический агент неизвестен, его видовая идентификация затруднена или длительна, а старт лечения не может быть отложен, часто – по жизненным показаниям. Однако в широком смысле эмпирическая терапия может быть не только антибактериальной. В различных разделах медицины существуют заболевания крайне сходные не только по симптомам, но и по подходам в терапии, при этом являющиеся отдельными нозологическими единицами. Эмпирическая терапия обычно предшествует этиотропной (если такая возможна), состоит из этиологических агентов перекрывающего спектра действия и часто содержит патогенетические и/или симптоматические компоненты. Нередко терапия, начатая как эмпирическая, приводит к выздоровлению и даже затрудняет постановку окончательного диагноза.

Ориентация на определенные симптомокомплексы – синдромы – привела к появлению так называемого синдромного подхода в терапии, по сути являющегося разновидностью эмпирической терапии. Синдром представляет собой группу субъективных и объективных симптомов, т. е. жалоб пациента и симптомов, которые наблюдает врач при обследовании больного. Синдромный подход предусматривает лечение одного симптомокомплекса разных заболеваний препаратом с максимальной терапевтической широтой для данной группы болезней. Обычно синдромный подход не применяется, а иногда и недопустим, если существует лабораторно-инструментальный или другой быстрый способ постановки этиологического диагноза. Но даже экспертами ВОЗ в случаях, когда этиологическая диагностика невозможна в конкретный момент времени, допускается использование синдромного подхода к лечению, в частности широко известен синдромный подход в лечении инфекций, передающихся половым путем,

блок-схемами [1]. Более того, существуют дополнительные аргументы в пользу такого подхода:

- безотлагательность лечения, т. к. медицинская помощь может быть оказана в лечебных учреждениях первичного уровня; следовательно, пациенты могут начать лечение при первом же посещении медицинского учреждения;

- более широкая доступность лечения за счет возможности предоставления его в большем количестве учреждений.

Существуют ситуации, когда синдромный подход особенно востребован, например: при недоступности специализированной медицинской помощи, пребывании на отдыхе, в условиях чрезвычайных ситуаций или военной обстановки и т. п.

В дерматовенерологии схожие по локализации и клиническим проявлениям синдромы нередко становятся причиной затруднений при дифференциальной диагностике. Предметом настоящего исследования является симптомокомплекс поражения крупных складок кожи, который включает: зуд различной интенсивности, гиперемию, инфильтрацию, отечность, шелушение, трещины, эрозии и некоторые другие нарушения, специфичность которых позволит опытному специалисту идентифицировать их как конкретное заболевание. Поражения крупных складок кожи не являются редкостью и демонстрируют определенную сезонность, чаще встречаясь в теплое время года. Несмотря на доступность исследования этиологии таких поражений, клиническая картина поражений имеет сходную симптоматику для различных заболеваний, что делает возможным диагностические ошибки, в т. ч. и по причине неоднозначности определения первичности либо вторичности выявляемых изменений.

К крупным складкам кожи традиционно относятся: подмышечные впадины, локтевые сгибы, области паховые (пахово-бедренные, пахово-мошоночные у мужчин), межъягодичная, бедренно-мошоночные у мужчин, бедренно-ягодичные, собственно промежность, подколенные и складки под молочными железами у женщин. Кроме того, тучные люди имеют крупные складки кожи, образованные складками подкожной жировой клетчатки вне указанных анатомических зон, при этом избыточная масса тела сама по себе также служит фактором риска заболеваний кожи в крупных складках.

Синдром может иметь воспалительную, грибковую или бактериальную этиологию, быть следствием хронического дерматоза, трения или раздражения. Наиболее часто встречающиеся поражения (классификация по МКБ-10):

- 1) инфекции кожи и подкожной клетчатки: эритезма, бактериальное интертриго;

- 2) другие бактериальные болезни: актиномикоз, нокардиоз;

- 3) микозы: дерматофитии крупных складок, кандидоз крупных складок, малассезиозы;

- 4) дерматиты и экземы: эритематозная опрелость, иридантный дерматит, инфекционный дерматит, атопический дерматит, реже – себорейный дерматит (в складках кожи за ушами);

- 5) папулосквамозные нарушения: инверсный псориаз;

- 6) буллезные нарушения: семейная доброкачественная хроническая пузырчатка (болезнь Хейли-Хейли);

- 7) болезни придатков кожи: инверсные акне, гидраденит.

В складках кожи могут быть диагностированы и другие заболевания: витилиго, опухоли кожи, кожные гемобла-

стозы и др. Но они, равно как перечисленные бактериальные болезни и болезни придатков кожи, не удовлетворяют критерию выделения по сходности клинических симптомов и к ним не может быть применен синдромный подход, предложенный далее.

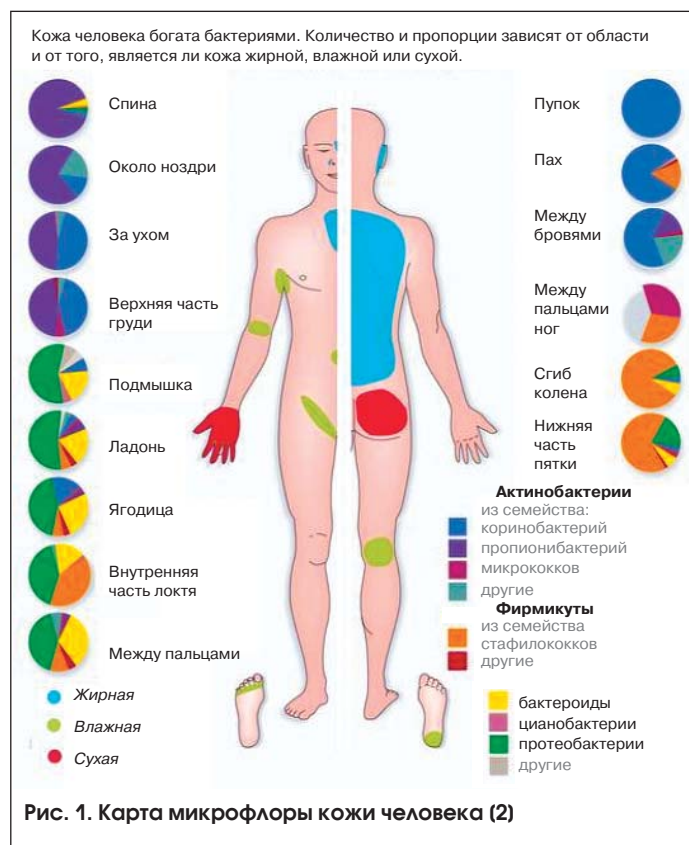
Анатомо-физиологические особенности кожи крупных складок делают ее более чувствительной к внешним воздействиям, а также создают условия для формирования особого микробиоценоза на поверхности. Как видно на карте микрофлоры кожи человека (рис. 1), флора крупных складок в норме более разнообразна, чем на гладкой коже, нередко включает условно-патогенные штаммы бактерий и грибов в виде носительства. К преобладающим резидентным видам бактерий и грибов (рис. 2) часто транзитивно присоединяются и патогенные штаммы микроорганизмов.

Как следствие, на практике мы часто видим, что воспалительные неинфекционные дерматозы в крупных складках подвержены вторичному инфицированию, а дерматозы с инфекционной этиологией нередко приводят к выраженной фокальной воспалительной реакции. Кроме того, воспалительные и инфекционные процессы в складках кожи находятся в динамическом взаимодействии, поддерживая друг друга и формируя порочный круг в патогенезе заболеваний.

Рассматриваются основные и дополнительные сценарии, по которым преимущественно и происходит это взаимодействие, а именно:

а) основные сценарии [4, 5]:

- вторичная инфекция осложняет течение существующего первично неинфекционного дерматоза,
- первично вялая инфекция кожи вызывает неадекватный и незаконченный иммунный ответ, проявляющийся сенсибилизацией, а клинически – экзematизацией;



б) дополнительные сценарии [6]:

- инфекция может быть триггерным фактором для хронического иммунного дерматоза,
- на первично вялую длительно существующую инфекцию кожи с вялым воспалительным ответом наслаивается более агрессивная инфекция, провоцирующая выраженную воспалительную реакцию, экземазацию.

Описанные сценарии являются классическим представлением о группе дерматозов сочетанной этиологии, что позволяет отнести к ней большинство заболеваний с синдромом поражения крупных складок. Как известно, при дерматозах сочетанной этиологии максимальной терапевтической широтой будет обладать комплекс лекарственных средств или комплексное лекарственное средство, направленные на основные общие этиопатогенетические механизмы одномоментно. Во избежание лекарственных взаимодействий и побочных эффектов при эмпирической терапии поражений кожи следует назначать только местное лечение. Учитывая спектр возможных заболеваний в крупных складках кожи, в синдромном подходе эмпирической терапии предпочтение отдавать комбинации препаратов со следующими эффектами:

- противовоспалительным;
- противоаллергическим;
- противозудным;
- антипролиферативным;
- противоотечным;
- мембраностабилизирующим;
- антибактериальным;
- противогрибковым.

Данные эффекты достигаются только использованием топических глюкокортикостероидов в комплексе с местными формами антибиотиков и антимикотиков. Прикладное значение синдромного подхода эмпирической терапии заключается в том, что выделяются механизмы заболеваний (в нашем случае – с единой локализацией) и назначается препарат с учетом спектра возможных окончательных диагнозов. Предпочтение следует отдавать фиксированным официальным топическим трехкомпонентным комбинациям, каждую из которых пациент должен получить в виде единственной упаковки – это существенно повышает

комплаентность, а соответственно и итоговую эффективность терапии [7].

Топический препарат для увеличения приверженности назначенному лечению должен соответствовать следующим критериям [8]:

- мощный, достаточно быстрый терапевтический эффект;
- пролонгированное действие (кратность нанесения – не чаще 2-х раз в сутки);
- хорошая косметическая переносимость;
- минимальный риск развития системных побочных реакций.

Удовлетворяющей всему перечисленному и, как следствие, наиболее востребованной с самого момента появления на рынке, а значит, наиболее изученной, остается топическая оригинальная комбинация, включающая: глюкокортикостероид бетаметазона дипропионат, антибиотик гентамицин и антимикотик клотримазол («Тридерм[®]», Bayer). Популярность данного топического средства настолько велика, что его название стало нарицательным для большого направления наружных комбинированных средств, имеющих в своем составе кортикостероид и противомикробные компоненты [9]. Препарат стал эталоном в оценке других трехкомпонентных препаратов. При строгом следовании инструкции по применению препарат не только очень эффективен, но и безопасен. Дерматологи часто используют эту комбинацию для пробного или стартового лечения, когда возникают сложности с дифференциальной диагностикой воспалительных и инфицированных дерматозов вне зависимости от локализаций, что, по сути, и есть эмпирическая терапия. Но именно поражения крупных складок кожи, на наш взгляд, одна из тех локализаций, где эта тактика действительно может быть оправдана.

С целью демонстрации возможности эмпирической терапии в течение короткого периода времени на амбулаторном приеме были подряд отобраны 20 больных с поражением крупных складок кожи, удовлетворяющие следующим критериям:

- острое начало заболевания или обострение заболевания на фоне полной ремиссии;
- наличие субъективных синдромов: локальных зуда, боли, жжения, дискомфорта, влияющих на качество жизни больных;
- клинические проявления в виде: гиперемии, инфильтрации, отека, шелушения, трещин, эрозий;
- возраст старше 2-х лет;
- отсутствие предшествующей терапии с момента начала острого заболевания и не менее 1 мес. при обострении хронического;
- строгое выполнение назначений.

Таблица 1. Распределение больных по полу и локализации кожных поражений в исследуемой группе

Локализация поражений кожных складок	Мужчины, n	Женщины, n
Подмышечные впадины	1	–
Локтевые сгибы	–	1
Локтевые сгибы + подколенные ямки	1	–
Паховая область	7	4
Складки под молочными железами у женщин	–	6
Всего	20	

Область	Бактерия
Верхняя часть туловища	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Лицо (переносица)	<i>Staphylococcus hominis</i>
Голова	<i>Staphylococcus capitis</i>
Лоб/внутренняя сторона локтя	<i>Staphylococcus saccharolyticus</i>
Промежность	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
Предплечья	<i>Micrococcus luteus</i>
Подмышечная впадина, конъюнктив	<i>Corynebacterium xerosis</i>
Подмышечные складки	<i>Corynebacterium minutissimum</i>
Подмышечные складки	<i>Corynebacterium jeikeium</i>
Сальные железы, лоб	<i>Propionibacterium acnes</i>
Сальные железы, лоб, подмышки	<i>Propionibacterium granulosum</i>
Подмышечная впадина	<i>Propionibacterium avidum</i>
Подмышечная впадина	<i>Brevibacterium spp.</i>
Предплечье	<i>Dermabacter spp.</i>
Сухие участки	<i>Acinetobacter spp.</i>
Поверхность фолликулов сальных желез	<i>Pityrosporum spp.</i>

Рис. 2. Преобладающие виды бактерий на разных областях кожи тела человека (3)

Эту выборку нельзя назвать рафинированной, в процессе набора больных с поражением складок 2 пациента, выявленных в исследуемый период, не удовлетворяли ее критериям. Возраст в выборке колебался от 18 до 64 лет. Распределение больных по полу и преимущественной локализации поражений представлено в таблице 1.

Несмотря на анамнестически и клинически очевидные диагнозы у некоторых пациентов, ни одному из них не было сделано дополнительных лекарственных назначений и была полностью исключена системная терапия. Больным рекомендовался рациональный гигиенический режим и уход за кожей пораженных зон, монотерапия одной из форм препарата (крем или мазь, в зависимости от преобладающих симптомов) оригинальной фиксированной комбинации бетаметазона дипропионата, гентамицина и клотримазола с нанесением 2 раза в сутки до полного разрешения клинической картины плюс 1–3 дня, но не более 14 дней.

Не принимая во внимание входящие предварительные диагнозы, в результате лечения у 18 из 20 пациентов в указанные сроки достигнута ремиссия, у 2-х – значительное улучшение. Средний срок достижения ремиссии – 8–10 сут, купирования субъективных симптомов – 1–3 сут с начала лечения. Констатирована высокая приверженность пациентов терапии, что объясняется выраженным эффектом уже при ее старте. Переносимость оригинальной фиксированной комбинации бетаметазона дипропионата, гентамицина и клотримазола как в форме мази, так и в форме крема не вызывала у больных замечаний, нежелательных эффектов не отмечено.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что в лечении дерматозов сочетанной этиологии, локализованных в крупных складках кожи, крем/мазь Тридерм является эффективным препаратом для эмпирической терапии. Длительный положительный опыт использования, высокая степень безопасности, хорошие косметические и органолептические свойства, доверие к производителю повышают комплаентность, что необходимо для получения стабильного эффекта и достижения устойчивой ремиссии при заболеваниях с различными этиопатогенетическими механизмами, но сходными клиническими симптомами и

локализацией. Данной демонстрацией мы не призываем к широкому внедрению в практику дерматовенерологов синдромного подхода и эмпирической терапии с использованием трехкомпонентных топических препаратов, но вместе с тем знать о существовании такой возможности при поражении кожи крупных складок (и не только) должен каждый специалист.

Литература

1. Гладыко В.В., Шерай М.М. Синдромный подход в лечении пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем (пособие для врачей). М.: ГИУВ МО РФ, 2005. 32 с. [Glad'ko V.V., Shera M.M. Sindromnyy podkhod v lechenii patsiyentov s infektsiyami, peredavayemyimi polovym putem (posobiye dlya vrachey). M.: GIUV MO RF, 2005. 32 s. (in Russian)].
2. Bijal Trivedi. Microbiome: The surface brigade // Nature 492. 2012. S60–S61.
3. Рудаев В.И., Куприенко О.А., Микробный пейзаж ожоговых ран: принципы лечения и профилактики гнойно-септических осложнений у обожженных на этапах оказания помощи // Презентация. Слайд № 4. 2015. [Rudayev V.I., Kupriyenko O.A., Mikrobnyy Peyzazh ozhogovykh ran: printsipy lecheniya i profilaktiki gnoyno-septicheskikh oslozhneniy u obozhzhennykh na etapakh okazaniya pomoshchi // Prezentatsiya. Slayd № 4. 2015. (in Russian)].
4. Котрехова Л.П. Диагностика и рациональная терапия дерматозов сочетанной этиологии // Consilium medicum (приложение «Дерматология»). 2010. № 4. С. 6–11 [Kotrekova L.P. Diagnostika i ratsional'naya terapiya dermatozov sochetannoy etiologii // Consilium medicum (prilozheniye «Dermatologiya»). 2010. № 4. S. 6–11 (in Russian)].
5. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Алгоритм наружной терапии дерматозов сочетанной этиологии // Вестник дерматол. 2011. № 5. С. 138–144 [Belousova T.A., Goryachkina M.V. Algoritm naruzhnoy terapii dermatozov sochetannoy etiologii // Vestnik dermatol. 2011. № 5. S. 138–144 (in Russian)].
6. Устинов М.В. Выбор топического препарата для лечения сочетанных дерматозов преимущественно грибковой этиологии // Успехи медицинской микологии. Т. XIV: матер. III Междунар. микологического форума. М.: Национальная академия микологии, 2015 [Ustinov M.V. Vybortopicheskogo preparata dlya lecheniya sochetannykh dermatozov preimushchestvenno gribkovoy etiologii // Uspekhi meditsinskoy mikologii. T. XIV: mater. III Mezhdunar. mikologicheskogo foruma. M.: Natsional'naya akademiya mikologii, 2015 (in Russian)].
7. Диковицкая Н.Г., Корсунская И.М., Дорджиева О.В., Невозинская З. Терапия вторичных инфекций кожи при хронических дерматозах // Эффективная фармакотерапия. Дерматология. 2014. № 2. С. 10–11 [Dikovitskaya N.G., Korsunskaya I.M., Dordzhieva O.V., Nevozhinskaya Z. Terapiya vtornichnykh infektsiy kozhi pri khronicheskikh dermatozakh // Effektivnaya farmakoterapiya. Dermatologiya. 2014. № 2. S. 10–11 (in Russian)].
8. Коляденко В.Г., Чернышов П.В. Комбинированные препараты группы бетаметазона в лечении алергодерматозов // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. 2007. № 1. С. 31–34 [Kolyadenko V.G., Chernyshov P.V. Kombinirovannyye preparaty gruppy betametazona v lechenii allergodermatozov // Ukra ns'kiy zhurnal dermatolog , venerolog , kosmetolog . 2007. № 1. S. 31–34 (in Russian)].
9. Тамразова О.Б., Молочков А.В. Комбинированные топические кортикостероиды в педиатрической практике: показания к применению и ошибки наружной терапии // Consilium medicum (приложение «Дерматология»). 2013. № 4 [Tamrazova O.B., Molochkov A.V. Kombinirovannyye topicheskiye kortikosteroidy v pediatricheskoy praktike: pokazaniya k primeneniyu i oshibki naruzhnoy terapii // Consilium medicum (prilozheniye «Dermatologiya»). 2013. № 4 (in Russian)].

VIII Конгресс педиатров стран СНГ

«Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания»

Международная научно-практическая конференция, посвященная
55-летию со дня основания Национального центра охраны материнства и детства

«Материнство и детство – достижения, проблемы и перспективы»

22–23 сентября 2016 г.

Бишкек, Кыргызская Республика

Отель JANNAT Regency (ул. Аалы-Токомбаева, 21/2)



Современный подход к терапии патологии кожи, связанной с венозной недостаточностью

К.м.н. К.С. Петрова, к.м.н. С.В. Немирова, профессор Г.А. Петрова,
Д.В. Смирнова, Р.А. Исламов

ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) относится к одним из самых распространенных сосудистых заболеваний, наблюдается, по данным эпидемиологических исследований, у 60–77% взрослого населения. Неотъемлемой частью ХВН и, нередко, первой жалобой при данном заболевании являются кожные проявления, которые положены в основу современной классификации этой патологии – CEAP. Согласно CEAP в качестве трофических нарушений выделены гиперпигментация, венозная экзема, липодерматосклероз, белая атрофия кожи, открытые и зажившие венозные язвы. Появление этих симптомов, наряду с выраженной полиморфностью клинической картины заболевания и при отсутствии видимых варикозных изменений подкожных вен, заставляет пациента впервые обратиться к дерматологу. В статье рассматриваются вопросы диагностики и тактики ведения трофических нарушений у пациентов с ХВН. Особое внимание уделяется вторичному инфицированию кожи, определены наиболее частые возбудители инфекции. Описывается опыт терапии пациентов с ХВН и вторичным инфицированием кожи. В комплексной терапии используется антибактериальный препарат – макролид рокситромицин (Эспарокси), принимается перорально, лечение осуществляется в амбулаторно-поликлинических условиях, приверженность лечению у пациентов высокая.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, экзема, антибактериальные препараты, рокситромицин.

Для цитирования: Петрова К.С., Немирова С.В., Петрова Г.А. и др. Современный подход к терапии патологии кожи, связанной с венозной недостаточностью // РМЖ. 2016. № 14. С. 949–952.

ABSTRACT

Modern approach to the treatment of skin disorders associated with venous insufficiency

Petrov K.S., Nemirova S.V., Petrova G.A., Smirnova D.V., Islamov R.A.

Nizhny Novgorod State Medical Academy

Summary

Chronic venous insufficiency (CVI) is one of the most common vascular diseases and observed in 60–77% of adult population. An integral part of CVI and first complaint in patients with this disease are skin symptoms, that form the basis of modern classification CEAP. According to CEAP trophic disorders include hyperpigmentation, venous eczema, lipodermatosclerosis, white skin atrophy, open and healed venous ulcers. These symptoms, along with pronounced polymorphism of CVI clinical picture and absence of visible changes of varicose saphenous veins, make the patient visit a dermatologist. The paper addresses diagnosis and management of trophic disorders in patients with CVI. Special attention is paid to secondary skin infection, the most common infectious agents are identified. Authors describe own experience in treating patients with CVI and secondary skin infection. Complex treatment include antibacterial drug – macrolide roxithromycin (Esparoxy), oral drug for outpatient treatment, associated with good treatment adherence.

Key words: chronic venous insufficiency, eczema, antibiotics, roxithromycin.

For citation: Petrov K.S., Nemirova S.V., Petrova G.A. et al. Modern approach to the treatment of skin disorders associated with venous insufficiency // RMJ. 2016. № 14. P. 949–952.

Введение

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) относится к одним из самых распространенных сосудистых заболеваний, наблюдается, по данным эпидемиологических исследований, у 60–77% взрослого населения [1]. На основании серии крупных исследований факторами риска формирования ХВН признаны пол, ожирение, длительный постельный режим, перенесенный ранее тромбоз глубоких вен, операции на органах брюшной полости, малого таза и вблизи прохождения крупных венозных магистралей, беременность, а также возраст пациента [2]. Неотъемлемой частью ХВН и, нередко, первой жалобой при данном заболевании являются кожные проявления, которые положены в основу современной классификации этой патологии –

CEAP. Согласно CEAP в качестве трофических нарушений выделены гиперпигментация, венозная экзема, липодерматосклероз, белая атрофия кожи, открытые и зажившие венозные язвы [3]. Появление этих симптомов, наряду с выраженной полиморфностью клинической картины заболевания и при отсутствии видимых варикозных изменений подкожных вен, заставляет пациента впервые обратиться к дерматологу.

Жалобы

Основные жалобы пациента при трофических нарушениях венозной этиологии: отечность нижних конечностей, болезненность кожи голеней, наличие петехиальных элементов и изменение цвета кожи на красновато-коричне-

вый, что происходит в результате распада гемоглобина в петехиальных элементах и преобразования оставшегося железа в гемосидерин. Кроме того, пациенты достаточно часто предъявляют жалобы на наличие пузырьков, мокнутия, эрозивных и язвенных дефектов кожи, эритемы – признака хронического дерматита.

Осмотр

При осмотре специалист-дерматолог выявляет у таких пациентов определенный комплекс патологических процессов кожи, типичных для ХВН. К ним относятся такие проявления статического дерматита (вызванного непосредственным нарушением микроциркуляции в сосудистом русле кожи), как отек, гиперемия, отсутствие волос, липодерматосклероз и изъязвления [4]. Часто отмечаются гемосидероз кожи, проявления гиперкератоза в виде шелушения, нумулярная экзема, контактный дерматит (вследствие применения различных нефизиологичных повязок, пластырей и раздражающих лекарственных средств), эрозивные и язвенные дефекты кожи, дистрофические изменения ногтевых пластинок и явления онихомикоза, панникулит [5].

Тактика ведения

При определении тактики ведения таких больных необходимо учитывать, что пациент с патологией кожи на фоне ХВН нуждается в комплексном, всестороннем обследовании состояния кожных покровов, выявлении патологии сосудистого русла и сопутствующих заболеваний, оценке эндокринологического статуса. Так, наличие недиагностированной декомпенсированной гипергликемии будет сводить на нет эффект от применения самых современных топических средств, не считая времени и средств, потраченных на неадекватную терапию.

Однако даже в рамках одного класса клинических проявлений тяжесть данного заболевания обусловлена наличием инфицирования зоны трофических нарушений, в частности микробной экземы, сопровождающейся вторичным инфицированием дефектов кожи. Бактериальная контаминация значительно изменяет симптоматику заболевания, утяжеляет его течение, затрудняет выбор тактики ведения пациента и становится причиной рецидивов и присоединения других заболеваний, включая лимфостаз и рожистое воспаление [5].

Диагностические мероприятия

В соответствии со стандартами, помимо выявления жалоб, сбора анамнеза и клинического обследования, пациенту показано ультразвуковое исследование вен в объеме дуплексного или триплексного ангиосканирования глубоких, поверхностных, подкожных и перфорантных вен с определением анатомических особенностей строения и хода сосудов, проходимости их просвета и характеристик кровотока. Далее показана консультация хирурга, который, при наличии показаний, определяет тактику дальнейшего обследования, консервативного и оперативного лечения [6]. Подчеркиваем, что при наличии тяжелой хронической патологии глубоких магистральных вен только совместные, согласованные действия хирурга и дерматолога могут обеспечить успешное лечение больного и профилактику возможных осложнений и хронизации процесса с резким снижением качества жизни пациента.

Лечение

Общие мероприятия

Вне зависимости от характера жалоб больного любой специалист должен мотивировать пациента к определенному стилю жизни, соответствующему его состоянию. Так, необходимо минимизировать периоды гиподинамии, статические нагрузки, подъем тяжестей, исключить воздействие высоких температур, нормализовать массу тела, соблюдать диету, способствующую нормализации веса и адекватной моторике кишечника, носить удобную одежду, обувь, выполнять режим двигательной активности. В большинстве случаев фактором, предрасполагающим к развитию эрозивного или язвенного дефекта кожи при ХВН, является травма, часто очень незначительная. В этой связи мы считаем очень важным ношение компрессионного трикотажа не только как средства, купирующего явления флебогипертензии, но и как защиты, предохраняющей компретированную кожу от нежелательного механического воздействия. К сожалению, пациенты воспринимают рекомендации по ношению компрессионного трикотажа как нечто вспомогательное, не имеющее большого значения для лечения, часто предъявляют жалобы на то, что его «трудно надевать» или «в нем очень жарко». Поэтому задача и хирурга и дерматолога состоит в подборе качественного компрессионного изделия с четким соблюдением размеров и показаний к применению того или иного класса компрессии и модели трикотажа, а также подробном разъяснении рисков, появляющихся при отказе от ношения компрессионного трикотажа.

Медикаментозная терапия

Комплексный подход к лечению ХВН, сопряженной с патологией кожи, может и должен включать разнонаправленные препараты, назначение которых определяется индивидуально, исходя из клинических проявлений у конкретного пациента. К ним относятся:

- препараты, улучшающие микроциркуляцию, и флеботропные лекарственные средства;
- компрессионная терапия;
- топические препараты, содержащие гепарин и диметилсульфоксид;
- местные антибиотики в различных формах;
- растворы анилиновых красителей;
- кератопластические мази;
- топические глюкокортикостероиды и их комбинации с другими средствами;
- увлажняющие средства;
- препараты, создающие защитную пленку, или физиологичные повязки, подобранные в зависимости от фазы раневого процесса;
- системные антибиотики;
- системные глюкокортикостероиды;
- поливитаминные препараты.

Немаловажным фактором, влияющим на заживление эрозивных и язвенных дефектов, образующихся при ХВН, является открытый способ ведения раневой поверхности, обычно применяемый специалистами-дерматологами. При этом раневая поверхность остается свободной от перевязочного материала, что позволяет не нарушать образовавшийся эпителий в краевой зоне очага при перевязке. Негативное отношение к традиционной марлевой повязке связано также с довольно

частыми случаями воспалительной реакции в окружающей очаг коже, как проявления контактного дерматита. Воспалительная реакция обусловлена применяемыми лекарственными средствами и механическим воздействием самой повязки (марлевой или наклеивающейся). Соответственно воспалительные изменения на участке кожи, окружающем рану, препятствуют эпителизации очага.

В том случае, когда поверхность очага действительно необходимо закрыть, предпочтительнее использовать перевязочные средства, обладающие адсорбирующим, впитывающим эффектом, и выбирать их в зависимости от фазы раневого процесса [7].

При выборе тактики лечения необходимо учитывать, что в условиях нарушенной гемодинамики и снижения защитных свойств кожи (снижение тургора, сухость, нарушение кератогенеза, дисбаланс микрофлоры) при нарушении целостности кожных покровов создаются благоприятные условия для вторичного инфицирования кожи [8]. Благоприятным фактором для возникновения вторичной инфекции выступает появление на поверхности кожи полостных элементов, формирующихся при экзематизации, контактном дерматите, сочетанной артериально-венозной недостаточности, возникновении «диабетических пузырей».

Наиболее распространенными вариантами течения бактериальной инфекции являются поражения собственно кожи и подкожно-жировой клетчатки [9]. Среди возбудителей этого процесса чаще всего встречаются различные виды стафилококка и бета-гемолитический стрептококк группы А, а из анаэробных микроорганизмов чаще выявляются представители родов *Clostridium*, *Bacteroides* и *Peptostreptococcus*, причем последние обычно присутствуют в ассоциации с аэробными микроорганизмами [10].

Традиционным выбором хирурга в этом случае становятся антибиотики цефалоспоринового ряда, однако практика показывает, что в последнее время складывается тенденция к уменьшению чувствительности бактериальной флоры к цефалоспорином и положительный эффект достигается за счет увеличения дозировки препарата, что может привести к неблагоприятным последствиям.

В дерматологической практике предпочтение в лечении бактериальных инфекций кожи в настоящее время отдается препаратам тетрациклинового ряда и макролидам, которые обладают широким спектром действия и реже применяются в рутинной хирургической практике, при этом минимизируется риск формирования микробной резистентности. К нежелательным эффектам со стороны тетрациклинов можно отнести повышение фотосенсибилизации (что исключает применение этих препаратов в летний период времени), дискомфорт со стороны ЖКТ, тератогенный эффект. Один из главных нежелательных эффектов применения макролидов – повышение перистальтики ЖКТ. Однако при лечении полусинтетическими макролидами, по сравнению с эритромицином и пероральными бета-лактамами антибиотиками, частота побочных реакций выражена гораздо меньше [11].

Антимикробный эффект макролидов обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки. При выведении антибиотика из организма рост бактерий не возобновляется, т. е. имеет место постантибиотический

эффект. Такая же особенность действия характерна для фторхинолонов, аминогликозидов и тетрациклинов. Вместе с тем антибиотики этой группы обладают иммуномодулирующей активностью и способностью активизировать деятельность фагоцитирующих клеток [12]. Еще одной немаловажной особенностью вышеуказанной группы препаратов является длительное время циркуляции в крови.

Одним из наиболее широких спектров действия обладает рокситромицин: чувствительны к нему *Streptococcus* spp. группы А и В, в том числе *Str. pyogenes*, *Str. agalactiae*, *Str. mitis*, *Str. sanguis*, *Str. viridans*, *Str. pneumoniae*, а также *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Chl. pneumoniae*, *Chl. psittaci*, *Legionella pneumophila*, *Campylobacter* spp., *Gardnerella vaginalis* [13].

В своей практике пациентам с разной степенью выраженности ХВН нижних конечностей и изменениями кожи с проявлениями вторичного инфицирования мы назначаем индивидуальную местную терапию, включающую: местные антибактериальные препараты в комбинации с топическими глюкокортикостероидами в соответствующей форме (крем, эмульсия, аэрозоль, порошок); растворы анилиновых красителей; топические препараты, содержащие гепарин и диметилсульфоксид; топические препараты серебра; кератопластические мази при выраженном шелушении, содержащие салициловую и молочную кислоту; увлажняющие средства с эпителизирующим эффектом; ангиопротекторы.

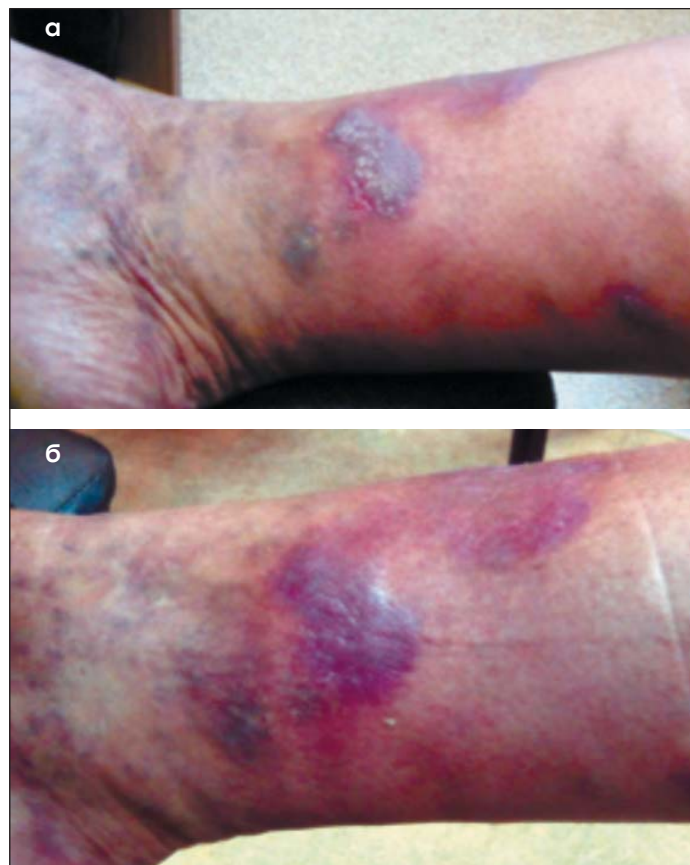


Рис. 1. а – пациентка с проявлениями нумулярной экземы на фоне ХВН до начала лечения; б – через неделю после начала лечения отмечена эпителизация раны

С целью угнетения жизнедеятельности микроорганизмов, патогенетически связанных с возникновением и развитием инфицирования зоны трофических нарушений, всем пациентам рекомендуем пероральный прием рокситромицина (Эспарокси) по 150 мг 2 раза в сутки, с интервалом 12 часов или 300 мг однократно в течение 10 дней.

У всех пациентов через неделю после начала описанной выше терапии отмечаются полное исчезновение клинических признаков бактериальной инфекции и видимое уменьшение выраженности воспалительных изменений на коже (рис. 1–3). Пациенты отмечают значительное уменьшение болезненных ощущений и зуда.

Достигнутый эффект мы связываем с тем, что полусинтетический антибиотик группы макролидов оказывает бактериостатическое действие: связываясь с 50S

субъединицей рибосом, подавляет реакции транслокации и транспептидации, процесс образования пептидных связей между аминокислотами и пептидной цепью, тормозит синтез белка рибосомами, в результате чего угнетает рост и размножение бактерий.

Пероральный прием антибиотика группы макролидов рокситромицина (Эспарокси) позволяет лечить данных пациентов в амбулаторно-поликлинических условиях, значительно повышая комплаентность пациента.

Заключение

Пациенты с патологией гемодинамики конечностей нуждаются в совместном наблюдении хирурга и дерматолога. Успех терапии зависит от четких и согласованных действий специалистов. Лечение пациента должно быть комплексным, включающим терапию не только сосудистыми средствами, но и оптимальную комбинацию топических препаратов, а также своевременную системную антибиотикотерапию. При этом в лечении вторичного инфицирования кожи и мягких тканей у пациентов с ХВН могут быть успешно использованы антибиотики группы макролидов, в т. ч. препараты рокситромицина (Эспарокси).

Литература

1. Rabe E., Guex J.J., Puskas A., Scuderi A., Fernandez Quesada F. VCP coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program // *Int Angiol.* 2012. Vol. 31. P. 105–115.
2. Савельев В.С. Флебология: руководство для врачей. М.: Медицина. 2001. С. 664 [Savel'yev V.S. Flebologiya: rukovodstvo dlya vrachev. M.: Meditsina. 2001. S. 664 (in Russian)].
3. Partsch H. A new classification scheme of chronic venous disease in the lower extremities. The «CEAP»-system // *Phlebology* 1995. Vol. 10. IS–IS.
4. Лосев Р.З., Буров Ю.А., Миккульская Е.Г., Якушева Е.А. Оценка состояния микроциркуляции у пожилых больных с трофическими венозными язвами // *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2005. № 1. С. 65–74 [Losev R.Z., Burov Yu.A., Mikul'skaya Ye.G., Yakusheva Ye.A. Otsenka sostoyaniya mikrotsirkulyatsii u pozhilykh bol'nykh s troficheskimi venoznymi yavzami // *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya.* 2005. № 1. S. 65–74 (in Russian)].
5. Клаус Вольф, Лоуэлл А. Голдсмит, Стивен И. Кац и др. Дерматология Фитцпатрика в клинической практике: в 3 т. / пер. с англ., общ. ред. акад. А.А. Кубановой. М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний. 2013. Т. 3 [Klaus Vol'f, Louell A. Goldsmit, Stiven I. Kats i dr. Dermatologiya Fittspatrika v klinicheskoy praktike: v 3 t. / per. s angl., obshch. red. akad. A.A. Kubanovoy. M.: Izd-vo Panfilova; BINOM. Laboratoriya znaniy. 2013. T. 3 (in Russian)].
6. Nicolaides A., Kakkos S., Eklof B. et al. Management of Chronic Venous Disorders of the Lower Limbs. Guidelines According to Scientific Evidence // *Int Angiol.* 2014.
7. Agren M.S. An amorphous hydrogel enhances epithelisation of wounds. *Acta Dermatol / Venerol.* 1998. Vol. 78. P. 119–122.
8. Оболенский В.Н., Родоман Г.В., Никитин В.Г., Карев М.А. Трофические язвы нижних конечностей – обзор проблемы // *PMЖ.* 2009. Т. 17. № 25 (364). С. 1647–1662 [Obolenskiy V.N., Rodoman G.V., Nikitin V.G., Karev M.A. Troficheskiye yazvy nizhnikh konechnostey – obzor problemy. *PMZ.* 2009. T. 17. № 25 (364). S. 1647–1662 (in Russian)].
9. Липницкий Е.М. Лечение трофических язв нижних конечностей. М., 2001. Т. 160 с. [Lipnitskiy Ye.M. Lecheniye troficheskikh yazv nizhnikh konechnostey. M., 2001. 160 s. (in Russian)].
10. Чур С.Н., Кузнецов Я.О. Выбор метода лечения трофических язв венозного генеза // *Медицинские новости.* 2010. № 12. С. 63–64 [Chur S.N., Kuznetsov Ya.O. Vybora metoda lecheniya troficheskikh yazv venoznogo geneza // *Meditsinskiye novosti.* 2010. № 12. S. 63–64 (in Russian)].
11. Фомина И.П. Современные макролиды – особенности действия, значение в лечении бактериальных инфекций // *Антибиотики и химиотерапия.* 1995. Т. 40. № 9. С. 47–56 [Fomina I.P. Sovremennyye makrolidy – osobennosti deystviya, znachenie v lechenii bakterial'nykh infektsiy // *Antibiotiki i khimioterapiya.* 1995. T. 40. № 9. S. 47–56 (in Russian)].
12. Яковлев С.В., Ухтин С.А. Азитромицин: основные свойства, оптимизация режимов применения на основе фармакокинетических и фармакодинамических параметров // *Антибиотики и химиотерапия.* 2003. Т. 48. № 2. С. 22–27 [Yakovlev S.V., Ukhitin S.A. Azitromitsin: osnovnyye svoystva, optimizatsiya rezhimov primeneniya na osnove farmakokineticheskikh i farmakodinamicheskikh parametrov // *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2003. T. 48. № 2. S. 22–27 (in Russian)].
13. Phillips I., Pechere J.-C., Davies A. et al. Roxithromycin: a new macrolides. Symposium. Paris, 29–30 may 1987 // *J Antimicrob Chemother.* 1987. Vol. 20. P. 1–187.



Рис. 2. а – пациентка с выраженной экзематизацией и контактным дерматитом до начала лечения; б – через неделю после начала лечения значительно уменьшились отек, гиперемия тканей



Рис. 3. а – пациентка с явлениями мокнутия и начальной стадией формирования эрозивных дефектов на коже голени до начала лечения; б – через неделю после начала лечения отмечен стойкий регресс кожных высыпаний

ЭСПАРОКСИ®

НАСТОЯЩЕЕ
НЕМЕЦКОЕ
КАЧЕСТВО



Антибиотик оптимального действия

- ✧ **Широкий спектр действия**
- ✧ **Создание высоких и стабильных концентраций в крови и тканях**
- ✧ **Высокая комплаентность пациентов**
- ✧ **Очень хорошая переносимость взрослыми и детьми**



Представительство Эспарма ГмБХ в России:
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д.16, оф. 306.
Тел.: +7 (499) 579-33-70; факс: +7 (499) 579-33-71. www.esparma.ru

Реклама



Сочетание лихеноидного и колликувативного туберкулеза кожи (скрофулодермы)

И.В. Куштан¹, к.м.н. О.В. Грабовская², профессор Н.П. Теплюк²,
профессор В.А. Варшавский², В.Б. Гришина², А.В. Самойлова²

¹ГБУЗ ДЗМ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом»

²ГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Высокая распространенность туберкулеза среди населения РФ определяет актуальность сведений о своевременной диагностике и лечении данной патологии. В статье представлены эпидемиологические данные по заболеваемости туберкулезом кожи (ТК) в РФ, классификация ТК, применяемая в практической медицине. Описаны современные методы диагностики и дифференциальной диагностики заболевания, а также подробно представлена наиболее контагиозная форма ТК – скрофулодерма (колликувативный ТК). Особенностью данной патологии является развитие в подкожной клетчатке гуммозных узлов, подвергающихся казеозному размягчению и изъязвлению с исходом в мостикообразный рубец. В статье представлено описание двух клинических разновидностей данной патологии, рассмотрена диагностика. Приведены данные анализа динамики клинических форм туберкулеза за 70 лет, с 1895 по 1964 г., проведенного в клинике кожных и венерических болезней им В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Подробно описаны клиническая картина и диагностика сочетания лихеноидного и колликувативного туберкулеза кожи (скрофулодермы) у больной с ранее перенесенной недиагностированной туберкулезной инфекцией.

Ключевые слова: пандемия, туберкулез кожи, лихеноидный и колликувативный туберкулез (скрофулодерма), параспецифическое воспаление, гранулемы.

Для цитирования: Куштан И.В., Грабовская О.В., Теплюк Н.П. и др. Сочетание лихеноидного и колликувативного туберкулеза кожи (скрофулодермы) // РМЖ. 2016. № 14. С. 954–957.

ABSTRACT

The combination of tuberculosis cutis lichenoides and tuberculosis cutis colliquativa (scrofuloderma)

Kushtan I.V.¹, Grabovskaya O.V.², Teplyuk N.P.², Varshavskiy V.A.², Grishina V.B.², Samoylova A.V.²

¹ Moscow City Scientific Practical Center for the Fight Against Tuberculosis

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Considering high prevalence of tuberculosis among Russian population, data on early diagnosis and treatment of this disease are of particular importance. The paper uncovers epidemiological data on the occurrence of cutaneous tuberculosis in Russian Federation as well as its classification used in medical practice. Diagnostic procedures and differential diagnostic aspects are discussed. The most contagious subtype of cutaneous tuberculosis, i.e., scrofuloderma (or tuberculosis cutis colliquativa), is described in details. The clinical appearance is characterized by gummos nodules in subcutaneous fat which undergo caseous softening and ulceration to form "bridge-like" scar. The paper describes two clinical variants of scrofuloderma and their diagnosis. 70-year trends (1895–1964) in clinical subtypes of tuberculosis are analyzed.

Clinical manifestations and diagnosis of combined tuberculosis cutis lichenoides and tuberculosis cutis colliquativa (or scrofuloderma) in a woman with prior undiagnosed tuberculosis are addressed.

Key words: pandemic, cutaneous tuberculosis, tuberculosis cutis colliquativa (scrofuloderma) and tuberculosis cutis lichenoides, paraspecific inflammation, granuloma.

For citation: Kushtan I.V., Grabovskaya O.V., Teplyuk N.P. et al. The combination of tuberculosis cutis lichenoides and tuberculosis cutis colliquativa (scrofuloderma) // RMJ. 2016. № 14. P. 954–957.

Туберкулез (от лат. tuberculum – бугорок, англ. tuberculosis) – инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями туберкулеза, характеризующееся выраженной клинической гетерогенностью и развитием в органах и тканях организма человека специфической воспалительной реакции [1].

Угроза пандемии, высокий уровень летальности, рост случаев мультирезистентного туберкулеза и экономический ущерб, наносимый заболеванием, делают заболеваемость туберкулезом одной из важнейших проблем мирового здравоохранения [2, 3].

Наиболее часто активная форма туберкулеза поражает лиц трудоспособного возраста от 18 до 44 лет (в 2014 г. – 62,3% от общего числа больных) [4].

По данным Всемирной организации здравоохранения, при туберкулезе наблюдаются самые высокие показатели заболеваемости и смертности: ежегодно регистрируется 8 млн новых случаев заболевания туберкулезом и 3 млн смертей, связанных с туберкулезом [5]. В Российской Федерации в XXI в. пик заболеваемости наблюдался в 2008 г. Однако к 2014 г. снижение заболеваемости туберкулезом по сравнению с 2008 г. составило 30,1% (85,1 на 100 000 населения)

[4]. По данным литературы, показатель смертности от туберкулеза в РФ в 2014 г. снизился более чем наполовину за счет увеличения смертности больных сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулеза [4].

Следует также отметить рост мультирезистентного туберкулеза во всем мире [5]. РФ по-прежнему занимает 1-е место по выявлению случаев мультирезистентного туберкулеза: 24,2 на 100 000 населения в 2013 г. и 24,8 на 100 000 населения в 2014 г. [4].

В связи с актуализацией проблемы туберкулеза в целом за последние годы возрос интерес к внелегочной его форме [6, 7], в том числе туберкулезу кожи (ТК). Однако в силу меньшей контагиозности, особенностей патогенеза показатели заболеваемости внелегочным туберкулезом находятся на значительно более низком уровне по сравнению с туберкулезом органов дыхания [2]. Убедительных данных об увеличении количества случаев ТК нет [6, 7].

Общепринятой классификации ТК не существует. Согласно Национальному руководству по фтизиатрии 2014 г., туберкулез кожи разделяют на 2 основные группы (табл.1) [1]:

- истинный туберкулез кожи (локализованный, гранулематозный или бактериальный);
- поражение кожи в результате аллергического иммунного (параспецифического) воспаления, преимущественно в виде аллергического васкулита, называемое диссеминированным, гиперергическим кожным туберкулезом и классифицированное Дарье как «туберкулиды».

В Национальном руководстве по дерматовенерологии 2013 г. милиарный туберкулез, лихеноидный туберкулид относят к диссеминированным формам [8].

По данным литературы, ТК стоит на 5-м месте среди всех локализаций внелегочного туберкулеза (костно-суставной, мочеполовой и пищеварительной систем, лимфатических узлов) [9]. Подобное распределение связывают с тем, что в подавляющем большинстве случаев ТК является вторичным по отношению к туберкулезу внутренних органов [1], что дает основание предположить возможность патоморфоза туберкулезной инфекции и появления стертых и атипичных, труднодиагностируемых форм поражения кожи [6, 7, 10]. Так, по данным литературы, пациенты с недиагностированным ТК длительное время получают лечение по поводу хронической пиодермии, аллергического васкулита, красной волчанки, периорального дерматита, красного плоского лишая, почесухи, экземы, саркоидоза Бека, руброфитии, герпетического дерматита Дюринга, мигрирующего тромбоза [10]. Усложняют диагностический поиск и возникающие в ответ на туберкулезную инфекцию так называемые параспецифические тканевые реакции или «маски» туберкулеза, характеризующиеся

различными неспецифическими изменениями в органах и тканях. Поражения кожи и слизистых оболочек при этом часто представлены узловатой эритемой и кератоконъюнктивитом, редко – геморрагическим васкулитом, панникулитом. Данный феномен наблюдается преимущественно при первичном и диссеминированном туберкулезе [11]. Произошли изменения и в общей структуре заболеваемости ТК. Так, в середине XX в. наиболее часто встречались туберкулезная волчанка и колликувативный ТК, в настоящее время, напротив, регистрируются преимущественно диссеминированные формы ТК [3, 10].

По материалам клиники кожных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова провели анализ динамики клинических форм туберкулеза за 70 лет, с 1895 по 1964 г. и выявили, что за этот период в клинике находились 525 больных различными формами туберкулеза кожи. Из них 70,2% страдали вульгарной волчанкой, 5,3% – скрофулодермой, 10,2% – папулонекротическим туберкулезом, 11,6% – индуративной эритемой, прочие формы составили 2,7% [12]. С 1991 по 2000 г. в клинике было зафиксировано только 2 больных ТБ, один из которых – житель Дальнего Востока. После длительного периода отсутствия больных как ТК, так и параспецифическими тканевыми реакциями за 6 мес. 2015 г. в клинике было зафиксировано 5 случаев ТК, из них в 1 случае – скрофулодерма, в 1 – папулонекротический туберкулез, ассоциированный с туберкулезом легких, в 2-х – индуративная эритема, в 1 – ТК, ассоциированный с туберкулезом почки как осложнение иммуносупрессивной терапии циклоспорином; в 1 – вульгарная волчанка. Больной папулонекротическим туберкулезом кожи – житель Дагестана, больная индуративной эритемой – жительница Астрахани, остальные 3 больных проживают в Москве.

Таким образом, проблема ТК остается актуальной и требует дальнейшего изучения.

Возбудители туберкулеза кожи: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, в редких случаях – бациллы Кальметта – Герена (БЦЖ).

Передается ТК через кожу – первичное инфицирование, а также распространяясь лимфогенным или гематогенным путем при поражении внутренних органов – вторичное инфицирование.

Наиболее контагиозной формой ТК является скрофулодерма (колликувативный ТК). Термин «скрофулодерма» впервые был введен Ядассоном. Французские авторы называли это заболевание «*gommes scrophuleuses*» или «*gommes tuberculeux*». Особенностью данной патологии является развитие в подкожной клетчатке гуммозных узлов, подвергающихся казеозному размягчению и изъязвлению с исходом в мостикообразный рубец. Различают две клинические разновидности: первичную, характеризующуюся изначальным формированием в коже туберкулезных гранул, и вторичную, как результат распространения патологического процесса с регионарных лимфатических узлов [6, 7]. Первичная скрофулодерма может локализоваться на любом участке кожного покрова, вторичная – преимущественно в околоушной, поднижнечелюстной и надключичной областях, на боковых поверхностях шеи [6, 7]. Высыпания представлены вначале небольшими плотными подвижными безболезненными бугорками цвета нормальной кожи, которые, быстро увеличиваясь в объеме, превращаются в резко отграниченные узлы, не спаянные с окружающими тканями. Постепенно узлы приобретает синюшный оттенок, размягчаются, кожа над ними теряет подвижность. В таком состоянии они могут

Таблица 1. Современная классификация туберкулеза кожи

Истинный туберкулез кожи	Параспецифическое воспаление
Туберкулезная волчанка	Индуративная эритема
Колликувативный ТК (скрофулодерма)	
Лихеноидный ТК	
Бородавчатый ТК	Папулонекротический ТК
Язвенный ТК и ТК слизистых	
Первичный ТК	

оставаться долгое время, формируя «холодные абсцессы», или вскрываться с образованием глубоких язв, выделением гнойно-некротического содержимого, формированием свищей и карманов. Элементы разрешаются с исходом в мостигообразные обезображивающие рубцы [8, 9], по периферии которых образуются новые бугорки и узлы, в результате чего поражение принимает серпентирующий характер. Отмечается резко выраженный эволюционный полиморфизм [6, 7]. Патоморфология первичной и вторичной скрофулодермы сходна. Эпидермис интактен, в верхних отделах дермы изменения неспецифические: очаги некробиоза, инфильтрат из мононуклеарных клеток, в нижних отделах дермы и подкожной жировой клетчатке – туберкулоидные гранулемы, состоящие из эпителиоидных, гигантских клеток и лимфоцитов, с казеозным некрозом в центре, при окраске по Романовскому – Гимзе обнаруживаются микобактерии [9, 13, 14].

Для подтверждения туберкулезного поражения используют новейшие методы диагностики, такие как Диаскин-тест, ультразвуковое исследование мягких тканей, эпифлюоресцентная дерматоскопия, полимеразная цепная реакция, иммуногистохимическое выявление антигенов микобактерий туберкулеза [2].

Лечение ТК проводится совместно с фтизиатрами специфическими противотуберкулезными средствами, прогноз благоприятный. Особенностью данной формы туберкулезного поражения кожи является длительное хроническое рецидивирующее течение с тенденцией к самопроизвольному рубцеванию язв [9].

Дифференциальный диагноз ТК проводится с саркоидозом, папулонекротическим ангиитом, вторичным и третичным сифилисом, лимфоцитомой, В-клеточной лимфомой кожи, лепрой, дискоидной красной волчанкой, глубокими микозами, лейшманиозом и другими дерматозами в зависимости от клинической формы ТК.

Прогноз относительно благоприятный при отсутствии резистентности к противотуберкулезной терапии [9].

Учитывая редкость патологии, приводим собственное клиническое наблюдение случая колликативного туберкулеза кожи.

Клинический случай

Больная Б., 67 лет, находилась в ГБУЗ ДЗМ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» с жалобами на высыпания на коже верхней части туловища, умеренную общую слабость, сопровождающуюся повышением температуры тела в вечернее время до 37,5° С, потерей аппетита. За последние 2 года больная отмечает потерю веса на 22 кг.

Из анамнеза жизни известно, что до ухода на пенсию работала в горячем цехе, имела контакт с кислотами, пылью. Сопутствующие заболевания: варикозная болезнь подкожных вен обеих нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность II–III степени; двусторонняя ангиопатия сетчатки, начальная катаракта, хронический блефароконъюнктивит; хроническая железодефицитная анемия; сосудистая (токсическая) гипоксия; гипертоническая болезнь II стадии, I степени, риск 2-й степени.

Из анамнеза заболевания. Около 3-х лет назад больная впервые отметила появление опухолевидного образования в надключичной области слева. Хирургом по месту жительства образование было расценено как абсцесс, произведено его вскрытие. Рубцевания язвы не наблюдалось. В последующем на месте вскрывшихся узлов отмечалось появление глубоких язвенных дефектов по типу свищей в подмышечной области слева, на перед-

ней грудной стенке слева. Периодически проводилась антибактериальная терапия. Через 1,5 года от начала заболевания произведена компьютерная томография органов грудной клетки, при которой выявлены экссудат в левой плевральной полости, деструкция II ребра слева. Консультирована в ГБУЗ ДЗМ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом», произведена лечебно-диагностическая пункция левой плевральной полости, при которой процесс идентифицировать не удалось, роста вторичной флоры не получено. Произведена пункция абсцесса передней грудной стенки, обнаружены кислотоустойчивые микобактерии методом люминесцентной микроскопии.

Объективно. Сознание ясное, телосложение астеническое. Температура тела повышается в вечернее время до 37,5° С. Кожные покровы вне очагов поражения бледные; видимые слизистые оболочки бледно-розовые, чистые. Состояние мышечной системы соответствует возрасту. Активные и пассивные движения в суставах сохранены в полном объеме. При аускультации над правым легким дыхание жесткое, слева – ослаблено преимущественно в нижних отделах, хрипов нет. Перкуторно звук с коробочным оттенком в нижних отделах справа, слева – укорочение перкуторного звука в нижних отделах. Частота дыхания – 20 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет; частота сердечных сокращений – 72 удара в минуту. Артериальное давление – 120/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 1 см выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Почки: симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

Локальный статус. Кожный процесс носит хронический воспалительный характер. Высыпания множественные, локализируются преимущественно на коже туловища и конечностей. Представлены буровато-розовыми плотными лихеноидными бугорками, с четкими границами, фестончатыми очертаниями, располагающимися в форме дуг или колец, оставляя центральный участок непораженным. На месте регрессировавших высыпаний – пигментация с поверхностной атрофией, рубцы отсутствуют. На передней грудной стенке слева в области прикрепления III ребра к груди определяется узел шаровидной формы диаметром 2 см, плотноватой консистенции, подвижный, безболезненный, кожа над ним не изменена. В надключичной области слева, в левой подмышечной области и на передней грудной стенке слева имеются многочисленные втянутые мостигообразные рубцы до 3 см в длину и глубокие язвенные дефекты со скудным густым отделяемым. Периферические группы лимфатических узлов увеличены, узлы не спаяны с кожей, подвижны. Особенно крупные конгломераты определяются в левой подмышечной области. Ногтевые пластины кистей, стоп не изменены. Субъективных ощущений нет (рис. 1). Предварительный диагноз: сочетание лихеноидного и колликативного ТК.

С целью верификации диагноза проведено гистологическое исследование пораженного участка кожи, а также обследование для выявления сопутствующей патологии. Результаты гистологического исследования продемонстрировали следующие изменения: в дерме множественные, местами сливающиеся макрофагально-гигантоклеточные гранулемы без некрозов. Морфология укладывается в картину гранулематозного воспаления (рис. 2).

В результате проведенных лабораторных анализов грубой патологии не выявлено. Электрокардиограмма, результаты исследования функции внешнего дыхания – без особенностей.

Рентгенологически. В левой плевральной полости тень экссудата до переднего отрезка IV ребра, окутывающего все легкое, на уровне II ребра утолщение плевры гомогенной структуры, тол-

щиной до 15 мм; локальный пневмосклероз в S1-2 слева и S4-5 справа; отмечается увеличение внутригрудных лимфоузлов. Компьютерная томография органов грудной клетки: КТ-признаки узлового образования?

При ультразвуковом исследовании щитовидной железы обнаруживаются диффузные изменения ткани щитовидной железы, лимфаденопатия.

Комплексное обследование позволило диагностировать сочетание лихеноидного и колликативного ТК (вторичная скрофулодерма).

Таким образом, выявлено, что у больной Б. в прошлом был первичный ТБ легких, о чем свидетельствует локальный пневмосклероз в S1-2 слева и S4-5 справа. Подобные индуративные участки как проявление перенесенного ТБ легких являются биологически активными. Известно, что подобные остаточные туберкулезные изменения, диаметр которых более 1 см и количество которых превышает 5, и прикорневая локализация процесса являются потенциально опасными, особенно у лиц старше 60 лет [15, 16]. Это связано с тем, что в этих индуративных участках персистируют типичные и измененные варианты микобактерий, особенно L-формы [17]. В возрасте 67 лет у больной Б. про-



Рис. 1. Буровато-розовые плотные лихеноидные бугорки, пигментные пятна с поверхностной атрофией на месте бывших высыпаний, втянутые мостикообразные рубцы на коже грудной клетки

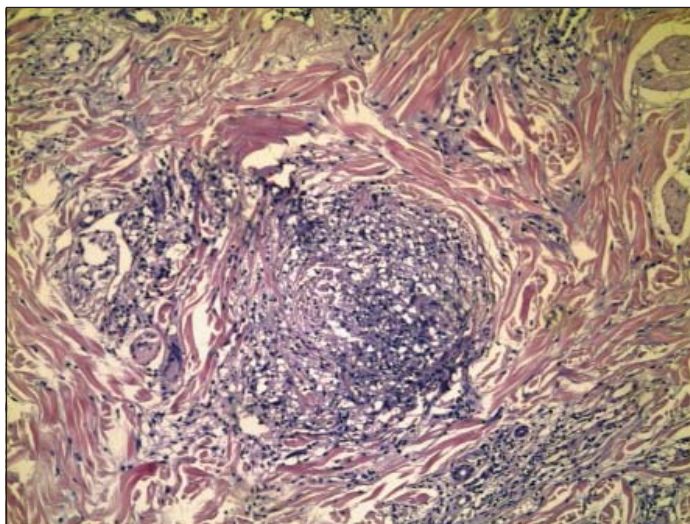


Рис. 2. Макрофагально-гигантоклеточная гранулема без некроза в дерме

изошла эндогенная реактивация туберкулезной инфекции в условиях благоприятной эпидемиологической ситуации; возник острый прогрессирующий туберкулез легких с поражением лимфатических узлов, плевропневмонией и лимфогематогенной генерализацией заболевания в кожу. В коже процесс характеризуется сочетанием лихеноидного и колликативного туберкулеза кожи (вторичная скрофулодерма).

Литература

1. Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 512 с. [Ftiziatrija. Nacional'noe rukovodstvo / pod red. M.I. Perel'mana. M.: GjeOTAR-Media, 2007. 512 s. (in Russian)].
2. Картавых А.А. Организация выявления и диагностики больных туберкулезом внелегочных локализаций: дис. ... канд. мед. наук. 14.00.26. Москва, 2009. 161 с.: ил. [Kartavyh A.A. Organizacija vyjavlenija i diagnostiki bol'nyh tuberkulezom vnelegochnnyh lokalizacij: dis. ... kand. med. nauk. 14.00.26. Moskva, 2009. 161 s.: il. (in Russian)].
3. Довжанский С.И. Туберкулез кожи: возрождение проблемы // Вестник дерматологии и венерологии. 2000. № 5. С. 60–61 [Dovzhanskij S.I. Tuberkulez kozhi: vozrozhdenie problemy // Vestnik dermatologii i venerologii. 2000. № 5. S. 60–61 (in Russian)].
4. Нечаева О.Б. Ситуация по туберкулезу и работе противотуберкулезной службы Российской Федерации в 2014 году. М., 2015 [Nechaeva O.B. Situacija po tuberkulezu i rabote protivotuberkuleznoj sluzhby Rossijskoj Federacii v 2014 godu. M., 2015 (in Russian)].
5. Клаус Вульф и др. Дерматология Фипатрика в клинической практике. М., Бином, 2013. Т. 3. С. 1930–1937 [Klaus Vul'f i dr. Dermatologija Fipatrika v klinicheskoi praktike. M., Binom, 2013. T. 3. S. 1930–1937 (in Russian)].
6. Русак Ю.Э., Кузьмина Н.В., Анциферова Ю.Е. и др. Колликативный туберкулез кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2011. № 4. С. 21–23 [Rusak Ju.E., Kuz'mina N.V., Anciferrova Ju.E. i dr. Kollikativnyj tuberkulez kozhi // Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. 2011. № 4. S. 21–23 (in Russian)].
7. Русак Ю.Э., Кузьмина Н.В., Улитина И.В. и др. Туберкулез кожи: существует ли проблема? // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2009. № 1. С. 4–5 [Rusak Ju.E., Kuz'mina N.V., Ulitina I.V. i dr. Tuberkulez kozhi: sushhestvuet li problema? // Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. 2009. № 1. S. 4–5 (in Russian)].
8. Дерматовенерология. Национальное руководство / под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О. Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 896 [Dermatovenerologija. Nacional'noe rukovodstvo / pod red. Ju.S. Butova, Ju.K. Skripkina, O. L. Ivanova. M.: GjeOTAR-Media, 2013. S. 896 (in Russian)].
9. Чужов А.Л. Клинико-морфологические особенности и диагностика различных форм туберкулеза кожи: дис. ... канд. мед. наук. 14.00.26. Санкт-Петербург, 2009. 96 с.: ил. [Chuzhov A.L. Kliniko-morfologicheskie osobennosti i diagnostika razlichnyh form tuberkuleza kozhi: dis. ... kand. med. nauk. 14.00.26. Sankt-Peterburg, 2009. 96 s.: il. (in Russian)].
10. Довжанский С.И., Грашкин И.Г., Пяткина В.И. Структура заболеваемости туберкулезом кожи // Вестник дерматологии и венерологии. 1991. № 1. С. 61–63 [Dovzhanskij S.I., Grashkin I.G., Pjatkina V.I. Struktura zabolevaemosti tuberkulezom kozhi // Vestnik dermatologii i venerologii. 1991. № 1. S. 61–63 (in Russian)].
11. Дворецкий Л.И. Туберкулез в клинике внутренних болезней // РМЖ. 1998. № 11. С. 4 [Dvoreckij L.I. Tuberkulez v klinike vnutrennih boleznej // RMZh. 1998. № 11. S. 4 (in Russian)].
12. Потекаев Н.С. Дерматовенерология. Синтез науки и практики. Динамика клинических форм туберкулеза кожи (по материалам клиники кожных болезней Первого Московского института им. И.М. Сеченова за 70 лет). М., Медицинская книга, 2004. С. 257–262 [Potekaev N.S. Dermatovenerologija. Sintez nauki i praktiki. Dinamika klinicheskikh form tuberkuleza kozhi (po materialam kliniki kozhnyh boleznej Pervogo Moskovskogo instituta im. I.M. Sechenova za 70 let). M., Medicinskaja kniga, 2004. S. 257–262 (in Russian)].
13. Пальцев М.А., Потекаев Н.Н., Казанцева И.А. и др. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи (атлас). М.: Медицина, 2004. С. 411–416 [Pal'cev M.A., Potekaev N.N., Kazanceva I.A. i dr. Kliniko-morfologicheskaja diagnostika zabolevanij kozhi (atlas). M.: Medicina, 2004. S. 411–416 (in Russian)].
14. Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. Патоморфология болезней кожи: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2003 [Cvetkova G.M., Mordovceva V.V., Vavilov A.M., Mordovcev V.N. Patomorfologija boleznej kozhi: Rukovodstvo dlja vrachej. M.: Medicina, 2003 (in Russian)].
15. Рабухин А.Е. Туберкулез у пожилых. Труды 9-го Междунар. конгресса геронтологов. Киев, 1972. Т. 3. С. 161–163 [Rabuhin A.E. Tuberkulez u pozhihlyh. Trudy 9-go Mezhdunar. kongressa gerontologov. Kiev, 1972. T. 3. S. 161–163 (in Russian)].
16. Шмелев Н.А., Земскова З.С., Дорожкова И.Р. Формы дремлющей туберкулезной инфекции при эндогенных рецидивах у старых людей: Труды 9-го Междунар. конгресса геронтологов. Киев, 1972. Т. 3. С. 165–168 [Shmelev N.A., Zemskova Z.S., Dorozhkova I.R. Formy dremlyushhej tuberkuleznoj infekcii pri jendogennyh recidivah u staryh ljudej: Trudy 9-go Mezhdunar. kongressa gerontologov. Kiev, 1972. T. 3. S. 165–168 (in Russian)].
17. Земскова З.С., Дорожкова И.Р. Скрыто протекающая туберкулезная инфекция. М.: Медицина, 1984. С. 211–213 [Zemskova Z.S., Dorozhkova I.R. Skryto protekajushhaja tuberkuleznaja infekcija. M.: Medicina, 1984. S. 211–213 (in Russian)].

Возможности применения гепатопротекторов в комбинированной терапии онихомикозов

Профессор Е.В. Ших, к.м.н. О.С. Сизова, к.м.н. А.А. Махова

ГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Поражение кожи и ее придатков грибковой инфекцией остается одной из наиболее важных проблем дерматологии. В статье представлены эпидемиологические данные о заболеваниях грибковыми инфекциями, в частности онихомикозом. Затрагиваются вопросы гепатотоксичности в процессе лечения противогрибковыми препаратами. Перечислены препараты с наиболее максимальным и минимальным риском развития нежелательных лекарственных реакций. Наиболее подробно рассматривается метаболизм противогрибковых препаратов при помощи системы цитохрома P450 с акцентом на итраконазол. Особое внимание уделяется гепатопротекторному эффекту таурина – продукта обмена серосодержащих аминокислот, представленного на отечественном рынке лекарственным препаратом Дибикор (ООО «ПИК-ФАРМА», Россия). В статье приведены результаты исследования гепатопротективного действия таурина при длительном приеме противогрибкового препарата итраконазола. Под наблюдением находилось 104 больных онихомикозом, обратившихся за медицинской помощью в микологический кабинет кожно-венерологического диспансера № 15 Юго-Восточного округа г. Москвы. Также сравнивается гепатопротективный эффект таурина с давно зарекомендовавшим себя гепатопротектором растительного происхождения – экстрактом плодов расторопши пятнистой. Результаты представлены на основании проведения электрохимических исследований по изучению влияния итраконазола и гепатопротекторов на активность CYP450 3A4.

Ключевые слова: гепатотоксичность, противогрибковые препараты, таурин, итраконазол, онихомикоз, гепатопротекторы, система цитохрома P450, Дибикор, грибковая инфекция кожи.

Для цитирования: Ших Е.В., Сизова О.С., Махова А.А. Возможности применения гепатопротекторов в комбинированной терапии онихомикозов // РМЖ. 2016. № 14. С. 958–963.

ABSTRACT

Hepatoprotectors in combined therapy of onychomycosis

Shih E.V., Sizova O.S., Machova A.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Skin and its appendages lesions with fungal infection remain one of the most important problems in dermatology. The paper presents epidemiological data on fungal infections (e.g. onychomycosis) and discusses the problem of hepatotoxicity of antifungal drugs. Drugs with highest and lowest risk of adverse events are listed. Metabolism of antifungal drugs with cytochrome P450 system is reviewed with focus on Itraconazole. Particular attention is paid to hepatoprotective effect of Taurine (product of sulfur containing amino acids metabolism, Dibikor, PIK-PHARMA, Russia).

The paper presents results of the study of Taurine hepatoprotective efficacy in 104 patients with onychomycosis, taking antifungal drug itraconazole for a long time. Also hepatoprotective efficacy was compared to herbal extract of milk thistle. Electrochemical studies of itraconazole's and hepatoprotectors' influence on CYP450 3A4 activity were conducted.

Key words: hepatotoxicity, antifungals, Taurinum, Itraconazole, onychomycosis, hepatoprotectors, cytochrome P450 system, Dibikor, skin fungal infection.

For citation: Shih E.V., Sizova O.S., Machova A.A. Hepatoprotectors in combined therapy of onychomycosis // RMJ. 2016. № 14. P. 958–963.

Гепатотоксичность противогрибковых препаратов как фактор, ограничивающий их применение

Поражение кожи и ее придатков грибковой инфекцией остается одной из наиболее важных проблем дерматологии. По данным мировой литературы, грибковыми инфекциями поражен каждый 4-й житель планеты. В нашей стране инфицированность патогенными грибами составляет в среднем 30–40% [1, 2].

Наиболее часто встречающейся формой грибковых инфекций является онихомикоз. По данным ВОЗ (1992), микозами стоп страдает от 11,5 до 18% населения. Это заболевание приводит к разрушению ногтевой пластинки, что, в свою очередь, ведет к появлению тре-

воги, пониженной самооценке, снижению работоспособности [3, 4].

В настоящее время у микологов имеется широкий выбор противогрибковых препаратов системного и наружного действия в различных лекарственных формах (мази, кремы, растворы, лаки, пудра). Однако проблема лечения больных онихомикозом по-прежнему остается актуальной, т. к. нередко наблюдаются рецидивы заболевания, что может быть связано и с недостаточной продолжительностью курса терапии, которая часто ограничена в связи с гепатотоксическим действием противогрибковых препаратов.

Для оценки переносимости и профиля безопасности в отношении функции печени наиболее часто используемых

системных противогрибковых препаратов, применяемых для лечения инвазивных грибковых инфекций, учеными из Тайваня и США были выполнены систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований. Результаты проведенного анализа были опубликованы в номере *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (март 2010).

Проанализировано 39 исследований с общим числом включенных пациентов более 8000. Частота прекращения лечения из-за развития нежелательных лекарственных реакций и возникновения поражений печени варьировала в значительной степени в зависимости от использованной противогрибковой терапии. Объединенный риск прекращения лечения из-за развития нежелательных лекарственных реакций был максимальным для итраконазола (18,8%), амфотерицина В (13,4%) и вориконазола (9,5%), а минимальным – для каспофунгина (3,8%), микафунгина (3,6%) и флуконазола (2,2%). Выявлено, что у 4,5% пациентов лечение итраконазолом было прекращено из-за развития гепатотоксичности через 3–6 курсов лечения. Более того, у 17,4% больных, пролеченных итраконазолом, отмечалось повышение сывороточного уровня печеночных ферментов через 3 мес. лечения, которое не потребовало прекращения лечения, но вызвало необходимость снижения дозы препарата. В группах больных, у которых применялись флуконазол и эхинокандины, повышение сывороточного уровня печеночных ферментов составило 2,0 и 9,3% соответственно.

В работах других авторов описаны случаи тяжелой гепатотоксичности при применении итраконазола, включая острую и фатальную печеночную недостаточность, наблюдавшуюся у пациентов, которые ранее имели заболевание печени, лечились в связи с системными заболеваниями и/или применяли гепатотоксичные препараты. У некоторых пациентов не было явных факторов риска со стороны печени. Случаи гепатотоксичности при применении итраконазола наблюдаются на протяжении первого месяца лечения, в т. ч. и первых недель [5, 6]. В связи с этим встает вопрос о проведении противогрибковой терапии под прикрытием лекарственных препаратов, обладающих гепатопротекторным действием.

Метаболизм противогрибковых препаратов

Все антифунгальные азолы метаболизируются с использованием системы цитохрома P450. Системой цитохрома P450 обозначают группу гемсодержащих изоферментов (CYP), находящихся на мембране гладкого эндоплазматического ретикула, главным образом в печени и тонкой кишке.

Все препараты по отношению к системе цитохрома P450 можно разделить на 3 группы: субстраты, индукторы и ингибиторы этой системы.

Субстратами являются препараты, метаболизирующиеся под каталитическим действием ферментов системы цитохрома P450.

Ингибиторы P450 – это препараты, которые подавляют метаболизм P450-субстратов; процесс носит конкурентный и обратимый характер – как только происходит отмена ингибитора, метаболизм возвращается к нормальному.

Индукторы P450 – препараты-индукторы увеличивают количество изоферментов P450 *in vivo*. Этот процесс

связан с активацией синтеза ферментов. В отличие от действия ингибиторов индукция длится несколько дней даже после отмены индуцирующего препарата.

Доказано, что все противогрибковые препараты метаболизируются с помощью цитохрома CYP3A4, и сами являются не только субстратом, но и ингибитором этого цитохрома. То есть чем дольше они применяются, тем ниже активность цитохрома CYP3A4, выше концентрация противогрибковых препаратов и сильнее выражена их гепатотоксичность.

Итраконазол метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов, в т. ч. гидроксиитраконазола. Препарат является ингибитором изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7. Итраконазол имеет двойной путь выведения: почками в течение 1 нед. (35% в виде метаболитов, 0,03% – в неизменном виде) и через кишечник (3–18% в неизменном виде). Препарат можно назначать 1 р./сут. Тем не менее высокие дозы итраконазола (более 400 мг/сут), которые применяются при тяжелых микотических процессах и при пульс-терапии, целесообразно назначать в 2 приема. Вследствие липофильности препарата его концентрация в коже может быть в 10, а в печени – в 10–20 раз выше, чем в плазме крови. Биодоступность итраконазола может значительно варьироваться: она максимальная, когда препарат назначают вместе с приемом пищи [7].

Итраконазол в основном расщепляется ферментом CYP3A4. В связи с этим изменение активности данного фермента может повлиять на эффективность и безопасность длительного применения итраконазола.

Механизмы гепатопротекторного действия таурина

Гепатопротекторы – разнородная группа лекарственных средств, препятствующих разрушению клеточных мембран и стимулирующих регенерацию гепатоцитов. К гепатопротекторам относятся лекарственные средства, обладающие способностью повышать устойчивость гепатоцитов к воздействию различных повреждающих агентов, усиливающие их детоксицирующую (обезвреживающую) функцию посредством повышения активности ферментных систем и/или мембраностабилизирующего действия, а также способствующие восстановлению функциональной активности гепатоцитов после воздействия на них различных повреждающих факторов.

Лекарственные средства, применяемые для лечения заболеваний печени, обладают разными фармакологическими механизмами защитного действия. Гепатопротекторное действие большинства препаратов связывают с ингибированием ферментативного перекисного окисления липидов, с их способностью нейтрализовать свободные радикалы, оказывая при этом антиоксидантный эффект. Другие препараты являются «строительным материалом» липидного слоя клеток печени, оказывают мембраностабилизирующий эффект и восстанавливают структуру мембран гепатоцитов. Третьи индуцируют микросомальные ферменты печени, повышают скорость синтеза и активность этих ферментов, способствуют усилению биотрансформации веществ, активируют метаболические процессы, что способствует быстрому выведению из организма чужеродных токсичных соединений. Четвертые препараты обладают широким спектром биологической активности, содержат комплекс витаминов и незаменимых аминокислот,

повышают устойчивость организма к воздействию неблагоприятных факторов, уменьшают токсические эффекты, в т. ч. и после принятия алкоголя и др. [8].

Большой интерес для клиницистов в последнее время представляет **таурин** (рис. 1), который является естественным продуктом обмена серосодержащих аминокислот: цистеина, цистеамина, метионина. Таурин – жизненно необходимая сульфаминокислота, которая была найдена практически у всех видов животных. В растительном мире это вещество не встречается. Исключение составляют красные водоросли. Так как синтез таурина у людей ограничен, существует необходимость дополнительного его употребления.

Во 2-й половине XX в. было опубликовано большое количество работ, посвященных эффектам таурина. Благоприятное лечебное действие было обнаружено при кардиоваскулярных заболеваниях, гликозидных интоксикациях, гиперхолестеринемии, при заболеваниях печени, в т. ч. лекарственных, алкоголизме [9].

Результаты экспериментальных исследований показали, что реперфузионная ишемия печени обусловлена не только ее травмой, но и эндоксемией, которая усугубляет Нig-индуцированные повреждения печени и дисфункцию или даже может быть причиной печеночной недостаточности. Применение таурина приводило к защите печени от ишемии и реперфузии. Эти данные подчеркивают потенциальную возможность использования таурина для защиты печени от эндотоксина, вызванного травмой, особенно после Нig-индуцированного повреждения печени. Гепатопротекторное действие таурина, установленное в этой серии экспериментов, можно объяснить его противовоспалительным, антиоксидательным и антиапоптотическим эффектами.

Проведено исследование влияния низкобелковой диеты на экспрессию генов у мышей. Оказалось, что такая диета затрагивает 2013 генов в печени и 967 генов скелетных мышц. Регуляция таурином воздействует на гены в печени, регулирующие метаболизм жирных кислот, окислительное фосфорилирование и цикл трикарбоновых кислот в скелетных мышцах. Авторы делают вывод, что уменьшение поступления белка при гестации приводит к дефициту массы при рождении, которая связана со значительным изменением генной экспрессии. Эти эффекты значительно уменьшаются при добавлении в рацион таурина. Таким образом, таурин является ключевым компонентом в метаболическом фетальном программировании.

Кроме того, таурин защищает гепатоциты при различных воздействиях: при диете с высоким содержанием холестерина, при отравлении эндотоксином, этанолом, тетрахлорметаном, циклоспорином. Таурин уменьшает пролиферацию, оксидативный стресс и фиброгенез.

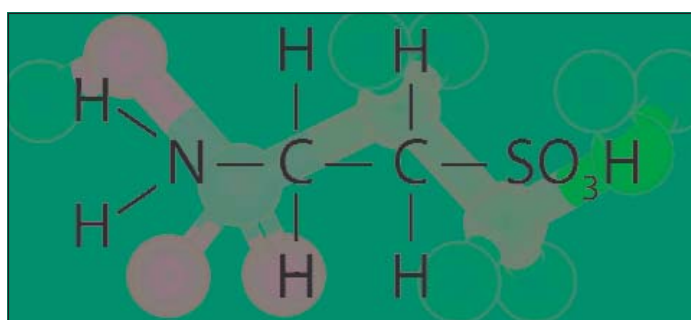


Рис. 1. Химическая формула таурина

Назначение таурина может быть эффективным способом метаболической профилактики и коррекции нарушений функций печени при возможной передозировке парацетамола. Дополнительное введение таурина препятствует цитотоксическому действию высоких доз парацетамола, способствует выведению метаболитов парацетамола из организма, поддерживает функционирование эндогенных систем детоксикации и способствует сохранению пула глутатиона. Одновременно таурин оптимизирует изменение внутриклеточного объема за счет регулирования уровня Ca^{2+} в гепатоцитах, способен подавлять процессы перекисного окисления липидов, стабилизировать мембранную проницаемость и транспорт ионов. Таурин, участвуя в фосфорилировании некоторых регуляторных и мембранных белков, изменяет их конформацию и, как следствие, структурно-функциональные свойства мембран клеток. Таким образом, мембраностабилизирующие, антиоксидантные и гепатопротекторные свойства позволяют рассматривать таурин в качестве средства для профилактики и лечения CYP2E1-ассоциированных повреждений печени, в т. ч. при передозировке парацетамола [10].

Полученные в эксперименте данные о положительном влиянии таурина на функцию печени послужили основанием для создания лекарственных препаратов, обладающих гепатопротекторным действием. Одним из таких новых перспективных препаратов на основе таурина является отечественный препарат Дибикор. Доказано, что Дибикор обладает гепатопротекторными свойствами при дислипидемиях различного генеза; заболеваниях печени, протекающих с жировой инфильтрацией гепатоцитов; хронических интоксикациях печени, вызванных тетрахлорметаном, гликозидами и другими лекарствами (лекарственное поражение печени). Оба эти показателя взаимосвязаны, т. к. при нормализации функции гепатоцитов восстанавливаются обмен жиров и липидный профиль.

Опыт применения Дибикора у больных хроническим персистирующим гепатитом показал, что прием препарата в дозе 0,5 г 2 р./сут приводил к значительному улучшению печеночного кровотока и уменьшению цитолитического воспалительного синдрома [11–14].

Аналогичные результаты были получены сотрудниками Волгоградского медицинского университета, которые показали, что после курса терапии Дибикором длительностью 21 день в дозе 1 г/сут отмечалось значительное клиническое улучшение у больных, страдающих хроническим активным гепатитом. Предшествующая гормональная терапия (преднизолон 40 мг/сут) к клинико-лабораторному улучшению не привела: сохранялись высокая активность ферментов и снижение печеночного кровотока [15].

Данные экспериментальных исследований, результаты применения Дибикора в клинике подтверждают наличие у таурина гепатопротекторных эффектов и расширяют возможности его клинического применения.

Результаты собственных исследований гепатопротекторного действия таурина при длительном применении противогрибковых препаратов

Под наблюдением находилось 104 больных онхомиозом, обратившихся за медицинской помощью в микологический кабинет кожно-венерологического диспансе-

ра № 15 Юго-Восточного округа г. Москвы. Характеристика больных представлена в таблице 1.

Согласно дизайну исследования все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от вида применяемой лекарственной терапии. 34 больных онихомикозом получали в качестве антимикотической терапии монотерапию итраконазолом (группа 1), 34 больных – комбинацию итраконазола и таурина (группа 2), 36 больных – комбинацию итраконазола и экстракта плодов расторопши пятнистой (группа 3).

Группы больных, получавших различную терапию онихомикоза, были сопоставимы по основным клинко-демографическим параметрам.

В качестве антимикотического средства использовался итраконазол, в качестве гепатопротекторов – таурин и экстракт плодов расторопши пятнистой.

Итраконазол – антимикотический препарат широкого спектра действия, применялся в виде пульс-терапии по 200 мг 2 р./сут после еды в течение 7 дней с перерывом в 21 день. Длительность лечения составила от 2 до 9 туров терапии.

Дибикор (таурин, ООО «ПИК-ФАРМА», Россия) – естественный продукт обмена серосодержащих аминокислот: цистеина, цистеинамина, метионина – назначался в комбинации с итраконазолом, разовая доза составляла 500 мг, суточная – 1000 мг, кратность приема – 2 р./сут за 20 мин до приема пищи.

Экстракт плодов расторопши пятнистой в таблетках назначался в комбинации с итраконазолом, разовая доза составляла 100 мг, суточная – 300 мг, кратность приема – 3 р./сут.

Таблица 1. Характеристика больных онихомикозом, включенных в исследование

Показатели	Количественное значение, абс.	Количественное значение, %
Количество больных	104	100
мужчины	60	57,7
женщины	44	42,3
Средний возраст, лет	57,54±9,8	–
Масса тела, кг	82,6±7,6	–
Рост, см	171,2±11,0	–
Анамнестическая длительность онихомикоза, мес.		
0–12	44 (24 муж., 20 жен.)	42,3
13–60	18 (14 муж., 4 жен.)	17,3
61–120	12 (6 муж., 6 жен.)	11,5
более 120	30 (16 муж., 14 жен.)	28,8
Средняя анамнестическая длительность онихомикоза, мес.	65,3±15,8	–
Поражение ногтевых пластинок пальцев стоп	80 (44 муж., 36 жен.)	76,9 (42,3/34,6)
Поражение ногтевых пластинок пальцев кистей	4 (4 жен.)	3,8 (3,8)
Поражение ногтевых пластинок пальцев стоп и пальцев кистей	20 (16 муж., 4 жен.)	19,2 (15,4/3,8)
Гипертрофический тип поражения	70 (36 муж., 34 жен.)	67,3
Нормотрофический тип поражения	34 (10 муж., 24 жен.)	32,7

Дибикор®

таурин

регулятор
здоровья



повышает эффективность
терапии НАЖБП

уменьшает выраженность
цитолитического синдрома
и холестаза

улучшает липидный
и углеводный обмены



Форма выпуска:

таблетки 250 и 500 мг №60

Оценка динамики клинических проявлений ониомикоза проводилась на основании ежемесячных осмотров пациентов. Положительным эффектом фармакотерапии считалось отрастание от проксимального края неизмененного ногтя бледно-розового цвета.

Исследование ногтей проводилось всем больным в клинической лаборатории КВД № 15 методом прямой микроскопии с использованием 10% раствора гидроксида калия. Контрольные микроскопические исследования материала с ногтей пластин больных ониомикозом проводились по достижении клинического излечения с трехкратным повтором с интервалом в 3 мес.

Оценка динамики биохимических показателей функции печени проводилась до начала терапии и после окончания каждого тура лечения. В динамике изучались показатели: АСТ (N=0–40 Ед./л), АЛТ (N=0–40 Ед./л), общего белка (N=65–85 г/л), альбумина (N=35–53 г/л), билирубина общего (N= 3,4–20,5 мкмоль/л), билирубина прямого (N≤ 3,4 мкмоль/л), щелочной фосфатазы (ЩФ) (N=0–115 Ед./л), γ-глутамилтранспептидазы (ГГТ) (N=0–38 Ед./л).

В качестве признака биохимического цитолитического синдрома рассматривалось повышение в плазме крови уровня аминотрансфераз в 1,5–3 раза; биохимического холестатического синдрома – повышение уровня ЩФ более 3-х норм, ГГТ – более 5.

Эффективность проводимой системной терапии итраконазолом у больных ониомикозом составила 100% и не зависела от выбора гепатопротектора. Средняя дли-

тельность системной терапии ониомикоза была сопоставимо одинакова во всех группах и составила $6,21 \pm 1,3$; $6,40 \pm 1,1$ и $6,28 \pm 1,2$ тура для больных, получавших итраконазол, комбинацию «итраконазол + таурин» и комбинацию «итраконазол + экстракт плодов расторопши пятнистой» соответственно. Большинству больных ониомикозом (77,6%) потребовалось 5–8 туров итраконазола, продолжительность лечения составила от 5 до 8 мес. Более того, 12 (11,5%) больных нуждались в более длительной терапии: 9 турах итраконазола. Это, вероятно, связано с наличием у этих больных сопутствующих заболеваний: сахарный диабет – у 5 больных, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей – у 4 больных, варикозное расширение вен нижних конечностей – у 6 больных. Все пациенты имели длительный анамнез ониомикоза.

На фоне проводимой монотерапии итраконазолом и итраконазолом в сочетании с экстрактом плодов расторопши пятнистой у больных ониомикозом после 6 туров лечения отмечалось гепатотоксическое действие итраконазола, проявляющееся в биохимических признаках цитолиза и холестаза. В группе больных, получавших итраконазол в сочетании с таурином, независимо от длительности проводимой терапии, достоверных биохимических признаков цитолиза и холестаза выявлено не было.

Итраконазол является одновременно и субстратом и ингибитором изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4). В связи с этим при длительном применении азолов в результате самоингибирования и изменения активности P450 3A4 возможно изменение концентрации в плазме крови. Существует предположение, что гепатотоксический эффект азолов может быть связан с повышением концентрации препарата в плазме крови.

В нашем исследовании равновесная концентрация итраконазола в плазме крови больных ониомикозом находилась в диапазоне терапевтических значений (2–10 мкг/мл) независимо от проводимой терапии. К концу периода наблюдения концентрация итраконазола в плазме крови в группах больных, получавших монотерапию итраконазолом ($6,1 \pm 0,6$ мкг/мл) и комбинацию «итраконазол + экстракт плодов расторопши пятнистой» ($4,8 \pm 0,8$ мкг/мл), статистически достоверно превышала этот показатель в группе больных, находившихся на терапии «итраконазол + таурин» ($3,0 \pm 0,4$ мкг/мл).

Влияние гепатопротекторов на активность CYP450 3A4

Как показывают собственные результаты, полученные в эксперименте, таурин нивелирует ингибирование CYP450 3A4 и, возможно, за счет этого устраняет повреждающее действие итраконазола на печень. Одним из возможных гепатопротекторных эффектов таурина в случае одновременного применения с азолами является удержание концентрации итраконазола в плазме крови на уровне, не оказывающем повреждающего действия.

Экспериментальные данные подтверждают отсутствие у экстракта плодов расторопши пятнистой влияния на активность CYP450 3A4, в связи с этим можно предположить наличие более высокой плазменной концентрации итраконазола, что объясняет наличие более выраженного гепатотоксического эффекта у пациентов, принимавших комбинацию препаратов «итраконазол + экстракт плодов расторопши пятнистой» по сравнению с

Таблица 2. Средние значения катодного каталитического тока под влиянием различных комбинаций субстратов, ингибиторов, модуляторов CYP450 3A4

№	Система	Значение тока, μA	Значение тока, %	P
1	3A4	$-0,622 \pm 0,121$	100	–
	3A4 + диклофенак	$-0,742 \pm 0,114$	120,5	$<0,05$
2	3A4	$-1,092 \pm 0,212$	100	–
	3A4 + итраконазол	$-1,120 \pm 0,198$	104,2	–
3	3A4	$-0,913 \pm 0,209$	100	–
	3A4 + итраконазол	$-0,833 \pm 0,167$	91,2	–
	3A4 + итраконазол + диклофенак	$-0,827 \pm 0,234$	90,6	–
4	3A4	$-0,915 \pm 0,200$	100	–
	3A4 + таурин	$-0,985 \pm 0,199$	107,7	$<0,05$
	3A4 + таурин + итраконазол	$-1,205 \pm 0,261$	131,7	$<0,05$
	3A4 + итраконазол + таурин	$-0,933 \pm 0,167$	102,0	$<0,05$
5	3A4	$-0,915 \pm 0,164$	100	–
	3A4 + итраконазол	$-0,933 \pm 0,178$	102,0	–
	3A4 + итраконазол + таурин	$-1,271 \pm 0,302$	139,0	$<0,05$
6	3A4	$-0,838 \pm 0,109$	100	–
	3A4 + экстракт плодов расторопши пятнистой	$-0,894 \pm 0,311$	106,7	–
	3A4 + экстракт плодов расторопши пятнистой + итраконазол	$-0,868 \pm 0,276$	103,6	–

комбинацией «итраконазол + таурин». Гепатопротекторное действие экстракта плодов расторопши пятнистой продемонстрировано в эксперименте на моделях токсического поражения печени у крыс, вызванного введением тетрахлорметана. В остром эксперименте при разовом введении тетрахлорметана назначение флавоноидов расторопши сопровождалось отчетливым снижением степени выраженности цитолиза и холестаза. В хроническом эксперименте с тетрахлорметаном введение экстракта плодов расторопши пятнистой также способствовало значительному снижению выраженности цитолиза и холестаза.

Возможным объяснением гепатопротекторного действия экстракта плодов расторопши пятнистой является его способность стимулировать синтез белков и поддерживать процесс регенерации гепатоцитов. Кроме того, экстракт плодов расторопши пятнистой обладает выраженными желчегонными свойствами. Нами получены экспериментальные данные путем проведения электрохимических исследований по изучению влияния итраконазола и гепатопротекторов на активность CYP450 3A4. Результаты представлены в таблице 2 [16].

Результаты экспериментального изучения влияния итраконазола на электрохимическую активность CYP450 3A4 показали, что при добавлении итраконазола к DDAB/Au/P450 3A4 электроду не наблюдается увеличения катодного каталитического тока. Так, среднее значение тока DDAB/Au/P450 составило $-0,913 \pm 0,209 \mu\text{A}$ (100%), при добавлении итраконазола к DDAB/Au/P450 3A4 электроду – $0,833 \pm 0,167 \mu\text{A}$ (91,2%). Полученные результаты исследования можно объяснить проявлением не только субстратных, но и ингибирующих свойств итраконазола по отношению к цитохрому P450 3A4.

Ингибирующее действие итраконазола (в концентрации 10 мкМ) в присутствии 50 мкМ таурина существенно уменьшается. Основной вывод, который можно сделать на основании проведенных экспериментов, – таурин снижает ингибирующий эффект итраконазола. Результаты электрохимического анализа показали, что экстракт плодов расторопши пятнистой не оказывает существенного влияния на активность цитохрома P450 3A4.

Таким образом, можно предположить, что за счет регуляторного влияния таурина на активность CYP3A4 можно существенно снизить гепатотоксичность противогрибковых азолов, в частности итраконазола.

Заключение

Отличительной особенностью таурина по сравнению с другими веществами с гепатопротекторным действием является наличие индуцирующего действия на изофермент цитохрома P450 3A4.

Все противогрибковые препараты метаболизируются с помощью цитохрома CYP3A4 и сами являются не только субстратом, но и ингибитором этого цитохрома. То есть чем дольше они применяются, тем ниже активность цитохрома, выше концентрация противогрибковых азолов и сильнее их повреждающее действие на печень.

Противогрибковые азолы (итраконазол, флуконазол, кетоконазол и др.) применяются очень широко для лечения грибковых заболеваний, эффективность их доказана, однако назначение препаратов данной группы ограничивается развитием побочных эффектов, наиболее серьез-

ным из которых является поражение печени. Поэтому вместе с противогрибковыми препаратами назначают гепатопротекторы. При этом необходимо учитывать, что гепатопротекторы различаются по влиянию на активность цитохрома CYP3A4: не изменяют (например, экстракт плодов расторопши пятнистой); угнетают (например, флуменцинол) и активируют (например, таурин).

Результаты проведенного нами исследования позволили подтвердить предположение о том, что за счет регуляторного влияния гепатопротекторов (таурин) на активность CYP3A4 можно существенно снизить гепатотоксичность противогрибковых азолов при их длительном применении.

Литература

1. Васенова В.Ю., Бутков Ю.С. Некоторые аспекты эпидемиологии, патогенеза и терапии онихомикозов // Рос. журн. кожн. и вен. бол. 2005. № 3. С. 42–44. [Vasenova V.YU., Butov YU.S. Nekotoryye aspekty epidemiologii, patogeneza i terapii onikhomikozov // Ros. zhurn. kozhn. i ven. bol. 2005. № 3. S. 42–44. (in Russian)].
2. Дубенский В.В. Современный взгляд на проблему онихомикозов // Клиническая дерматология и венерология. 2004. № 3. С. 11–15. [Dubenskiy V.V. Sovremennyy vzglyad na problemu onikhomikozov // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2004. №3. S. 11–15. (in Russian)].
3. Лещенко В.М. Современные антимикотики в дерматологии // Consilium medicum. 2004. С. 186–191. [Leshchenko V.M. Sovremennyye antimikotiki v dermatologii // Consilium Medicum. 2004. S. 186–191. (in Russian)].
4. Новоселов В.С., Новоселов А.В. Рациональные подходы к терапии поверхностных микозов // Consilium Medicum, приложение «Дерматология». 2007. № 1. С. 24–27. [Novoselov V.S., Novoselov A.V. Ratsional'nyye podkhody k terapii poverkhnostnykh mikofov // Consilium Medicum, prilozheniye «Dermatologiya». 2007. № 1. S. 24–27. (in Russian)].
5. Курдина М.И., Иванников И.О., Сюткин В.Е. Системные антимикотики при дерматомикозах и патологии гепатобилиарной системы. Пособие для врачей. М., 2004. С.156. [Kurkina M.I., Ivanikov I.O., Syutkin V.Ye. Sistemnyye antimikotiki pri dermatomikozakh i patologii gepatobiliarnoy sistemy. Posobiye dlya vrachey. M., 2004. S.156. (in Russian)].
6. Минускин О.Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени // Лечащий врач. 2002. № 6. С. 55–58. [Minushkin O.N. Nekotoryye gepatoprotektory v lecheniye zabolevaniy pecheni // Lechashchiy vrach. 2002. № 6. S. 55–58. (in Russian)].
7. Кукес В.Г., Фисенко В.П., Стародубцев А.К. и др. Метаболизм лекарственных препаратов; под ред. В.Г. Кукеса, В.П. Фисенко. М.: Палей-М, 2001. [Kukes V.G., Fisenko V.P., Starodubtsev A.K. i dr. Metabolizm lekarstvennykh preparatov; pod red. V.G. Kukes, V.P. Fisenko. M.: Paley - M, 2001. (in Russian)].
8. Буеверов А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени // Болезни органов пищеварения. 2001. № 2. С. 16–18. [Buyeverov A.O. Mesto gepatoprotektorov v lechenii zabolevaniy pecheni // Bolezni organov pishchevareniya. 2001. № 2. S. 16–18. (in Russian)].
9. Miyazaki T., Bouscarel B., Ikegami T. et al. The protective effect of taurine against hepatic damage in a model of liver disease and hepatic stellate cells // Adv. Exp. Med. Biol. 2009. Vol. 643. P. 293–303.
10. Горещкая М.В., Шейбак В.М. Гепатопротекторные свойства таурина при интоксикации парацетамолом // Известия Национальной академии наук Белоруссии. 2013. № 3. С. 96–101. [Goretskaya M.V., Sheybak V.M. Gepatoprotektornyye svoystva taurina pri intoksikatsii parasetamolom // Izvestiya Natsional'noy akademii nauk Belorussii. 2013. № 3. S. 96–101. (in Russian)].
11. Chen S.W., Chen Y.X., Shi J. et al. The restorative effect of taurine on experimental nonalcoholic steatohepatitis // Dig. Dis. Sci. 2006. Vol. 51 (12). P. 2225–2234.
12. Chen W., Matuda K., Nishimura N., Yokogoshi H. The effect of taurine on cholesterol degradation in mice fed a high-cholesterol diet // Life Sci. 2004. Vol. 74 (15). P. 1889–1898.
13. Dincer S., Ozenirler S., Oz E. et al. The protective effect of taurine pretreatment on carbon tetrachloride-induced hepatic damage—a light and electron microscopic study // Amino Acids. 2002. Vol. 22 (4). P. 417–426.
14. Yildirim Z., Kilic N., Ozer C. et al. Effects of taurine in cellular responses to oxidative stress in young and middle-aged rat liver // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2007. Vol. 1100. P. 553–561.
15. Савельева И. Возможность применения Дибикора в гастроэнтерологии // Медицинский вестник. 03.10.2008. № 31. [Savel'yeva I. Vozmozhnost' primeneniya Dibikora v gastroenterologii // Meditsinskiy vestnik. 03.10.2008. № 31. (in Russian)].
16. Ших Е.В., Махова А.А. Экспериментальное обоснование возможности регуляции активности CYP450 3A4 таурином с целью оптимизации фармакотерапии антибиотиками-макролидами // Биомедицина. 2013. № 4. С. 169–173. [Shikh Ye.V., Makhova A.A. Eksperimental'noye obosnovaniye vozmozhnosti regul'yatsii aktivnosti CYR450 3A4 taurinom s tsel'yu optimizatsii farmakoterapii antibiotikami - makrolidami // Biomeditsina. 2013. № 4. S. 169–173. (in Russian)].

Впервые статья была опубликована в РМЖ. 2014. №18. С. 1371–1376

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте www.legmed.ru. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

Во **введении** следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы и обосновать необходимость проведения исследования или наблюдения.

При описании **материала и методов** исследования следует изложить, каким образом был осуществлен набор пациентов (в т. ч. в контрольные группы), указать их возраст, пол и другие характеристики, влияющие на результат, описать методы, аппаратуру (в скобках указать ее производителя и страну или город), а также все процедуры в деталях. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках после его международно-го непатентованного наименования.

Необходимо изложить **результаты** исследования в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности, не повторять в тексте данные из таблиц или рисунков. На все приводимые рисунки и таблицы должна быть ссылка в тексте статьи. Следует указывать статистическую достоверность различных полученных результатов.

При **обсуждении** результатов выделяют новые и важные аспекты данного исследования, возможность применения полученных результатов, в т. ч. в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Результаты исследования критически сравниваются с другими исследованиями в данной области.

Заключение и/или выводы работы нужно связать с целями исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений, не подтвержденных фактами.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке

оригинала (русском), но и быть транслитерированы. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Статью из журнала следует оформлять по образцу:

Фамилия, инициалы автора. Название статьи // Название журнала. 2001. Т. 5, № 7. С. 11–23.

Authors Name. Article Title // Journal Title. 2007. Vol. 5(7). P. 21–54.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), ее следует помещать в списке литературы по фамилии первого автора, при этом указывают еще двух авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов всего 4, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на **книгу** следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания, количество страниц.

Для коллективных монографий и сборников добавляется имя редактора (имена редакторов). Монографию, написанную коллективом авторов (более 4 человек), помещают в списке по заглавию книги. Через косую черту после заглавия указывают фамилии трех авторов, а дальше ставят «и др.».

Если описывается фрагмент более крупного документа и имеется указание на конкретный выпуск, том, часть и т. п., то они следуют после года издания. В конце описания – диапазон страниц.

Вид документа (дис., материалы конф., энцикл., сб. ст., избр. тр. и т. п.) помещается после названия, отделяясь двоеточием. Пробела перед двоеточием нет. Одно слово не сокращается («справочник», но «справ. пособие»; «учебник», но «учеб. для вузов»).

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или doi), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием doi без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку doi позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Например:

D'Addato A.V. Secular trends in twinning rates // J Biosocial Sci. 2007. Vol. 39 (1). P. 147–151. doi:10.1017/s0021932006001337.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов [Электронный ресурс].

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Например:

Белосу Н.А. Прагматическая реализация коммуникативных стратегий в конфликтном дискурсе [Электронный ресурс] // Мир лингвистики и коммуникации: электрон. научн. журн. 2006. № 4. URL: http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5_3_1.htm (дата обращения: 15.12.2007).

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней – короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариативности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение – не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка – от 70 до 140 мм, высота – не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т. п.), в графиках – использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru.