

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 9 2013

Симпозиум



БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ. ЛОР-ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Тиннитус
- Болезнь Меньера
- Внебольничная пневмония
- Коморбидность при ХОБЛ

Коллоквиум



ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

- Миофасциальные болевые синдромы
- Хроническая ишемия мозга
- Поражения лицевого нерва
- Оргазмические дисфункции у мужчин
- Сексуальные расстройства

Страничка педиатра

- Орфанные заболевания в практике педиатра
- Травматизация кожи у детей
- Поливитаминные комплексы в нейрорепедиатрии
- Паранеопластические синдромы у детей
- Первичный моносимптомный ночной энурез у детей

Актуальная тема

- Инфертильность у мужчин
- Острые респираторные вирусные инфекции
- Проблема потери беременности
- Химиотерапия резистентного диссеминированного рака желудка

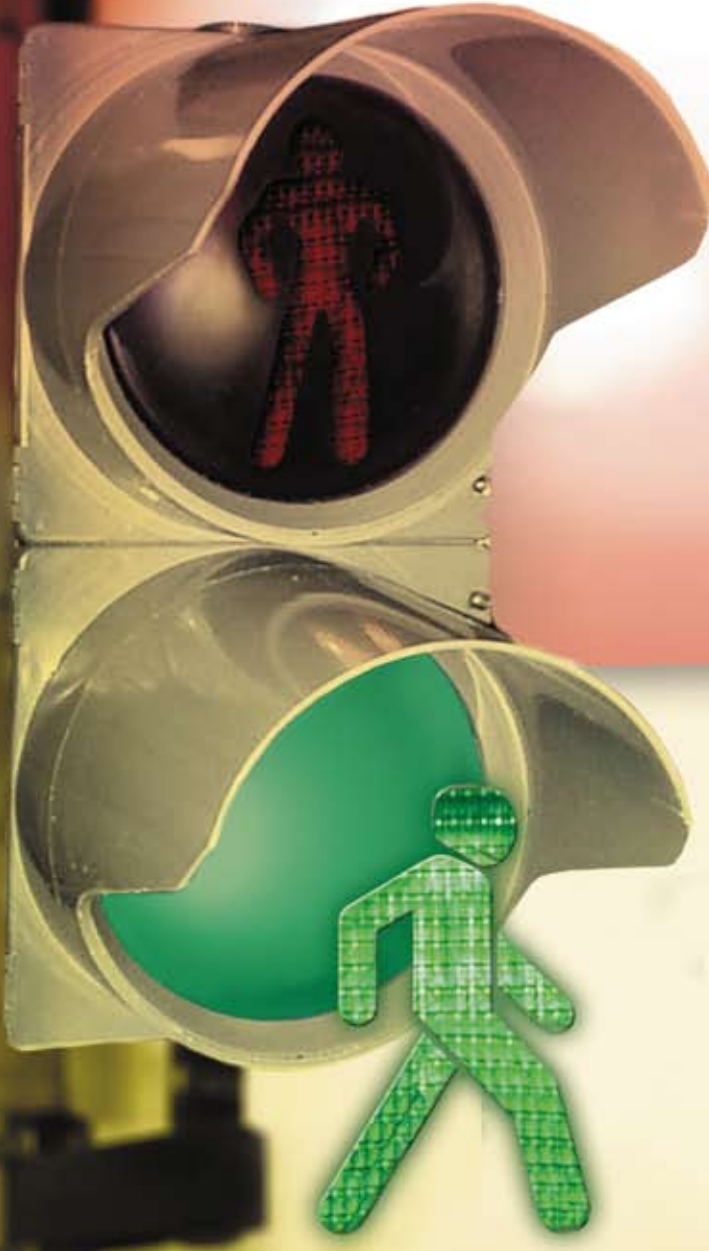
Клинические исследования

- Возможности фитотерапии в лечении пациентов с риносинуситом и тонзиллофарингитом
- Эффективность и переносимость эбастина
- Терапия тикозных гиперкинезов
- Терапия генерализованного тревожного расстройства

ISSN 1560-5175



Подписные индексы по каталогам: «Пресса России» 38300, «Почта России» 99479



**Когда стенокардия
ограничивает
ваших пациентов¹**

**Двигайтесь
вперед
с**



Новый антиангинальный препарат

- **снижает частоту приступов стенокардии^{2,3}**
- **увеличивает толерантность к физической нагрузке²**
- **не влияет на гемодинамику⁴**

Краткая инструкция по применению препарата Ранекса® (ранолазин)

Ранолазин - антиангинальное средство, ингибитор позднего тока ионов натрия. Показания к применению: стабильная стенокардия. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (только для 1000 мг); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин); печеночная недостаточность средней (7-9 баллов по классификации Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по классификации Чайлд-Пью) степени тяжести; одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазол, кетоконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон); одновременное применение с антиаритмическими средствами класса Ia (например, хинидин) или класса III (например, дофетилид), кроме амиодарона; соталолом; дети до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. Способ применения и дозы: Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза при необходимости может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг. Побочное действие: наиболее часто встречающимися побочными эффектами при применении препарата Ранекса® являются головокружение, головная боль, запор и тошнота, в большинстве случаев характеризующиеся легкой или средней степенью выраженности.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини»

123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10,

БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>.

Отпускается по рецепту.

Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению (от 23.01.2013)

1. Brorsson B, et al. Heart. 2002 Feb;87(2):140-5.

2. Chaitman BR, et al. JAMA 2004;291:309-16.

3. Stone P, et al. J Am Coll Cardiol 2006;48(3):566-75.

4. Chaitman BR, et al. J Am Coll Cardiol 2004;43:1375-82.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Лечащий Врач

№9/21.10.2013

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektlv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Владимир Новак

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Тел.: (495) 619-1130, 725-4780

Факс: (495) 725-4783, E-mail: pract@osp.ru

<http://www.lvrach.ru>

МАРКЕТИНГ

Екатерина Сергеева

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Издательство «Открытые Системы»

123056, Москва, Электрический пер., д. 8, строен. 3

© 2013 Издательство «Открытые Системы»
Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Государственном комитете Российской Федерации по печати 25.12.97. Регистрационный номер 016432

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Подписные индексы по каталогам:

Почта России — 99479, Пресса России — 38300

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Елена Бахирева

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

ООО «ОСП-Курьер», тел.: (495) 725-4785

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 40б,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 1214

Тираж 50 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Все исключительные (имущественные) права с момента получения материалов от авторов принадлежат редакции.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Полное или частичное воспроизведение или размножение каким бы то ни было способом материалов, опубликованных в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения издательства «Открытые Системы». Иллюстрации — FotoLia.com.



ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Дорогие коллеги!

Седьмого октября 2013 года весь мир узнал имена лауреатов Нобелевской премии по физиологии и медицине. Ими стали трое ученых, работающих в США, — Джеймс Ротман, Рэнди Шекман и Томас Зюдхоф. Премия присуждена за открытия в области межклеточного взаимодействия — механизма регуляции везикулярного трафика, основной транспортной системы клеток.

«Каждая клетка представляет собой фабрику, которая производит и поставляет молекулы. Например, инсулин производится и выбрасывается в кровь, а химические сигналы, так называемые нейротрансмиттеры, передаются от одной нервной клетки к другой. Эти молекулы транспортируются вокруг клетки в небольших упаковках — так называемых «пузырьках». Трое лауреатов Нобелевской премии обнаружили молекулярные принципы, которые управляют поставками этого груза в нужное место в нужное время», — поясняется в заявлении комитета.

Рэнди Шекман идентифицировал группу генов, необходимых для транспорта везикул. Джеймс Ротман обнаружил, что везикулы доставляют свой груз в нужное место путем слияния с принимающей мембраной. Томас Зюдхоф установил, как сигналы руководят высвобождением веществ из везикул в правильное время. Премия будет вручена в Стокгольме 10 декабря, в день смерти Альфреда Нобеля.

В настоящее время размер Нобелевской премии составляет 10 млн шведских крон (около \$1,3 млн). Медаль для лауреатов в области физиологии или медицины отличается реверсом — на нем изображена женщина с раскрытой книгой на коленях, олицетворяющая гений медицины, которая собирает воду, льющуюся из камня, чтобы утолить жажду больной девочки, стоящей рядом с ней.

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

Редакционный совет

- А. А. Баранов**, д. м. н., профессор, академик РАН и РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Н. И. Брико**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- А. Л. Верткин**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва
- В. Л. Голубев**, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФППО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Н. Денисов**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Я. Конь**, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва
- Н. А. Коровина**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва
- В. Н. Кузьмин**, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва
- Г. А. Мельниченко**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- Т. Е. Морозова**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Л. С. Намазова-Баранова**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Е. Л. Насонов**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва
- Г. И. Нечаева**, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск
- В. А. Петеркова**, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- В. Н. Прилепская**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. Е. Ройтберг**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- Г. А. Самсыгина**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. И. Скворцова**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. П. Сметник**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. И. Сторожаков**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. М. Студеникин**, д. м. н., профессор, Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
- А. Г. Чучалин**, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва
- Н. Д. Ющук**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии:

- М. Б. Анциферов /Москва/**
- Н. Г. Астафьева /Саратов/**
- З. Р. Ахмедов /Махачкала/**
- С. В. Бельмер /Москва/**
- Ю. Я. Венгеров /Москва/**
- Н. В. Болотова /Саратов/**
- Г. В. Волгина /Москва/**
- Ю. А. Галлямова /Москва/**
- Н. А. Геппе /Москва/**
- Т. М. Желтикова /Москва/**
- С. Н. Зоркин /Москва/**
- Г. Н. Кареткина /Москва/**
- С. Ю. Калинин /Москва/**
- Е. Н. Климова /Москва/**
- Е. И. Краснова /Новосибирск/**
- Я. И. Левин /Москва/**
- М. А. Ливзан /Омск/**
- Е. Ю. Майчук /Москва/**
- Д. Ш. Мачарадзе /Москва/**
- С. Н. Мехтеев /С.-Петербург/**
- Ю. Г. Мухина /Москва/**
- Ч. Н. Мустафин /Москва/**
- А. М. Мкртумян /Москва/**
- С. В. Недогода /Волгоград/**
- Г. А. Новик /С.-Петербург/**
- В. А. Ревакина /Москва/**
- Е. Б. Рудакова /Москва/**
- А. И. Синопальников /Москва/**
- А. С. Скотников /Москва/**
- В. В. Смирнов /Москва/**
- Ю. Л. Солдатский /Москва/**
- Т. В. Сологуб /С.-Петербург/**
- Г. Д. Тарасова /Москва/**
- Л. Г. Турбина /Москва/**
- Н. В. Торопцова /Москва/**
- Е. Г. Филатова /Москва/**
- Н. В. Чичасова /Москва/**
- М. Н. Шаров /Москва/**
- В. Ю. Шило /Москва/**
- А. М. Шилов /Москва/**
- Л. Д. Школьник /Москва/**
- П. Л. Щербаков /Москва/**
- Л. А. Щеплягина /Москва/**
- П. А. Щеплев /Москва/**

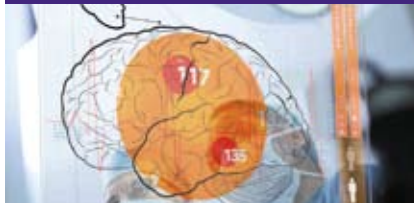
Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

Симпозиум



Коллоквиум



Страничка педиатра

Актуальная тема

Новости фармрынка

Клинические исследования

Alma mater

Достижения, события, факты	4
Тиннитус. Современное состояние проблемы/ О. В. Зайцева	6
Болезнь Меньера: клиничко-диагностические критерии, лечебная тактика/ О. В. Зайцева	10
Анализ летальных исходов при внебольничной пневмонии (часть 1)/ А. Л. Вёрткин, Ж. М. Оралбекова, А. С. Скотников	15
Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клиничко-фармакологические ниши рофлумаиаста (часть 1)/ А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников, О. М. Губжюкова	20
Под стекло	26
Миофасциальные болевые синдромы, локализованные в области спины/ О. В. Воробьева	28
Нейропротективная терапия при хронической ишемии мозга/ О. А. Шавлювская	32
Поражения лицевого нерва в практике врача/ С. П. Маркин	38
Клиничко-психопатологические аспекты и терапия оргазмических дисфункций у мужчин/ М. И. Ягубов, И. Ю. Кан	43
Тактика обследования и лечения сексуальных расстройств у мужчин/ Н. Д. Кибрик, Ю. П. Прокопенко	50
Орфанное заболевание в практике педиатра: мукополисахаридоз/ Т. А. Бокова, Е. В. Лукина, Н. В. Шестериков	53
Пеленочный дерматит и травматизация кожи у детей/ Ю. А. Галлямова	56
Возможности применения поливитаминовых комплексов в нейропедиатрии/ В. М. Студеникин	60
Паранеопластические синдромы у детей. Обзор литературы. Клинический пример паранеопластического опсоклонуса-миоклонуса/ М. Ю. Бобылова, Е. С. Ильина, Е. Ст. Ильина	65
Комплексный подход к лечению первичного моносимптомного ночного энуреза у детей/ О. В. Нестеренко, В. И. Горемыкин	70
Урогенитальный хламидиоз как фактор инфертильности у мужчин. Лечение хронического бактериального и хронического простатита, ассоциированного с хламидийной инфекцией/ В. Б. Стоянов, С. Ю. Фоминых, Т. Б. Семёнова	74
Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, новый взгляд на место индукторов интерферонов в профилактике и терапии/ О. В. Калюжин	78
Проблема потери беременности — диагностика, ведение беременности, лечение и прогнозы на современном этапе развития акушерства (обзор литературы)/ А. М. Торчинов, М. М. Умаханова, Г. Л. Доронин, Г. Н. Джонбюбоева, М. Г. Рон	85
Химиотерапия резистентного диссеминированного рака желудка: литературный обзор возможностей лечения/ С. А. Тюляндин, М. Н. Нариманов, В. Т. Заркуа	92
Запуск широкой линейки отечественных препаратов для лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких	99
Остеопороз — немая эпидемия 21-го века/ М. Л. Максимов	100
Возможности фитотерапии в лечении пациентов с риносинуситом и тонзиллофарингитом на фоне острой респираторной вирусной инфекции/ А. Ю. Овчинников, М. А. Панякина, А. М. Митюк, С. А. Коростелев	102
Эффективность и переносимость эбастина в дозировке 10 мг в комбинации с деконгестивной терапией для облегчения симптомов простуды (ассоциированного ринита)/ М. Robert, M. Llorens, E. Garcia, X. Luria и Рабочая группа по простуде	106
Терапия тикозных гиперкинезов с коморбидным синдромом гиперактивности с дефицитом внимания у детей/ Г. М. Джанумова, А. В. Будкевич, Г. С. Пилина	111
Новые возможности терапии генерализованного тревожного расстройства/ Л. В. Ромасенко, Е. Б. Кадушина, И. М. Пархоменко	116
Последипломное образование	119

Леонид Рошаль: Национальная медицинская палата и Минздрав демонстрируют единство

2 октября в пресс-центре РИА Новости состоялась пресс-конференция на тему «Итоги трехлетней работы Национальной медицинской палаты: перспективы развития и пути взаимодействия с органами государственной власти».

Открывая пресс-конференцию, Леонид Рошаль отметил, что всего за три года работы Национальная медицинская палата смогла установить редкие для современной России взаимовыгодные партнерские взаимоотношения с органами государственной власти: «Мы создали координационный совет, между Минздравом и Национальной медицинской палатой, дающий возможность глазу в глаза обсуждать острые проблемы и приходиться к единому мнению. Сейчас мы выходим на уровень, когда ни один директивный документ Министерства здравоохранения, который касается нашей профессиональной деятельности, не будет утверждаться без обсуждения на этом координационном совете».

Текущая деятельность НМП затрагивает вопросы качества оказания медицинской помощи, в том числе обеспечение медиков возможностью бесплатно дистанционно проходить обучение и повышать квалификацию, создание комиссий по врачебным ошибкам, страхование профессиональной ответственности медицинских работников. Национальная медицинская палата также является куратором работы по созданию протоколов и клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи.

По словам Л.Рошалья, медики выражают тревогу по поводу предстоящей всеобщей диспансеризации, они опасаются, что из-за больших объемов дополнительной нагрузки по заполнению документов может пострадать качество именно медицинской работы. Эти опасения были высказаны представителями НМП на последнем селекторном совещании у министра здравоохранения Российской Федерации Вероники Скворцовой и будут в полной мере учтены в дальнейшей работе, уверен Л.Рошаль.

Евгений Шляхто, президент ассоциации кардиологов, отметил, что за последнюю декаду была проведена колоссальная работа и можно с уверенностью говорить, что проблема оказания помощи плановым больным решена на высочайшем уровне практически во всех федеральных округах. Остаются проблемы в области оказания экстренной помощи, профилактики и реабилитации, однако регулярно проводятся селекторные совещания в Министерстве здравоохранения, где общественные организации совместно с органами власти ищут пути решения этих проблем.

Заместитель министра здравоохранения РФ Татьяна Яковлева озвучила три основных направления совместной работы Национальной медицинской палаты и Минздрава на сегодняшний день — это, прежде всего, работа по нормативному творчеству, анализ существующих на данный момент законов и практики их применения, второе — уже указанное выше дистанционное обучение врачей и третье — совместный поиск модели взаимоотношений между медиком и пациентом.

Представитель регионального отделения Национальной медицинской палаты по Смоленской области, председатель Смоленской врачебной палаты, Наталия Аксенова сообщила журналистам, что на сегодняшний день уже 75% медицинских работников региона оформили членство в палате. По инициативе НМП в Смоленской области был создан третейский суд, при котором состоит экспертное бюро по урегулированию досудебных споров между врачом и пациентом. Также отделение получило лицензию на контроль качества оказания медицинской помощи, организацию здравоохранения и общественного здоровья. Эти меры позволили урегулировать в досудебном порядке уже 647 споров.

В Смоленске было учреждено при участии Национальной медицинской палаты негосударственное образовательное учреждение Институт последипломного непрерывного медицинского образования. На сегодняшний день образование в институте получают 120 слушателей из различных регионов страны.

Председатель Тюменского медицинского общества Евгений Чесноков подчеркнул, что именно деятельность Леонида Рошалья в качестве президента НМП дала возможность представителям медицинских сообществ регионов собираться вместе для обмена опытом и поиска наиболее эффективных решений насущных проблем. Он отметил, что именно благодаря этой возможности сегодня решается вопрос о страховании профессиональной ответственности и возмещения морального ущерба путем создания общества взаимного страхования.

В ходе пресс-конференции представитель Росстата Ирина Бутакова представила результаты последних исследований соотношения средней заработной платы врачей и медицинских работников к показателю средней заработной платы в регионах. Худшие показатели были выявлены в Чеченской Республике, где на сегодняшний день зарплаты врачей составляют 95,8% от средней по Республике. Ирина Бутакова напомнила, что в соответствии с Указом Президента РФ от 07.05.2012 № 597 заработная плата врачей должна быть доведена до показателя 200% от средней по субъекту до 2018 года. Ближе всего к этому показателю на данный момент приблизилась Рязанская область — зарплата врача составляет там 129,5% от средней. Тем не менее Леонид Рошаль считает, что этот указ может быть воплощен в жизнь весьма условно, так как, по заявлению министра труда Максима Топилина, увеличение зарплаты на 200% произойдет не у всех.

В дальнейшем в планах работы палаты также участие в разработке рекомендаций по введению дополнительных вступительных испытаний для абитуриентов медицинских ВУЗов, внедрение которых планируется уже в 2014 г.

Печень in motion

Гиподинамия является причиной многих недугов человечества. Этот термин, известный до недавнего времени лишь узкому кругу специалистов в области здоровья, сегодня получил широкое распространение. Ведь именно гиподинамия является одной из важнейших причин возникновения эпидемии ожирения, которая с каждым годом приобретает все более угрожающие масштабы и уже названа проблемой XXI века.

В связи с этим в настоящее время все большее число людей в России осознают тот факт, что физкультура и спорт приносят несомненную пользу организму. О нарастающем интересе россиян к сфере физической культуры свидетельствует статистика ВЦИОМ: 52% жителей нашей страны занимаются спортом с той или иной периодичностью (для сравнения в 2006 г. эта цифра составляла 39%).

Всем хорошо известно благотворное влияние регулярных занятий спортом: повышение сопротивляемости организма простудным заболеваниям, улучшение его работоспособности, избавление от лишнего веса, укрепление костной системы человека. Люди, под присмотром опытных тренеров систематически уделяющие внимание физическим нагрузкам, способны гораздо легче справиться с физическими, эмоциональными и стрессовыми ситуациями.

Однако существует и обратная сторона занятий физической культурой. Она связана с реакцией организма человека на длительные и интенсивные нагрузки. Дело в том, что при выполнении физических упражнений, требующих чрезмерных усилий, все системы организма функционируют особенно напряженно и в нем происходят изменения. Утомление и дискомфорт, возникающие

при такой нагрузке, могут свидетельствовать о своеобразных состояниях организма, которые могут вести как к прекращению роста результативности тренировок, так и к возникновению патологических изменений в состоянии здоровья человека, занимающегося спортом.

В результате длительной физической нагрузки в организме человека может накапливаться значительное количество продуктов распада, за выведение которых отвечает печень. Помимо этого дополнительную нагрузку на печень может создавать нерациональное питание.

Целью многих людей, занимающихся спортом, становится похудение. В связи с этим наряду с физическими нагрузками они прибегают к низкокалорийным диетам. Немногие задумываются о том, что такое сочетание может отрицательно сказываться на здоровье, в частности губительно для печени. В результате такой диеты организм перестает получать полезные жирные кислоты, а также важнейшие витамины — антиоксиданты, которые необходимы для восстановления клеток печени, головного мозга и сердца. Без поступления с пищей этих незаменимых веществ организм не может полноценно справляться с большой физической нагрузкой, работа печени нарушается и начинает развиваться ее неалкогольная жировая болезнь.

Есть и другая крайность. В борьбе за наращивание мышечной массы люди начинают потреблять слишком много животного белка, содержащегося в пище, а затем еще «догружают» себя протеиновыми добавками, напитками и коктейлями. В результате такого несбалансированного питания могут возникать существенные нарушения, ведущие к накоплению в организме различных трудно выводимых веществ. Все это вызывает необходимость в повышении защитной функции печени, так как именно она в подавляющем большинстве случаев выводит из организма токсические продукты. Чтобы не допустить нарушения работы печени и предотвратить ее преждевременный износ, ей на помощь приходят эссенциальные фосфолипиды. Они способствуют выведению токсинов из печени, повышая ее защитную функцию. Являясь главным структурным компонентом всех клеточных мембран организма, в том числе и мышечной ткани, эссенциальные фосфолипиды способны восстанавливать структуру клеток, вытесняя из них токсические вещества и восстанавливая механические повреждения.

Кроме гепатопротекторного действия один из видов фосфолипидов — фосфатидилхолин, благодаря своим уникальным физико-химическим свойствам, способствует улучшению кровоснабжения мышечной ткани, наполнению мышц энергией и витаминами, повышая их тонус и увеличивая их работоспособность.

Таким образом, эти вещества способны не только полностью восстановить организм после физических нагрузок, но и положительно повлиять на показатели физической силы и выносливости, что очень важно как для профессиональных спортсменов, так и для людей, ведущих активный образ жизни.

Источники полиненасыщенных фосфолипидов — в основном соевые бобы. Другими источниками этих веществ являются орехи, семечки, растительное масло холодного отжима (особенно соевое, кунжутное и льняное). Близкие по составу липиды находятся в жирной морской рыбе.

Однако суточная потребность в фосфолипидах довольно большая — около 10 г, а при интенсивных физических нагрузках она возрастает и обеспечить ее только потреблением продуктов становится очень трудно. В связи с этим наряду с пищевым восполнением эссенциальных фосфолипидов возможно применение соответствующих препаратов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты.

Цераксон®
ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Иновационный нейротектор с высокой степенью эффективности

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

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

1. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Stroke 1999; 30: 1464-1471.
2. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Stroke 1988; 19: 211-216.
3. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S., et al. Arch Neurol 1996; 53: 441-448.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора, ЛСР 000285/07-278910 для инъекционных форм
ООО "Тайвада Фармацевтикалс" РД, 119048 Москва, ул. Успенев, д.2, стр.1.
Тел: +7 (495) 933 5511, факс: +7 (495) 502 1625, www.ceraxon.ru, www.takeda.com.ru
Дата выпуска рекламы: октябрь 2013.

Тиннитус. Современное состояние проблемы

О. В. Зайцева, кандидат медицинских наук

ФГБУ НКЦ оториноларингологии ФМБА России, Москва

Ключевые слова: тиннитус, шум в ушах, ушной шум, лечение, реабилитация.

«Тиннитус — 1 симптом и 1000 причин». Такими словами web-сайт немецкой тиннитус-лиги встречает своих посетителей. Тиннитус (от лат. tinnitus «звон» — субъективный шум в ушах) может приходиться и уходить или быть непрерывным. Может приходиться на рев турбины (низкочастотный шум) или писк комара (звук высокой тональности). Звон в ушах может быть одно- и двусторонним. Может быть едва различим в тишине или навязчиво и ежесекундно вторгаться в жизнь. Несмотря на разнообразие характеристик, тиннитус — единая проблема миллионов пациентов, врачей, нейрофизиологов, иных специалистов. Ушной шум постоянно сопутствует около 8% взрослого населения Земли [1–5].

По данным Немецкой тиннитус-лиги (Deutschen Tinnitus-Liga), более трех миллионов жителей Германии страдают ушным шумом, и ежегодно это число увеличивается на 250 тыс [6]. Ушной шум является ежедневной проблемой почти 36 млн североамериканцев, около 1% граждан Соединенных Штатов Америки (США) обращались в медицинские учреждения по поводу звона в ушах, более половины взрослого населения США испытывают тиннитус периодически [7].

Согласно результатам эпидемиологических исследований, проведенных в 1999 г. по заказу Немецкой тиннитус-лиги [6], 22% опрошенных назвали в качестве причины тиннитуса шум на рабочем месте, 7,4% — шум при проведении свободного времени. При этом последние более чем в 55% всех случаев назвали музыку, концерты, дискотеки, шум в пивных и другие звуковые события. 15% считали, что причина их недуга кроется в уличном шуме, еще 8% жаловались на строительный, фабричный и машинный шум,

а 7,1% — на шум, «производимый» детьми. Почти 25% опрошенных перенесли шумовую травму. В числе причин они назвали авиационный шум, шум выстрелов (например, на охоте) и другие акустические события. 65% из числа опрошенных смогли точно описать механизм возникновения своего тиннитуса, а 31% не смогли его объяснить. 26,4% назвали в качестве «пускового механизма» стресс, причем на первом месте стоял стресс, связанный с профессиональной нагрузкой (54,2%). К этому следует добавить стресс в домашних или семейных условиях и психическую нагрузку (в общей сложности 37%).

При опросе 2000 человек в возрасте от 50 лет 30,3% сообщили, что ощущают шум в ушах, из них 48% — в обоих ушах. У половины пациентов звон в ушах возник не менее чем за 6 лет до проведенного опроса, а большинство (55%) сообщили о постепенном начале страдания. 67% респондентов расценили интенсивность звона в ушах от средней до очень раздражающей [8]. Семь миллионов американцев считают имеющийся у них тиннитус настолько сильным, что они не могут вести нормальную жизнь [9].

Причиной субъективного шума может быть патологическое состояние наружного, среднего или внутреннего уха, изменения в различных отделах вегетативной нервной системы [10].

Шум в ушах может сопутствовать болезням ряда органов и систем: гипертоническая болезнь, нейроциркуляторная дистония, заболевания крови и эндокринной системы, инфекции, интоксикации, церебральный атеросклероз, остеохондроз шейного отдела позвоночника, патология височно-нижнечелюстного сустава, опухоли головного мозга [11], что требует всестороннего и порой длительного обследования пациентов.

G. Reed [12] делит страдающих шумом в ушах на две категории в зависимости от формы изложения жалоб, поведения больных во время разгово-

ра с врачом и от собственной оценки патологических слуховых ощущений: 1 — нормальная, уравновешенная, хорошо приспособляющаяся личность, 2 — напряженная, легко возбудимая, «взвинченная» личность.

И. Б. Солдатов [13] в зависимости от переносимости шума выделял следующие его степени:

- I степень — переносится спокойно, не отражается на общем состоянии;
- II степень — раздражает в тишине, ночью, нарушает сон;
- III степень — беспокоит постоянно, нарушает сон и настроение;
- IV степень — невыносимый шум, лишаящий сна и снижающий трудоспособность.

Нервное перенапряжение, вызванное постоянным шумом и невозможностью наслаждаться тишиной, приводит к бессоннице, тревоге, депрессии, раздражительности и нарушению концентрации внимания [14]. Ряд исследований подтвердили связь между психологическими переживаниями, такими как тревога, депрессия, и звоном в ушах [15]. По мнению R. Winfried и соавт. [16] длительно существующий субъективный шум в ушах возникает в результате образования патологического «замкнутого круга», который формируется в центральных и подкорковых структурах головного мозга вследствие дискоординации информационных центров при отсутствии реального источника звука. Шум в голове даже у очень уравновешенных людей с течением времени может вызвать расстройство нервной системы [14]. У эмоционально лабильных пациентов возникновение или усиление шума при волнении, стрессе, когда все их внимание постоянно сконцентрировано на шуме, само по себе приводит к усилению дискомфорта [16].

В связи с тем, что лекарства от тиннитуса до сих пор не существует, лечение пациентов с ушным шумом вызывает массу споров как у специалистов, так и у самих пациентов, страдающих тиннитусом. При выборе терапии необхо-

димо учитывать: сроки начала заболевания; по возможности, причинный фактор; степень нарушения слуховой функции; отрицательный опыт ранее проводимого лечения; данные психологического тестирования [14].

К консервативным методам лечения ушного шума относятся: медикаментозная терапия, физические методы, рефлексотерапия, слухопротезирование, аудиомаскеры, психотерапевтические занятия. Исходя из сказанного ранее, рекомендации авторов включать в схему лечения пациентов с тиннитусом различные варианты психотерапии вполне объяснимы. Так, все большее распространение приобретает так называемая терапия переучивания для тиннитуса, построенная на когнитивно-поведенческой традиции. Терапия включает как медикаментозную коррекцию, так и информирование пациентов о феномене тиннитуса, настрой пациента на «привыкание к восприятию» шума, его адекватную оценку, поведенческий анализ и обучение релаксации в сочетании с различными познавательными стратегиями. Результатом терапии является значительное сокращение «дискомфорта от звона в ушах», улучшение «общего настроения». Достигнутые эффекты сохранялись на протяжении трех месяцев после окончания терапевтического курса [17].

Анализ эффективности когнитивно-поведенческой терапии и медитации при лечении больных с хроническим звоном в ушах выявил статистически значимое сокращение звона в ушах [18]. В своих самоотчетах больные отмечали общий положительный эффект от лечения в виде повышения активности, снижения напряженности, уменьшения головной боли, головокружения, мышечной напряженности и нормализации сна. В другом исследовании при звоне в ушах прослеживалось улучшение самочувствия в течение 12 месяцев на фоне когнитивно-поведенческой терапии [19]. Больные отмечали улучшение настроения, снижение тревоги. Возраст и уровень психосоциального стресса негативно влияли на результаты терапии.

В настоящее время в мире доминирует тенденция лечения больных с ушным шумом по модели, разработанной P. Jastreboff [20, 21]. Метод лечения на основе этой модели называется TRT (tinnitus retraining therapy). TRT — это методика лечения ушных шумов с помощью маскеров шума. Шум, генерируемый маскером («белый шум»), оценивается в подкорковых слуховых

путях как нейтральный звук, не имеющий никакого значения. Тотчас же его восприятие блокируется, и он не доходит до коркового уровня и не вызывает ощущение шума. При этом шум, беспокоящий пациента, также теряет свою значимость, и пациент перестает сознательно его воспринимать. «Белым шумом» физики называют звук, спектральные составляющие которого равномерно распределены по всему диапазону задействованных частот (самый типичный пример «белого шума» — звук падающей воды). «Белый шум» не универсален, а подбирается индивидуально для каждого пациента после шумометрии. Кроме того, в методику лечения шума включена психотерапия, позволяющая пациенту не заострять внимание на беспокоящем его шуме.

Ряд авторов указывает на эффективность применения противотревожных средств, трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторов обратного захвата норадреналина (СИОЗСН) в терапии тиннитуса [22–24]. Следует помнить, что звон в ушах может быть побочным эффектом использованием трициклических антидепрессантов и бензодиазепинов. Тем не менее, результаты большинства исследований, посвященных бензодиазепинам, свидетельствуют о нивелировании ушного шума к четвертой неделе лечения [25–27].

С целью оценки эффективности лечения пациентов с ушным шумом проведено ретроспективное исследование 25 женщин и 31 мужчины в возрасте от 18 до 42 лет. У 19 (34%) из 56 человек шум в ушах носил двусторонний характер. Исследование слуха (аудиометрия в расширенном диапазоне частот, тимпанометрия (в т. ч. ETF-тест (Eustachian Tube Function) — тест оценки функции евстахиевой (слуховой) трубы) у всех пациентов соответствовали возрастной норме. Длительность заболевания варьирована от 10 лет до 2 нед. Подавляющее большинство (43 (76,8%) человека) считали причиной возникновения шума в ушах перенесенную психотравмирующую ситуацию различной интенсивности и продолжительности. При проведении шумометрии было отмечено, что гораздо чаще (52 (69,3%) уха из 75 — количество «обследованных ушей») превышало общее число пациентов, т. е. в 19 (34%) случаях страдание носило двусторонний характер) фиксировался высокочастотный (2–6 кГц) ушной шум, громкость которого варьировала

от 15 до 45 дБ. Всем пациентам проводились ультразвуковая доплерография (УЗДГ)/дуплексное сканирование сосудов вертебробазилярного бассейна (выявившее у 10 пациентов незначительные нарушения венозного оттока в системе вертебробазилярного сосудистого бассейна), магнитно-резонансная томография (МРТ) внутренних слуховых проходов и мостомозжечковых углов, общеклинические исследования, результаты которых находились в пределах референсных значений. Все пациенты отрицали наличие сопутствующих соматических заболеваний на момент первичного обращения. Кроме того, всем пациентам было предложено ответить на 12 вопросов мини-тиннитус-опросника. Результаты самооценки ушного шума распределялись следующим образом: легкая степень (I) — 7 (12,5%), средняя степень (II) — 41 (73,2%), тяжелая степень (III) — 8 (14,3%) человек.

Все пациенты получали лечение: холина альфосцерат 1200 мг/сут (внутри по 1 капсуле (400 мг) три раза в день), витамины В₁ и В₆ по 100 мг/сут (в виде комбинированного препарата) — в течение трех месяцев. Всем пациентам были рекомендованы ежедневные аутогенные тренировки, при необходимости использование тиннитус-маскера (в виде вкладыша в слуховой проход или компьютерной программы, устанавливаемой на любой компьютер).

Кроме того, 8 пациентов (14,3%) с тяжелой степенью и 5 пациентов (9%) со средней степенью ушного шума и выраженной эмоциональной лабильностью и нарушениями сна проходили курс лечения у психотерапевта, включавшего в том числе и медикаментозную коррекцию психоэмоциональной сферы (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСнН)) (1-я группа).

7 пациентов (12,5%) с ушным шумом легкой степени (давность заболевания в пределах 1 месяца) (2-я группа) и 26 (46,4%) — с хроническим тиннитусом средней степени (3-я группа) получали дополнительно экстракт гинкго билоба (EGb 761) 120 мг/сут в течение 3 месяцев.

Еще 10 пациентов (17,8%) с шумом в ушах средней степени и незначительными явлениями нарушения венозного оттока в системе вертебробазилярного сосудистого бассейна (4-я группа) проходили курс гирудотерапии (1–2 раза в неделю, всего 7–10 сеансов).

Деление пациентов на группы объяснялось рядом факторов. Так, 13 пациентов (23,3%) 1-й группы требовали консультации психотерапевта в связи с нарушениями сна и выраженной эмоциональной лабильностью, проявлявшейся, в частности, плаксивостью.

7 пациентов (12,5%) с ушным шумом легкой степени и давностью заболевания в пределах 1 месяца (2-я группа) и 26 пациентов (46,4%) с хроническим шумом в ушах средней степени (3-я группа), получавшие сходное лечение, не могли быть объединены в одну группу из-за различной давности заболевания и интенсивности ушного шума.

10 пациентов (17,8%) 4-й группы с шумом в ушах средней степени требовали коррекции легких нарушений венозного оттока в системе вертебробазилярного сосудистого бассейна. С этой целью пациентам была рекомендована гирудотерапия. Частота и количество сеансов определялись врачом-гирудотерапевтом индивидуально.

Результаты 3-месячного курса лечения можно охарактеризовать следующим образом:

1. Наилучшие результаты по данным повторного тестирования с помощью тиннитус-опросника показали пациенты 1-й (самой тяжелой при первичном осмотре) группы. Однако при проведении контрольной шумометрии результаты оценивались как «самые скромные» — ослабление интенсивности ушного шума не превысило 25%, что можно объяснить наибольшей продолжительностью заболевания и значительной тяжестью исходного состояния.
2. Все пациенты 2-й группы (изначально легкая степень ушного шума) — по окончании курса лечения сочли себя полностью здоровыми.
3. Пациенты 3-й группы, получавшие экстракт гинкго билоба (EGb 761), отметили восстановление эмоционального фона. Интенсивность ушного шума у 19 (73%) из 26 пациентов сократилась более чем на 50% (по результатам повторного тиннитус-опроса состояние пациентов оценено как ушной шум легкой степени), у 7 (27%) пациентов ушной шум полностью нивелировался.
4. Ушной шум у 9 из 10 пациентов 4-й группы снизил интенсивность в среднем на треть. По результатам повторного тиннитус-опроса состояние 9 пациентов оценено как ушной шум легкой степени. Один пациент прекратил лечение после 3-го

сеанса гирудотерапии, объяснив это полным исчезновением ушного шума, однако спустя 17 дней отмечено кратковременное, преходящее возобновление тиннитуса в ответ на психоэмоциональное перенапряжение. Пациенту было рекомендовано обращение к психотерапевту.

Нежелательных явлений ни у одного из пациентов отмечено не было.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что дифференцированный подход, в том числе к коррекции психического статуса пациентов даже в случаях хронического, годами существующего тиннитуса, способствует заметному улучшению качества жизни, даже при незначительной динамике физических характеристик ушного шума.

Таким образом, только тщательный, индивидуальный и комплексный подход как при диагностике, так и при определении лечебной тактики в сочетании с глубоким пониманием проблемы может являться залогом успеха при тиннитусе. ■

Литература

1. Mullers B. Tinnitus. Ein Leben ohne Stille? // Hamburg: Germa Press, 2000. 125 p.
2. Ross U. H. Tinnitus. So finden Sie wieder Ruhe // Grafe & Unzer: Munchen, 2006. 128 p.
3. Schaaf H., Holtmann H. Psychotherapie bei Tinnitus // Stuttgart: Schattauer, 2002. 123 p.
4. Adjajian P., Sereda M., Hall D. The mechanisms of tinnitus: perspectives from human functional neuroimaging // Hearing Res. 2009. № 253. P. 15–31.
5. Pilgram M., Rychlik R., Lebesch H., Siedentop H., Goebel G., Kirschhoff D. Tinnitus in der Bundesrepublik Deutschland — eine repräsentative epidemiologische Studie // HNO aktuell. 1999. № 7. P. 261–265.
6. Piccirillo J.F., Garcia K.S., Nicklaus J., Pierce K., Burton H., Vlasenko A.G., Mintun M., Duddy D., Kallogjeri D., Spitznagel E. L. Jr. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to the Temporoparietal Junction for Tinnitus // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2011. № 137 (3). P. 221–228.
7. Schielke E., Reuter U., Hoffmann O., Weber J. R. Musical hallucinations with dorsal pontine lesions // Neurology. 2000. № 55. P. 454–455.
8. Sindhusake D., Mitchell P., Newall P., Golding M., Rochtchina E., Rubin G. Prevalence and characteristics of tinnitus in older adults: the Blue Mountains Hearing Study // Int J Audiol. 2003. № 42 (5). P. 289–294.
9. Henry, J. A., Dennis K. C., Schechter M. A. General review of tinnitus: prevalence, mechanisms, effects, and management // J Speech Lang Hear Res. 2005. № 48 (5). P. 1204–1235.
10. Хамуда З. А., Петрова Л. Г. Этиология и диагностика ушного шума // Медицинская панорама. 2004. № 1. С. 7.

11. Бобошко М. Ю., Ефимова М. В., Савенко И. В. Современные аспекты диагностики ушного шума и его лечения у лиц пожилого возраста // Вестн. оторинолар. 2011. № 2. С. 23–25.
12. Snow J. B. ed. Tinnitus: Theory and Management. BC Decker: Ontario, Canada. 2004. 368 p.
13. Солдатов И. Б., Маркин А. Я., Храпко Н. С. Шум в ушах как симптом патологии слуха. М.: Медицина. 1984. 231 с.
14. Веселаго О. В. Алгоритмы диагностики и лечения шума в ушах // Атмосфера. Нервные болезни. 2006. № 2. С. 9–16.
15. Andersson G., Porsaeus D., Wiklund M., Kaldo V., Larsen H. C. Treatment of tinnitus in the elderly: a controlled trial of cognitive behavior therapy // Int J Audiol. 2005. № 44 (11). P. 671–675.
16. Winfried R., Weise N. D., Kley N. D., Martin A. Psychophysiologic Treatment of Chronic Tinnitus: A Randomized Clinical Trial // Psychosomatic Medicine. 2005. № 67 (5). P. 833–8.
17. Lindberg P., Scott B., Melin L., Lyttkens L. Behavioural therapy in the clinical management of tinnitus // Br J Audiol. 1988. № 22 (4), Nov. P. 265–272.
18. Sadlier M., Stephens S. D., Kennedy V. Tinnitus rehabilitation: a mindfulness meditation cognitive behavioural therapy approach // J Laryngol Otol. 2008. № 122 (1). P. 31–37.
19. Graul J., Klinger R., Greimel K. V., Rustenbach S., Nutzinger D. O. Differential outcome of a multimodal cognitive-behavioral inpatient treatment for patients with chronic decompensated tinnitus // Int Tinnitus J. 2008. № 14 (1). P. 73–81.
20. Jastreboff P. J. A neuropsychological approach to tinnitus: clinical implications // Br. J. Audiol. 1993. Vol. 27. P. 1–11.
21. Jastreboff P. J. Fantom auditor perception (tinnitus), mechanisms of generation and perception // Neurosci. Res. 1990. Vol. 8. P. 221–254.
22. Gananca M. M., Caovilla H. H., Gananca F. F., Gananca C. F., Munhoz M. S. L., Silva M. L. G. et al. Clonazepam in the Pharmacological Treatment of Vertigo and Tinnitus // Int Tinnitus J. 2002. № 8 (1). P. 50–53.
23. Folmer R. L., Shi Y. B. SSRI use by tinnitus patients: interactions between depression and tinnitus severity // Ear, Nose & Throat Journal. 2004. № 83 (2). 107–108, 110, 112 p.
24. Zaytseva O. Tinnitus and psychological distress: evaluating the effectiveness of treatment // TRI 2013. Seventh International Conference on Tinnitus. Tinnitus: A Treatable Disease. Program and Abstracts. Valencia, Spain. (May 15–18, 2013). P. 36.
25. Busto U., Sellers E. M., Naranjo C. A., Cappell H., Sanchez-Craig M., Sykora K. Withdrawal reactions after long-term therapeutic use of benzodiazepines // N Engl J Med. 1986. № 315 (14). P. 854–859.
26. Petursson H., Lader M. eds. Dependence on tranquilizers. Oxford, UK: Oxford University Press, 1984. P. 37–62.
27. Owen R. T., Tyrer P. Benzodiazepine dependence: a review of the evidence // Drugs. 1983. № 25. P. 385–98.

РИНИТ? АЛЛЕРГИЯ?!

Chiesi
ЛЮДИ ИДЕИ ИННОВАЦИИ



Применяется
Один раз в день*

Все просто! Ринокленил!

беклометазон 100 мкг/доза

Обладает доказанной
ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ*
ЭКОНОМИЧЕН**



ООО «КЪЗИ Фармасьютикалс»
Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 19
Тел.: (495) 967 12 12, факс: (495) 967 12 11

Розничная цена на www.apteka.ru**

*European Archives of Oto-Rhino-Laryngology – DOR 10.1007/s00405-002-0543-1. RHINOLOGY – Comparison of once-versus twice-daily us aqueous nasal spray in the treatment of allergic and non-allergic chronic rhinosinusitis. R. Giger – P. Pasche – C. Cheseaux – L. Cantini – A. Ro

Болезнь Меньера:

Клинико-диагностические критерии, лечебная тактика

О. В. Зайцева, кандидат медицинских наук

ФГБУ НКЦ оториноларингологии ФМБА России, Москва

Ключевые слова: болезнь Меньера, эндолимфатический гидропс, лечение, диагностика, дифференциальная диагностика.

Болезнь Меньера — негнойное заболевание внутреннего уха, характеризующееся увеличением объема эндолимфы (лабиринтной жидкости) и повышением внутривлабиринтного давления, в результате чего возникают рецидивирующие приступы прогрессирующей глухоты (чаще односторонней), шума в ушах, системного головокружения, нарушения равновесия и вегетативных расстройств.

Впервые симптомокомплекс, характеризующийся тугоухостью, шумом в ушах и периодически возникающим головокружением, был подробно описан Проспером Меньером (Prosper Meniere) в 1861 г. в докладе «Об особом виде тяжелой глухоты, зависящей от поражения внутреннего уха» на заседании французской Академии медицинских наук. Тогда же это состояние получило название «болезнь Меньера». На основании четырнадцатилетнего опыта обследования больных с подобным симптомокомплексом, результатов аутопсий и данных экспериментов по перерезке полукружных каналов у голубей, опубликованных в 1824 г. физиологом Пьером Флурансом (Jean Pierre Marie Flourens), П. Меньер высказал предположение, что это заболевание связано с внутренним ухом [1]. Позднее, в 1938 г., Hallpike и Cairns доказали, что в основе болезни Меньера лежит эндолимфатический гидропс [2].

Болезнью Меньера страдают преимущественно представители европеоидной расы независимо от пола.

Средний возраст больных колеблется от 20 до 50 лет, но болезнь может встречаться и у детей. Несколько чаще заболевание встречается у лиц интеллектуального труда и у жителей крупных городов.

Несмотря на неугасающий многие годы интерес ученых-медиков к данной проблеме, этиология заболевания до конца не выяснена. Существуют несколько теорий развития болезни Меньера. Так, по анатомической теории, болезнь Меньера может быть связана с патологией строения височной кости, в частности, с пониженной пневматизацией клеток сосцевидного отростка и гипоплазией вестибулярного канала, при этом малых размеров эндолимфатический мешок неправильно расположен позади лабиринта.

Согласно генетической теории, наследственная передача болезни Меньера была выявлена более полувека назад, причем результаты последних исследований (M. Verstreken, Бельгия) свидетельствуют об аутосомно-доминантном типе наследования. Полагают, что особую роль играет участок DFNA9 гена SOCH.

Иммунологическая теория подтверждается обнаружением иммунных комплексов в эндолимфатическом мешке у пациентов с болезнью Меньера.

В пользу сосудистой теории свидетельствует частое сочетание болезни Меньера с мигренью, что было замечено еще самим П. Меньером.

Согласно аллергической теории, частота аллергических реакций у больных болезнью Меньера выше, чем среди населения в целом. Так, из 734 больных болезнью Меньера, обследованных M. J. Derebery (США), 59% заявили,

что они страдают установленной или предполагаемой аллергией на агенты, переносимые по воздуху, а 40% — установленной или предполагаемой аллергией к пищевым продуктам (тогда как частота аллергических реакций среди всего населения США составляет примерно 20%).

По метаболической теории при болезни Меньера в эндолимфатическом пространстве происходит задержка калия. Это вызывает калиевую интоксикацию волосковых клеток и вестибулярного нейроэпителлия, в результате чего развиваются тугоухость и головокружение. Многие авторы склоняются к полиэтиологичности данного заболевания и выделяют «факторы вызывающие» и «факторы предрасполагающие» [3].

Клиническая картина болезни Меньера в подавляющем большинстве случаев (80–90%) характеризуется односторонним поражением с возможным «вовлечением в патологический процесс» и второго лабиринта. В этом случае следует говорить о «двустороннем заболевании» [4, 5].

Дебютировать болезнь Меньера может как с вестибулярных, так и со слуховых (снижение слуха, заложенность уха, ушной шум) симптомов. В первые 2–3 года заболевания тугоухость может быть флюктуирующей (преходящей) с практически полным восстановлением слуха в межприступном периоде. С годами слух постепенно снижается, вплоть до полной глухоты.

Головокружение при болезни Меньера тягостное — системное, сопровождающееся спонтанным нистагмом, атаксией, координаторными расстройствами, выраженными вегетативными проявлениями (гиперсаливация, гиперги-

дроз, флюктуации артериального давления, диспептические расстройства). Продолжительность приступа продолжается от нескольких минут до дней (status meniericus). Выраженность головокружения также может быть различной: от легких «предвестников» до бурной реакции, во время которой больные принимают вынужденное положение на боку, соответствующему больному уху (или направлению быстрого компонента спонтанного нистагма). Атаксия и координаторные нарушения могут сохраняться в течение нескольких дней после приступа. В первые годы заболевания (до 3 лет) между приступами при проведении вестибулометрии, как правило, регистрируется экспериментальная вестибулярная норморефлексия. Позднее, в период ремиссии, регистрируется вестибулярная гипорефлексия на пораженной, а затем и на противоположной стороне. Обычно через 10 и более лет выраженность вестибулярных проявлений уменьшается.

При классическом течении болезни Меньера выделяют три стадии заболевания:

I — преобладающим симптомом является головокружение, нередко сопровождающееся тошнотой и рвотой. Могут наблюдаться бледность и потливость. Обычно приступу головокружения предшествует чувство давления в ухе или соответствующей половине головы, длящееся от 20 мин до нескольких часов. Между приступами слух нормальный.

II — развивается сенсоневральная тугоухость с преимущественным понижением звуковосприятия на низких частотах. Приступы головокружения достигают максимальной выраженности с последующей тенденцией к уменьшению тяжести проявлений.

III — отмечается прогрессивное понижение слуха с развитием двусторонней глухоты. Эпизоды головокружения уменьшаются и затем полностью исчезают; тем не менее может сохраняться атаксия, особенно в темноте.

Американская академия отоларингологии и хирургии головы и шеи (AAO-HNS) (1995 год) определяет «очевидную» болезнь Меньера следующим образом:

- два или более возникающих самопроизвольно приступа головокружения продолжительностью 20 мин и более;
- потеря слуха, подтвержденная данными аудиологических исследова-

ний, по меньшей мере в одном случае;

- шум в ушах или ощущение заложенности в причинном ухе;
- другие причины исключены [6].

Диагностика классической формы болезни Меньера основывается на характерных клинических проявлениях и данных аудиометрии. Трудности в постановке диагноза могут быть связаны с тем, что многие пациенты, у которых болезнь начинается с приступов головокружения, не могут четко описать свои жалобы. Кроме того, существует ряд заболеваний и состояний, сопровождающихся вестибулярными расстройствами [7]:

- доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение;
- вертебробазиллярная недостаточность;
- вестибулярный нейронит;
- черепно-мозговая травма;
- фистула лабиринта;
- инфекционный лабиринтит;
- последствия отохирургических вмешательств;
- отосклероз;
- мостомозжечковые опухоли;
- рассеянный склероз;
- побочные проявления лекарственных препаратов;
- острый гнойный средний отит;
- гипервентиляция.

Расстройства, которые могут проявляться головокружением и слуховыми симптомами, представлены в таблице.

Окончательный диагноз болезни Меньера ставят на основании результатов дегидратационных тестов (в ответ на медикаментозную дегидратацию понижаются пороги звуковосприятия на низких частотах и улучшается слуховое восприятие речи), экста- и транстимпанальной электрокохлеографии (характерная для эндолимфатического гидропса кривая) [9]. Регистрируется суммационный потенциал (СП) и потенциал действия (ПД). Нарушение соотношения значений амплитуд СП/ПД ($p > 0,3$) является характерным признаком гидропса лабиринта, записи вестибулярных вызванных миогенных потенциалов (характерно отсутствие пиков P13, N23 — график в виде прямой). Обследование больных с болезнью Меньера должно включать ряд обязательных тестов. К традиционным равновесным тестам, диагностически довольно надежным, относятся проба Ромберга, проба Унтербергера, проба Бабинского—Вейля, указательная проба Барани. Перечисленные исследования

в последние годы несколько утратили свое значение, поскольку в специализированных клиниках используют специальное оборудование для вестибулометрии и усложненные тесты. Кроме того, в «батарею тестов» входят: выявление спонтанной отоневрологической симптоматики, калорические тесты (тепловой и холодной), вращательный тест Барани, тест плавного слежения, тест саккад, исследование оптокинетического нистагма.

Лечение болезни Меньера является эмпирическим, поскольку нет единого взгляда на этиопатогенез данного заболевания. Все существующие в настоящее время способы и методы лечения направлены на облегчение переносимости больными приступов головокружения, но не изменяют значительно течение процесса и не предотвращают развитие тугоухости [7]. Однако индивидуальная, подбираемая с учетом сопутствующих заболеваний терапия может замедлить развитие тугоухости, уменьшить выраженность ушного шума, уменьшить частоту и выраженность головокружения [5].

При лечении острого приступа болезни Меньера применяют в основном медикаментозную и, при наличии условий, карбогено- или оксигенотерапию. Используют седативные препараты и средства, улучшающие мозговое кровообращение (прохлорперазин, прометазин, циннаризин, диазепам) [7], дегидратационные средства. В остром периоде целесообразно вводить препараты парентерально или в свечах. Целесообразно проведение заушных новокаиновых блокад [4].

Одной из наиболее известных схем купирования острого приступа болезни Меньера является схема, разработанная И. Б. Солдатовым и Н. С. Храппо (1977): глюкоза 40% — 20,0 в/в, Пипольфен 2,5% — 2,0 в/м (или Аминазин 2,5% — 1,0 в/м), атропина сульфат 0,1% — 1,0 п/к (или платифиллина гидротартрат 0,2% — 2,0 п/к), кофеин-бензоат натрия 10% — 1,0 п/к; горчичники на шейно-затылочную область, грелка к ногам [9]. Иногда к означенной схеме добавляют ксантинола никотинат 15% — 2,0 в/м или циннаризин, либо винпоцетин [4]. Лечение в межприступном периоде (поддерживающая терапия) должно быть комплексным и довольно активным. Показаны средства, предотвращающие развитие или уменьшающие эндолимфатический гидропс: диуре-

Дифференциальная диагностика болезни Меньера: расстройства, которые могут проявляться головокружением и слуховыми симптомами (A. M. Bronsteind, Th. Lempert, 2007) [8]

Диагноз	Отличительные особенности (признаки)
Вертебробазилярные транзиторные ишемические атаки	Приступы длятся минуты; пожилые пациенты, имеющие сосудистые факторы риска
Перилимфатическая фистула	Часто начинается после травмы, при холестеатоме, провоцирующими факторами могут быть изменения давления или громкие звуки
Сифилис внутреннего уха	Ранее двустороннее вовлечение; признаки врожденного или приобретенного сифилиса; положительная реакция Вассермана
Аутоиммунное заболевание внутреннего уха	Быстрое прогрессирование и раннее двустороннее вовлечение; признаки аутоиммунного заболевания; могут обнаруживаться аутоантитела
Вестибулярные пароксизмы	Кратковременные приступы (секунды), много раз в день; снижение слуха незначительное (если есть)
Акустическая невринома	Снижение слуха и шум в ушах чаще прогрессирующие, чем флюктуирующие; обычно головокружение умеренное; СВП и МРТ не соответствуют норме
Отосклероз	Начало заболевания чаще до 30 лет, преобладают кохлеарные симптомы — обычно двусторонняя кондуктивная (иногда смешанная) тугоухость

тики (фуросемид, амилорид, гидрохлортиазид), вазодилататоры (аналог гистамина — бетагистина дигидрохлорид), препараты, улучшающие мозговое кровообращение (циннаризин, пропранолол), кортикостероиды, а также немедикаментозное лечение — вестибулярная реабилитация, иглорефлексотерапия. Одним из лекарственных препаратов, эффективно устраняющих головокружение и снижающих субъективный шум, является бетагистина дигидрохлорид — синтетический аналог гистамина. Бетагистина дигидрохлорид впервые был синтезирован в 1941 году Walter с соавторами, а в 1970 г. зарегистрирован как препарат для лечения болезни Меньера. Бетагистина дигидрохлорид лишен таких побочных эффектов гистамина, как сильная головная боль, гиперемия лица, диплопия и рвота, кроме того, он принимается внутрь.

По современным представлениям, бетагистина дигидрохлорид имеет три уровня действия:

- на кохлеарный кровоток;
- на центральный вестибулярный аппарат;
- на периферический вестибулярный аппарат.

Являясь слабым агонистом H_1 -рецепторов и активным блокаторм H_3 -рецепторов, данный препарат стимулирует постсинаптические гистаминовые рецепторы. Именно H_3 -антагонистическим эффектом бетагистина дигидрохлорида объясняют эффект нормализации возбуждения вестибулярных ядер в подкор-

ковых структурах центральной нервной системы и вазоактивную составляющую действия этого препарата [11, 12]. Следует подчеркнуть избирательность вазоактивного действия бетагистина дигидрохлорида [11], который улучшает микроциркуляцию внутреннего уха и проницаемость капилляров, а также нормализует давление эндолимфы в лабиринте, не приводя к выраженному снижению артериального давления. Препарат также положительно влияет на передачу нервного импульса в медиальных и латеральных вестибулярных ядрах и периферических вестибулярных рецепторных образованиях [13]. Опыт многих клиницистов свидетельствует о том, что бетагистина дигидрохлорид уменьшает интенсивность головокружений, сокращает длительность эпизодов головокружений, делает их более редкими. Препарат эффективен как для купирования приступов головокружений и профилактики их рецидивов, так и для уменьшения субъективного ушного шума.

Следует отметить целесообразность использования бетагистина дигидрохлорида у пациентов с болезнью Меньера и в постоперационном периоде — головокружение, как правило, исчезает на 3–4 день после операции [5].

Особняком стоит использование аминокликозидов, обладающих токсическим действием в отношении клеток нейроэпителия внутреннего уха. Метод может использоваться на поздних стадиях БМ при двустороннем поражении и применяется у лиц, кото-

рым противопоказано хирургическое лечение. Интратимпанальное введение аминокликозидов достаточно эффективно и возможно при одностороннем поражении [14].

При явной неэффективности консервативного лечения целесообразны различные хирургические вмешательства, как щадящие (слухосохраняющие), так и деструктивные. Деструктивные методы показаны при тяжелых инвалидирующих формах болезни Меньера. Выделяют 5 групп:

- 1 — вмешательства на автономной нервной системе (хорд- и хорд-плексусэктомия);
- 2 — перерезка сухожилий мышц барабанной полости;
- 3 — декомпрессивные операции на внутреннем ухе;
- 4 — деструктивные операции на лабиринте;
- 5 — деструктивные операции на преддверно-улитковом нерве [5].

К слухосохраняющим операциям относятся:

- шунтирование эндолимфатического мешка — наиболее распространенное хирургическое вмешательство при БМ;
- саккулотомия — декомпрессивная операция на сферическом мешочке;
- пересечение вестибулярного нерва с целью прекращения афферентной импульсации, что способствует исчезновению вестибулярных расстройств.

При безуспешности щадящих видов хирургических вмешательств проводят деструктивные операции:

- лабиринтэктомия;

ДАКСАС[®]

рофлумиласт

ПЕРВЫЙ ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ, ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННО
ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЙ НА ВОСПАЛЕНИЕ В ДЫХАТЕЛЬНЫХ
ПУТЯХ ПРИ ХОБЛ

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ
ТЕРАПИЯ ХОБЛ
У ПАЦИЕНТОВ
С ЧАСТЫМИ
ОБОСТРЕНИЯМИ
В АНАМНЕЗЕ

- ▶ Единственный селективный ингибитор фосфодиэстеразы-4
- ▶ Снижает частоту обострений¹
- ▶ Улучшает функцию легких²
- ▶ Только 1 таблетка в день

Первый
в новом
классе



ДАКСАС[®]

рофлумиласт

¹ Hanania N.A., Brose M., Larsson T. et al. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181:A4435.

² Fabbri L.M., Calverley PMA, Izquierdo-Alonso J.L. et al. Lancet 2009; 374:695-703

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1. Тел.: (495) 933 5511, факс.: (495) 502 1625,
www.takeda.com.ru.

Сокращенная информация по применению. Регистрационный номер ЛП 000573-220811. Таблетки покрыты пленочной оболочкой, в 1 таблетке содержится рофлумиласт 0,5 мг. **Показания к применению:** в качестве поддерживающей терапии при лечении ХОБЛ тяжелого течения (ОФВ1 должен составлять менее 50% от рассчитанного должного показателя) у взрослых пациентов с частыми обострениями в анамнезе. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к рофлумиласту или к любому другому компоненту препарата, среднетяжелая или тяжелая форма печеночной недостаточности, возраст до 18 лет, беременность и лактация. Вследствие отсутствия достаточного опыта применения: серьезные иммунодефицитные заболевания, серьезные острые инфекционные заболевания, рак, ХСН 3 и 4 класса по NYHA. Лечение иммунодепрессивными препаратами. Редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Депрессия, ассоциированная с появлением суицидального мышления и поведения. **С осторожностью:** психические расстройства в анамнезе; лечение ингибитором изофермента цитохрома CYP1A2 флувоксаминном или двумя ингибиторами CYP3A4/1A2 эноксацином и циметидином. Легкая форма печеночной недостаточности. **Побочные эффекты:** диарея, снижение массы тела, тошнота, боли в животе, головная боль. Большинство этих неблагоприятных побочных реакций носят легкий или умеренный характер. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь по 1 таблетке 1 раз в день в одно и то же время независимо от приема пищи. Для достижения терапевтического эффекта может потребоваться лечение в течение нескольких недель. **Полная информация о применении препарата и противопоказаниях в инструкции по медицинскому применению.**
Дата выпуска рекламы: май 2013.

- кохлеосаккулотомия;
- вестибулярная нейрэктомия.

Следует отметить, что операции на автономной нервной системе и перерезка сухожилий мышц барабанной полости малоэффективны, а декомпрессивные и деструктивные хирургические вмешательства, как правило, приводят к глухоте на оперированное ухо и возобновлению приступов головокружений в отдаленные сроки в связи с фиброзным зарастанием созданных соустьев; деструктивные операции на преддверно-улитковом нерве выполняются в отделениях нейрохирургии.

В настоящее время применяется такой метод хирургического лечения, как лазеродеструкция горизонтального полукружного канала, которая позволяет добиться избавления от приступов головокружения в ближайшие и отдаленные сроки, сохранить слух и задержать развитие гидропического процесса в другом ухе при одностороннем процессе.

Однако, несмотря на обилие научных работ, посвященных болезни Меньера, множество средств и способов, используемых при ее лечении, про-

блема, по существу, остается нерешенной, поскольку до настоящего времени не существует единой, признанной всеми ведущими специалистами лечебной тактики. Поиски идеального метода лечения болезни Меньера продолжаются. ■

Литература

1. *Meniere M. P.* Pathologie auriculaire. Maladies de l'oreille interne offrant les symptomes de la congestion cerebrale apoplectiforme // *Gaz. Med. de Paris*. 1861. Т. 16. P. 88–89.
2. *Hallpike C. S., Cairns H.* Observation on the pathology of Meniere's syndrome // *J. Laryngol. Otol.* 1938. Vol. 53. P. 625–655.
3. *Сагалович Б. М., Пальчун В. Т.* Болезнь Меньера. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1999. 525 с.
4. *Бабияк В. И., Лапцов А. А., Базаров В. Г.* Клиническая вестибулология. СПб: «Гиппократ», 1996. 336 с.
5. *Патякина О. К.* Лечебная тактика при вестибулогенном головокружении // *Consilium medicum*. Приложение. 2001. С. 9–12.
6. *Monsell E. M.* New and revised reporting guidelines from the Committee on Hearing and Equilibrium. American Academy of Otolaryngology — Head and Neck Surgery Foundation, Inc. *Otolaryngology — Head and*

Neck Surgery. 1995. 113 (3). P. 176–8.

7. *Нурмухаметова Е.* Диагностика и лечение болезни Меньера // *Русский медицинский журнал*. 1998. № 20. С. 1346–1347.
8. *Bronsteind A. M., Lempert Th.* *Dizzines*. Cambridge University Press, 2007. P. 215.
9. *Gibson W. P. R., Prasher D. K., Kilkenny G. P. G.* Diagnostic significance of transtympanic electrocochleography in Meniere's disease // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1983. Vol. 92. P. 155–159.
10. *Солдатов И. Б., Храпко Н. С.* Методы лечения болезни Меньера // *Журн. ушн., нос. и горл. бол.* 1977. № 6. с. 8–14.
11. *Timmerman H.* Pharmakoterapy of vertigo: any news to be expected? // *Acta Otolaryngol.* 1994, Suppl 513, 28–32.
12. *Van Cauwenberge P. B., De Moor S. E. G.* Physiopathology of H₃-receptors and pharmacology of betahistine // *Acta Otolaryngol.* 1997. Suppl. 526. P. 43–46.
13. *Arrang J. M., Garbarg M., Quach T. T., Toung M. D. T., Yeramian E., Schwarts J. C.* Actions of betahistine at histamine receptors in the brain // *Eur Pharmacol.* 1985. Vol. 11. P. 73–84.
14. *Pfleiderer A. G.* The current role of local intratympanic Gentamicin therapy in the management of unilateral Meniere's disease // *Clin Otolaryngol.* 1998. Vol. 23 (1). P. 34–41.

90 лет со дня рождения В. А. Насоновой

■ 17–18 сентября, Якутск
 XI Межрегиональная конференция РНМОТ
 I Съезд терапевтов Республики Саха (Якутия)
www.saha2013.nc-i.ru

■ 17–19 октября, Ростов-на-Дону
 III Съезд терапевтов Южного федерального округа
www.rostov2013.nc-i.ru

■ 24–25 октября, Нижний Новгород
 II Съезд терапевтов Приволжского федерального округа
www.nn2013.nc-i.ru

■ 20–22 ноября, Москва
 VIII Национальный конгресс терапевтов
www.nc-i.ru



Российское научное медицинское общество терапевтов



Подробности на сайте www.nc-i.ru

Реклама

Оргкомитет:
 117420, Москва, а/я 1
 телефон: (495) 518-26-70
 электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

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

Анализ летальных исходов при внебольничной пневмонии

А. Л. Вёрткин, доктор медицинских наук, профессор

Ж. М. Оралбекова, кандидат медицинских наук

А. С. Скотников¹, кандидат медицинских наук

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

Ключевые слова: пневмония, внебольничная пневмония, осложнения, летальный исход, антибактериальная терапия, антимикробные препараты.

Часть 1

Современные классификации, в зависимости от условий возникновения пневмонии, подразделяют их на две большие группы: внебольничные (ВП) и нозокомиальные (госпитальные) [1]. Отдельно выделяют пневмонии у больных с тяжелыми дефектами иммунитета и аспирационные [2]. В свою очередь ВП условно разделены на пневмонии, не требующие госпитализации, пневмонии, требующие госпитализации в стационар, и пневмонии, требующие госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1–5].

Особое место занимает тяжелая ВП, проявляющаяся выраженной дыхательной недостаточностью и/или признаками тяжелого сепсиса или септического шока, характеризующаяся плохим прогнозом и требующая проведения интенсивной терапии в ОРИТ [6]. В настоящее время применяются различные шкалы и рекомендации по оценке факторов риска неблагоприятного исхода ВП у взрослых. Наиболее приемлемой с практической точки зрения являются шкалы PORT (PSI) и CURB-65 [7, 8]. Среди критериев шкалы CURB-65 выделяются следующие: confusion — спутанность, urea — уровень мочевины в крови, respiration — число дыханий/мин — > 30/мин, blood pressure — артериальное давление: систолическое ≤ 90 мм рт. ст., диастолическое ≤ 60 мм рт. ст., age — возраст > 65 лет. В табл. 1 приведены характеристики пациентов по шкале PORT (PSI) и число баллов

¹ Контактная информация: skotnikov.as@mail.ru

Таблица 1

Шкала PORT (PSI)	
Характеристика пациентов	Количество баллов
Нарушение сознания	+20
Пульс ≥ 125 в мин	+10
Частота дыхания ≥ 30 в мин	+20
Систолическое АД < 90 мм рт. ст.	+20
Температура < 35 °С или ≥ 40 °С	+15
Лабораторные данные	
Гематокрит < 30%	+30
pH < 7,35	+30
Мочевина в сыворотке крови > 10,7 ммоль/л	+20
Натрий в сыворотке < 130	+20
Глюкоза в сыворотке > 13,9 ммоль/л	+10
pO ₂ < 60 мм рт. ст. или насыщение кислородом < 90%	+10
Плевральный выпот	+10

Примечание. АД — артериальное давление.

Таблица 2

Практическое значение шкалы PSI – PORT			
Классы риска	Баллы	Летальность, %	Место лечения
I	Менее 70	0,1–0,4	Амбулаторно
II	70	0,6–0,7	Амбулаторно
III	71–90	0,9–2,8	Стационар
IV	91–130	8,2–9,3	Стационар
V	> 130	27,0–31,1	Стационар

в зависимости от изменения их состояния, а в табл. 2 — прогноз и место лечения в зависимости от суммарного количества баллов [5, 7–9].

По данным отечественных авторов (А. И. Синопальников и соавт.) критерии тяжелого течения ВП представлены в табл. 3.

Помимо оценки факторов риска неблагоприятного исхода ВП у взрослых предложены индикаторы качества ока-

зания медицинской помощи пациентам (МАКМАХ, 2010). Этому соответствует выполнение следующих параметров:

- рентгенография органов грудной клетки всем пациентам с клиническими признаками ВП;
- бактериологическое исследование мокроты (у всех госпитализированных пациентов), крови (при тяжелом течении ВП) до назначения антимикробных препаратов (АМП);

Таблица 3

Клинические	Лабораторные
1.1. Острая дыхательная недостаточность: <ul style="list-style-type: none"> • ЧДД > 30 в мин • насыщение крови кислородом < 90% 1.2. Гипотензия: <ul style="list-style-type: none"> • систолическое АД < 90 мм рт. ст. • диастолическое АД < 60 мм рт. ст. 1.3. Двух- или многодолевое поражение 1.4. Нарушение сознания 1.5. Внелегочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.)	2.1. Лейкопения (< 4 × 10 ⁹ /л) 2.2. Гипоксемия <ul style="list-style-type: none"> • SaO₂ < 90% • PO₂ < 60 мм рт. ст. 2.3. <ul style="list-style-type: none"> • Гемоглобин < 100 г/л • Гематокрит < 30% 2.4. Острая почечная недостаточность (анурия, креатинин крови > 176,7 мкмоль/л, азот мочевины > 7,0 ммоль/л)

Примечание. При наличии хотя бы одного критерия ВП расценивается как тяжелая пневмония; ЧДД — частота дыхательных движений.

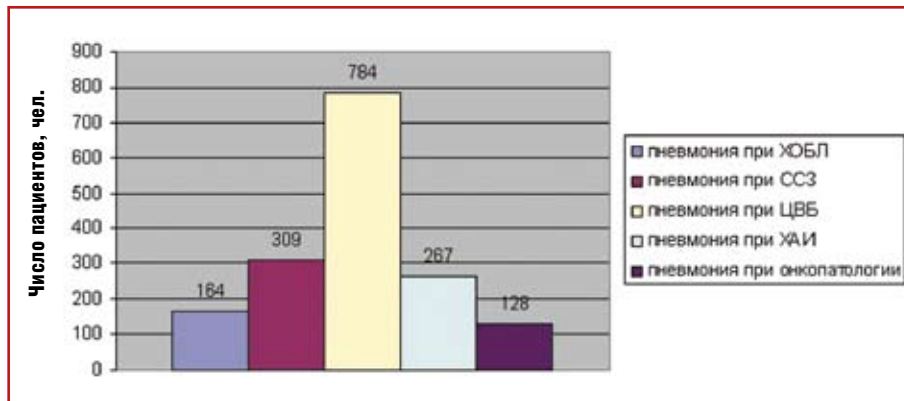


Рис. 1. Частота ВП как осложнения соматических заболеваний

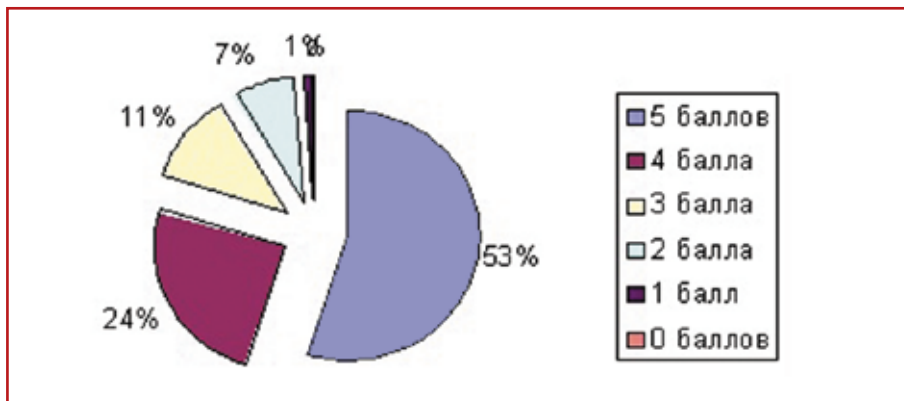


Рис. 2. Оценка тяжести пневмонии по шкале CURB-65

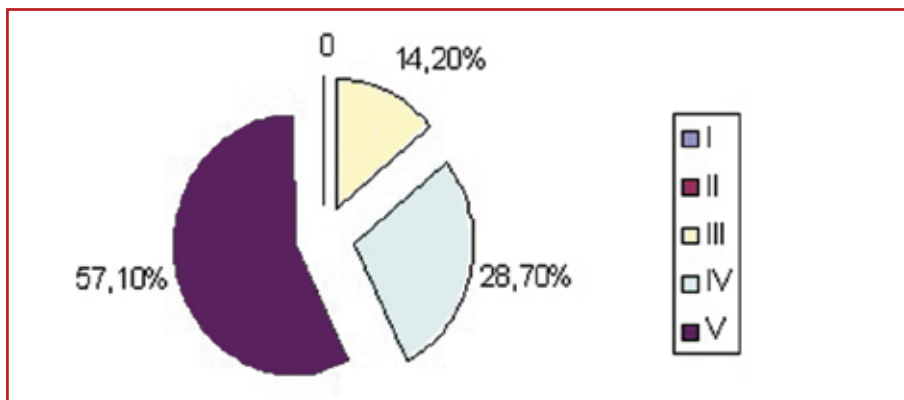


Рис. 3. Оценка тяжести пневмонии по шкале PORT

- начинать антибактериальную терапию (АБТ) у всех госпитализированных пациентов с ВП в первые 4 часа с момента поступления;
- соответствие стартового режима АБТ национальным рекомендациям или составленным на их основе локальным рекомендациям/стандартам терапии;
- использовать ступенчатую терапию у госпитализированных пациентов, нуждающихся в парентеральном введении АМП;
- проведение ежегодной вакцинации против гриппа у пациентов из группы риска.

В соответствии с представленными данными целью исследования явилось определение предикторов неблагоприятного исхода и адекватность оказания медицинской помощи на основании результатов аутопсий умерших больных в многопрофильном стационаре в 2006–2010 гг.

Исследование проведено в 2 этапа, на первом — все больные, у которых в патологоанатомическом диагнозе имела место пневмония (n = 1562), были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 198 пациентов, у которых пневмония была основным заболеванием, во 2-ю группу (n = 1364) — осложнением. Среди них наибольшую группу составили пациенты с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ, n = 784), затем болезни сердца и сосудов (ССЗ, n = 309), хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ, n = 267). У 164 ВП была осложнением хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ, n = 164) и онкопатологией (n = 128) (рис. 1).

На втором этапе проведен выборочный ретроспективный анализ 120 историй болезни, в том числе 20 с ВП, явившейся основной причиной смерти (1-я группа) и 100 (2-я группа) — с ВП, послужившей осложнением основного заболевания, разделенных на 5 подгрупп по 20 наблюдений в каждой, соответственно с ХОБЛ, ЦВБ, ССЗ, ХАИ и онкопатологией.

Среди всех 120 умерших от ВП преобладали мужчины — 70 (58,3%), моложе 45 лет было 9 (7,5%), в возрасте от 45 до 59 лет — 31 (25,8%), от 60 до 74 — 35 (29,1%), от 75 до 90 — 41 (34,1%) и старше 90 — 4 (3,5%). В социальном плане рабочих было 13 (15,6%), служащих — 8 (6,6%), пенсионеров — 45 (37,5%) и неработающих — 54 (45%). Среди неработающих было 15 — без определенного места жительства.

Таким образом, подавляющее большинство умерших (114 из 120) состави-

Таблица 4

Структура коморбидной патологии у больных ВП как основной причины летального исхода

Заболевание	Частота встречаемости, случаев (%)
Хроническая алкогольная интоксикация	16 (80)
ХОБЛ	11 (55)
Истощение	9 (45)
Мультифокальный атеросклероз	4 (20)
Длительная иммобилизация	3 (15)
Сахарный диабет	2 (10)

ли больные с низкими материальными доходами (пенсионеры, неработающие, лица без определенного места жительства или лица с неопределенным социальным статусом), что в целом соответствует данным, полученным в исследованиях P. Pastor (1998), R. Dagan (2000).

Одним из критериев качества оказания медицинской помощи является досуточная летальность (А. Л. Вёрткин и соавт., 2008). В нашем исследовании 38 (31,6%) больных умерли в стационаре в первые 24 часа, остальные — на 3-и сутки — 40 (33,3%), на 10-е — 26 (21,8%) и более 10 — 16 (13,3%).

По локализации преобладали двусторонние ВП — 75 (62,5%), среди односторонней локализации — правосторонние ВП диагностированы в 28 (23,3%) случаях, левосторонние — в 17 (14,2%). Чаще встречались пневмонии с поражением нижних долей — 79 случаев (65,8%), у 58 (48,3%) — воспалительный процесс был полисегментарным. По характеру поражения преобладали деструктивные формы — очагово-сливные у 56 (46,6%) и абсцедирующие — у 26 (21,8%). При оценке тяжести пневмонии по шкале CURB-65 были исключены 5 случаев — в связи с кратковременностью пребывания. Следует обратить внимание, что в 102 случаях (88,6%) сумма баллов составила 3–4 и более, что соответствовало тяжелому состоянию и требовало госпитализации в ОРИТ, только у 13 (11,4%) больных ВП была нетяжелой (рис. 2).

Справедливости ради следует отметить, что шкала CURB-65 не учитывает декомпенсацию сопутствующей патологии вследствие влияния социальных факторов, ее эффективность недостаточна при использовании у пациентов пожилого возраста (снижается значимость двух основных критериев — нарушения сознания и азотемии). При анализе по шкале PORT исключены 39 случаев, в том числе 5 — в связи с кратковременным пребыванием, а в 34 случаях — из-за отсутствия параметров рН, рО₂.

Из оставшихся 81 случая — 47 относились к V классу и, соответственно, к требующим госпитализации в ОРИТ (рис. 3). Необходимо отметить, что на практике использование шкалы PORT также имеет свои ограничения в связи с невозможностью оценить ряд лабораторных параметров, зависящих от оснащенности ОРИТ, а также не позволяет определить место лечения больного (домашние условия, госпитализация, ОРИТ), переоценивается роль возраста больного и недооценивается сопутствующая патология (например, ХОБЛ).

Всем госпитализированным в первые часы пребывания в стационаре больным с ВП проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование и консультации специалистов. В клиническом анализе крови в исследуемой группе больных отмечен лейкоцитоз $12,5–28,2 \times 10^9/л$ у 98 человек (81,6%), у 7 (5,8%) количество лейкоцитов было в пределах нормы, у 18 (15%) — отмечена лейкопения. При этом нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом от 15% до 42% отмечался практически у всех больных. У 31 (25,8%) больных отмечалось снижение эритроцитов до $3,9–3,5 \times 10^{12}/л$ и гемоглобина — 112–90 г/л, что, возможно, связано с перераспределением железа из клеток эритроидного ростка в клетки ретикулоэритроцитарной и лимфоидоплазмочитарной систем при их активации у больных с ВП [3].

Все вышеперечисленное свидетельствует о формировании синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) у больных с ВП [6]. Рентгенологическое исследование проводилось в 1-е сутки у 94 (78,3%) больных, при этом у 28 пациентов был получен ложноотрицательный результат. В 26 (21,7%) наблюдениях это исследование не проводилось по техническим причинам или из-за кратковременности пребывания.

В 1-й группе ВП выявлялась преимущественно у мужчин — в 75% случаев (15 больных). Чаще заболевание встречалось у больных в возрасте 45–59 лет, что составило 55%, реже в диапазоне 60–74, 75–90 и менее 45 лет, соответственно в 25%, 10% и 10%. При этом у большинства умерших — 11 пациентов (55%) — поражение легких было двусторонним, чаще выявлялось в нижних долях — 12 (60%), носило биллобарный или очагово-сливной характер соответственно в 3 (15%) и 10 (50%) наблюдений. Все пациенты также имели коморбидную патологию (табл. 4).

Только 11 пациентов были госпитализированы в ОРИТ, минуя приемное отделение, еще 7 — в ОРИТ через при-

емное отделение, а 2 — в ОРИТ были переведены из терапевтического отделения.

В 17 случаях пациенты госпитализированы на 7–10 сутки от начала заболевания, причем все они обращались за амбулаторной медицинской помощью, вызывая врача на дом, или посещали поликлинику. Только трое были госпитализированы врачом поликлиники. Оценка оказания медицинской помощи на амбулаторном этапе из-за отсутствия информации на этапе поликлиники или скорой помощи была невозможна.

При оценке тяжести пневмонии по шкале CURB-65 был исключен 1 случай в связи с кратковременностью пребывания — менее 30 мин. В 16 случаях сумма баллов составила 3–4 и более, что требовало госпитализации в ОРИТ, у 3 — ВП была нетяжелой (рис. 4).

При анализе по шкале PORT исключены 6 случаев, в том числе 1 — в связи с кратковременным пребыванием, а 5 — из-за отсутствия показателей рН, рО₂. Из 14 оставшихся у 8 был V класс по шкале, что свидетельствовало о тяжести ВП и необходимости госпитализации в ОРИТ (рис. 3).

Во всех случаях АБТ была начата немедленно и преимущественно парентерально. При этом монотерапия у половины с использованием ампициллина (5 наблюдений), цефалоспоринов — у 3, пefлоксацина — у 1, левофлоксацина — у 1, комбинированная терапия проведена у 10 больных, в том числе у 4 в сочетании с ципрофлоксацином, в 4 — с метронидазолом, в 2 — амоксициллин/клавулановая кислота с ципрофлоксацином. Смена АБТ осуществлялась на 3–5 сутки, в основном, на меропенем.

Кроме АМП при лечении больных применялась оксигенотерапия — у 15 больных, небулайзерная терапия — у 12 и 7 — находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Таким образом, ВП как основное заболевание, приведшее к смерти, пре-

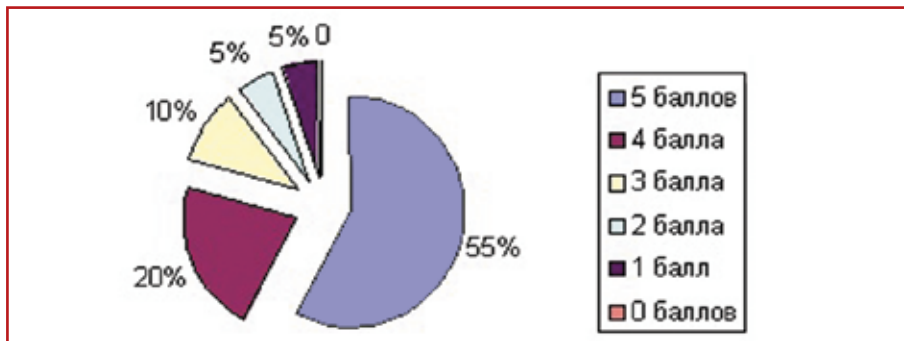


Рис. 4. Оценка по шкале CURB-65 тяжести ВП как основной причины летального исхода

Таблица 5

Структура коморбидной патологии у больных ВП, страдающих ХОБЛ

Заболевание	Частота встречаемости, случаев (%)
Ишемическая болезнь сердца	8 (40)
Артериальная гипертензия	6 (30)
Бронхиальная астма	6 (30)
Язвенная болезнь	7 (35)
Хроническая алкогольная интоксикация	4 (20)
Состояние после острого нарушения мозгового кровообращения	4 (20)
Ожирение	3 (15)
Сахарный диабет	3 (15)
Онкопатология	2 (10)

Таблица 6

Структура коморбидной патологии у больных ВП, страдающих ЦВЗ

Заболевание	Частота встречаемости, случаев (%)
Артериальная гипертензия	14 (70)
Мультифокальный атеросклероз	8 (40)
ХОБЛ	6 (30)
Патология почек	7 (35)
Сахарный диабет	3 (15)
Ишемическая болезнь сердца	3 (15)
Ожирение	2 (10)
Хроническая алкогольная интоксикация	1 (5)
Онкопатология	1 (5)

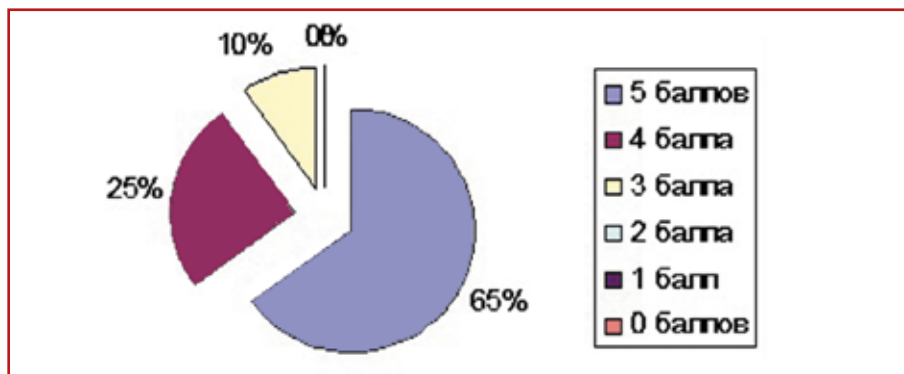


Рис. 5. Оценка тяжести ВП по шкале CURB-65 у больных ВП, страдающих ХОБЛ

имущественно встречается у мужчин трудоспособного возраста, имеющих

коморбидную патологию. Анализ ВП у пациентов 2-й группы: пневмония

как осложнение у больных с ХОБЛ (1-я подгруппа). В 1-й подгруппе ВП выявлялась преимущественно у мужчин — 13 пациентов (65%). Чаше заболевание встречалось у больных в возрасте 60–74 лет, что составило 55%, реже в диапазоне 75–90, 45–69 и менее 45 лет, соответственно в 30%, 10% и 5%. При этом у большинства умерших — 13 (65%) поражение легких было двусторонним, чаще выявлялось в нижних долях — 12 (60%), носило билобарный или очагово-сливной характер соответственно в 4 (20%) и 10 (50%) наблюдений. Все пациенты также имели коморбидную патологию (табл. 5).

Только 10 пациентов были госпитализированы в ОРИТ, минуя приемное отделение, еще 7 больных — в ОРИТ через приемное отделение, а 1 — был переведен в ОРИТ из терапевтического отделения, 2 пациента умерли в профильном отделении.

В 17 случаях пациенты госпитализированы на 7–10 сутки от начала заболевания, причем все они обращались за амбулаторной медицинской помощью, вызывая врача на дом, или посещали поликлинику. Только шесть больных были госпитализированы врачом поликлиники. Оценка оказания медицинской помощи на амбулаторном этапе из-за отсутствия информации на этапе поликлиники или скорой помощи была невозможна.

При оценке тяжести пневмонии по шкале CURB-65 был исключен 1 случай, в связи с кратковременностью пребывания. В 17 случаях сумма баллов составила 3–4 и более, что требовало госпитализации в ОРИТ, у 2 пациентов ВП была нетяжелой (рис. 5).

При анализе по шкале PORT исключены 4 случая летальных исходов из-за отсутствия показателей рН, рО₂. Из 16 оставшихся у 8 был V класс по шкале, что свидетельствовало о тяжести ВП и необходимости госпитализации в ОРИТ.

Во всех случаях АБТ была начата немедленно и преимущественно парентерально. При этом терапия одним антибиотиком проводилась в 4 случаях (ампициллин — 2 пациента, цефазолин — 1, пefлоксацин — 1), а комбинированная терапия была проведена у 14 больных (ампициллин + ципрофлоксацин — 4, цефазолин + метронидазол — 2, амоксициллин + клавулоновая кислота + ципрофлоксацин — 4, цефазолин + левофлоксацин — 2, ципрофлоксацин + меронем — 2).

Кроме АМП при лечении больных применялась оксигенотерапия —

у 16 больных, небулайзерная терапия — у 14 и 5 — находились на ИВЛ. Следует отметить, что чаще пневмонией при ХОБЛ болеют мужчины — 13 (65%), в возрасте от 60 лет — 17 (85%), имеющих коморбидную патологию. Пневмония при ХОБЛ характеризуется более тяжелым течением, а ведение пациентов этой группы больше соответствует клиническим рекомендациям.

Анализ ВП у пациентов 2-й группы: пневмония как осложнение при цереброваскулярных заболеваниях (ЦВЗ) (2-я подгруппа).

В структуре ЦВЗ имели место инфаркты головного мозга — 10 (50%), кисты головного мозга 8 (40%), последствия острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) — 4 (20%), дисциркуляторная энцефалопатия — 1 (5%), кровоизлияние — 1 (5%).

Во 2-й подгруппе ВП выявлялась преимущественно у женщин — в 14 (70%). Чаще заболевание встречалось у больных в возрасте 75–90 лет, что составило 45%, реже в диапазоне 60–74, 45–60, менее 45 лет, старше 90, соответственно в 35%, 10%, 5% и 5%. При этом у большинства умерших — 13 (65%) поражение легких было двусторонним, чаще выявлялось в нижних долях — 13 (65%), носило билобарный или очагово-сливной характер, соответственно в 3 (15%) и 9 (45%) наблюдений.

Все пациенты также имели коморбидную патологию (табл. 6).

Только 14 пациентов были госпитализированы в ОРИТ, минуя приемное отделение, еще 4 — в ОРИТ через приемное отделение, а 1 — в ОРИТ был переведен из терапевтического отделения, 1 умер в профильном отделении. В 17 случаях пациенты госпитализированы на 3–5 сутки от начала заболевания, причем 1/3 обращалась за амбулаторной медицинской помощью — вызывали врача на дом или посещали поликлинику. Только четверо из них были госпитализированы врачом поликлиники. Оценка оказания медицинской помощи на амбулаторном этапе из-за отсутствия информации на этапе поликлиники или скорой помощи была невозможна.

При оценке тяжести пневмонии по шкале CURB-65 был исключен 1 случай, в связи с кратковременностью пребывания. В 18 случаях сумма баллов составила 3–4 и более, что требовало госпитализации в ОРИТ, у 2 — ВП была нетяжелой (рис. 6).

При анализе по шкале PORT исключены 12 случаев летальных исходов

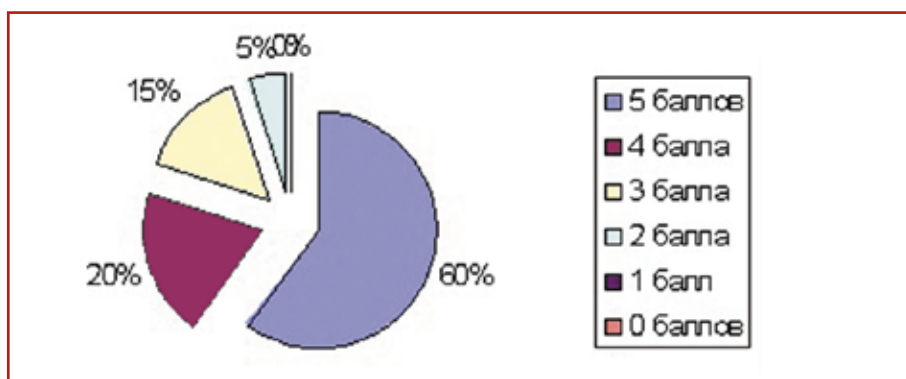


Рис. 6. Оценка тяжести ВП по шкале CURB-65 у больных ВП, страдающих ЦВЗ

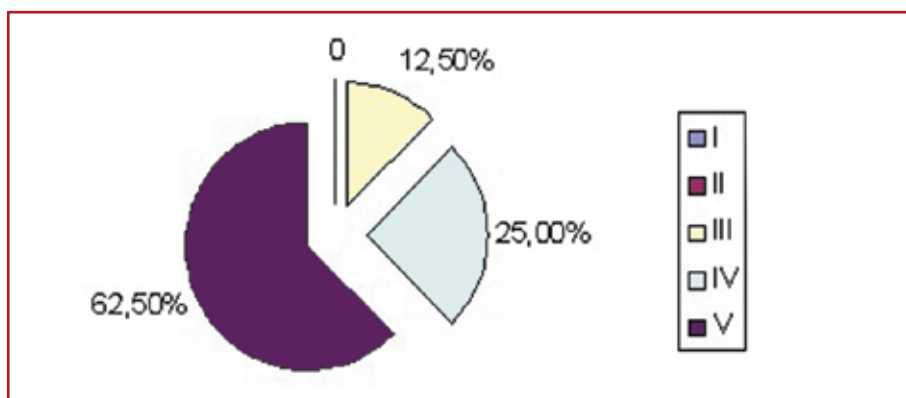


Рис. 7. Оценка тяжести ВП по шкале PORT у больных ВП, страдающих ЦВЗ

из-за отсутствия показателей рН, рО₂. Из 8 оставшихся у 5 был V класс по шкале, что свидетельствовало о тяжести ВП и необходимости госпитализации в ОРИТ (рис. 7).

Во всех случаях АБТ была начата немедленно и преимущественно парентерально. При этом монотерапия в 4 случаях, из них у половины с использованием ампициллина, цефалоспоринов — у 2, комбинированная терапия проведена у 16 больных, в том числе у 8 в сочетании с ципрофлоксацином, у 5 — с метронидазолом, у 2 — амоксициллин/клавулановая кислота, меропенем — 1. Смена АБТ на 3–5 сутки преимущественно на цефабол, только 1 случае — смена на меропенем. В 1 случае необоснованный перерыв в АБТ (ампициллин) на 7 дней, с последующим повторным назначением ципрофлоксацина и метронидазола. ■

Окончание статьи читайте в следующем номере

Литература

1. Навашин С. М., Чучалин А. Г., Белоусов Ю. Б. Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых // Клиническая фармакология и терапия. 1999; 8 (1): 41–50.
2. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Яковлев С. В. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // Пособие для врачей. Смоленск, 2003. 53 с.
3. Никонов В. В., Нудьга А. Н. Особенности патогенеза и лечения тяжелого течения пневмонии // Украинский терапевтический журнал. 1999. 1 (1). С. 61–67.
4. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention // Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 1730–1754.
5. Fine M. J., Auble T. E., Yealy D. M. A prediction rule to identify low-risk patient with community-acquired pneumonia // N Engl J Med. 1997; 336: 243–250.
6. Авдеев С. Н., Чучалин А. Г. Тяжелая внебольничная пневмония // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 9. № 5. С. 177–181.
7. Авдеев С. Н., Чучалин А. Г. Применение шкал оценки тяжести в интенсивной терапии и пульмонологии // Пульмонология. 2001. № 1. С. 77–86.
8. Fein A., Grossman R., Ost D., Farber B. Diagnosis and management of pneumonia and other respiratory infections // Professional Communications, Inc. 1999: 288 p.
9. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults — 2004 update.

Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких:

роль хронического системного воспаления

и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта

А. Л. Вёрткин, доктор медицинских наук, профессор

А. С. Скотников¹, кандидат медицинских наук

О. М. Губжокова

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

Ключевые слова: коморбидность, системное воспаление, хроническая обструктивная болезнь легких, ингибитор фосфоэстеразы 4-го типа, рофлумиласт.

Часть 1

Коморбидный фон пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) отягощен отнюдь не меньше соматического статуса «сосудистых» больных, при этом очевидно, что ХОБЛ в свою очередь по ряду клинических и лабораторных показателей усугубляет клиническое течение абсолютного большинства известных сегодня заболеваний.

Доказательства этого постулата можно найти в эпидемиологических работах отечественных и зарубежных терапевтов и пульмонологов. Результаты наших исследований, основанных на ретроспективном анализе патологоанатомических вскрытий больных ХОБЛ (общее число пациентов $n = 3239$, средний возраст $72,2 \pm 5,7$ года), демонстрируют схожие данные, согласно которым у больных ХОБЛ:

- в 85% случаев имеет место гипертоническая болезнь с поражением органов-мишеней;
- у 64% пациентов выражен коронарный атеросклероз;
- в 19% случаев есть анамнез перенесенного ишемического инсульта;

- в 21% случаев подтверждается диагноз тромбоэмболии легочных артерий;
- у 39% больных избыточно развита жировая клетчатка;
- у 14% пациентов констатируется тяжелый дефицит массы тела;
- в 27% случаев диагностируются злокачественные новообразования разных локализаций;
- в 34% случаев присутствует доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
- у 67% пациентов имеется снижение минеральной плотности костной ткани и т. д.

К чему отнести эти нередкие состояния: к системным внелегочным проявлениям ХОБЛ, к ее осложнениям или к патологии, сопутствующей данному заболеванию? Случайны или закономерны цифры, представленные выше? Первична ли ХОБЛ? При практически досконально изученных аспектах развития и течения хронической обструктивной болезни легких, в настоящее время остается множество вопросов, затрагивающих механизмы формирования коморбидной патологии у данной категории больных.

Какими бы ни были эти общие патогенетические механизмы, ясно одно:

сердечно-сосудистые заболевания [1], потеря веса [2], остеопороз [3] и ряд других «внелегочных» проявлений ХОБЛ связаны с наличием хронического системного воспаления [4].

Общеизвестно, что в основе ХОБЛ лежит длительно протекающий воспалительный процесс, касающийся всех структур легочной ткани (bronхи, бронхиолы, альвеолы, легочные сосуды) [5], однако зачастую «классическое» локальное воспаление приобретает системный характер, при котором в корне меняется суть воспалительного процесса.

Хроническое системное воспаление (ХСВ) — это типовой, мультисиндромный, патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах — и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях [6].

Реакция микрососудов (особенно посткапиллярных венул) носит тотальный характер и вмешивается в интересы абсолютно всех органов, в связи с чем можно заключить, что микроцир-

¹ Контактная информация:
skotnikov.as@mail.ru

куляторные расстройства являются его ключевыми составляющими. Кроме того, ХСВ проявляется окислительным стрессом, повышением концентраций циркулирующих цитокинов и активацией многочисленных клеток воспаления, синтезирующих собственные медиаторы [7].

Среди основных медиаторов хронического системного воспаления выделяют: провоспалительные интерлейкины (ИЛ-1, 2, 6, 8, 9, 12, 18) [8], фактор некроза опухоли (ФНО- α) [9], матриксные металлопротеиназы (ММП) [10], С-реактивный белок (С-РБ) [11] и т. д. Биомаркерами, специфичными для воспаления, вызванного ХОБЛ, сегодня можно считать изомеры десмозина [12], лейкотриен-В4 [13], ИЛ-8 [14], эластазу нейтрофилов [15] и сурфактантный протеин Д [16].

Кроме того, продолжая тему коморбидности и осуществляя поиск общих механизмов развития, казалось бы диаметрально противоположных заболеваний, необходимо отметить, что в крови пациентов с ХОБЛ обнаруживают повышенные концентрации фибриногена [17], атриального (тип А) и мозгового (тип В) натрийуретического пептида (NTproBNP) [18], а также Т-тропонина [19]. Системная воспалительная реакция невозможна без вовлечения внутрисосудистых нейтрофилов, системы гемостаза и комплемента, а также стромальных клеток периваскулярной соединительной ткани, которые приводят к отсроченному развитию во внутренних органах склеротических изменений, метаболических нарушений и снижению их функциональных резервов, вплоть до появления полиорганной недостаточности.

Таким образом, развитие и усугубление коморбидности у пациентов с ХОБЛ может быть объяснено хроническим системным воспалением и его выраженностью. Основной же причиной систематизации воспаления у данной категории больных является барьерная несостоятельность очага воспаления, появляющаяся в результате многолетнего триггерного воздействия на бронхи и легкие экзогенных повреждающих агентов и, в частности, табачного дыма.

Так, согласно нашим морфологическим данным, частота и спектр воспалительных изменений внутренних органов у больных ХОБЛ достоверно различаются в зависимости от анамнеза курения. Так,

при посмертном гистологическом изучении тканей внутренних органов куривших больных частота обнаружения воспалительных изменений составляет 96%, в то время как у пациентов без анамнеза курения — 62% [20].

Кроме того, правомочно предположение, что на развитие коморбидности и отягощение прогноза больных ХОБЛ влияют последствия и остаточные явления пережитых оперативных вмешательств, лучевых и химиотерапевтических процедур, а также перенесенных инфекционных заболеваний и травм.

ХОБЛ и повышение артериального давления

Артериальная гипертензия (АГ) и ХОБЛ представляют одно из самых частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней. По аналогии с нефрогенной и эндокринной АГ с 1966 года имеет место термин «пульмогенная АГ», к основным характеристикам которой относят: повышение артериального давления (АД) через 4–7 лет после манифестации ХОБЛ; повышение АД в момент обострения ХОБЛ; снижение АД в процессе затихания обострения ХОБЛ; снижение или нормализация АД по мере разрешения бронхообструктивного синдрома, несмотря на применение симпатомиметиков и глюкокортикоидов [21]. Среди патогенетических механизмов АГ у больных ХОБЛ ведущая роль принадлежит первичной активизации симпатoadrenalовой системы (САС). Основным механизмом системной и легочной АГ на фоне ХОБЛ является хроническая артериальная гипоксемия и гиперкапния [22]. Снижение напряжения кислорода в крови и тканях стимулирует хеморецепторы артериальных и венозных сосудов, вызывая усиление афферентных возбуждающих влияний на центральные вегетативные нейроны, и далее усиливает эфферентную симпатическую вазоконстрикторную активность на периферии. По мере усугубления бронхиальной обструкции и прогрессирования АГ повышается центральная α -адренергическая и дофаминергическая активность, которую повышают даже относительно короткие периоды гипоксии [23].

Повышение активности САС посредством увеличения выработки катехоламинов способствует нару-

шению функционального состояния центрального адренергического аппарата гипоталамо-гипофизарной системы и усилению модулирующего влияния адреноректорного гормона на минералокортикоидную функцию надпочечников, что приводит к увеличению секреции альдостерона [24]. Таким образом, к патогенезу АГ при ХОБЛ подключается почечное звено, заключающееся в гиперреактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышении активности юкстагломерулярного аппарата, гиперпродукции ренина и ангиотензина II, при этом почечный механизм формирования АГ при ХОБЛ быстро становится доминирующим. При бронхиальной обструкции в сочетании с АГ наблюдается высокая активность РААС уже в начальной стадии ХОБЛ и, в том числе, отмечается гиперактивность ее тканевых компонентов [25]. Повышенная активность РААС может стать причиной гипокалиемии у пациентов с ХОБЛ, которая в свою очередь приводит к прогрессированию дыхательной недостаточности из-за снижения силы дыхательной мускулатуры [26].

Помимо гипоксии, причиной повышения АД у больных ХОБЛ могут служить резкие колебания интраоракального давления, возникающие во время эпизодов удушья, которые также приводят к значительной активации САС и развитию системной вазоконстрикции. Колебания интраоракального давления влияют не только на симпатическую нервную систему, но и на синтез гормонов, ответственных за регуляцию объема циркулирующей крови (простагландины, предсердный натрийуретический пептид) [27].

Кроме того, у больных «пульмогенной» АГ по сравнению с генерализованным спастическим типом микроциркуляции у пациентов, страдающих эссенциальной АГ, выявлено преобладание явлений застоя в веноулярном отделе микроциркуляторного русла, к которым со временем присоединяются реологические расстройства, связанные с внутрисосудистой агрегацией эритроцитов, нарушением их функции и локальным стазом в микрососудах (эритроцитоз). Подавление механизмов активной модуляции тканевого кровотока сопровождается компенсаторным возрастанием роли пассивной модуляции, которая направлена, прежде всего, на разгрузку веноулярного

звена микроциркуляторной системы [28].

Безусловно, что при освещенных выше механизмах патогенеза АГ и ХОБЛ, взаимоотягощению двух этих патологий способствует неспецифическое персистирующее воспаление низкой градации и оксидативный стресс, которые приводят к развитию эндотелиальной дисфункции, повышению выработки эндотелина и тромбосана [29], а также к сосудистому ремоделированию и активации РААС [30]. Изучение цитокинового статуса и С-РБ у пациентов с АГ показало, что уровень провоспалительных маркеров увеличивается по мере повышения АД [31]. Таким образом, наличие латентного воспалительного процесса (например, при ХОБЛ) у лиц с повышенным АД может вызывать нарушение регуляции сосудистого тонуса, формировать дисфункцию эндотелия и быть патогенетическим механизмом АГ.

ХОБЛ и мультифокальный атеросклероз

Совместное течение ХОБЛ и ишемической болезни сердца (ИБС), несомненно, отягощает друг друга. Как упоминалось ранее, гипоксия, развивающаяся при хронической бронхообструкции в условиях недостаточной оксигенации, способствует еще большему повышению потребности миокарда в кислороде и дальнейшему ухудшению микроциркуляции. Кроме того, прогрессирование гипоксии способствует повышению порога болевой чувствительности и формированию безболевой ишемии миокарда, аналогичной таковой у пациентов, страдающих сахарным диабетом.

Однако в поиске общих механизмов патогенеза ХОБЛ и ИБС не следует забывать о системном воспалении. Как известно, высокая концентрация различных системных маркеров воспаления, среди которых С-РБ, ИЛ-6, ИЛ-18 и ФНО- α ассоциирована с усугублением атеросклероза и развитием его осложнений [32].

В связи с этим в последние годы они считаются независимыми факторами риска кардиоваскулярной патологии в целом и острого коронарного синдрома (ОКС) в частности [33].

Наиболее изученным фактором риска является С-РБ, который, будучи центральным белком острой фазы воспаления, может увеличивать воспали-

тельный каскад, усиливая продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α периферическими мононуклеарными клетками и альвеолярными макрофагами [34], активируя систему комплемента, стимулируя захват липопротеидов низкой плотности макрофагами, а также усиливая адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием [35].

Взаимодействуя с другими провоспалительными медиаторами, С-РБ участвует в привлечении моноцитов в зону атеросклеротической бляшки и образовании «пенистых» (ксантомных) клеток [36]. Вместе эти изменения ведут к развитию острого воспаления, протекающему в основании атеромы, ее дестабилизации, вазоконстрикции, тромбообразованию и окклюзии ветвей венечных артерий, лежащих в основе ОКС.

С другой стороны, известно, что при стабильном течении ХОБЛ уровни данных маркеров воспаления также повышены [37], что отражается в наличии прямой корреляции между тяжестью ХОБЛ и концентрациями С-РБ, ФНО- α [38], ИЛ-6 [39] и ряда других провоспалительных цитокинов. При обострении ХОБЛ их уровни увеличиваются в 2,5–3 раза [40], а, следовательно, каждое обострение ассоциировано с повышенным риском развития новых кардиоваскулярных событий. Поскольку обострение ХОБЛ заведомо сопровождается нарастанием системно-воспалительных сдвигов, то можно предположить более выраженную структурно-геометрическую перестройку сердца в случае развития инфаркта миокарда в фазу обострения бронхолегочной патологии [41].

Так, у больных ХОБЛ, имеющих 5 и более обострений в течение года, риск инфаркта миокарда увеличивается примерно в 5 раз [42], однако данных о том, какие именно категории больных ХОБЛ имеют наибольший риск развития инфаркта миокарда и по какой причине, в литературе недостаточно. Известно лишь, что повышение риска развития инфаркта миокарда на фоне обострения ХОБЛ может быть связано с дополнительной нагрузкой на гемодинамику с увеличением работы сердца, ростом давления в легочной артерии, повышением работы дыхательных мышц, усилением активности САС и РААС, а также с выбросом провоспалительных цитокинов из очага воспаления в системный кровоток.

Таким образом, можно заключить, что фаза обострения ХОБЛ является фактором, провоцирующим развитие инфаркта миокарда, и триггером ОКС у пациентов с хронической бронхообструкцией. Кроме того, сегодня известно о влиянии обострения ХОБЛ на последующие процессы постинфарктного ремоделирования миокарда за счет усугубления систолической дисфункции левого желудочка, которая развивается в результате значительного увеличения концентрации С-РБ, ФНО- α и гаптоглобина, последующего избыточного синтеза коллагена, нарастания размеров полостей сердца, утолщения его стенок и усугубления ишемии миокарда с развитием очагов некроза и повторного воспаления в сердечной мышце [43]. К тому же патогенетическая связь хронической сердечной (ХСН) и дыхательной недостаточности подтверждается обнаружением у больных ХОБЛ высоких титров мозгового натрий-уретического пептида (NTproBNP) [44], являющегося общепризнанным маркером ХСН.

ХОБЛ и гиперкоагуляция

В клинике внутренних болезней тромботические осложнения ХОБЛ в целом и тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) в частности являются весьма распространенным явлением. По данным аутопсии у больных ХОБЛ признаки немассивной ТЭЛА обнаруживаются в 39% случаев [45] и зачастую ассоциированы с имеющейся у пациентов избыточной массой тела и декомпенсацией хронического легочного сердца. Кроме того, ТЭЛА может наслаиваться на текущее обострение ХОБЛ [46].

К факторам, предрасполагающим к развитию ТЭЛА у больных ХОБЛ, относятся легочное сердце с наличием muralных тромбов в правом желудочке, нарушения агрегации тромбоцитов и фибринолиза, полицитемия, снижение уровня физической активности, системная воспалительная реакция организма, прием кортикостероидов, курение и аритмии [47].

Патогенез развития аритмий у больных ХОБЛ носит мультифакториальный характер. Среди факторов, провоцирующих развитие аритмии, выделяют лекарственные средства, назначаемые больным ХОБЛ, дисфункцию автономной проводниковой системы сердца, ишемическую болезнь сердца, АГ, дисфункцию левого и правого

желудочка, а также повышение уровня катехоламинов в крови при развитии гипоксемии. В числе прочих аритмогенных факторов указываются гипокалиемия, гипомagneземия и респираторный ацидоз.

В связи с повышенным риском тромбообразования при обострении ХОБЛ, GOLD (Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких) рекомендует проводить профилактику тромбозов глубоких вен (механические устройства, антикоагулянты) при обездвиженности, полицитемии или дегидратации пациентов независимо от наличия тромбозов в анамнезе [48]. Однако в широкой клинической практике частота соблюдения данных рекомендаций предельно низка.

С позиций системного воспаления высокий процент тромботических осложнений при ХОБЛ может быть объяснен выраженным повышением сывороточного фибриногена как при стабильном течении ХОБЛ, так и при его обострении, особенно при усилении кашля и гиперпродукции гнойной мокроты [49].

Фибриноген является острофазовым белком и маркером системного воспаления, а потому играет важнейшую роль в патогенезе и прогрессировании любых заболеваний воспалительной природы и в том числе ХОБЛ.

Нарастание концентрации фибриногена в сыворотке крови при обострении ХОБЛ столь стремительно (в 5 раз в течение 24 часов), что риск внезапных тромботических событий на фоне очередного обострения весьма высок как у коморбидных сосудистых пациентов, так и у больных ХОБЛ, неотягощенных соматически. В связи с этим повышение концентрации фибриногена в плазме крови рассматривается как независимый предиктор декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний [50] и один из ключевых факторов, учитываемых при стратификации тяжести прогноза больных ХОБЛ [51].

Наиболее гетерогенной группой в отношении тромботических исходов ХОБЛ являются пожилые больные, у которых высокое содержание фибриногена в крови создает благоприятные условия как для гиперкоагуляции, так и для организации фибриногена в легких. Однако процессе коллагенообразования может развиваться только на стабилизи-

рованном фибрине, повышенное образование которого при ХОБЛ объясняется активацией контактных факторов свертывания крови. Этот факт подтверждается укорочением тромбинового времени и более высоким содержанием фибриназы в крови у больных ХОБЛ пожилого возраста, у которых период обострения ХОБЛ протекает с особенно высокой коагулянтной и низкой фибринолитической активностью [52].

Другой составляющей синдрома гиперкоагуляции при ХОБЛ, обеспечивающей протромботическое и провоспалительное состояние всех систем организма, является ожирение, встречающееся по нашим данным у пациентов с ХОБЛ в 31% случаев. Жировая ткань является эндокринным органом, депонирующим множество провоспалительных цитокинов (в том числе С-РБ, ФНО, ИЛ-6), гормонов и нейромедиаторов.

Более того, адипоциты вырабатывают большие концентрации адипоцикинов, среди которых наиболее изучены лептин, адипонин, адипонектин, резистин и грелин, которые усугубляют проградентно протекающее системное воспаление и усугубляют интермиттирующую гипоксию, способную изменять метаболизм глюкозы посредством влияния на периферическую чувствительность тканей к инсулину [53].

Лептин — это гормон, обладающий анорексигенным действием, уменьшающий аппетит и при избыточной массе тела способствующий ее уменьшению. Однако, несмотря на то, что у пациентов с ожирением уровень лептина должен быть увеличен, у больных ХОБЛ, ввиду развития гипердренергического состояния [54], обусловленного гиперкапнией, и в силу активности высоких концентраций провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) количество его ниже должного [55].

Кроме того, у пациентов с ХОБЛ имеет место так называемая резистентность к лептину, которой опять-таки, посредством активации супрессоров сигнальной системы цитокинов и подавления сигналов лептина, способствует системное воспаление [56].

При сниженном уровне лептина у больных ХОБЛ с синдромом ожирения имеют место высокие титры концентраций другого гормона, продуцируемого жировой тканью, — адипонектина, который способствует у данных

больных развитию инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа. Таким образом, системное воспаление при ХОБЛ у пациентов с ожирением усугубляет последнее и препятствует уменьшению индекса массы тела. ■

Окончание статьи
читайте в следующем номере.

Литература

1. Friedman G. D., Klatsky A. L., Siegelau A. B. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death // *N Engl J Med.* 1976; 294: 1071–1075.
2. Schols A. M. Pulmonary cachexia // *Int J Cardiol.* 2002; 85: 101–110.
3. Raisz L. G. Physiology and pathophysiology of bone remodeling // *Clin Chem.* 1999; 45: 1353–1358.
4. Schunemann H. J., Dorn J., Grant B. J. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the // *Buffalo Health Study.* *Chest.* 2000; 118: 656–664.
5. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.) / Пер. с англ. под ред. Чучалина А. Г. М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. 100 с., ил.
6. Черешнев В. А., Гусев Е. Ю., Юрченко Л. Н. Системное воспаление — миф или реальность? // *Вестник Российской академии наук.* 2004, т. 74, № 3, с. 219–227.
7. Agustí A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should) // *Proc Am Thorac Soc.* 2007; 4: 522–525.
8. He J. Q., Foreman M. G., Shumansky K. Associations of IL-6 polymorphisms with lung function decline and COPD // *Thorax.* 2009; 64: 698–704.
9. Franciosi L. G., Page C. P., Celli B. R. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease // *Pulm Pharmacol Ther.* 2006; 19: 189–199.
10. Brajer B., Batura-Gabryel H., Nowicka A. Concentration of matrix metalloproteinase-9 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and a degree of airway obstruction and disease progression // *J Physiol Pharmacol.* 2008; 59 (Suppl 6): 145–152.
11. Pinto-Plata V. M., Mullerova H., Toso J. F. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers // *Thorax.* 2006; 61: 23–28.
12. Cazzola M., MacNee W., Martinez F. J. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers // *Eur Respir J.* 2008; 31: 416–469.
13. Manisto J., Haahela T. Leukotriene receptor blockers and leukotriene synthesis inhibitors // *Nord. Med.* 1997, 112 (4), p. 122–125.

14. *Franciosi L. G., Page C. P., Celli B. R.* Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease // *Pulm Pharmacol Ther.* 2006; 19: 189–199.
15. *Majo J., Ghezzi H., Cosio M. G.* Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema // *Eur Respir J.* 2001; 17: 946–953.
16. *Sin D. D., Pahlavan P. S., Man S. F.* Surfactant protein D: a lung specific biomarker in COPD? // *Ther Adv Respir Dis.* 2008; 2: 65–74.
17. *Groenewegen K. H., Postma D. S., Hop W. C., Wielders P. L., Schlosser N. J., Wouters E. F.* COSMIC Study Group. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations // *Chest.* 2008; 133: 350–357.
18. *Inoue Y., Kawayama T., Iwanaga T.* High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or Cor pulmonale // *Intern Med.* 2009; 48: 503–512.
19. *Brekke P. H., Omland T., Holmedal S. H.* Troponin-T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation // *Eur Respir J.* 2008; 31: 563–570.
20. *Верткин А. Л., Скотников А. С.* Как не проиграть бой сигарете? Курение в стадии зависимости — это уже болезнь, которая должна лечиться, и лечиться правильно // *Медицинская газета.* 2011. № 2. С. 11.
21. *Мухарьямов Н. М., Самтбеков Ж. С., Сучков В. В.* Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // *Кардиология.* 1974; 12 (34): 55–61.
22. *Серебрякова В. И.* Клинико-патологические особенности нейроэндокринной регуляции при сочетании артериальной гипертензии с лабильной и стабильной обструкции бронхов в возрастном и половом аспекте, коррекция выявленных нарушений. Авт. дисс. д-ра мед. наук. СПб: 1998; 55.
23. *Волков В. Г.* Бронхиальная астма и артериальная гипертензия // *Тер. архив.* 1985, т. 57, № 3, с. 53–54.
24. *Кубышкин В. Ф., Солдатченко С. С., Бельский А. И.* Гуморальные механизмы пульмонологической гипертензии // *Труды Крымского медицинского института.* 1985, т. 108, с. 50–52.
25. *Гриппи М. А.* Патофизиология легких. М.: Бинном, 1997, с. 315.
26. *Чичерина Е. Н., Шипицина В. В., Малых С. В.* Сравнительная характеристика клинико-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у больных хроническим обструктивным бронхитом // *Пульмонология.* 2003, № 6, с. 97–102.
27. *Серебрякова В. И.* Исследование функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией // *Сб. научных трудов СПбГСГМИ «Достижения медицины — практическому здравоохранению».* Л., 1990, с. 50–51.
28. *Задюченко В. С., Адашева Т. В., Шилова Е. В., Погонченкова И. В., Заседателева Л. В., Лу В. В.* Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных ХОБЛ // *Русский медицинский журнал.* 2003, т. 11, № 9, с. 535–539.
29. *Kataoka H., Otsuka F., Ogura T., Yamauchi T., Kishida M., Takahashi M., Mimura Y.* The role of nitric oxide and the renin-angiotensin system in salt-restricted Dahl rats // *Н Am J Hypertens.* 2001, Mar; 14 (3): 276–285.
30. *Жданов В. Ф.* Клинико-статистическая характеристика больных неспецифическими заболеваниями легких с системной артериальной гипертензией. Актуальные проблемы пульмонологии / Сб. науч. тр. Л., 1991; 89–93.
31. *Шаевин А. П., Головской Б. В.* Исследование связи маркеров воспаления с уровнем артериального давления // *Цитокины и воспаление.* 2006. № 5, с. 10–12.
32. *Lind L.* Circulating markers of inflammation and atherosclerosis // *Atherosclerosis.* 2003; 169: 203–214.
33. *Blake G. J., Ridker P. M.* C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (4, suppl. S): 37 S-42 S.
34. *Wewers M. D.* Cytokines and macrophages // *Cytokines in health and disease.* New York: Marcel Dekker, 1997: 339–356.
35. *Verma S., Li S. H., Badiwala M. V.* Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein // *Circulation.* 2002; 105: 1890–1896.
36. *Zwaka T. P., Hombach V., Torzewski J.* C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis // *Circulation.* 2001; 103: 1194–1197.
37. *Gan W. Q., Man S. F., Senthilselvan A.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis // *Thorax.* 2004; 59: 574–580.
38. *Franciosi L. G., Page C. P., Celli B. R.* Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease // *Pulm Pharmacol Ther.* 2006; 19: 189–199.
39. *Garcia-Rio F., Miravittles M., Soriano J. B.* Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study // *Respir Res.* 2010, May 25; 11: 63.
40. *Hurst J. R., Donaldson G. C., Perera W. R.* Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174: 867–874.
41. *Фролов А. Г., Некрасов А. А., Кузнецов А. Н., Шкарин В. В.* Прединдикторы развития инфаркта миокарда и особенности постинфарктного ремоделирования у больных с хронической обструктивной болезнью легких // *Современные технологии в медицине.* 2011, 4, 66–69.
42. *Donaldson G. C., Hurst J. R., Smith C. J., Hubbard R. B., Wedzicha J. A.* Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD // *Chest.* 2010, May; 137 (5): 1091–1097.
43. *Верткин А. Л., Скотников А. С.* Исследование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда // *Кардиология.* 2008, т. 48, № 7, с. 14–18.
44. *Inoue Y., Kawayama T., Iwanaga T.* High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or Cor pulmonale // *Intern Med.* 2009; 48: 503–512.
45. *Верткин А. Л., Румянцев М. А., Скотников А. С.* Коморбидность // *Клиническая медицина.* 2012, № 10, с. 4–11.
46. *Moua T., Wood K.* COPD and PE: A clinical dilemma // *International Journal of COPD.* 2008; 3 (2), 277–284.
47. *Клинические рекомендации: хроническая обструктивная болезнь легких.* Под ред. Чучалина А. Г. М.: Издательство «Атмосфера», 2003. С. 168.
48. *Schellevis F. G., Van de Lisdonk E. H., Van der Velden J., Hoogbergen S. H., Van Eijk J. T., Van Weel C.* Consultation rates and incidence of intercurrent morbidity among patients with chronic disease in general practice // *Br J Gen Pract.* 1994; 44 (383): 259–362.
49. *Wedzicha J. A., Seemungal T. A., MacCallum P. K.* et al. Acute exacerbations of COPD are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels // *Thromb. Haemost.* 2000; 84: 210–215.
50. *Gong H. Jr., Sioutas C., Linn W. S.* Controlled exposures of healthy and asthmatic volunteers to concentrated ambient particles in metropolitan Los Angeles // *Res. Rep. Hlth Eff. Inst.* 2003; 118: 1–36.
51. *Valvi D., Mannino D. M., Muellerova H., Tal-Singer R.* Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2012, 7: 173–182.
52. *Полунина О. С., Кудряшева И. А., Михайлова И. А.* Состояние системы гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких у пожилых // *Фундаментальные исследования.* 2005, № 2, с. 75.
53. *Sauerwein H. P., Schols A. M.* Glucose metabolism in chronic lung disease // *Clin. Nutr.* 2002; 21: 367–371.
54. *Caro J. F., Sinha M. K., Kolaczynski J. W., Zhang P. L., Considine R. V.* Leptin: the tale of an obesity gene // *Diabetes.* 1996; 45: 1455–1462.
55. *Jenkins A. B., Markovic T. P.* Carbohydrate intake and short-term regulation of leptin in humans // *Diabetologia.* 1997; 40: 348–351.
56. *Mantzoroc C. S.* The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence // *Ann Intern Med.* 1999; 130: 671–680.

ПОДПИСЧИКАМ БОНУСЫ



Вы - участник бонусной программы «Спасибо от Сбербанка»? Оплатите любую подписку картой Сбербанка и получите 5% от ее стоимости бонусами СПАСИБО! Узнайте больше о «Спасибо от Сбербанка»: www.spasibosberbank.ru

ПОДПИСАТЬСЯ

+7 495 725-47-85

e-mail: xpress@osp.ru

www.lvrach.ru/subscribe/



Эксперты советуют – Врачи выбирают

Извещение

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 7706128372
(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк Россия»
к/с 3010181040000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки ЛВ 09
(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)
Сумма платежа 1210 руб. 00 коп.
Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен
Подпись плательщика _____

Квитанция
Кассир

ЗАО «Издательство «Открытые системы» *Форма № ПД-4*
ИНН 7706128372
(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк Россия»
к/с 3010181040000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки ЛВ 09
(наименование платежа)

(ФИО, адрес, контакты подписчика)
Сумма платежа 1210 руб. 00 коп.
Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен
Подпись плательщика _____

В стоимость входит 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.
Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.
Цены действительны до 31 декабря 2013 г.

Организатором Акции является ЗАО «Издательство «Открытые системы» ОГРН 1037700128886. Акция проводится на территории Российской Федерации в период с «30» августа 2013 г. и не ограничена сроком действия. На Бонусный счет Участника в виде Бонусов начисляется 5% от суммы покупки в дополнение к Бонусам, начисленным в рамках Программы «Спасибо от Сбербанка». С Правилами Акции можно ознакомиться на Сайте Организатора Акции www.osp.ru. Акция проводится на Базе Программы «Спасибо от Сбербанка», в рамках которой на Бонусный счет Участника в виде Бонусов начисляется 0,5% от суммы покупки (новые участники программы в течение первых 3-х месяцев получают 1,5% от суммы покупки) Организатором Программы является ЗАО «Сбербанк России» (Генеральная лицензия Банка России № 1481 от 08.08.2012). С Правилами Программы, порядком начисления и списания Бонусов можно ознакомиться на сайте www.spasibosberbank.ru.

16+

Реклама

ЛЕЧЕБНАЯ ГИМНАСТИКА ПРИ НЕВРОПАТИИ ЛИЦЕВОГО НЕРВА

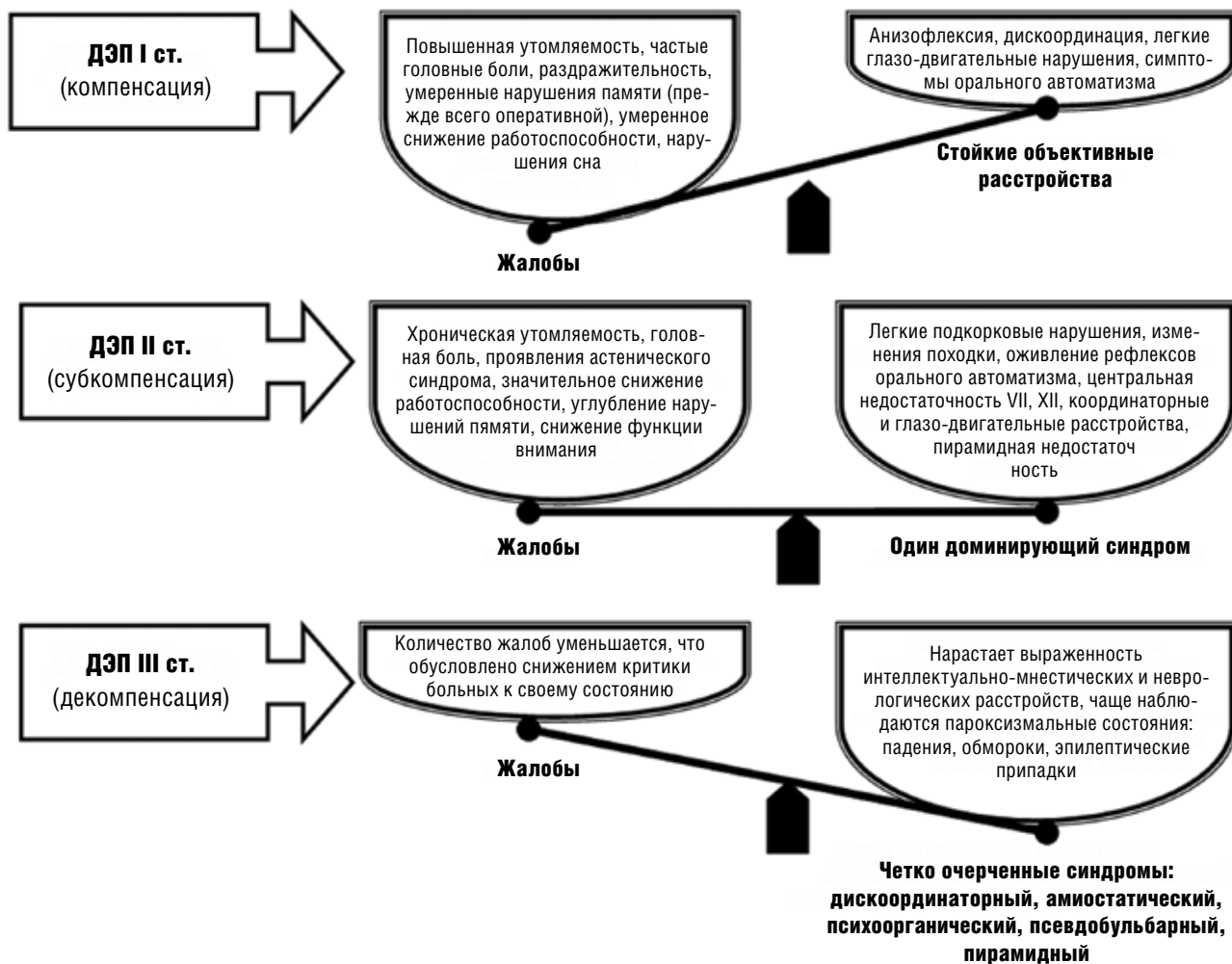
Рекомендуются следующие специальные упражнения для мимических мышц:

1. Поднять брови вверх.
2. Наморщить брови («хмуриться»).
3. Закрыть глаза.
4. Улыбаться с закрытым ртом.
5. Щуриться.
6. Опустить голову вниз, сделать вдох и в момент выдоха «фыркать» («вибрировать губами»).
7. Свистеть.
8. Расширять ноздри.
9. Поднять верхнюю губу, обнажив верхние зубы.
10. Опустить нижнюю губу, обнажив нижние зубы.
11. Улыбаться с открытым ртом.
12. Погасить зажженную спичку.
13. Набрать в рот воду, закрыть рот и полоскать, стараясь не выливать воду.
14. Надуть щеки.
15. Перемещать воздух с одной половины рта на другую попеременно.
16. Опустить углы рта вниз при закрытом рте.
17. Высунуть язык и сделать его узким.
18. Открыв рот, двигать языком вперед-назад.
19. Открыв рот, двигать языком вправо, влево.
20. Выпячивать вперед губы «трубочкой».
21. Следить глазами задвигающимся по кругу пальцем.
22. Втягивать щеки при закрытом рте.
23. Опустить верхнюю губу на нижнюю.
24. Кончиком языка водить по деснам попеременно в обе стороны при закрытом рте, прижимая язык с разной степенью усилия.

Упражнения для улучшения артикуляции:

1. Произносить буквы о, и, у.
2. Произносить буквы п, ф, в, подводя нижнюю губу под верхние зубы.
3. Произносить сочетание этих букв: ой, фу, фи и т. д.
4. Произносить слова, содержащие эти буквы, по слогам (о-кош-ко, и-зюм, и-вол-га и т. д.).

Соотношение удельного веса жалоб и неврологической симптоматики на разных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП)*



* О.А. Шавловская. Нейропротективная терапия при хронической ишемии мозга // Лечащий Врач. 2013. № 9.



Ликопид (1мг)

(безрецептурный 1мг)
подробнее на www.lycopid.ru

ПРЕРВИТЕ ЧЕРЕДУ БОЛЕЗНЕЙ

Применяется в комплексной терапии при повторяющихся бронхитах, синуситах, герпесе, гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и мягких тканей, для профилактики частых простуд и для лечения вторичных иммунодефицитов.

Для детей с 3-х лет

Регистрационный номер ЛС-001438 от 23.09.2011 г. Свидетельство на товарный знак №154239

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Миофасциальные болевые синдромы, локализованные в области спины

О. В. Воробьева, доктор медицинских наук, профессор

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

Ключевые слова: боль в спине, миофасциальный синдром, диагностика, триггерные точки, пальпация, лечение, нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты.

На поликлиническом приеме пациенты с болью в спине составляют от 30% до 50% больных в зависимости от специализации врача. Этиология и механизмы формирования боли в спине крайне вариабельны. Можно выделить, как минимум, четыре наиболее значимых фактора, приводящих к боли:

- структурные изменения хрящевой ткани (патология межпозвонковых дисков, дегенеративные артриты);
- хроническая мышечная дисфункция (напряжение, спазм);
- поражение нервного волокна в первую очередь за счет компрессии (грыжа диска, остеофит, стеноз спинномозгового канала);
- психологические факторы, обуславливающие сложные компоненты психосоциальной дисфункции.

У большинства пациентов болевой синдром обусловлен сочетанием нескольких факторов, являющихся источником первичной боли и/или поддерживающих персистенцию боли. Мышечно-связочные нарушения практически obligato сопровождаются болью в спине, а иногда являются первопричиной боли. Они часто остаются нераспознанными, что связано с малой информированностью медицинских специалистов. Наиболее ярко патологию мышечно-связочного аппарата спины отражает болевой миофасциальный синдром (МФС), характеризующийся мышечной дисфункцией и формированием локальных болезненных уплотнений в пораженных мышцах. Приблизительно четверть всех унilaterальных болевых синдромов в области спины обусловлены исключительно МФС.

Как диагностировать миофасциальную боль? Диагностика миофасциальной боли базируется на анамнестических характеристиках боли и клиническом обследовании. Важно определить тип, интенсивность, длительность и локализацию боли, а также факторы, влияющие на интенсивность боли.

Какие факты следует уточнить анамнестически? Особое внимание следует обращать на факты возможной травматизации мышцы. При острых болях важно выяснить, какое движение привело к возникновению боли, и протестировать мышцы, участвующие в данном движении. При постепенном развитии боли важен осмотр хронически перетруждаемых мышц, подвергающихся микротравматизации.

Какое обследование должен провести клиницист? Клиническое обследование обязательно включает оценку пассивных и активных движений и тонуса мышц. Для МФС характерно асимметричное ограничение двигательного паттерна. Неотъемлемой частью диагностики МФС является пальпация мышц и идентификация триггерных точек (ТТ). При исследовании эффекторной мышцы в пределах спазмированных мышечных тяжей пальпируются чрезвычайно чувствительные «узелки», которые называются триггерными точками. Большинство исследователей признают пальпацию основным методом диагностики МФС, при достаточном владении данной техникой возможно идентифицировать от 85–90% ТТ. Наиболее легко обнаруживаются ТТ, локализованные поверхностно или в зоне локализованного спазма. Для более точной идентификации локализации и активности ТТ желательнее предварительно расслабить спазмированные, болезненные мышцы. С этой целью может быть использована техника постизометрической релаксации или, при отсутствии специальных навыков, пассивная механическая релаксация. В зависимости от расположения и объема мышцы могут использоваться различные техники пальпации (прямое надавливание на ТТ пальцами, поверхностная пальпация, шипковая пальпация). Для поверхностно расположенных небольших мышц проводится мягкая пальпация кончиками пальцев. Легко доступные мышцы (например, кивательная мышца, верхняя порция трапециевидной мышцы, аддуктор бедра и другие) захватываются между большим и остальными пальцами, и мышечные волокна пропускаются между пальцами (шипковая пальпация). Наконец, глубокая пальпация применяется для глубоко расположенных мышц (ягодичная, грушевидная и другие). Необходимо подождать 2–5 сек после пальцевого давления на ТТ и оценить воспроизводимость отраженной боли. Эффективность метода возрастает при использовании топографических карт излюбленного расположения ТТ в мышцах. Ассоциативные дерматомную сенситизацию и трофическую отечность можно оценить, используя шипковый захват кожи.

Дополнительные методы исследования (электромиография, альгометрия, термография, ультразвуковые методики) играют вспомогательную роль в диагностике МФС, поскольку обладают низкой чувствительностью и специфичностью.

Как клинически оценить триггерную точку? Триггерная точка при пальпации ощущается как четко ограниченная область резкой болезненности. Размер ТТ в среднем

варьирует между 2 и 10 мм. Обычно она выявляется вдоль какого-то одного тяжа как максимально болезненная точка. При пальпации активной ТТ наблюдается боль под пальцем исследователя и в привычной болевой зоне (зона отраженной боли). Интенсивность боли часто достигает такой степени, что боль приводит к реакции отторжения (симптом прыжка). Активные триггерные точки могут вызывать также неболевые феномены. Наиболее часто встречаются вегетативные симптомы: локальный спазм сосудов, локальный гипергидроз, пиломоторная активность. Парестезии могут быть эквивалентами болевых феноменов в отраженной зоне.

Общепринятым является выделение активных и латентных миофасциальных ТТ. При активной форме наблюдается постоянная боль, снижение мышечной эластичности и развитие отраженной боли в ответ на прямое давление на ТТ. Интенсивность боли и протяженность болевой зоны зависит, главным образом, от степени возбудимости ТТ. Латентная ТТ демонстрирует те же клинические характеристики, что и активные точки, но значительно менее выраженные. Кроме того, при латентной форме боль скорее индуцированная, чем постоянная. Индуцированная боль обычно локализована в области пораженной мышцы и в отраженной зоне. Некоторые исследователи полагают, что латентные ТТ могут быть связаны с генезом мышечного спазма. Потенциально они могут реорганизоваться в активное состояние.

Кроме того, ТТ могут быть классифицированы на первичные и вторичные. Первичными называются ТТ, которые образуются в результате острой или хронической перегрузки заинтересованной мышцы и чья активность не связана с деятельностью других мышц. Вторичные или сателлитные ТТ — результат механического стресса и/или нейрогенного воспаления благодаря деятельности первичных ТТ. При отсутствии поддерживающих факторов ТТ могут самопроизвольно исчезнуть, если мышца сохраняет состояние покоя в течение нескольких дней. Напротив, негативные факторы, а самое главное, сохранение воздействия первоначального патогенного фактора способствуют формированию вторичных триггеров и увеличению зоны болевого синдрома.

Таким образом, основными клиническими маркерами МФС, обобщающими клиническую картину, являются:

- локальная или региональная боль, ограничивающая объем движений;
- пальпаторное определение гипертонуса в пораженной мышце с участками повышенной чувствительности в пределах «тугого» тяжа (триггерная точка);
- воспроизводимость боли при стимуляции триггерных точек;
- уменьшение боли при растяжении пораженной мышцы.

Какие факторы способствуют формированию МФС в области спины? В основе формирования МФС лежат как особенности мышечного аппарата, несущего поструральную нагрузку, так и специфические нагрузочные факторы. Собственно анатомические особенности мышц спины, а именно отсутствие длинных сухожилий при тесном взаимодействии между мышцами, параспинальными связками и фасциями, делают эти мышцы особенно уязвимыми для формирования МФС. Кроме того, мышцы спины и шеи относятся к числу наименее тренируемых, что ограничивает их функциональный резерв. Нагрузочные факторы несколько различаются на разных уровнях позвоночного столба.

1. Шейный уровень.

Миофасциальные болевые синдромы — наиболее распространенная причина болей в области шеи, плеча, головных болей. Именно этой причиной обусловлены боли в области шеи у 30–85% людей. Хроническое перенапряжение мышц шеи чаще всего является следствием:

- антифизиологических поз, связанных с нарушениями организации труда (неправильная посадка за школьной партой, при работе с компьютерным монитором и т. д.);
- положением шеи во время сна (особенности подушки);
- поструральной адаптацией шеи при наличии первичной боли в смежных регионах (плечи, височно-нижнечелюстной сустав и т. д.).

Острое повреждение мышечно-связочного аппарата шеи чаще всего связано с травмой по типу ускорение/торможение (разгибательный механизм повреждения). В большинстве случаев хлыстовая травма возникает при транспортных авариях, но может произойти и в других случаях, например при дайвинге.

2. Поясничный уровень.

К перегрузке мышц туловища чаще всего приводит нестабильность двигательного сегмента. Снижение эластичности волокон диска и дегидратация его матрикса — причина самого частого функционального нарушения в двигательном сегменте — гипермобильности межпозвоночного диска. На ранней стадии это компенсируется сокращением мускулатуры туловища. Однако функциональный резерв мышцы ограничен и зависит от тренированности мускулатуры. Мышечная ткань может травмироваться при однократных или рекуррентных эпизодах биомеханической перегрузки. Современные условия труда подвергают мышцы спины дополнительной перегрузке, связанной с мышечным дисбалансом. Например, при сидячем образе жизни тело человека большую часть времени подвергается статистическим нагрузкам, в это время динамические мышцы постоянно ингибируются и постепенно становятся дряблыми, в то же время поструральные мышцы сокращаются и постепенно теряют эластичность. Хроническое нарушение мышечного баланса характерно для современной урбанизации. Также перенапряжению мышц могут способствовать различные нарушения осанки, например, сколиоз и другие скелетные асимметрии.

3. Тазовый уровень.

МФС, затрагивающие мышцы тазового дна, встречаются практически исключительно у женщин [1]. В первую очередь это связано с анатомией женского тела и со структурными изменениями, переживаемыми женским организмом в течение репродуктивной жизни. В период пубертата после становления менархе таз девочки расширяется, ягодичные мышцы увеличиваются в объеме, происходит ротация бедер внутрь, приводящая к латеральному смещению коленной чашечки. Постоянная внутренняя ротация бедер может негативно влиять на тазовую диафрагму, что увеличивает риск развития спазма мышц тазового дна у женщины в будущем. Беременность или прибавка в весе увеличивают этот риск. В норме коленная чашечка выстоит за второй палец стопы, что обеспечивает сохранение устойчивого баланса при стоянии. У многих женщин из-за латеральной девиации надколенника уменьшается подвижность сустава, что приводит к уплощению свода стопы. Эти структурные изменения нижних конечностей приводят к нарушению физиологического поддержания баланса при стоянии и к избыточным нагрузкам на мышцы тазового дна.

Связки у женщин более растяжимы, чем у мужчин, что является необходимым условием для сохранения стабильности суставов и обеспечения процесса физиологических родов, но в то же время эта способность является predisполагающим фактором в формировании дисфункции фасций и связок у женщин. Падение на ягодицы может привести к ограничению подвижности крестца и появлению тазовых болей из-за напряжения связочного аппарата мышц тазового дна.

У человека нижняя половина тела имеет большую массу, чем верхняя. Недостаточно развитая мускулатура и мышечная гипотония могут усугубить поясничный лордоз и усилить наклон таза вперед. Усиление поясничного лордоза также наблюдается в период беременности. Редукция эстрогенов в период менопаузы является основным фактором нарушения физиологических изгибов позвоночника в пожилом возрасте. Изменение естественных изгибов позвоночника создает дополнительную нагрузку на мышечный каркас, особенно на мышцы тазового дна.

Как диагностировать вторичную мышечную боль? Независимо от первичного источника боли и ее патогенетических характеристик мышцы туловища вовлекаются в патологический процесс, становясь вторичными источниками боли. Вторичная боль возникает в скелетной мускулатуре вне позвоночно-двигательного сегмента за счет рефлекторного повышения мышечного тонуса. Физиологическая обоснованность напряжения мышц, которое следует за любой болью, заключается в иммобилизации пораженного участка тела, создании мышечного корсета. Однако сам мышечный спазм приводит к усилению стимуляции ноцицепторов мышцы. Увеличение потока ноцицептивной импульсации усиливает активность мотонейронов передних рогов и способствует усилению спазма мышцы. Формируется рефлекторное тоническое напряжение мышц.

Дополнительным фактором развития болезненного мышечного спазма является анталгическая поза. Перенос веса на одну ногу приводит к искривлению туловища и асимметричному положению таза с последующим развитием боли в крестцово-поясничных суставах и мышцах, обеспечивающих движения в этих суставах.

По характеру вторичные мышечные боли тупые, ноющие, тянущие. Интенсивность их может широко варьировать. С диагностической точки зрения важно, что боли провоцируются движениями, значительно усиливаются в положениях, при которых растягиваются мышцы, окружающие позвоночный столб. Боли также могут усиливаться при длительном сохранении одной и той же позы (вождение автомобиля, сон в неудобной позе, длительный перелет и т. д.). Симптомов выпадения не наблюдается. При поясничных мышечно-скелетных болях может наблюдаться псевдосиндром Ласега. Если при выполнении теста Ласега боль возникает только локально в пояснице, или бедре, или под коленом, или в голени — это связано с растяжением спазмированных мышц (паравертебральных или задних мышц бедра) («короткая» боль). При пальпации паравертебральные мышцы уплотнены, напряжены, болезненны. Вторичная мышечная боль может стать хронической и существовать сама по себе даже после устранения первоначальной причины.

Как лечить миофасциальную боль? Лечение МФС требует многоаспектных подходов. Стандартное лечение включает:

- медикаментозную терапию такими препаратами, как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты;
- воздействие на ТТ, в том числе физиотерапевтическое;
- терапию, направленную на восстановление нормального функционирования мышечной ткани: редукция растяжения мышцы, укрепление мышечного каркаса, изменение образа жизни.

Основная кратковременная задача — разрушение триггерных точек, что приводит к редукции боли. Но воздействие на ТТ не должно проводиться изолированно. Долговременная цель — расслабить мышцы, восстановить баланс между постуральными и динамическими мышцами, нивелировать predisполагающие факторы, что снижает риск рецидивирования болевого синдрома.

Согревание мышцы может помочь ее релаксировать, для этого могут использоваться аппликации «разогревающих» мазей, гелей, а также горячие влажные обертывания пораженной мышцы, влажные теплые компрессы. При наличии определенных навыков ТТ можно механически разрушить инъекцией анестетиков (новокаин, лидокаин), который укорачивает период боли, связанный с процедурой. Инъекции в ТТ могут дать превосходные результаты. Реже используется «сухая игла» без применения анестетика. В специализированных центрах используются упражнения на растяжение мышц и мягкие миорелаксирующие техники, например постизометрическая релаксация. Кроме того, может быть эффективен традиционный релаксирующий массаж.

Сроки терапии существенно снижаются при быстром и эффективном обезболивании пациента. Общеизвестным для МФС является обезболивание с помощью НПВП — Найз, Диклак, Бруфен СР, Мовалис и др. Назначение НПВП обязательно при любой степени выраженности болевого синдрома — от легкой (монотерапия НПВП) до выраженной (в сочетании с другими препаратами). Могут быть использованы аппликации на болевые участки гелей и мазей, содержащих НПВП или их лекарственные формы общего действия (таблетки, свечи, инъекционные формы). Практически стандартной стала комбинация НПВП и миорелаксантов при лечении МФС, позволяющая уменьшить сроки лечения. Кроме того, одновременное применение миорелаксантов и НПВП позволяет снизить дозу последних и, следовательно, избежать развития побочных эффектов терапии.

На фоне приема миорелаксантов облегчается проведение постизометрической релаксации мышц, массажа, лечебной физкультуры. Доказано, что использование миорелаксантов позволяет избавить мышцу не только от активных, но и от латентных ТТ, т. е. улучшает отдаленный прогноз, снижая рецидивирование МФС. Рандомизированные контролируемые исследования демонстрируют преимущество этого класса препаратов над плацебо. Исследование, проведенное Кокрейновским обществом врачей с включением в анализ свыше тридцати контролируемых исследований, также подтвердило полезность применения бензодиазепиновых и антиспастических миорелаксантов [2]. Отечественные исследователи отдают предпочтение небензодиазепиновым центральным миорелаксантам. Обычно используют тизанидин, толперизон, баклофен. Эти препараты обладают меньшими побочными эффектами, чем бензодиазепины. Тизанидин (Сирдалуд) является ярким представителем центральных миорелаксантов. Препарат зарегистрирован для лечения болезненного мышечного спазма, вызванного мышечно-скелетными заболеваниями, и спа-

Нейропротективная терапия при хронической ишемии мозга

О. А. Шавловская, доктор медицинских наук

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

Ключевые слова: пожилые пациенты, цереброваскулярные заболевания, хроническая ишемия мозга, когнитивные нарушения, дисциркуляторная энцефалопатия, вазоактивные препараты, ноотропные средства.

Новые демографические тенденции сегодня приобретают особую актуальность в гериатрической практике. Во второй половине XX века значительно изменился возрастной состав населения. Улучшение социально-экономических условий, качества медицинской помощи в индустриально развитых странах привело к существенному увеличению ожидаемой продолжительности жизни. Результатом этого стало значительное увеличение числа лиц пожилого и старческого возраста. По данным Всероссийской переписи населения 2010 года в нашей стране проживают около 47 млн человек пожилого возраста, 71,8% составляют лица в возрасте старше трудоспособного [1]. Наиболее быстрорастущую возрастную группу в странах Европы составляют престарелые люди старше 80 лет.

Основной контингент больных, посещающих поликлинику в нашей стране, — это лица пожилого возраста. Так, на 1 больного в возрасте 50 лет и старше приходится от 1,7 до 3,6 заболевания (в то время как для лиц 70 лет и старше — 5–7 заболеваний). Наиболее часто жалобы, с которыми обращаются к врачу пожилые пациенты, связаны с проявлениями цереброваскулярной болезни (инсомния, депрессия, когнитивные расстройства), обострения хронических соматических заболеваний, побочными явлениями от частого и порой неконтролируемого использования лекарственных препаратов [1].

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) — одна из основных причин летальности и стойкой утраты трудоспособности больных. Согласно классификации нарушений мозгового кровообращения, принятой в нашей стране в 1958 г., дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) является основной клинической формой хронической сосудистой мозговой недостаточности [2–4]. Несмотря на то, что в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, IX и X пересмотров ДЭП как нозология отсутствует и ее заменил термин «ишемия мозга (хроническая) (ХИМ)» — МКБ-10, класс IX «Болезни системы кровообращения» (I00-I99), I67.8 — «Другие уточненные поражения сосудов мозга: 1) острая цереброваскулярная недостаточность 5-бromo-2'-дезоксисуридина (БДУ) и 2) ишемия мозга (хроническая)», по-прежнему широко используется термин «дисциркуляторная энцефалопатия».

Определение. ХИМ — особая разновидность сосудистой церебральной патологии, обусловленная медленно про-

грессирующим диффузным нарушением кровоснабжения головного мозга с постепенно нарастающими разнообразными дефектами его функционирования [5]. ДЭП — хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии, характеризующаяся развитием многоочагового или диффузного ишемического поражения головного мозга [3, 4, 6, 7]. ДЭП, как и инсульт, представляет собой цереброваскулярный синдром [2] — синдром хронического прогрессирующего поражения головного мозга сосудистой этиологии, который развивается в результате повторных острых нарушений мозгового кровообращения и/или хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга [8].

Для клинической картины ДЭП характерно [4]: 1) прогрессирующее нарастание когнитивных нарушений (снижение памяти, внимания, интеллекта), достигающих на последних этапах уровня деменции, которая проявляется сочетанием выраженных нарушений когнитивных функций, личностными изменениями со значительным затруднением обычной социальной активности и невозможности продолжать работу; 2) постепенное нарастание эмоционального оскудения, потеря интереса к жизни; 3) постепенное нарастание нарушений координации и ходьбы, дестабилизация темпа и ритма движений, склонность к падениям; в выраженных случаях ходьба становится невозможной, несмотря на отсутствие парезов; 4) подкорковый синдром: олигобрадикинезия, гипомимия, ахейрокинез, повышение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу (по типу синдрома паркинсонизма); 5) различной выраженности псевдобульбарный синдром: дизартрия, дисфагия, насильственный смех и плач, симптомы орального автоматизма; 6) снижение силы в конечностях, легкие парезы при выраженном поражении головного мозга; 7) постепенное появление нарушений контроля функции тазовых органов.

Выделяют три стадии ДЭП: I — легкую, или умеренную (компенсация), II — выраженную (субкомпенсация), III — резко выраженную (декомпенсация) [9, 10]. Для ДЭП I ст. характерны [4]: жалобы на повышенную утомляемость, частые головные боли, раздражительность, умеренные нарушения памяти (прежде всего оперативной), умеренное снижение работоспособности, нарушения сна, которые сопровождаются достаточно стойкими объективными расстройствами в виде анизорефлексии, дискоординаторных явлений, легких глазодвигательных нарушений, симптомов орального автоматизма. Имеется рассеянная неврологическая симптоматика, и выявленные нарушения носят суб-

синдромальный характер [9]. Для ранних стадий ДЭП наиболее характерна сосудистая депрессия и эмоциональная лабильность, а, как известно, эмоциональные расстройства могут оказывать неблагоприятное влияние на когнитивную сферу [8]. Постепенное прогрессирование заболевания и усугубление симптоматики являются мощнейшим фактором социальной дезадаптации [1].

При неадекватном лечении ДЭП прогрессирует и переходит в ДЭП II ст., при которой отмечающаяся рассеянная неврологическая симптоматика формируется в отдельный доминирующий синдром, который наиболее существенно снижает профессиональную и социальную адаптацию больного [4, 9]. Появляются тревожные и депрессивные реакции, когнитивные расстройства усугубляются, снижается мыслительная продукция, волевая активность, ухудшается профессиональная память, отмечается вязкость мышления, сужение круга интересов, снижение критики и изменение личности. Нарушаются циркадианные ритмы в виде дневной сонливости при плохом ночном сне. Для ДЭП II ст. характерно: углубление нарушений памяти и снижение функции внимания, нарастание интеллектуальных и эмоциональных расстройств, значительное снижение работоспособности. Несколько реже имеются жалобы на хроническую утомляемость, головную боль и другие проявления астенического синдрома. У части больных выявляются легкие подкорковые нарушения и изменения походки (она становится шаркающей, семенящей). Более отчетливо проявляется очаговая симптоматика в виде оживления рефлексов орального автоматизма, центральной недостаточности лицевого и подъязычного нервов, координаторных и глазодвигательных расстройств, пирамидной недостаточности, амиостатического синдрома [4].

При ДЭП III ст. количество жалоб уменьшается, что обусловлено снижением критики больных к своему состоянию, выраженность интеллектуально-мнестических и неврологических расстройств нарастает, наблюдаются немотивированные поступки, неадекватные реакции, эмоциональные расстройства характеризуются дистимически-дисфорическим фоном настроения с раздражительностью, недовольством окружающим и слабодушием. Для этой стадии характерны: четко очерченные дискоординаторный, амиостатический, психоорганический, псевдобульбарный, пирамидный синдромы. Чаще наблюдаются пароксизмальные состояния — падения, обмороки, эпилептические припадки. Основное отличие ДЭП III ст. от ДЭП II ст. заключается в том, что при ДЭП III ст. в клинике наблюдается несколько достаточно выраженных синдромов, тогда как при ДЭП II ст. явно преобладает какой-либо один из них [4, 9].

Схематично соотношение удельного веса жалоб и неврологической симптоматики на разных стадиях ДЭП изображено на рис.

Диагностика ДЭП возможна при наличии следующих критериев [4]: 1) объективно выявляемые нейропсихологические или неврологические симптомы; 2) признаки ЦВЗ, включающие факторы риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, нарушения сердечного ритма и др.), и/или анамнестические признаки, и/или инструментально подтвержденные признаки поражения мозговых сосудов или вещества мозга; 3) свидетельства причинно-следственной связи между (1) и (2); 4) соответствие динамики нейропсихологического и неврологического дефицита особенностям течения ЦВЗ (тенденция к прогрессированию с чередованием периодов резкого ухудше-

ния, частичного регресса и относительной стабилизации); 5) соответствие выявляемых при компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии изменений вещества мозга сосудистого генеза ведущим клиническим проявлениям; 6) исключение других заболеваний, способных объяснить клиническую картину.

Диагностические критерии ДЭП [11]: 1) наличие признаков (клинических, анамнестических, инструментальных) поражений головного мозга; 2) наличие признаков острой или хронической дисциркуляции (клинических, анамнестических, инструментальных); 3) наличие причинно-следственной связи между нарушениями и развитием клинической, нейропсихологической, психиатрической симптоматики; 4) клинические и параклинические прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности.

Течение ДЭП и прогноз. Выделяют стабильное, медленно прогрессирующее (с пароксизмами и преходящими нарушениями мозгового кровообращения и без сосудистых эпизодов), приступообразное, быстро прогрессирующее течение. Стабильное и медленно прогрессирующее более характерны для ДЭП I ст., которая может продолжаться в течение 7–12 лет. При быстро прогрессивном варианте ДЭП II или III ст. развиваются менее чем за 5 лет болезни. Клинический прогноз ДЭП III ст. неблагоприятен, на этой стадии заболевания больные нередко нуждаются в уходе, а иногда полностью беспомощны в быту.

Когнитивные нарушения являются ключевым проявлением ДЭП, которое во многом определяет тяжесть состояния больных. Они могут служить важнейшим диагностическим критерием ДЭП и являются, возможно, лучшим ориентиром для оценки динамики заболевания [2]. На ранней стадии ДЭП преобладают умеренные нейродинамические нарушения в виде замедленности, аспонтанности, снижения работоспособности, истощаемости, ослабления концентрации внимания. Тем не менее, такие пациенты в целом хорошо справляются с тестами, не предусматривающими учета времени выполнения, это соответствует легкой степени когнитивных нарушений [2]. Дальнейшее прогрессирование когнитивного дефекта при ДЭП сопряжено с развитием деменции, при которой когнитивный дефицит (независимо от двигательных и других симптомов!) приводит к ограничению повседневной активности и хотя бы частичной утрате бытовой независимости [2].

Лечение пациентов с ДЭП — сложная медико-социальная проблема и, по сути, ограничено терапевтическим воздействием на проявления ДЭП I и II ст. Основными направлениями ведения данных больных являются купирование развившейся декомпенсации патологического процесса, профилактика прогрессирования заболевания, в том числе инсульта, снижение выраженности когнитивных расстройств, неврологического дефицита [10, 11]. Наиболее эффективной мерой по предупреждению дальнейшего прогрессирования заболевания является воздействие на сосудистые факторы риска, прежде всего правильная гипотензивная терапия, коррекция углеводного и липидного обменов, изменения сосудистого тонуса, повышения церебральной перфузии, улучшения метаболизма мозговой ткани [2].

Основой терапии, направленной на улучшение самочувствия пациента с ДЭП и улучшение качества его жизни, являются препараты, воздействующие на мозговое кровообращение на микроциркуляторном уровне (вазоактивные препараты), и препараты, улучшающие обменные процессы в головном мозге (ноотропные средства). Вазоактивные пре-

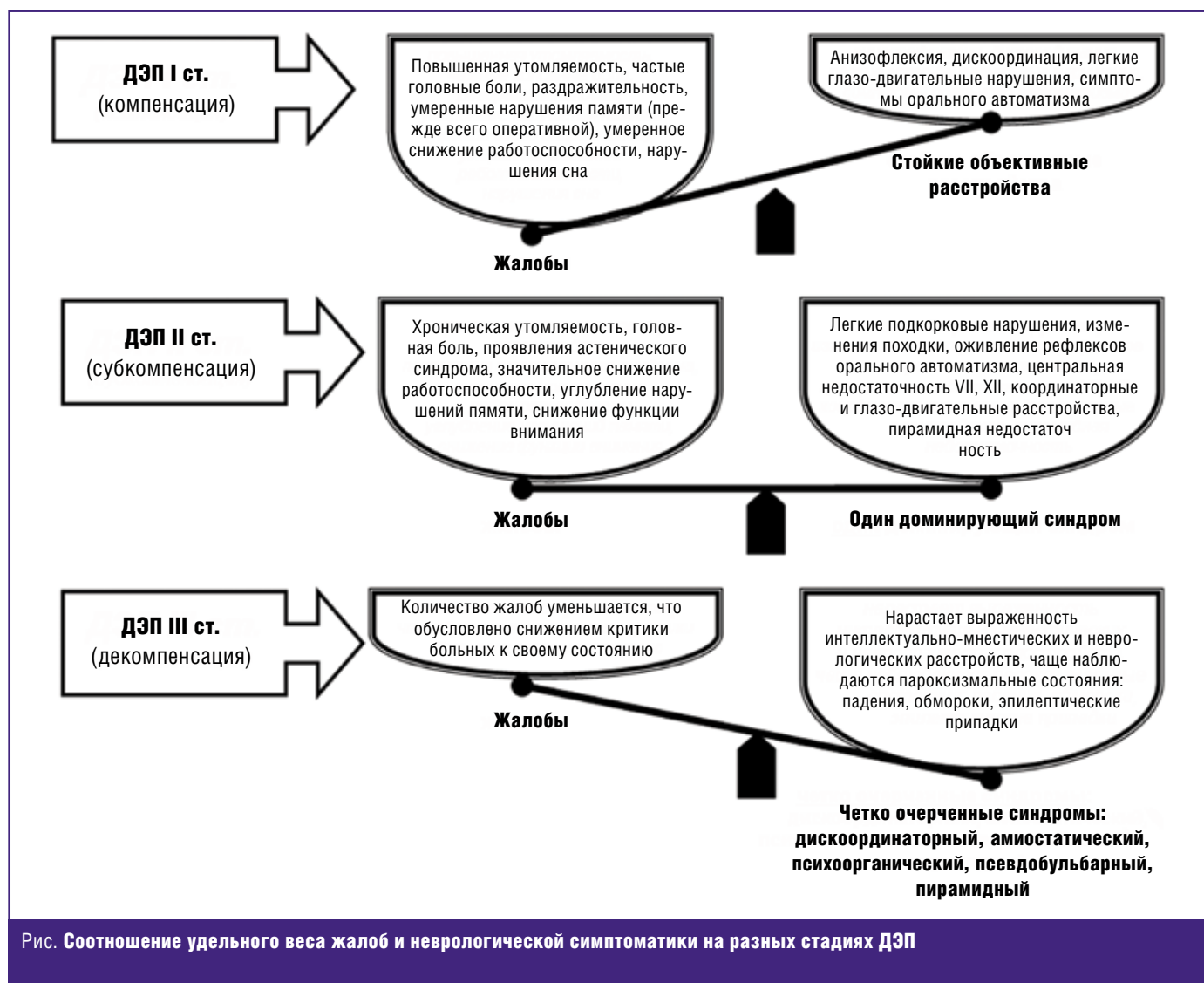


Рис. Соотношение удельного веса жалоб и неврологической симптоматики на разных стадиях ДЭП

параты улучшают кровоснабжение головного мозга за счет расширения сосудов микроциркуляторного русла. К ним относятся: блокаторы фосфодиэстеразы (такие как пентоксифиллин), в том числе растительного происхождения (гинкго билоба); кальциевые блокаторы, эффект которых наиболее выражен в том случае, если кровоток нарушен в бассейне позвоночных артерий, кровоснабжающих ствол мозга; α-адреноблокаторы, действующие на рецепторы сосудистой стенки. Ноотропные средства позволяют повысить нейрональную пластичность, таким образом, увеличить адаптационные возможности нервных клеток и снизить их подверженность воздействию повреждающих факторов за счет улучшения обменных процессов в нейронах. Ноотропные препараты оказывают позитивное влияние на высшие интегративные функции мозга, облегчают процессы обучения, консолидацию памяти.

Сегодня нейротрофичность, нейропротекция, нейропластичность и нейрогенез рассматриваются как фундаментальные нейробиологические процессы, участвующие в реализации эндогенной защитной активности, а также в попытках противодействовать патофизиологическим повреждающим механизмам и стимулировании эндогенного восстановления. Классическая концепция нейропротекции подразумевает подавление отдельного патофизиологического механизма при использовании соответствующего

препарата [12]. Действие различных препаратов направлено на усиление окисления глюкозы в митохондриях (Актовегин), торможение окисления длинноцепочечных жирных кислот, что увеличивает синтез аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и нейтрализацию радикалов кислорода, продукция которых в условиях ишемии нарастает [13].

На сегодняшний день существует несколько фармакологических групп препаратов нейрометаболического типа действия. Их условно можно разделить на классические, используемые в течение нескольких десятилетий для лечения больных с когнитивными нарушениями, и препараты, относительно недавно получившие широкое распространение в практике реабилитации больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга, а первоначально предложенные для лечения болезни Альцгеймера. К первой группе относятся Актовегин, пирацетам, пиридитол и церебролизин [6]. Одним из препаратов, обладающим широким спектром фармакологических эффектов (антигипоксантным, антиоксидантным), является Актовегин, препарат который оказывает нейротрофическое действие. Антиоксидантный и антиапоптотический механизмы действия лежат в основе нейропротективных свойств Актовегина. Он не только улучшает транспорт глюкозы и поглощение кислорода, но и стимулирует их

утилизацию, что улучшает кислородный метаболизм даже в условиях гипоксии.

Нарушение когнитивных функций (дефицит внимания, его концентрации, нарушение способности быстрой ориентации в меняющейся обстановке; снижение памяти, особенно на текущие события; замедленность мышления, быстрая истощаемость при напряженной умственной работе, сужение круга интересов) — одно из наиболее часто встречающихся проявлений ЦВЗ. Лечение когнитивных нарушений при ДЭП должно, прежде всего, включать меры по предупреждению дальнейшего повреждения мозговых сосудов и вещества мозга, улучшению и долгосрочной стабилизации когнитивных функций, коррекции других клинических проявлений заболевания [2]. На I и II ст. ДЭП когнитивные нарушения присутствуют в 88% случаев. Для улучшения когнитивных функций применяется широкий спектр ноотропных и нейропротекторных препаратов [8].

Проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке терапевтического влияния препарата Актовегин (таблетированная форма, содержащая 200 мг активного вещества) на мнестико-интеллектуальные способности у больных с ЦВЗ [14]. В исследование были включены 120 пациентов с ЦВЗ, средний возраст пациентов составил около 67 лет (60–72 года), длительность заболевания в среднем — 2,5 года. Все пациенты были рандомизированы на 3 группы: группа 1 (n = 40), принимавшие Актовегин по 3 таблетки 3 раза/день; группа 2 (n = 40) — плацебо, из них: 20 пациентов принимали по 2 таблетки 3 раза/день, 20 пациентов — по 3 драже 3 раза/день; группа 3 (n = 40) — Актовегин по 2 таблетки 3 раза/день. Продолжительность терапии составила 12 недель, с оценкой динамики состояния до начала терапии, после 4, 8 и 12 недели лечения. Для оценки клинической эффективности Актовегина использовались тесты, оценивающие мнестико-интеллектуальные функции (память, синтетические и аналитические способности, концентрация внимания, запоминание). В ходе исследования показана высокая эффективность (92%) 12-недельной терапии Актовегином форте на мнестико-интеллектуальные способности у больных ЦВЗ. Таким образом, таблетированную форму Актовегина можно рекомендовать для длительного амбулаторного лечения пожилых пациентов с ДЭП.

Проведено многоцентровое исследование по оценке эффективности Актовегина у 1549 пациентов пожилого возраста с нарушением церебральных функций [15]. Средний возраст больных составил 74,1 года. Пациенты, включенные в исследование, получали лечение по стандартной схеме: 2 недели в/в инъекций 10 мл раствора Актовегина, а затем 4 недели перорального приема таблеток Актовегина, покрытых оболочкой (по 2 табл. 3 раза/день). Пациенты обследовались до начала терапии, через две недели после в/в терапии и через 4 недели пероральной терапии. Все исходные значения сравнивались с результатами через 2 и через 6 недель терапии, результаты, полученные через 2 недели, также сравнивались с результатами после 6 недель лечения. Через 4 недели от начала терапии Актовегином в 80% случаев отмечено улучшение общего состояния: уменьшение выраженности (или прекращении) головной боли, головокружения, беспокойства и чувства страха, улучшение памяти и концентрации внимания (по данным психологического тестирования). В 10,9% отмечены нежелательные эффекты препарата (ощущение жара и тош-

ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

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

Стоимость пакета **1210 руб.**

Полный перечень ЗДЕСЬ www.lvrach.ru/special/book

Симптомы и синдромы

Детская дерматология

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

Цена действительна до 31 декабря 2013 г.

16+

ноты), которые наблюдались в первую, парентеральную фазу терапии. В исследовании показана практическая значимость комбинированной терапии: старт-терапии с в/в 10 мл Актовегина для достижения быстрого и хорошего ответа, с последующим продолжением перорального приема драже Актовегина форте). Предложенная схема лечения Актовегином может быть рекомендована для длительной терапии пожилых пациентов с органическим синдромом.

В ряде клинических исследований показано, что применение препарата Актовегин положительно влияет на когнитивные функции, улучшает психологические и поведенческие реакции, а также наиболее эффективно при легких и умеренных когнитивных нарушениях. В настоящее время разработаны и широко используются терапевтические схемы лечения ЦВЗ с назначением Актовегина: по 10 мл (400 мг) на 200 мл физраствора в/в капельно курсом 7–10 дней, затем по 1–2 драже (200–400 мг) 3 раза/день внутрь в течение 1–2 месяцев, при наличии мнестико-интеллектуальных нарушениях у лиц пожилого возраста — до 12 недель по 2–3 драже 3 раза/день. Повторные курсы через 6–8 месяцев [16].

В профилактике и терапии умеренных когнитивных расстройств сосудистого генеза показана высокая эффективность нейрометаболических препаратов, среди которых препарат Цераксон (цитиколин) [17–19]. Препарат обладает целевым воздействием на ключевые звенья процессов гибели нервных клеток сосудистой, травматической, токсической и другой этиологии. Поскольку Цераксон является естественным метаболитом биохимических процессов в организме и сочетает в своем спектре действия нейромедиаторные и нейрометаболические эффекты. Важнейшим из них является активация биосинтеза мембранных фосфолипидов нейронов мозга, в первую очередь фосфатидилхолина. Цитиколин может коррегировать когнитивные нарушения уже на начальных этапах их проявлений у пациентов с ДЭП [18], его применение способствует регрессу когнитивных нарушений, уменьшает сопутствующие эмоционально-аффективные и поведенческие расстройства. Цераксон способен потенцировать действие других лекарственных средств при лечении острой цереброваскулярной патологии, в том числе тромболитиков, антиагрегантов и нейротрофиков [17]. Схема назначения препарата Цераксон: по 1000 мг 10 дней в/м или в/в один раз в день, затем внутрь раствор Цераксона 2 мл 3 раза/день в течение 3 месяцев [18] или по схеме [20]: ежедневно в дозе 3 мл 2 раза в день на протяжении 6 месяцев. Длительность нейропротекции может длиться до 12 месяцев.

Заключение

Умеренные и выраженные когнитивные нарушения цереброваскулярной природы могут служить эквивалентом ДЭП, выявляются у 3–16 лиц старше 60 лет [2]. Основным в лечении пациента с ДЭП I или II ст. в амбулаторно-поликлинических условиях является купирование развившейся декомпенсации патологического процесса, профилактика прогрессирования заболевания, в том числе инсульта, снижение выраженности когнитивных расстройств и неврологического дефицита [21].

В ряде проведенных исследований показана высокая клиническая эффективность назначения препаратов Актовегин и Цераксон в качестве длительной нейропротекции у больных дисциркуляторной энцефалопатией. ■

Литература

1. *Шавловская О.А.* Медико-социальные аспекты пожилого возраста / Статьи Всероссийской научно-практической конференции с Международным участием «Общество и здоровье: современное состояние и тенденции развития». 2013, т. 2, с. 365–371.
2. *Левин О.С.* Применение экстракта Ginkgo biloba (EGb 761) для лечения когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // РМЖ. 2009, т. 17, № 20, с. 1356–1361.
3. *Максудов Г.А.* Дисциркуляторная энцефалопатия. В кн.: Сосудистые заболевания нервной системы. Под ред. Е. В. Шмидта. М.: Медицина, 1975, С. 501–512.
4. *Темникова Е.А.* Использование препарата Омарон в практике врача терапевта при работе с пациентами старческого возраста // РМЖ. 2009, т. 17, № 20, 1345–1356.
5. *Путилина М.В.* Современные представления о терапии тревожно-депрессивных расстройств при хронической ишемии головного мозга // РМЖ. 2011, № 9, с. 569–573.
6. *Поляков И.А., Малоземов И.В., Степанова Н.С.* Антиоксидантная терапия в комплексном лечении дисциркуляторной энцефалопатии // Tetra Medica Nova. 2009, № 4–5, с. 22–24.
7. *Штульман Д.Р., Левин О.С.* Неврология. Справочник практического врача. М.: МЕДпресс-информ, 2008, 1025 с.
8. *Захаров В.В., Локшина А.Б.* Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // РМЖ. 2009, т. 17, № 20, с. 1325–1329.
9. *Дадашева М.Н., Подрезова Л.А., Шучалин О.Г.* и др. Алгоритм терапии дисциркуляторной энцефалопатии у больных с артериальной гипертензией в общей врачебной практике // РМЖ. 2009, т. 17, № 20, с. 1320–1324.
10. *Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В.* Сосудистые заболевания головного мозга. Миклош, 2006, 192 с.
11. *Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н.* Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульман. М., 2003. С. 231–302.
12. *Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С.* Антиоксидантная терапия при цереброваскулярных заболеваниях // РМЖ. 2010, т. 18, № 26, с. 1570–1572.
13. *Асташкин Е.И.* Влияние Актовегина на энергетический обмен клеток при ишемии. Труды ММА им. И. М. Сеченова. М., 2009: 1–4.
14. *Янсен В., Брукнер Г.В.* Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже Актовегин форте (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) // РМЖ. 2002. Т. 10. № 12–13. С. 543–546.
15. *Летцел Х., Шиктигер У.* Применение Актовегина у пожилых пациентов с органическими синдромами. Мультицентровое исследование 1549 пациентов // РМЖ. 2003. Т. 11. № 25. С. 1428–1431.
16. *Шавловская О.А.* Применение Актовегина при нейропротективной терапии больных с цереброваскулярными заболеваниями // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013, т. 113, № 6, с. 74–76.
17. *Бойко А.Н., Кабанов А.А.* Цитиколин: новые возможности нейропротекции и фармакотерапии при заболеваниях нервной системы // Фарматека. 2007, № 15, С. 42–48.
18. *Путилина М.В.* Особенности комбинированной нейропротекторной терапии острых нарушений мозгового кровообращения // РМЖ. 2009, т. 17, № 4, с. 261–267.
19. *Путилина М.В., Шабалина Н.И.* Возможности ранней коррекции легких и умеренных когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией // Лечащий Врач. 2010, № 9, с. 100–103.
20. *Шавловская О.А.* Нейропротективная терапия неврологического дефицита при цереброваскулярной патологии // Практикующий врач сегодня. 2012, № 3, с. 39–44.
21. *Шавловская О.А.* Эффективность препаратов антиоксидантного типа действия в терапии легких и умеренных когнитивных расстройств // РМЖ. 2013, т. 21, № 10, с. 476–480.



АКТОВЕГИН®

ЭНЕРГИЯ ЖИЗНИ



Антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция).**
- **Диабетическая полиневропатия.**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия.**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения).**

Сочетается с применением наружных форм Актовегина: 20% гель, 5% крем, 5% мазь.

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:

Регистрационные номера: ПН 14635/01 от 26.02.08; ПН 014635/01 от 19.11.10; ПН 014635/04 от 19.12.07; ПН 014635/04 от 26.11.10; ПН 14635/03 от 19.12.07; ПН 14635/03 от 11.01.10; ПН 14635/03 от 18.10.10; ПН 014635/02 от 14.03.08. **Торговое название** — Актовегин.

Активное вещество: депротеинизированный гемодериват крови телят.

Формы выпуска: раствор для инъекций — 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий — 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция), периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы), заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран), профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии.

Противопоказания: гиперчувствительность к препарату Актовегин или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия.

Побочное действие: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест — 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы:** до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (250–500 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин). В таблетках — по 1–2 таблетки 3 раза в сутки перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: октябрь 2013.

Поражения лицевого нерва в практике врача

С. П. Маркин, доктор медицинских наук

ГБОУ ВПО ВГМА им. Н. Н. Бурденко МЗ РФ, Воронеж

Ключевые слова: мимика, лицевой нерв, парез лицевого нерва, паралич Белла, электронейромиография, гормонотерапия, альфа-липоевая кислота, ипидакрин, электростимуляция мимических мышц, декомпрессия лицевого нерва.

По образному выражению Г. Лихтенберга «самая занимательная для нас поверхность на земле — это человеческое лицо». Именно движения мышц лица (мимика) отражают наши эмоции. Мимические выражения несут более 70% информации, т.е. лицо человека способно сказать больше, чем произнесенные им слова. Так, например, по данным проф. И.А.Сикорского «печаль выражается сокращением мышцы, сдвигающей брови, а злость — сокращением пирамидальной мышцы носа».

Весьма интересно выражение чувства тревоги посредством мимики. Тревога — эмоциональное переживание дискомфорта от неопределенности перспективы. По мнению некоторых исследователей, тревога представляет собой комбинацию из нескольких эмоций — страха, печали, стыда и чувства вины. Все эти эмоции в полном объеме изобразил норвежский художник Эдвард Мунк в своей картине «Крик» (фото 1). Он писал: «Я шел по дороге, вдруг солнце зашло, и все небо стало кровавым. При этом я как будто почувствовал дыхание тоски, и громкий бесконечный крик пронзил окружающую природу».

Главной характеристикой мимики является ее целостность и динамичность. Это означает, что все движения мышц лица скоординированы, в первую очередь, посредством лицевого нерва. Лицевой нерв — в основном

двигательный нерв, но в составе его ствола проходят чувствительные (вкусовые) и парасимпатические (секреторные) волокна, которые принято рассматривать как составные части промежуточного нерва.

Паралич мимических мышц одной стороны лица (prosopoplegia) в результате поражения лицевого нерва — распространенное заболевание, требующее срочного лечения. Еще в труде «Канон врачебной науки» Авиценна описал клиническую картину поражения лицевого нерва, выделил ряд этиологических факторов, разграничил центральный и периферический парез мимических мышц, предложил способы лечения. Но общепризнанной точкой отсчета в истории изучения поражения лицевого нерва считается 1821 г. — год публикации Чарльзом Беллом описания клинического случая пациента с парезом мимических мышц (фото 2).

В первую очередь важно дифференцировать центральный и периферический парез лицевого нерва. Центральный парез (односторонняя слабость мышц нижних отделов лица) всегда развивается при поражении нервной ткани выше двигательного ядра лицевого нерва на противоположной от очага стороне. Центральный парез мимических мышц обычно возникает при инсульте и часто сочетается с парезом конечностей на противоположной очагу стороне. Периферический парез (односторонняя слабость мышц всей половины лица) всегда развивается при поражении лицевого нерва от двигательного ядра до места выхода из шилососцевидного отверстия на одноименной стороне (рис. 1).

В настоящее время наиболее часто встречается периферический парез лицевого нерва. При этом выделяют симптомы внутричерепного поражения периферического отдела лицевого нерва и поражения лицевого нерва в костном канале височной кости:

1. Синдром Мийяра—Гюблера возникает вследствие мозгового инсульта при одностороннем патологическом очаге в нижней части моста мозга и поражении при этом ядра лицевого нерва или его корешка и корково-спинномозгового пути (на стороне поражения возникает периферический парез или паралич мимических мышц, на противоположной стороне — центральный гемипарез или гемиплегия).
2. Синдром Фовилля возникает вследствие мозгового инсульта при одностороннем патологическом очаге в нижней части моста мозга и поражении при этом ядер или корешков лицевого и отводящего нервов, а также пирамидного пути (на стороне поражения возникает периферический парез или паралич мимических мышц и прямой наружной мышцы глаза, на противоположной стороне — центральный гемипарез или гемиплегия).
3. Синдром мостомозжечкового угла наиболее часто возникает вследствие невриномы слуховой порции преддверно-улиткового нерва на пути следования лицевого нерва от ствола мозга до входа в костный канал височной кости (медленно прогрессирующее снижение слуха (дебют заболевания), мягкие вестибулярные расстройства, при-

знаки воздействия опухоли на корешок лицевого нерва (парез мимических мышц), корешок тройничного нерва (снижение, а в дальнейшем и выпадение роговичного рефлекса, гипалгезия в области лица), мозжечок — атаксия и др.).

4. Симптомы поражения лицевого нерва в фаллопиевом канале (канал в пирамиде височной кости, начинающийся на дне внутреннего слухового прохода и открывающийся шилососцевидным отверстием) зависят от уровня его поражения:

- поражение лицевого нерва в костном канале до отхождения большого поверхностного каменистого нерва, кроме пареза (паралича) мимической мускулатуры, приводит к уменьшению слезоотделения вплоть до сухости глаза и сопровождается расстройством вкуса на передних 2/3 языка, слюноотделением и гиперакузией;
- поражение лицевого нерва до отхождения стремянного нерва дает такую же симптоматику, но вместо сухости глаза повышается слезоотделение;
- при поражении лицевого нерва ниже отхождения стремянного нерва гиперакузия не наблюдается;
- в случае поражения лицевого нерва в месте выхода из шилососцевидного отверстия преобладают двигательные расстройства [4].

Среди различных локализаций поражения периферического отдела лицевого

нерва наиболее часто встречается паралич Белла (от 16 до 25 случаев на 100000 населения) в результате отека и компрессии нерва в костном канале. Частая ранимость лицевого нерва в фаллопиевом канале обусловлена тем, что он занимает от 40% до 70% площади его поперечного сечения (при этом толщина нервного ствола не изменяется, несмотря на сужение канала в отдельных местах). Вследствие этого неврологи рассматривают паралич Белла как туннельный синдром. В настоящее время показано, что в большинстве случаев паралич Белла вызван вирусом простого герпеса I типа. В 1972 г. David McCombie предположил, что активация вируса простого герпеса приводит к поражению лицевого нерва. Позднее группа японских ученых (S. Murakami, M. Mizobuchi, Y. Nakashiro) подтвердили данную гипотезу, обнаружив ДНК вируса простого герпеса в эндоневральной жидкости у пациентов с параличом Белла в 79% случаев.

В патогенезе невралгии лицевого нерва важное место занимает

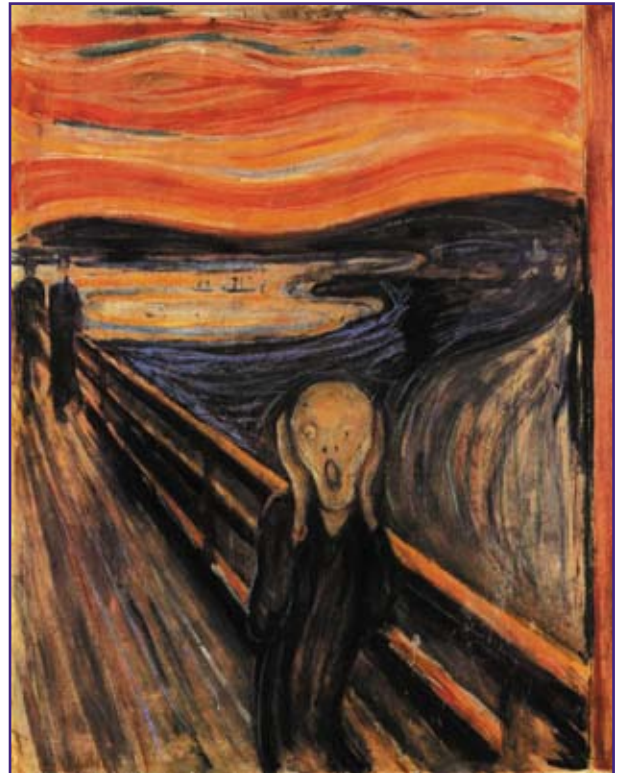


Фото 1. Крик. Художник Э. Мунк (1893)

дизинтеграция метаболизма, активация перекисного окисления липидов, повышение калиевой проницаемости мембраны, угнетение антиоксидантных систем, развитие миелино- и аксонопатии лицевого нерва и нарушение нервно-мышечной передачи вследствие блокады высвобождения ацетилхолина из окончаний двигательных аксонов и нарушения взаимодействия ацетилхолина с его



Фото 2. Чарльз Белл (1774–1842) и его научный трактат

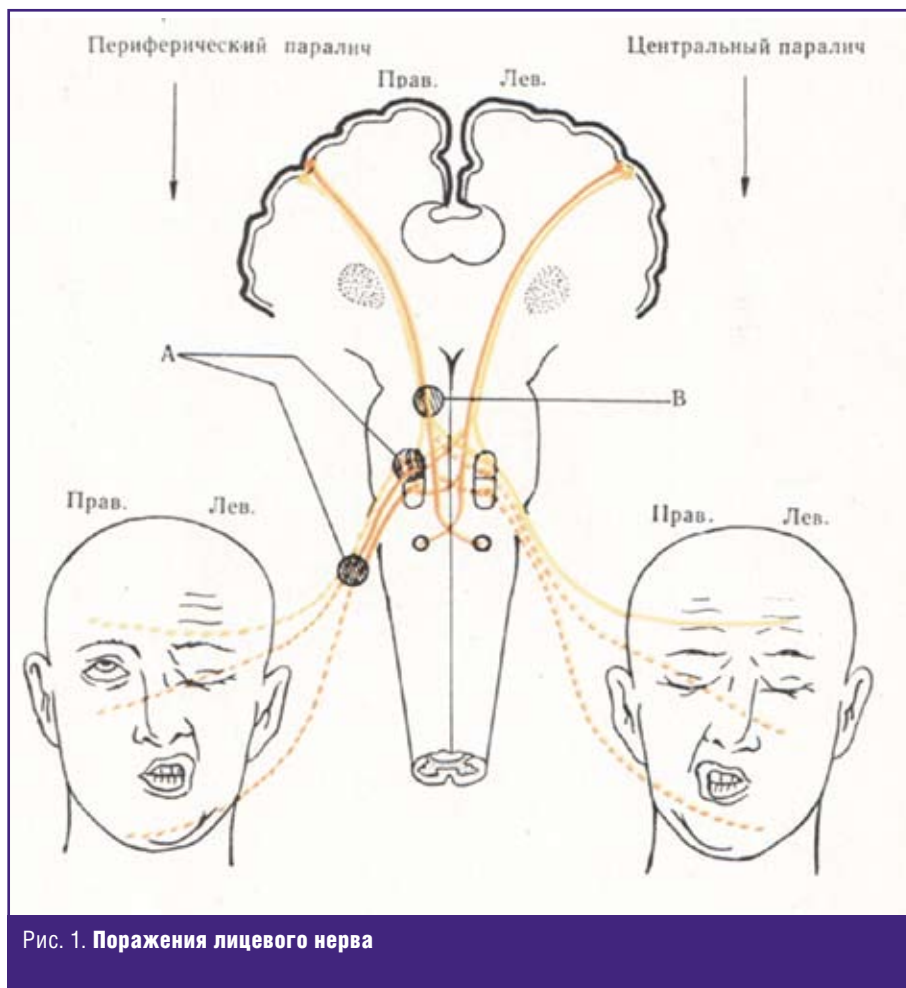


Рис. 1. Поражения лицевого нерва

рецепторами на постсинаптической мембране.

Клиническая картина невropатии лицевого нерва в основном характеризуется остро развившимся параличом или парезом мимической мускулатуры:

- сглаженность кожных складок на пораженной стороне лица;
- вздутие щеки (симптом паруса) при выдохе и разговоре в момент произношения согласных букв;
- при зажмуривании глаз на больной стороне не закрывается (lagophthalmus — «заячий глаз»), а глазное яблоко поворачивается вверх и слегка кнаружи (симптом Белла);
- твердая пища при жевании попадает между десной и щекой, а жидкая выливается через край рта пораженной стороны (рис. 2).

Максимальная степень утраты функции лицевого нерва достигается в течение первых 48 часов.

Для оценки степени тяжести поражения лицевого нерва используется шкала Хауса–Браакмана (табл.).

Обычно не все ветви лицевого нерва поражаются равномерно, чаще всего вовлекаются нижние ветви (восстановление которых идет медленнее).

- По течению заболевания выделяют:
- острую стадию — до двух недель;
 - подострый период — до четырех недель;
 - хроническую стадию — дольше 4 недель.

Прогноз в отношении восстановления функции лицевого нерва:

- выздоровление при использовании традиционных методов лечения наступает в 40–60% случаев;
- в 20,8–32,2% случаев через 4–6 недель может развиваться контрактура мимических мышц (сведение мышц пораженной половины лица, создающее впечатление, что парализована не больная, а здоровая сторона).

Неблагоприятными прогностическими признаками являются: полный мимический паралич, проксимальный уровень поражения (гиперакузия, сухость глаза), заушная боль, наличие сопутствующего сахарного диа-

бета, отсутствие выздоровления через 3 недели, возраст старше 60 лет, выраженная дегенерация лицевого нерва по результатам электрофизиологических исследований.

В 1882 г. W.Erb предложил определять тяжесть поражения лицевого нерва по результатам электрофизиологического исследования. Так, различают легкое поражение без изменений электровозбудимости лицевых мышц (длительность болезни не превышает 2–3 недели), среднее — с частичной реакцией перерождения (выздоровление наступает через 4–7 недель) и тяжелое — с полной реакцией перерождения (выздоровление (неполное) наступает через много месяцев).

Однако классический метод электродиагностики не лишен недостатков. «Золотым стандартом» оценки функции лицевого нерва является электронейромиография (ЭМГ). Применение электрофизиологических методов исследования в остром периоде позволяет ответить на ряд основных вопросов (D. C. Preston, B. E. Shapiro, 2005):

1. Центральный или периферический парез лицевого нерва?
2. Поражен ствол лицевого нерва или отдельные его ветви?
3. Какой процесс превалирует — демиелинизация, аксонопатия или смешанный процесс?
4. Каков прогноз восстановления?

Первое ЭМГ-исследование при невropатии лицевого нерва рекомендуется провести в первые 4 дня после парализации. Исследование состоит из двух частей: ЭМГ лицевого нерва и исследования мигательного рефлекса с двух сторон. Второе ЭМГ-исследование рекомендуется проводить через 10–15 дней от парализации. Третье исследование рекомендуется проводить через 1,5–2 месяца от начала парализации. Кроме того, в процессе лечения часто возникает необходимость оценить эффективность проводимой терапии. Тогда проводятся дополнительные исследования в индивидуальном порядке.

Целью лечебных мероприятий при невropатии лицевого нерва является усиление крово-и лимфообращения в области лица, улучшение проводимости лицевого нерва, восстановление функции мимических мышц, предупреждение развития мышечной

контрактуры. Лечение является наиболее эффективным, если оно началось в пределах 72 часов после первых проявлений, и менее эффективно через 7 дней после начала заболевания.

В раннем периоде (1–10 день болезни) при невропатии лицевого нерва с целью уменьшения отека в фаллопиевом канале рекомендуют лечение гормонами. Так, чаще всего применяют преднизолон в суточной дозе 60–80 мг на протяжении 7 дней с последующей постепенной отменой в течение 3–5 дней. Глюкокортикоиды необходимо принимать до 12 часов дня (в 8:00 и 11:00) одновременно с препаратами калия. Применение гормонов в 76% случаев приводит к выздоровлению или значительному улучшению. Однако, по мнению ряда исследователей, наиболее целесообразным следует считать периневральное введение гормональных препаратов (25 мг (1 мл) гидрокортизона с 0,5 мл 0,5% раствора новокаина) относительно пострадавшего нервного ствола. При периневральном введении кортикостероидов происходит фармакологическая декомпрессия пораженного лицевого нерва. Сводные данные различных



Рис. 2. Периферический паралич мимической мускулатуры: А — справа, Б — слева

авторов свидетельствуют об успешных результатах лечения паралича Белла с помощью этого метода в 72–90% случаев. Лечение гормонами необходимо сочетать с приемом противовирусных средств. Показаны также антиоксиданты (альфа-липоевая кислота).

Помимо медикаментозных препаратов при лечении невропатии лицевого нерва широко используют различные физические методы лечения. Так, в раннем периоде назначают лечение положением, которое включает следующие рекомендации:

Шкала Хауса–Браакмана			Таблица
Степень тяжести поражения лицевого нерва	Функция	Описание	
1	Норма	Нормальная функция всех ветвей	
2	Легкая дисфункция	а) легкая слабость, выявляемая при детальном обследовании, могут отмечаться незначительные синкинезии; б) симметричное лицо в покое, обычное выражение; в) движения: 1) лоб — незначительные умеренные движения; 2) глаз — полностью закрывается с усилием; 3) рот — незначительная асимметрия	
3	Умеренная дисфункция	а) очевидная, но не уродующая асимметрия. Выявляемая, но не выраженная синкинезия; б) движения: 1) лоб — незначительные умеренные движения; 2) глаз — полностью закрывается с усилием; 3) рот — легкая слабость при максимальном усилии	
4	Среднетяжелая дисфункция	а) очевидная слабость и/или уродующая асимметрия; б) движения: 1) лоб — движения отсутствуют; 2) глаз — не полностью закрывается; 3) рот — асимметрия при максимальном усилии	
5	Тяжелая дисфункция	а) едва заметные движения лицевой мускулатуры; б) в покое асимметричное лицо; в) движения: 1) лоб — движения отсутствуют; 2) глаз — не полностью закрывается	
6	Тотальный паралич	Нет движений	

- спать на боку (на стороне поражения);
- в течение 10–15 минут 3–4 раза в день сидеть, склонив голову в сторону поражения, поддерживая ее тыльной стороной кисти (с опорой на локоть);
- подвязывать платок, подтягивая мышцы со здоровой стороны в сторону поражения (снизу вверх), стремясь при этом восстановить симметрию лица.

Для устранения асимметрии лица проводится лейкопластырное натяжение со здоровой стороны на больную. Лейкопластырное натяжение в первые сутки проводят по 30–60 минут 2–3 раза в день, преимущественно во время активных мимических действий (например, при разговоре и т. п.). Затем время лечения увеличивается до 2–3 часов.

Лечебная гимнастика проводится в основном для мышц здоровой стороны: дозированное напряжение и расслабление отдельных мышц, изолированное напряжение (и расслабление) мышечных групп, которые обеспечивают определенную мимику (смех, внимание, печаль и т. д.) или активно участвуют в артикуляции некоторых губных звуков (п, б, м, в, ф, у, о). Занятие гимнастикой продолжается 10–12 минут и повторяется 2 раза в течение дня.

Массаж начинают через неделю сначала здоровой стороны и воротниковой зоны. Приемы массажа (поглаживание, растирание, легкое разминание, вибрация) проводят по очень щадящей методике.

С первых дней заболевания рекомендуется электрическое поле УВЧ, переменное магнитное поле, иглорефлексотерапия [1]. Методика проведения иглорефлексотерапии предусматривает три основных момента: во-первых, воздействовать на здоровую половину лица в целях расслабления мышц и тем самым уменьшить перерастяжение мышц больной половины лица; во-вторых, одновременно с воздействием на точки здоровой стороны использовать 1–2 отдаленные точки, оказывающие нормализующее влияние на мышцы как больной, так и здоровой стороны; в-третьих, акупунктуру на больной половине лица, как правило, необходимо проводить по возбуждающему методу с воздействием на точки в течение 1–5 минут [3].

В основном периоде (с 10–12 дня) заболевания продолжают прием альфа-липоевой кислоты, а также витаминов группы В. С целью восстановления проведения нервных импульсов по лицевому нерву назначают ипидакрин. Проведенные исследования Т.Т. Батышевой с соавт. (2004) показали, что применение ипидакрина в комплексе с альфа-липоевой кислотой ускоряет восстановление двигательных реакций при параличе Белла в 1,5 раза. Кроме того, при проведении терапии ипидакрином не наблюдалось развития реакции перерождения лицевого нерва с формированием контрактур [2].

Медикаментозную терапию сочетают с лечебной гимнастикой. Рекомендуются следующие специальные упражнения для мимических мышц:

1. Поднять брови вверх.
2. Наморщить брови («хмуриться»).
3. Закрыть глаза.
4. Улыбаться с закрытым ртом.
5. Щуриться.
6. Опустить голову вниз, сделать вдох и в момент выдоха «фыркать» («вибрировать губами»).
7. Свистеть.
8. Расширять ноздри.
9. Поднять верхнюю губу, обнажив верхние зубы.
10. Опустить нижнюю губу, обнажив нижние зубы.
11. Улыбаться с открытым ртом.
12. Погасить зажженную спичку.
13. Набрать в рот воду, закрыть рот и полоскать, стараясь не выливать воду.
14. Надуть щеки.
15. Перемещать воздух с одной половины рта на другую попеременно.
16. Опустить углы рта вниз при закрытом рте.
17. Высунуть язык и сделать его узким.
18. Открыв рот, двигать языком вперед-назад.
19. Открыв рот, двигать языком вправо, влево.
20. Выпячивать вперед губы «трубочкой».
21. Следить глазами за двигающимся по кругу пальцем.
22. Втягивать щеки при закрытом рте.
23. Опустить верхнюю губу на нижнюю.
24. Кончиком языка водить по деснам попеременно в обе стороны при закрытом рте, прижимая язык с разной степенью усилия.

Упражнения для улучшения артикуляции:

1. Произносить буквы о, и, у.
2. Произносить буквы п, ф, в, подводя нижнюю губу под верхние зубы.
3. Произносить сочетание этих букв: ой, фу, фи и т. д.
4. Произносить слова, содержащие эти буквы, по слогам (о-кош-ко, и-зюм, и-вол-га и т. д.).

Назначают массаж пораженной половины лица (легкие и средние поглаживания, растирания, вибрация по точкам). При отсутствии электродиагностических признаков контрактур применяют электростимуляцию мимических мышц. При затянувшемся течении заболевания (особенно начальных признаках контрактуры мимических мышц) показаны фонофорез гидрокортизона (при доклинической контрактуры) или трилона Б (при выраженной клинической контрактуры) на пораженную половину лица и область проекции шилососцевидного отверстия), грязевые (38–40 °С) аппликации на пораженную половину лица и воротниковую зону, иглорефлексотерапия (при наличии выраженных контрактур иглы вводят в симметричные акупунктурные точки как здоровой, так и больной половины лица (по тормозному методу), причем в точках здоровой половины иглы оставляют на 10–15 минут, а в точках больной половины — на более длительное время) [5].

В последнее время при контрактуры мимических мышц лица широко применяют инъекции препаратов ботулинического токсина. При отсутствии эффекта от консервативной терапии с целью восстановления функции лицевого нерва рекомендуется оперативное лечение (декомпрессия нерва в фаллопиевом канале). ■

Литература

1. Гурелю А. М., Багель Г. Е. Физиотерапия и курортология нервных болезней. Минск, 1989. 397 с.
2. Маркин С. П. Восстановительное лечение больных с заболеваниями нервной системы. М., 2010. 109 с.
3. Мачерет Е. Л. Рефлексотерапия в комплексном лечении заболеваний нервной системы. Киев. 1989. 229 с.
4. Попелянский Я. Ю. Болезни периферической нервной системы. М.: Медицина, 1989. 462 с.
5. Стрелкова Н. И. Физические методы лечения в неврологии. М., 1991. 315 с.

Клинико-психопатологические аспекты и терапия оргазмических дисфункций у мужчин

М. И. Ягубов¹, доктор медицинских наук

И. Ю. Кан, кандидат медицинских наук

ФГБУ МНИИ психиатрии МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: мужчины, психопатология, сексуальная патология, оргазмические расстройства, терапия, тактика лечения.

На протяжении последнего десятилетия в отечественной и зарубежной литературе обращает на себя внимание относительная немногочисленность работ, посвященных изучению различных аспектов феномена оргазма (его физиологического и психического компонентов, сходства и различия оргастических проявлений у мужчин и женщин, клинических и терапевтических аспектов оргазмических расстройств, их связи с психической патологией).

В современных классификациях нарушения оргазма, как отдельная рубрика, выделены в МКБ-10 (F52.3 «Оргазмическая дисфункция») [1], в которой подчеркивается, что данное нарушение чаще наблюдается у женщин, и в DSM-IV (Organismic Disorders: F52.3 Female Orgasmic Disorder (formerly Inhibited Female Orgasm), F52.3 Male Orgasmic Disorder (formerly Inhibited Male Orgasm), F52.4 Premature Ejaculation) [2]. В предыдущей классификации (DSM-III-R (1987)) [3] феномен оргазма был выделен в фазе III цикла сексуальной реакции, которая идентична фазе III в первом подробном описании нормальных сексуальных реакций [4]. Эта фаза состоит в максимуме сексуального удовольствия, с облегчением сексуального напряжения и ритмическим сокращением перинеальных мышц и тазовых органов размножения.

Сведения о популяционной распространенности оргазмических дисфункций вариабельны. Согласно результатам исследования А. Кинзи и соавт. [5] 17% женщин, имеющих интимные отношения не менее 5 лет, не испытывали оргазм. По данным З. М. Рожановской, А. М. Свядоща [6] в первые три месяца после замужества оргазм испытывали только 22% женщин, к концу первого года супружества — 42%, через 5 лет замужества — 72%, а в сроки свыше 10 лет после начала регулярной половой жизни — 89%. У 30% женщин оргазм возник вскоре после родов, у 11% — значительно позднее родов, а у 18% — при смене сексуального партнера. У мужчин по данным [7] неспособность испытывать оргазм и эякулировать во влагалище с самого начала половой жизни отмечается примерно у двух третей пациентов с жалобами на отсутствие семяизвержения и оргазма при коитусе. Тесную связь физиологических и психических компонентов в возникновении и характеристике оргазма отмечают многие специалисты. Г. С. Васильченко [8] предлагает системное толкование механизмов оргазма, выделяя из функционального единства церебральный и сегментарный уровень. Данная концепция позволяет в какой-то мере объяснить разнообразие диссоциаций между субъективным ощущением сексуаль-

ного удовольствия, облегчением сексуального напряжения и физиологическими проявлениями, в частности, эякуляцией у мужчин (эякуляция без оргазма, оргазм без эякуляции). Автор рассматривает оргазм в норме как сформированный из множества разрозненных проявлений целостный психофизиологический акт, подчеркивая основную роль оргазма в закреплении сливающихся в интимной близости непроизвольных компонентов биологического порядка, с одной стороны, и индивидуальных личностных проявлений поведенческого порядка — с другой. Таким образом, в рамках системной концепции оргазма по Васильченко [8] с учетом возможности переходящих различий в функциональном состоянии сегментарных и церебральных уровней представляется несколько схематичным и условным рассмотрение рядом авторов [9] мужских оргастических ощущений как отличающихся постоянством и относительной простотой, связанных с семяизвержением, зависящих от чисто механического процесса — прохождения эякулята через узкие устья семяизвергающих протоков и возникающих практически всегда. В свою очередь Х. Каплан [10] предложила трехфазную модель сексуальных расстройств, в которой рассматривает цикл сексуальных реакций человека как состоящий из трех фаз: оргазм, возбуждение и влечение. Говоря о характере и причинах сексуальных расстройств Х. Каплан [10] фактически выделяет два варианта расстройств оргазма у мужчин: преждевременную и замедленную эякуляцию, представляющих по мнению автора соответственно отсутствие достаточного волевого контроля за реакцией оргазма, когда пик полового возбуждения наступает слишком быстро, и, наоборот, чрезмерный непроизвольный контроль.

Вопросы клиники, диагностики и терапии оргазмических расстройств являются сферой пересечения интересов психиатров и врачей других специальностей: урологов, гинекологов, эндокринологов, неврологов.

Целью настоящего исследования является анализ формирования, особенностей клиники и терапии оргазмических дисфункций у мужчин в рамках различных вариантов психической патологии.

Нами было обследовано 85 мужчин в возрасте от 22 до 55 лет (средний возраст $37,3 \pm 13,9$) из числа обратившихся в отделение сексопатологии.

Основным признаком, по которому пациенты включались в изучаемую группу, являлось нарушение или отсутствие оргастических ощущений во время полового акта или при заместительных формах половой активности (мастурбации, глубоком петтинге и других).

Вопросы клиники, диагностики и терапии оргазмических расстройств являются сферой пересечения интересов психиат-

¹ Контактная информация: yagubov@mail.ru

тров и врачей других специальностей: урологов, гинекологов, эндокринологов, неврологов.

У всех обследуемых основные жалобы предъявлялись на ослабление, «потускнение», отсутствие оргастических ощущений во время полового акта.

Для сравнения характерных клинико-психопатологических особенностей оргазмических дисфункций в рамках различных вариантов психической патологии в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10 больные были распределены на шесть групп.

Первую группу составили 16 пациентов (13,6%), у которых оргазмические дисфункции возникали при невротических расстройствах (при неврастении — 7 (5,95%), соматизированных — 4 (3,4%) и ипохондрических расстройствах — 5 (4,25%)).

При неврастении оргазмические дисфункции в основном были представлены снижением яркости оргастических ощущений на фоне состояния постоянного переутомления с жалобами на вялость, слабость, плохой сон. Отмечались только сочетанные, возникающие вместе с другими сексуальными нарушениями, оргазмические дисфункции на фоне расстройств полового влечения, проявлявшиеся снижением частоты интимных контактов, на которые «не остается сил». При этом признаков глубоких аффективных расстройств не обнаруживалось, хотя чаще присутствовало пониженное настроение. У данных пациентов нарушения оргазма являлись проявлениями астенического синдрома.

Основной жалобой больных с соматизированными расстройствами [11–14] наряду с оргазмическими и другими сексуальными нарушениями были боли различной локализации. Боли эти носят характер психалгий: их появление и выраженность зависят от психического состояния. Они непродолжительны, изменчивы, меняют локализацию и сочетаются с вегетативными и псевдоневрологическими проявлениями. Помимо этого, в клинической картине прослеживаются нерезко выраженные тревожные и депрессивные проявления. Значимое место в клинической картине соматизированных расстройств у пациентов занимают коиталгии — болезненные ощущения во время полового акта. При этом основные стратегии сексуального поведения у большинства больных с соматизированным расстройством носят дезадаптивный характер. У части пациентов отмечено снижение условного физиологического ритма или отказ от сексуальных отношений. Сексуальные дисфункции проявлялись болевыми ощущениями во время полового акта, сопровождающимися бледностью оргастических ощущений и нарушением эрекции на фоне снижения либидо. Патологическая фиксация и тревожное ожидание возможного возникновения этих «неприятных» ощущений приводит к снижению настроения и сопровождается вегетативной симптоматикой. Даже после успешного полового акта у пациентов усиливаются болевые ощущения и снижается настроение. Изолированные, представленные только нарушениями оргазма, оргазмические дисфункции при соматизированных расстройствах отмечались реже, их возникновение также связывалось пациентами с болями и тягостными ощущениями, но они, как правило, проявлялись внезапно, независимо от других сексуальных нарушений. У пациентов данной группы нарушения оргазма были связаны с аффективной и тревожной симптоматикой.

Причиной возникновения невротических ипохондрических расстройств с сексуально-тематическим оформлением становятся факторы, имеющие психогенную связь с половой сфе-

рой. Так, источником ощущений, привлекающих внимание пациентов, становятся инфекции, передающиеся половым путем (трихомониаз, гонорея, хламидиоз, уреоплазмоз, микоплазмоз), неспецифический острый простатит в результате переохлаждения, травмы, полученные при сексуальных контактах и спортивных играх. У тревожно-мнительных лиц эти ощущения приобретают особую актуальность и сопровождаются патологической фиксацией внимания на половых органах. На этом фоне снижается настроение, появляются тревожные мысли о наличии серьезного заболевания или повреждения половых органов. В структуре сексуальной патологии преобладают сочетанные оргазмические дисфункции. Больные, чтобы получить подтверждение своим убеждениям о наличии у них заболевания, постоянно следят за сексуальными проявлениями, что приводит к дезавтоматизации сексуальных реакций. Половые дисфункции вначале проявлялись неустойчивой эрекцией, затем снижением полового влечения и остроты оргастических ощущений вплоть до невозможности достижения оргазма. Большинство пациентов с ипохондрическими расстройствами негативно относятся к приему медикаментов с целью купирования болей и используют различные формы ограничительного поведения: особые позы, изменения положения тела, уменьшение различных видов активности. Мотивацией обращения за медицинской помощью для большинства больных является желание всестороннего обследования и подтверждения собственных опасений, что и определяет особенности внутренней картины болезни этих пациентов. Механизмы возникновения оргазмических нарушений у этих пациентов аналогичны тем, которые отмечаются при соматизированных расстройствах.

Во вторую группу вошли 11 пациентов (9,35%), у которых оргазмические дисфункции наблюдались в рамках аффективных расстройств (расстройствах адаптации (продолжительных) и смешанных тревожных и депрессивных реакциях) — 8 (6,8%) и дистимии — 3 (2,55%)).

У наблюдаемых нами больных с депрессивными реакциями, пролонгированными и смешанными тревожными и депрессивными реакциями, возникающими вследствие различных психотравмирующих факторов (смерть близкого человека, развод с женой, разрыв с любимой женщиной, венерические заболевания, потеря работы, регулярные межличностные конфликты с женой, постоянные трения и недовольство со стороны руководства на работе и угроза потери ее), сексуальные нарушения в виде ослабления оргастических ощущений наблюдались на фоне снижения сексуального влечения (сочетанные) у всех пациентов.

При дистимии сексуальные нарушения в виде снижения яркости оргастических ощущений, отсутствия удовлетворенности после оргазма возникали на фоне длительных периодов сниженного настроения и усталости, раздражительности, угнетенности, ангедонии и ощущения физического нездоровья. Даже периоды относительного улучшения настроения, длящиеся иногда несколько недель, не приводили к восстановлению сексуальной функции. Среди оргазмических дисфункций у всех отмечались сочетанные со снижением полового влечения, недостаточностью адекватных эрекций.

У больных с аффективными расстройствами нарушение оргазма зависит от степени выраженности депрессивной симптоматики.

Третью группу составили пациенты с оргазмическими дисфункциями в рамках шизотипического расстройства (20 (17%)). В клинической картине у этих больных помимо сексуальных нарушений преобладали слабость, утом-

ляемость, гипергидроз, тошнота, одышка, болевые ощущения в различных органах, неприятные ощущения после сексуальных контактов. Частой причиной возникновения сексуальных расстройств они называли «инфекцию», которую не могут выявить, мастурбацию, которая нанесла вред, возможную травму, нанесенную женщиной при «неосторожной и грубой манипуляции с его половыми органами», перенесенное в детстве простудное заболевание и т. п. Причину характерных для этих больных затяжных депрессивных нарушений они ищут в соматическом недомогании.

У части больных в клинической картине преобладали явления навязчивости, нередко сопровождающиеся депрессивными нарушениями. Наряду с возникшими немотивированными фобиями до начала сексуальных отношений, нередко наблюдаются постоянные сомнения по поводу уже совершенных поступков, а также опасения и колебания в связи с предстоящими действиями, доходящими до уровня амбивалентности и даже амбитенденности. Так, больные объясняют отсутствие сексуального партнера и ограничения в завязывании отношений и регулярных сексуальных контактов страхом возможного заражения каким-либо венерическим заболеванием. Эти явления со временем становятся все более инертными, содержание их — все более нелепым. При этом полностью отсутствует компонент борьбы (преодоления навязчивостей).

Пациенты с преобладанием явлений деперсонализации предъявляют жалобы на ощущения «собственной» измененности, исчезновение яркости окружающего, снижение интереса ко всему, в том числе к противоположному полу. Общение с партнерами не доставляет им никакого удовольствия. Они отказываются от сексуальных контактов не потому, что они неудачны, а потому, что они не доставляют никакого удовольствия, даже неприятны. Состояние пациентов характеризуется как «соматопсихическая деперсонализация» на фоне хронической депрессии.

В клинической картине бедного симптомами шизотипического расстройства преобладают аффективные нарушения в виде тоскливой депрессии с ипохондрическими идеями и рудиментарными сенестопатиями. Со временем формируется стойкий астенический дефект с интеллектуальной и эмоциональной бедностью. На этом этапе обращение их вызвано не столько сексуальной проблемой, сколько тяжестью психического состояния, вынуждающего их принимать психотропную терапию.

Сексуальные нарушения были представлены как снижением и отсутствием оргастических ощущений в сочетании с нарушением полового влечения, так и изолированными, манифестирующими, как правило, в пубертате исчезновением или искажением только оргастических ощущений. У пациентов с сочетанными расстройствами психический компонент либидо, нередко основанный на далеких от реальности эротических фантазиях, быстро ослабевает и дезактуализируется. Свойственное этим больным аутистическое фантазирование с течением времени становится все более абстрактным, оторванным от реальности. Возникшее при этом расстройство оргазма является результатом несоответствия эротических фантазий при мастурбации и ощущений при половом акте. И поэтому больные предпочитают мастурбировать, а не вступать в интимные отношения с реальными партнерами.

Обращает на себя внимание значительное количество больных с изолированными оргастическими расстройствами. Нередко пациенты фиксируются именно на нарушениях оргазма, настаивая только на таком тематическом оформле-

нии жалоб и отрицая у себя наличие каких-либо психических проблем, требуют вернуть им потерянную остроту ощущений. Посещая различных специалистов, медиков и парамедиков, такие больные обращаются к психиатру в последнюю очередь, не находя адекватной помощи и понимания, разочаровавшись во всех предлагаемых методиках.

Нарушения оргазма у больных с шизотипическими расстройствами были связаны с нарастанием негативной симптоматики.

В четвертой группе объединены больные с оргазмическими дисфункциями в рамках специфических расстройств личности (12 (10,2%)). Специфические расстройства личности характеризуются устойчивыми поведенческими и аффективными реакциями и состояниями, определяющими стиль жизни пациента. Сексуальные дисфункции у них представлены сочетанными оргазмическими расстройствами, в основном с нарушениями либидо. Они развиваются на фоне реактивно обусловленной декомпенсации личностных свойств, характерных для данного типа расстройства личности, и сопровождаются усилением тревожной и депрессивной симптоматики. Больные с шизоидным расстройством личности (4 (3,4%)), со свойственной им эмоциональной холодностью и аффективной уплощенностью, отличаются изначально низким интересом к сексуальным отношениям. Неспособность к установлению глубоких эмоциональных отношений и склонность к уединению вызывают трудности в установлении и поддержании межличностных взаимоотношений и создании семьи. Декомпенсация личности, сопровождающаяся усилением депрессивной и тревожной симптоматики, приводит к сексуальным дисфункциям, которые в большинстве случаев проявляются нарушениями оргазма на фоне расстройств либидо и эрекции. Предпочтение к уединению и склонность к фантазиям накладывает отпечаток и на сексуальную сферу. Эти пациенты порой предпочитают реальным сексуальным отношениям мастурбацию. После единичных неудачных половых актов, которые и до возникновения сексуальных проблем проводятся редко, больные на протяжении нескольких лет прекращают всякие попытки.

Сексуальные дисфункции у больных с ананкастным расстройством личности (5 (4,25%)) возникают на фоне их декомпенсации с усилением тревожной и депрессивной симптоматики. В некоторых случаях патологическая приверженность условностям и игнорирование желаний партнера или же игнорирование партнером появившихся настойчивых неприемлемых форм сексуальной активности приводит к спаду сексуальной активности.

Наличие у пациентов с тревожным расстройством (3 (2,55%)) постоянного чувства напряженности и опасения возможной сексуальной несостоятельности, сочетающихся с мыслями о личностной и внешней непривлекательности и повышенной чувствительностью к критике, способствует довольно легкой декомпенсации и в сексуальной сфере. Эти пациенты испытывают трудности как с началом сексуальных отношений, так и вообще с установлением любых отношений с противоположным полом. Страх оказаться несостоятельным приводит к расстройству оргазма в виде затрудненного и ускоренного семяизвержения с бледностью оргастических ощущений.

Пятая группа представлена пациентами с оргазмическими дисфункциями на фоне органических расстройств (15 (12,75%)). Основную группу составили пациенты, имевшие в анамнезе церебральный атеросклероз, черепно-мозговые травмы, эпилепсию, инсульт и другие органические

мозговые синдромы. У всех больных фиксировались сочетанные нарушения оргазма. У 3 пациентов (2,55%) оргазмические дисфункции были представлены снижением или исчезновением оргастических ощущений на фоне монотонных и однообразных по клинической картине депрессий с ипохондрической симптоматикой. У 5 пациентов (4,25%) с выраженными атеросклеротическими церебрально-сосудистыми изменениями сексуальные нарушения сопровождались тревожными переживаниями с плаксивостью и реакциями слабодушия. Семь (5,95%) больных эпилепсией отличались по клинической картине имеющихся у них сексуальных расстройств. Двое (1,7%) из них обращали на себя внимание наличием у них контраста между высоким уровнем полового влечения и отсутствием оргастической разрядки. Оргазмические дисфункции у 3 (2,55%) пациентов с эпилепсией отмечались на фоне аффективной лабильности, эксплозивности, дисфорического оттенка настроения, быстрой истощаемости, иногда нарушений памяти. В описываемой группе 2 больных (1,7%), также страдающих эпилепсией, вообще избегали интимных отношений, мотивируя это тем, что оргазм и половая жизнь в разной степени у каждого из них требует слишком много сил и энергии, причем сексуальные нарушения в данных случаях сопровождались подавленностью настроения, раздражительностью, тоской, тревогой, вегетативной симптоматикой. Для всей группы с органическими расстройствами была характерна в той или иной степени симптоматика психоорганического синдрома, в рамках чего и наблюдались оргазмические дисфункции.

К шестой группе были отнесены пациенты с оргазмическими дисфункциями при расстройствах сексуального поведения (11 (9,35%)) на фоне нарушений полового развития. У всех больных в этой группе отмечались сочетанные оргазмические нарушения. В качестве основных причин нарушений сексуального развития выступают органические, эндокринные, конституциональные, социогенные, психогенные, психические факторы. У 4 больных (3,4%) отмечалось преждевременное психосексуальное развитие. Смешанный генез имеющихся нарушений сексуальной сферы имел у них органическую и психогенную компоненты. Органический фактор в виде врожденного или раннего поражения глубоких структур мозга, проявляющегося снижением порогов возбудимости нервных образований, обеспечивающих оргазм с эякуляцией, присутствовал у всех обследуемых. У данных пациентов раннее пробуждение и дальнейшее развитие сексуальности происходило при постоянном подкреплении оргазмом. Психогенным фактором в этом случае является наличие в раннем анамнезе фактов растления и соращения со стороны взрослых, нередко с навязыванием нестандартных форм сексуальной активности. Описываемые пациенты обратились к сексологу в основном в связи с невозможностью получить оргазм при традиционных формах половой активности (половых актах). Они использовали суррогатные формы и не могли сами их адаптировать в интимной жизни с партнером. У 7 пациентов (5,95%) было выявлено задержанное сексуальное развитие. Из них четверо (3,4%) не испытывали потребности вступать в половые контакты, несмотря на гормональную зрелость, отмечая отсутствие полового влечения, а трое (2,55%) испытывали отвращение к сексуальным отношениям, в случае возникновения оргазма у них не было чувства удовлетворенности, сохранялось состояние «внутреннего нервного возбуждения», не имевшего сексуальной окраски.

Оргазмические расстройства у этих больных обусловлены как органической симптоматикой, так и дисгармонией и незрелостью либидо.

Лечебно-реабилитационные мероприятия больных с оргазмическими дисфункциями включают три этапа и носят комплексный характер. Терапевтическая тактика строится с учетом определяющей роли психической патологии и выявленных в ходе исследования факторов, участвующих в их формировании. В связи с этим на первом этапе терапии основной акцент делается на психофармакотерапию и психотерапию. Последовательность и объем этих мероприятий зависит от характера психической патологии. При выборе психотропных средств учитываются клинические проявления психических расстройств. Для предупреждения отрицательного их действия на половую функцию препараты назначаются в малых и средних терапевтических дозах и по возможности выбираются те, которые не имеют или оказывают минимальное побочное действие на сексуальную активность. Так как в возникновении оргазмических дисфункций у данных пациентов ведущую роль играют аффективные нарушения, препаратом выбора являются антидепрессанты, которые назначаются разными курсами (от двух недель до трех месяцев) в зависимости от психопатологической структуры психических расстройств. В группе пациентов, страдающих невротическими расстройствами, лечение начинают психотерапией, а при устойчивости психопатологической симптоматики назначаются психотропные лекарственные препараты, выбор которых определяется выраженностью и особенностями невротической симптоматики. Пациентам с пролонгированной депрессивной реакцией и дистимией назначаются антидепрессанты сбалансированного (людиомил) или стимулирующего действия (моклобемид) в зависимости от ведущего аффекта, а пациентам с тревожно-депрессивной реакцией — один из антидепрессантов седативного действия (тразодон, миансерин, пипофезин) или транквилизаторов (алпразолам, гидроксизин гидрохлорид). Больным неврастений, соматизированным и ипохондрическим расстройством, специфическим расстройством личности и шизотипическим расстройством назначается один из следующих антидепрессантов в зависимости от ведущего аффекта: моклобемид, тразодон, миансерин, пипофезин, мапротилин, кломипрамин, пирлиндол в сочетании одним из следующих нейрорептиков: тиоридазин, кветиапин, трифлуоперазин, алимемазин. Нейрорептики при невротических расстройствах назначаются в малых дозах, а при специфических расстройствах личности и шизотипическом расстройстве — в средних дозах. При их выборе учитывается как их активизирующее действие, так и эффективность при патологических ощущениях. При органических расстройствах лечение должно быть направлено прежде всего на соответствующее заболевание ЦНС с включением в схему терапии нейрометаболических стимуляторов (пиррацетам, пикамилон, пиридитол и др.) Другая психофармакотерапия, в том числе тимоаналептическая, применяется в основном в симптоматических целях. Рекомендуется использовать малые антидепрессанты с хорошей переносимостью (азафен, миансерин, тразодон), а также обратимые ингибиторы MAO (пирлиндол, бифол, моклобемид) и селективные серотонинергические антидепрессанты (флуоксетин, флувоксамин, сертралин и др.). При эпилепсии антидепрессанты назначаются на фоне противосудорожной терапии (финлепсин, тегретол, трилептал) с осторожностью, чтобы не снизить порог пароксизмальной активности, с постепенным наращиванием дозы (тразодон, миансерин, фефарин).

При расстройствах сексуального поведения в зависимости от психопатологической структуры состояния проводится терапия соответствующего психического расстройства.

Психотерапевтическая работа с больными начинается с момента первого посещения, продолжается на всех этапах лечебно-реабилитационных мероприятий и основывается на различных методах психотерапевтического воздействия (рациональной с элементами когнитивной и поведенческой терапии, релаксационной и суггестивной). На первом этапе пациента постепенно подводят к целесообразности приема психотропных средств как необходимого звена комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий. Факты неэффективного лечения ранее у врачей других специальностей применяются в системе психотерапевтических бесед для убеждения пациента в наличии психической патологии и необходимости его коррекции. Так как межличностные конфликты между супругами предшествуют во многих случаях развитию сексуальных дисфункций или развиваются вслед за возникшими сексуальными проблемами, то точкой приложения психотерапевтических мероприятий являются и семейно-сексуальные отношения. Половая функция человека адекватно реализуется в процессе тесного взаимодействия с другим человеком. Поэтому любые нарушения партнерских отношений могут негативно влиять на сексуальное функционирование индивида. Для решения проблем межличностного взаимодействия с партнером применяются приемы и техники семейной и супружеской психотерапии. Фокус применения данных психотехник направлен на улучшение взаимной адаптации супружеской пары. Для выполнения этой задачи определяются основные поведенческие паттерны, приводящие к усилению негативных тенденций во взаимоотношениях супругов. Помогают им выработать и закрепить на практике более продуктивные формы общения друг с другом; повысить уровень коммуникации партнеров, что способствует их переходу от конфронтации к сотрудничеству, а также росту взаимопонимания и доверия, открытости в выражении собственных чувств и желаний по отношению друг к другу. Осуществление параллельно с индивидуальной психотерапией работы с парой создает очевидные предпосылки для более гармоничного сексуального взаимодействия партнеров. К концу первого этапа на фоне улучшения настроения, сна, повышения активности, редукции тревожной и соматовегетативной симптоматики возобновляются и учащаются спонтанные эрекции. На этом фоне появляется интерес к сексуальным отношениям. Прослеживается тенденция к постепенной нивелировке патологических ощущений в области половых органов (утраты чувствительности, болевых ощущений), но они еще сохраняются. Улучшение настроения и повышение активности этими пациентами расценивается как положительный результат терапии. Хуже поддаются терапии больные со специфическим расстройством личности, шизотипическим и ипохондрическим расстройством, что объясняется природой их синдромологической структуры.

В случаях преждевременного психосексуального развития наряду с медикаментозной терапией рекомендуется индивидуальное наблюдение с деликатным обсуждением форм сексуальных контактов пациента. Желательно привлечение к лечению благожелательной партнерши. В паре применяются соответствующие секс-терапевтические упражнения и техники по Х. Каплан [10]. При ретардациях психотерапевтическая коррекция включает обучение стереотипам поведения на искаженных или пропущенных стадиях и фазах этапов



Первый выбор в терапии нейропатической боли*

Версатис®

пластырь с 5% лидокаином
РАБОТАЕТ ТАМ, ГДЕ БОЛИТ

ДЛЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ
ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Регистрационное удостоверение № ЛС-001775 от 23.09.2011
Полная информация о препарате в инструкции по медицинскому применению

Произведено «Грюненталь ГмБХ»
Маркетинг и дистрибуция в РФ
ООО «ШТАДА Маркетинг»



* 1. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P, EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2006 Nov;13(11):1153-69.
2. <http://work.paininfo.ru/medicine/versatis/world/>
3. Н.Н.Якно и соавт. РОИБ, Методические рекомендации по диагностике и лечению нейропатической боли, 2008

психосексуального развития. В этой группе преобладают пациенты, не только не имеющие постоянной партнерши, но и не имеющие представлений о том, как ориентироваться в ее выборе. Соответственно, с ними обрабатывается модель поведения, начиная с определения объекта поиска, знакомства, платонического ухаживания, перехода к эротической стадии и ее реализации.

На втором этапе терапии по мере редукции психопатологической симптоматики у больных с положительной динамикой как психопатологической, так и сексопатологической симптоматики дозировки препаратов постепенно снижаются. При значительной редукции психопатологической симптоматики в схему лечения добавляются средства, повышающие адаптивные возможности, для полной редукции астенической симптоматики и усиления сексуальной активности. С этой целью в течение 3–4 недель назначается один из монокомпонентных (настойка семян китайского лимонника, женьшеня, аралии, заманихи, экстракт левзеи, пантокрин, элеутерококка) или поликомпонентных адаптогенных средств (спеман, спеман форте, тентекс форте, цыгапан, геримакс) в сочетании с поликомпонентными витаминными препаратами (с содержанием витаминов А, Е, С, Р, группы В) и метаболитическими средствами (энерион, тестис-композитум внутримышечно). При отсутствии тревожной симптоматики для активизации пациентов также назначается психостимулятор — сиднокарб.

К концу второго этапа терапии, на фоне месячного курса приема стимулирующих и тонизирующих средств и продолжающегося психотропного лечения, пациенты с улучшением в психической и сексуальной сфере на первом этапе отмечают дальнейшее улучшение состояния, проявляющееся в значительной редукции патологических ощущений и повышении сексуального влечения. На этом фоне учащается и улучшается качество как спонтанных, так и адекватных эрекций.

Третий этап лечебно-реабилитационных мероприятий направлен на сексуальную реадаптацию пар. С этой целью применяются методы рациональной терапии, включающие секс-терапевтические рекомендации с учетом индивидуальных особенностей данной пары. Для успешного возобновления сексуальных контактов этими больными нами был предложен прием антидепрессантов в сочетании с ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа — силденафилом цитрат. Указанный метод способствует параллельно с улучшением эмоционального состояния пациентов восстановить эректильную функцию, что придает им уверенность и дает возможность успешно проводить половые акты. По нашим данным применение данного способа 70% больных с сексуальными нарушениями позволило возобновить половую жизнь.

Анализ динамики клинической картины оргазмических дисфункций показывает, что, в первую очередь, редуцируется аффективная симптоматика. Уже на этом фоне появляется интерес к сексуальной активности с учащением спонтанных эрекций. Сексуальная предприимчивость повышается во втором этапе терапии и сопровождается дальнейшим улучшением психического состояния с нивелированием выраженности патологических ощущений. На начальных этапах психофармакотерапии у части больных может наблюдаться некоторое усугубление сексологической симптоматики в виде урежения и ухудшения эрекции и затруднения семяизвержения с последующим улучшением, начиная со 2–3 недели лечения. После первой и второй недели терапии больные отмечают улучшение сна, повышение настроения, активности и успокоение. Пациенты начинают оптимистичнее оценивать возможность начала или возобновления половой жизни. На последующих

этапах психофармакотерапии и терапии, активирующей сексуальную активность в сочетании с психотерапией, наряду с улучшением психического состояния, улучшаются и показатели сексуальной активности. Возобновляются спонтанные эрекции, они возникают чаще и сильнее, даже у тех больных, у которых отмечается их исчезновение в начале психофармакотерапии. Порой улучшение спонтанных эрекций сопровождается появлением ранее присущего либидозного сопровождения. За улучшением спонтанных эрекций следуют положительные изменения и в качестве адекватных эрекций. Далее улучшение наблюдается со стороны качества оргазма и эякуляторной функции. На фоне проводимой антидепрессивной терапии различная степень ускорения семяизвержения сменяется его замедлением, а состояние ретардации и анэякуляции улучшается проведением активирующей терапии. Повышается яркость фрикционных и оргастических ощущений.

Таким образом, анализ клинических особенностей оргазмических дисфункций, отражающий психопатологическую неоднородность состояний, в рамках которых диагностируется сексуальное расстройство, позволил установить ключевую роль аффективных нарушений в их формировании и предложить комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий, способствующих повышению эффективности терапии данных состояний. ■

Литература

1. МКБ-10. Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. СПб: «Оверлайд», 1994. С. 189–190.
2. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition, International Version. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1995. P. 517–524.
3. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed. 3-R. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1987.
4. *Masters W. H., Johnson V. E.* Human sexual response. Little, Brown and Co., Boston, 1966.
5. *Kinsey A. C., Pomeroy W. B., Martin C. E., Gebbard P. H.* Sexual behavior in the human female. W. B. Saunders, Philadelphia, 1953.
6. *Рожановская З. В., Свядоц А. М.* В кн.: Вопросы сексопатологии. М., 1969, с. 128.
7. *Masters W. H., Johnson V. E.* Human sexual inadequacy. Little, Brown and Co., Boston, 1970, 467.
8. *Васильченко Г. С., Агаркова Т. Е., Агарков С. Т.* и др. Сексопатология: Справочник. Под ред. Г. С. Васильченко. М.: Медицина, 1990. С. 17.
9. *Бойко Н. И., Борисенко Ю. А., Быстров А. А., Гладкова А. И., Горпинченко И. И., Гринчук В. А., Гурженко Ю. И., Добровольская Л. И., Имшинецкая Л. П., Кришталь В. В., Малышкин И. Н., Першуков А. И., Процаков К. В., Соколова М. Н., Судариков И. В.* Сексология и андрология. Киев: Абрис, 1997. С. 72.
10. *Каплан Х. С.* Сексуальная терапия. Иллюстрированное руководство. Пер. с англ. М.: Независимая фирма «Класс», 1994. С. 7, 115, 128.
11. *Кан И. Ю.* Сексуальные нарушения при соматизированных психических расстройствах у мужчин: Дис. ... уч. ст. к.м.н. М., 1999. 135 с.
12. *Кибрик Н. Д., Ягубов М. И., Кан И. Ю.* Эректильные дисфункции в клинике соматоформных расстройств // Лечащий Врач. 2011, № 5, с. 28–33.
13. *Ягубов М. И.* Клинико-динамические особенности и комплексная патогенетическая терапия сексуальных дисфункций у мужчин с психическими расстройствами непсихотического уровня. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 2006. 500 с.
14. *Ягубов М. И., Кан И. Ю.* Клинико-психопатологические особенности и терапия расстройств полового влечения. Методические рекомендации, М., 2011, 22 с.

Совмещать несовместимое бессмысленно



Принимайте разумные решения
при выборе витаминов.

Витаминно-минеральный комплекс для людей старше 50 лет:

- ✓ Помимо всех витаминов и необходимых минералов в состав включены каротиноиды для профилактики возрастных заболеваний глаз.
- ✓ Повышено количество кальция для профилактики остеопороза, заболеваний суставов.
- ✓ Компоненты комплекса эффективны в профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы.

БАД. Не является лекарством. Реклама.
Алфавит 50+: СГР № RU.77.99.11.003.E.005358.06.13 от 10.06.2013 г.



Разумный выбор
витаминов

Тактика обследования и лечения сексуальных расстройств у мужчин

Н. Д. Кибрик, доктор медицинских наук, профессор

Ю. П. Прокопенко¹, кандидат медицинских наук

ФГБУ МНИИ психиатрии МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: сексуальные расстройства, диагностика, лечение, терапия, семейная терапия, психотерапия.

Число мужчин, обращающихся за медицинской помощью по поводу сексуальных расстройств, в последние годы вновь растет. После 10-летнего снижения обращаемости в связи с бесконтрольным применением Виагры, благодаря кампаниям в СМИ ставшей в России очередной панацеей, неудовлетворенность итогами самолечения вновь заставляет мужчин обращаться к помощи специалистов.

Сексологические жалобы предъявляют врачам самых разных специальностей, чаще всего урологам и гинекологам. Это обусловлено смещением понятий у пациентов о функции врачей, область деятельности которых касается гениталий, а также стеснению обратиться к сексологу как таковому. Кроме того, имеется недостаток врачей-сексологов в сфере доступности многих потенциальных пациентов.

Сексология, как медицинская наука, обладает собственным понятийным, диагностическим и терапевтическим арсеналом, связанным с особенностями патогенеза сексуальных расстройств [1]. Сексуальные расстройства отличаются большим количеством значимых дискретных диагностических признаков, относящихся к различным областям медицины. Кроме того, с учетом парности сексуальной функции, для эффективной помощи пациентам необходима коррекция партнерских отношений и личных взглядов пациента на иерархию партнерских ценностей. Имеется сложная

связь между биологическими (врожденными и приобретенными), личностными, партнерскими, социально-психологическими факторами в формировании, развитии и устойчивости половых расстройств.

К сожалению, врачи общей практики не обладают соответствующими понятиями о внутренних механизмах сексуального расстройства, что нередко приводит к прямолинейным, поверхностным, неверным заключениям и рекомендациям, не только неэффективным, но и вредящим пациенту и его окружению (лечение вагинизма оперативным путем, советы «завести любовника» и др.). [2]

В МКБ-10 сексуальные расстройства, прежде всего, шифруются в рубрике F52 «Половая дисфункция, не обусловленная органическим расстройством или заболеванием». Согласно определению, это психогенные, или функциональные, расстройства. Также выделяют сексуальные расстройства, «обусловленные органическими расстройствами или заболеванием», которые шифруются соответственно этому основному заболеванию, и, наконец, смешанного, функционально-органического характера [3].

Функциональные психогенные сексуальные дисфункции являются проявлением нарушений в сексуальной структуре личности, при которых изначально страдает психологическое управление сексуальной функцией, но строение и функции органов половой системы сохранены. Диагностика этих дисфункций основана на исключении соматических и психических заболеваний, как именно причины заболевания [4].

Выделяют два варианта патогенеза функциональных сексуальных дисфункций:

1. Развивающиеся по невротическим механизмам: неосознанная тревога, ожидание сексуальной неудачи, попытки контроля и самоконтроля, умственные усилия по формированию некоего стандарта близости и т. д.
2. Состояния, связанные с нарушением онтогенеза психосексуального развития: несовпадение фантастических представлений или неосознанных ожиданий с реальностью — как на уровне отношений, так и в плане самого коитуса; либо незначимость тактильных ощущений при ласках партнера или в процессе фрикции в связи с дезадаптивной мастурбацией, когда происходящее в интимной жизни или исключительно в сексе не возбуждает человека.

Нозогенные (или симптоматические, или органические) сексуальные расстройства связаны с развитием имеющегося соматического или психического заболевания и входят в структуру диагностических признаков данного заболевания. В их развитии выделяют специфические механизмы, связанные с повреждением каких-то органов или систем (нервной, эндокринной и др.) и неспецифические (астенический синдром, алгический синдром, стрессовый синдром, депрессивный синдром, синдром дезактуализации сексуальной функции, вторичные невротические (фобические) и др.), являющиеся общими для патогенеза подавляющего большинства сексуальных расстройств [5].

¹ Контактная информация:
ask_sexolog@mail.ru

Соотношение функциональных и нозогенных сексуальных расстройств различно в разных возрастных категориях и группах лиц, страдающих определенными соматическими или психическими заболеваниями. Среди мужчин детородного возраста (18–50 лет) преобладают функциональные расстройства, а с возрастом растет процент нозогенных, связанных с нарушениями в сердечно-сосудистой системе (например, атеросклерозом), эндокринной системе (возрастной дефицит тестостерона), других системах и органах, а также с изменением общего обмена веществ.

Учитывая, что на сексуальные проблемы жалуются, в основном, молодые мужчины и женщины, в практике сексолога преобладают функциональные сексуальные расстройства.

Несмотря на кажущееся однообразие жалоб, подлинные причины, а также патогенетические механизмы развития сексуальных расстройств в каждом отдельном случае значимо различаются, что требует индивидуального обследования и подхода к лечению.

Полноценное обследование сексологического пациента включает в себя диагностику его состояния с точки

зрения психиатрии, неврологии, эндокринологии, урологии, гинекологии и других медицинских специальностей. Постановка сексологического диагноза может включать в себя более ста диагностических критериев (в сравнении с 5–10 при постановке большинства терапевтических и хирургических диагнозов). Это связано с тем, что сексуальное расстройство может зависеть как от физиологических показателей, так и от особенностей самого интимного общения, а также полового акта как такового и межличностных отношений в паре.

Поэтому даже выявление единичного нарушения не является показателем для прекращения обследования, в процессе которого могут быть выставлены и другие диагнозы. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев необходимо обследовать каждого пациента полностью — для исключения или подтверждения полисиндромности его состояния [6].

Кроме того, следует иметь в виду парность сексуальной функции и для эффективной помощи корректировать партнерские отношения и личные взгляды пациента на иерархию

семейных или партнерских ценностей.

Наконец, практически в каждом случае имеет место нарушение социального компонента интимного общения — от незначительной смены жизненных ориентиров вплоть до социальной самоизоляции или полного прекращения интимных отношений.

Выявление природы заболевания: нозологическая или психогенная — далеко не всегда очевидно. Например, слабая эрекция может быть (и чаще бывает) функциональной, имеет психогенное происхождение, что не исключает также наличие сосудистых или эндокринных расстройств. Выявленная гипополибемия у мужчины может быть в рамках эндокринного расстройства, астенодепрессивного синдрома, сексуальной дисгармонии в паре и др. Но, если, например, на фоне даже пониженного уровня тестостерона в крови и отсутствия половой жизни в супружестве, мужчина регулярно мастурбирует, это является признаком сохранности его влечения и указывает на функциональный характер его состояния.



Низкодозовая комбинация трамадола и парацетамола обеспечивает^{2,3}

- Быстрое наступление эффекта
- Пролонгированность анальгезии
- Минимизация побочных эффектов

ЗАЛДИАР®

Рациональное лечение умеренной боли

Регистрационное удостоверение: П №015588/01 от 25.03.2009
Полная информация о препарате в инструкции по медицинскому применению.

Произведено "Грюненталь ГмБХ"
Маркетинг и дистрибуция в РФ:
ООО "ШТАДА Маркетинг"

STADA
C I S

Реклама

1. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Progr.* 2001; 48 (3): 79-81; 2. Perrot S, Krause D, Crozes P et al. Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325 mg/37.5 mg) combination treatment compared with tramadol (50 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 10-day treatment study. *Clin Ther* 2006; 28: 1592-606; 3. Белоусов Ю.Б., ГОУ ВПО РГМУ «Фармакоэпидемиологическая экспертиза эффективности и безопасности применения препарата Залдиар в терапии острого (не менее 7 дней) и хронического болевого синдрома различной этиологии», 2005

В то же время следует помнить, что более 95% сексуальных расстройств протекают с вовлечением в процесс психической составляющей в виде астении, невроза, депрессии и других явлений малой и большой психиатрии.

К сожалению, врачи порой расценивают декларируемые жалобы пациента как нозологическую единицу, в то время как практически любая жалоба может иметь несколько объяснений, из которых верным является лишь одно, порой не имеющее отношения к сексуальности как таковой (например, сексуальные расстройства при депрессии).

Во избежание подобных ошибок необходимо придерживаться разработанного алгоритма обследования, включающего в себя выявление параметров как физиологического и психического состояния пациента, так и особенности его психологической реакции на происходящее и партнерские отношения.

Алгоритм обследования сексологического пациента включает в себя:

1. Соматическое обследование (состояние сосудов, гормонов, неврологической сферы, мочеполовой системы, а также индивидуальное обследование при наличии заболеваний любых других органов и систем); психиатрическое обследование; выявление профессиональных вредностей, вредных привычек; регулярный прием медикаментов.
2. Выявление индивидуальной личностной реакции на свое состояние; выяснение истоков этой реакции, поддерживающих ее механизмов, возможных источников разрешения внутреннего конфликта.
3. Выяснение содержания партнерских отношений, взаимоотношений с супругом вне интимной области, расстановки в супружеской паре, стремлений и возможностей супруга (супруги).

Установив диагноз, необходимо оценить соотношение психогенных и соматических влияний на состояние пациента. Разрабатывается план комплексной терапии, в которой соотношение фармако- и психотерапии зависит от индивидуальности случая.

Следует иметь в виду следующие практические замечания:

1. Ни одно соматическое заболевание не дает полную картину сексуального расстройства; в ней всегда присутствуют вторичные психологические или психические изменения,

связанные со структурой личности пациента. Нозогенные сексуальные расстройства без психологических изменений встречаются редко.

2. Даже в случаях длительно текущего соматического заболевания (например, при сахарном диабете) улучшение сексуальных отношений и самооценки пациента возможно в результате психотерапии, супружеской секс-терапии, изменения мировоззрения партнеров в отношении места интимных отношений в их жизни.
 3. В каждом случае обязательно воздействие на саму ситуацию заболевания, особенно при семейно-сексуальной дисгармонии, когда вся симптоматика основывается на конфликте в паре.
 4. Необходимо выяснить подлинные ожидания пациента, которые он может не выражать прямо вследствие скрытности, неумения, отсутствия терминологии и т. д. При этом достижение реальной цели зачастую возможно не только тем прямолинейным путем, который он, возможно, имеет в виду. Возможность альтернативного решения проблемы, как правило, снижает тревожность больного за счет появления свободы выбора.
 5. Не следует назначать пациенту сексуальные стимуляторы и гормоны без строгих показаний, обоснованных параклиническими данными. Снижение силы влечения чаще бывает связано с другими факторами и практически не коррелирует с уровнем тестостерона. Существует также риск фармакологической кастрации при назначения мужских половых гормонов на фоне нормального уровня тестостерона в крови. Назначение биостимуляторов при жалобах на ускоренное семяизвержение и слабую эрекцию парадоксально: врач стимулирует еще большее ускорение эякуляции и не добивается стабилизации эрекции, поскольку ни при функциональном расстройстве, ни при соматогенном (например, атеросклерозе сосудов пениса) стимуляторы не играют никакой роли.
- В качестве примера можно привести жалобы пациента на отсутствие эрекции при попытке интроитуса. При этом утренние эрекции через день, мастурбация с хорошей эрекцией, влечение к женщинам сохранено. Учитывая ситуационную обусловленность жалобы (только при попытке интроитуса),

наличие умеренных изменений в простате, нормальный уровень тестостерона в крови, выявленную конфликтную ситуацию в семье, выставляется диагноз: «Синдром тревожного ожидания сексуальной неудачи у тревожной личности в рамках семейно-сексуальной дисгармонии».

Комплексная терапия включает в себя:

- психотерапию пациента, направленную на изменение отношения к сексу, к партнерским отношениям, к своему состоянию, к прогнозу лечения и интимной жизни как таковой;
- семейную психотерапию и супружескую сексуальную терапию, направленные на создание комфортной ситуации близости, изменения техники близости. Возможно, с использованием мнимого запрета на сношение, переход на петтинговые техники;
- психофармакотерапию, в первую очередь направленную на снижение тревожности, нормализацию настроения пациента. Могут быть использованы транквилизаторы (например, Афобазол), реже — антидепрессанты (например, Триттико в дозировках до 150 мг в сутки, курс 4–6 недель).

Назначение биостимуляторов, препаратов ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, должно быть строго аргументировано и психотерапевтически потенцировано как временное, не заменяющее лечение расстройства как таковое.

Таким образом, сексуальные расстройства очень часто носят характер психогенных, функциональных, а потому диагностика и подход к лечению их должен быть строго индивидуальным. ■

Литература

1. Кибрик Н. Д. и др. Сексуальные расстройства. В кн. Психиатрия: Справочник практического врача. М., 2006. С. 454–471.
2. Кочарян Г. С. Современная сексология. Киев: Ника-Центр, 2007. 400 с.
3. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: МКБ-10. М.: Мед. 2003, 2432 с.
4. Алексеев Б. Е., Екимов М. В. Алгоритм оказания помощи мужчинам с сексуальными расстройствами. СПб: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2012. 40 с.
5. Кибрик Н. Д. и др. Суицидальное поведение при дисгармоничных парных отношениях // Социальная и клиническая психиатрия. 2011, 1: 14–19.

Орфанные заболевания в практике педиатра: мукополисахаридоз

Т. А. Бокова¹, кандидат медицинских наук

Е. В. Лукина

Н. В. Шестериков

ГБОУ МО МОНКИИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Ключевые слова: орфанные заболевания, лизосомные болезни накопления, мукополисахаридоз, дети.

С 1 января 2012 г. в силу вступил новый Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в котором впервые на государственном уровне введено понятие редких (орфанных) заболеваний. В список орфанных болезней на сегодняшний день внесено 230 наименований, однако в случае выявления новых болезней он будет пополняться. По данным Форумного комитета Российской академии медицинских наук (РАМН), насчитывается около 300 тыс. россиян с этими болезнями.

Редкие (орфанные) заболевания — это встречающиеся с определенной частотой жизнеугрожающие или хронические прогрессирующие заболевания, при отсутствии лечения приводящие к смерти или пожизненной инвалидизации пациентов.

В разных странах определение и перечень орфанных болезней принимаются на государственном уровне, единого определения для них не существует, также как нет единого критерия отнесения заболеваний к этой группе.

В нашей стране к орфанным относятся заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев заболевания на 100 000 населения.

Сегодня в мире насчитывается около 7000 редких заболеваний. Примерно половина из них обусловлена генетическими отклонениями. Симптомы могут быть очевидны с рождения или проявляться в детском возрасте.

Одним из заболеваний, включенным в группу орфанных, является мукополисахаридоз (МПС) (код по МКБ-10

¹ Контактная информация: bta2304@mail.ru

Типы мукополисахаридозов		
Тип МПС	Название	Дефицит фермента
МПС IН	Синдром Гурлер (Hurler)	α -L-идуронидаза
МПС IS	Синдром Шейе (Scheie)	α -идуронидаза
МПС IН/S	Синдром Гурлер–Шейе (Hurler–Scheie)	α -идуронидаза
МПС II	Синдром Хантера (Hunter)	Идуронат-2-сульфатаза
МПС III A	Синдром Санфилиппо (Sanfilippo)	Гепаран-N-сульфатаза
МПС III B		α -N-ацетилглюкозаминидаза
МПС III C		Ацетил-КоА α -глюкозаминидин ацетилтрансфераза
МПС III D		N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза
МПС IV A	Синдром Моркио (Morquio)	Галактозо-6-сульфатаза
МПС IV B		β -галактозидаза
МПС VI	Синдром Марото–Лами (Maroteaux–Lamy)	N-ацетилгалактозамин-4-сульфатаза
МПС VII	Синдром Слая (Sly)	β -глюкуронидаза
МПС IX	Синдром дефицита гиалуронидазы (Natowicz)	Гиалуронидаза

E76.1 — «нарушение обмена гликозаминогликанов», Постановление Правительства № 403 от 26 апреля 2012 г.).

Мукополисахаридоз — это группа наследственных болезней соединительной ткани, обусловленных нарушением обмена гликозаминогликанов (ГАГ) (кислых мукополисахаридов) в результате генетически обусловленной неполноценности 1 из 11 известных ферментов, участвующих в их расщеплении. Относится к лизосомным болезням накопления (табл.).

Для МПС характерно полисистемное поражение: прогрессирующие психоневрологические нарушения, гепатоспленомегалия, сердечно-легочные расстройства, костные деформации [1–3].

В Московской области зарегистрированы и получают лечение 3 ребенка с МПС: 1 девочка с МПС I типа (синдром Гурлер–Шейе) и 2 мальчика

с МПС II типа (синдром Хантера). Еще два ребенка в настоящее время находятся в стадии обследования, уточняется тип МПС.

Представляем клиническую и лабораторную характеристику заболевания на примере МПС II типа.

Мукополисахаридоз II типа (синонимы: недостаточность фермента лизосомной идуронат-2-сульфатазы (α -L-идураносульфатсульфатазы), синдром Гунтера (Хантера) — сцепленное с X-хромосомой рецессивное заболевание, возникающее в результате снижения активности лизосомной идуронат-2-сульфатазы, участвующей в метаболизме ГАГ. Возникает почти исключительно у мальчиков (XY). У гетерозиготных женщин клинических проявлений синдрома Хантера, как правило, не наблюдается («носители»). К настоящему моменту описано лишь 2 случая заболевания у девочек, связан-



Рис. У девочки (слева) диагноз МПС I типа (синдром Гурлер), у мальчика (справа) диагноз МПС II типа (синдром Хантера) (фотография слева принадлежит National MPS Society, фотография справа из визуальной библиотеки Shire Human Genetic Therapies)

ных с инактивацией второй, нормальной, X-хромосомы.

Это панэтническое заболевание, частота встречаемости в мире — около 1 на 75 000 живых новорожденных мальчиков. Частота заболевания в популяции варьирует от 1 на 165 000 (Австралия) до 1 на 34 000 (Израиль). Развитие МПС II типа обусловлено мутациями в структурном гене лизосомной идуридат-2-сульфатазы — IDS, расположенном на длинном плече X-хромосомы в локусе Xq28. В настоящее время описано более 300 различных мутаций в гене IDS. Более 50% мутаций составляют точечные мутации, около 26% — мелкие делеции и вставки, 11% — крупные делеции и перестройки гена IDS. Для пациентов России ДНК-анализ гена IDS показал, что крупные делеции и перестройки гена IDS составляют только 5,4% числа найденных мутаций.

Клинический фенотип гетерогенен и довольно условно подразделяется на тяжелую и легкую формы, различающиеся по тяжести клинических фенотипов. У пациентов с тяжелой формой наблюдают сходные с МПС I типа (синдромом Гурлер) клинические симптомы, но заболевание прогрессирует медленнее (рис.).

Заболевание манифестирует в возрасте от 1 до 3 лет. Отмечается изменение черт лица по типу гарголизма, задержка роста, признаки множественного костного дизостоза, огрубление и утолщение кожи, прогрессирующее снижение интеллекта. Специфичными для данного типа МПС являются изменения на коже

спины, груди, шеи цвета слоновой кости, «монголоидные пятна» в пояснично-крестцовой области. Нарушения функции органов пищеварения проявляются в виде гепатомегалии, хронической диареи. Среди неврологических нарушений преобладают симптомы прогрессирующей сообщающейся гидроцефалии, спастическая параплегия в результате компрессии спинного мозга и прогрессирующая тугоухость. У детей с синдромом Хантера отмечается тугоподвижность крупных и мелких суставов. Прогрессируют сердечно-легочные расстройства. Летальный исход обычно наступает на втором десятилетии жизни.

Для подтверждения МПС II типа проводится определение уровня экскреции ГАГ с мочой и измерение активности лизосомной идуридат-2-сульфатазы в лейкоцитах или культуре кожных фибробластов. В случае заболевания в моче возрастает суммарная экскреция ГАГ.

Проведение ДНК-анализа — длительная и сложная диагностическая процедура, позволяющая определить молекулярные дефекты, приводящие к болезни Хантера, наиболее часто используется для определения носительства и пренатальной диагностики в семьях, имеющих больного ребенка. Применяются методы косвенной ДНК-диагностики, основанной на исследовании локусов X-хромосомы, расположенных близко к гену IDS.

Кроме того, пренатальная диагностика проводится путем измерения активности идуридат-2-сульфатазы в биоптате ворсин хориона на 9–11 неделе беременности или определения спек-

тра ГАГ в амниотической жидкости на 20–22 неделе беременности.

Наиболее часто дифференциальная диагностика проводится внутри группы МПС, а также с другими лизосомными болезнями накопления (мукополидозами, галактосиалидозом, ганглиозидозом и др.).

Основным подходом к лечению больных с МПС является проведение пожизненной ферментозаместительной терапии. При МПС II типа используется препарат идурисульфаза (Элапраза) производства компании «Шайер», США, зарегистрированный в странах Европы, США, России для лечения мукополисахаридоза II типа (болезнь Хантера). Препарат вводится еженедельно, внутривенно, капельно, медленно в дозе 2 мг/кг.

В качестве клинического примера приводим выписку из истории болезни.

Никита Б., дата рождения 11.12.2011.

Анамнез жизни. Ребенок от второй беременности (первая беременность окончилась выкидышем на раннем сроке), протекавшей на фоне маловодия, гипоксии плода, угрозы прерывания, отеков. Роды срочные, самостоятельные. Вес при рождении 4040 г, рост 58 см. С рождения на грудном вскармливании.

Формула развития: голову держит с 2 мес, переворачивается с 5 мес, сидит с 9 мес, ходит с 1 г 1 мес. К году — 5 слов. Перенесенные заболевания — острая респираторная вирусная инфекция 2 раза, трахеит.

Анамнез заболевания. С рождения — водянка оболочек яичек, с 5 мес — пахово-мошоночная грыжа, в 7 мес диагностирован кифоз поясничного отдела позвоночника, в 12 мес по данным электрокардиографии (ЭКГ) — синдром ранней реполяризации желудочков, неполная блокада правой ножки пучка Гиса (НБПНГ), в 1 г 3 мес проведена эхокардиография (Эхо-КГ), выявлена аневризма межпредсердной перегородки (МПП).

В 1 г 4 мес ребенок обследован в МГНЦ РАМН, заподозрен и подтвержден биохимическим и молекулярно-генетическим методами МПС II типа.

При поступлении в клинику состояние ребенка средней тяжести. Вес 15 кг. Рост 93 см. Волосы жесткие, тусклые, макростомия, макроглоссия, короткая шея, легкие черты гарголизма, камподактилия 4,5 пальца справа, широкое пупочное кольцо, кифоз поясничного отдела позвоночника, килевидная деформация грудной клетки, пахово-мошоночная грыжа слева, кожа — плотная на ощупь. Гипертрофия миндалин 2–3 ст. Дыхание

через нос не затруднено. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, акцент второго тона. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 120 уд./мин. Живот увеличен в объеме, печень +3,5 см, +4 см верхняя треть. Селезенка не пальпируется. Стул оформленный. Дизурических явлений нет.

Неврологический статус: в сознании, гиперактивен, быстро возбудим, говорит отдельные слова. Общемозговых, менингеальных знаков нет. Окружность головы = 50 см. Глазные щели OD = OS. Зрачки OD = OS. Движение глазных яблок в полном объеме. Низкий тембр голоса. Быстро истощается, ходит самостоятельно, легкая атаксия. Мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы живые.

Общий анализ крови и мочи без патологических изменений.

Биохимический анализ крови — умеренное повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) (42 Ед/л), аспаратаминотрансферазы (АСТ) (49 Ед/л).

ЭКГ: вертикальное положение электрической оси сердца (ЭОС), выраженная синусовая тахикардия 182–200 на фоне беспокойства. В ортостазе ЧСС 111–166 уд./мин.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости: печень увеличена, правая доля 100 мм, левая — 45 мм. Структура однородная, стенки сосудов и протоков уплотнены. Эхогенность повышена. Поджелудочная железа 14 × 8 × 15 мм, структура неоднородная, эхогенность не изменена. Желчный пузырь — форма обычная, просвет чистый, стенки не утолщены. Селезенка не увеличена, 62 × 32 мм. Структура однородная. Почки без патологических изменений. Яички в мошонке, вагинальный отросток брюшины расширен с обеих сторон до 3 мм.

Электроэнцефалография (ЭЭГ): диффузные общемозговые изменения биоэлектрической активности по органическому типу в виде доминирования дельта-активности частотой 3–4 Гц по всем отделам конвекса безградиентно в сочетании с отдельными группами низкочастотных тета-колебаний. Эпилептиформная активность, фотопароксизмальная реакция не выявлены.

На основании комплексного исследования установлен диагноз: «Мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера). Дегенеративное заболевание нервной системы. Задержка речевого развития. Синдром гипервозбудимо-

сти. Множественный костный дизостоз. Порок развития L1-L2 позвонков, врожденный кифоз. 2-стороннее гидроцеле. Пупочная грыжа».

По жизненным показаниям ребенку назначено внутривенное введение Элапразы в дозе 0,5 мг/кг еженедельно (15 кг × 0,5 = 7,5 мг на введение).

Ребенок с июля 2013 г. (возраст 1 г 7 мес) получает ферментозаместительную терапию в условиях детского отделения ГБУЗ МО МОНИКИ. В комплексную терапию включены занятия с логопедом, дефектологом, курсы физиотерапии, лечебная физкультура, L-карнитин (Элькар), Кудесан, глицин, церебролизин, Магне В6. ■

Литература

1. Meikle P.J. et al. Prevalence of lysosomal storage disorders // JAMA. 1999. 281: 249–254.
2. Neufeld E.F., Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill; 2001: 3421–3452.
3. Fenton C.L., Rogers W. Mucopolysaccharidosis type II. eMedicine Journal [serial online]. 2006. www.emedicine.com/ped/topic1029.htm. Accessed on April 3, 2006.



XII Конгресс детских инфекционистов России «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ У ДЕТЕЙ»

Российская академия Государственной службы при Президенте РФ
Москва, проспект Вернадского, 84, 2 корпус

11-13 декабря
2013 года

Организаторы

- Министерство здравоохранения РФ
- Ассоциация педиатров-инфекционистов
- Департамент здравоохранения г. Москвы
- НП «Национальная Медицинская Палата»
- Российская Академия Медицинских Наук
- ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
- Союз педиатров России



Научная программа Конгресса будет включать:

Лекции, пленарные доклады, научные симпозиумы, дискуссии, расширенную образовательную программу в виде лекций для практикующих врачей, клинических разборов, конкурсов научных работ молодых ученых и студентов, школ для практикующих врачей.

Регистрационный взнос

Регистрационный взнос в размере 900,00 (Девятьсот) рублей (включая НДС) должен быть переведен на расчетный счет Ассоциации педиатров-инфекционистов Московский банк Сбербанка России ОАО, г. Москва ИИН 7715357788, КПП 771501001, р/с 40 703 810 038 250 119 984 в ОАО «Сбербанк России» г. Москва, к/с 30 101 810 400 000 000 225, БИК 044525225

В регистрационный взнос входит: присутствие на всех заседаниях, получение бейдж и портфеля участника Конгресса, размещение тезисов в сборнике Конгресса. В период проведения Конгресса возможна оплата за наличный расчет.

Тезисы

Тезисы принимаются до 30 октября 2013 года. Тезисы должны быть высланы по e-mail chinf-tezis@mail.ru

Правила оформления тезисов:

Редактор: MS Word. Шрифт: Times New Roman 12, через 1,5 интервала. Отступы: сверху, слева, справа – 2,5 см. Объем не более одной страницы. Параметры страницы: А4 (портрет). Название работы печатается в верхнем регистре жирным шрифтом без сокращений, далее надо обязательно указать фамилии авторов, организацию, город и страну.

Оплата тезисов:

Для публикации тезисов необходимо заплатить 250 рублей (в том числе НДС) на расчетный счет Ассоциации педиатров-инфекционистов, либо оплатить регистрационный взнос, куда уже входит сбор на публикацию тезисов. Фото или скан квитанции платёжного поручения об оплате сбора за публикацию тезисов должна быть выслана по mail: chinf-tezis@mail.ru с указанием на бланке платёжного поручения фамилии первого автора и названия мероприятия.

Основные научные направления Конгресса

1. Детские инфекции в практике педиатра
2. Новое в изучении этиологии и патогенеза инфекционных заболеваний
3. Проблема гриппа в мире и России
4. Инновационные технологии в лечении инфекционных заболеваний респираторного и желудочно-кишечного тракта у детей
5. Оппортунистические инфекции: профилактика, диагностика и лечение
6. Инфекционная иммунология
7. Молекулярно-генетические, лабораторные и инструментальные методы диагностики
8. Фармакотерапия инфекционных заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта.
9. Пре- и пробиотики в клинической практике педиатра-инфекциониста
10. Природно-очаговые инфекции
11. Герпесассоциированные заболевания у детей
12. Острые кишечные инфекции у детей
13. Иммунопрофилактика инфекционных болезней: возможности и достижения
14. Актуальные вопросы подготовки медицинских кадров и развития медицинского образования.

Конкурс молодых ученых

В рамках Конгресса пройдет конкурс молодых ученых в виде постерной сессии. В конкурсе могут принять участие лица до 35 лет (студенты, ординаторы, аспиранты и др.). По всем вопросам обращаться в организационный комитет Конгресса.

Выставка

Параллельно с заседанием Конгресса проводится Международная медицинская выставка, в ходе которой российские и зарубежные компании представят современное медицинское оборудование, новые лекарственные препараты, продукты питания для детей.

Организатор выставки – Ассоциация педиатров-инфекционистов

8(499)236-25-51	Шамшева Ольга Васильевна	ch-infection@mail.ru
8(965)289-12-27	Кан Нелли Юрьевна	chinf-tezis@mail.ru

Гостиница

По вопросам размещения в гостинице обращаться к Кан Нелли Юрьевне. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

Реклама.

Пеленочный дерматит и травматизация кожи у детей

Ю. А. Галлямова, доктор медицинских наук, профессор
ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: травматизация кожи, детский возраст, новорожденный, ссадины, царапины, ожоги, пеленочный дерматит, рубцы.

В период младенчества кожа, как и весь организм, функционирует в состоянии неустойчивого равновесия, а это значит, что новорожденный ребенок особенно уязвим для воздействия неблагоприятных факторов. Именно на этой стадии развития ребенка ввиду незрелости кожного покрова возможны различные микротравматизации кожи. Эпидермис у новорожденного сочный и рыхлый, роговой слой тонкий и до самых верхних слоев содержит клетки с ядрами, вследствие чего не может выполнять полноценную защитную функцию. Он легко раним при малейших механических и/или химических воздействиях (купание, пеленание, намыливание) и легко мацерируется. Недостаточно сформированная водно-липидная мантия на поверхности кожи новорожденных и повышение щелочности среды, особенно в интертригиозных и себорейных областях играют важную роль в подверженности кожи у новорожденных бактериальными инфекциями. Следует отметить несовершенство иммунологических защитных механизмов новорожденных в борьбе с пиогенной инфекцией. Несовершенство естественного иммунитета у новорожденных, который связан в значительной степени с физиологической гипогаммаглобулинемией в раннем (3–6 мес) возрасте, оказывает непосредственное влияние и на защитные свойства кожи. В младенческом периоде отмечается тенденция к увеличению числа детей с вялотекущими формами стрептодермий, проявляющимися зудящими эритематозно-сквамозными очагами, поражением крупных и мелких складок с явлениями мацерации или мокнущего и гиперемического периаанального дерматита. Ошибочная трактовка клинических проявлений пиодермии как аллергических приводит к назначению препаратов топических глюкокортикостероидов и, как правило, ухудшению течения заболевания [1, 2].

Своеобразие течения патологического процесса на коже новорожденных отличается тем, что в данный период имеется особая чувствительность к стафилококковой инфекции, которая обладает склонностью к генерализации. Нередким осложнением пиодермии является сепсис. Следует обратить внимание, что общая реакция организма держится значительно дольше, чем патологический процесс на коже [2].

Травматическое повреждение кожи при плохом уходе и трении соприкасающимися поверхностями раздраженной кожи или грубой одежды приводят к возникновению опрелостей, которые в современной литературе получили второе название «пеленочный дерматит». Пеленочный дерматит — широко распространенное явление, частота его развития колеблется от 30% до 60%. Образованию опрелостей способствует загряз-

нение кожи, повышенная влажность под пеленками или внутри подгузника, затрудненный доступ воздуха, инфицирование, плохая гигиена с недостатком водных процедур. Пеленочный дерматит чаще развивается у детей с атопическим дерматитом или с младенческим себорейным дерматитом. Пеленочный дерматит может возникнуть с первых недель жизни, но пик заболевания отмечается между 7-м и 12-м месяцами, когда питание ребенка становится более разнообразным [2]. Давно известен факт, что частота пеленочного дерматита ниже среди младенцев, находящихся на грудном вскармливании, что объясняется меньшей кислотностью мочи и каловых масс при естественном вскармливании [3].

Клиническая картина характеризуется очагами эритемы с довольно четкими границами, располагающимися на соприкасающихся друг с другом кожных поверхностях, в паховых складках, в подмышечных областях. Эритема имеет разную интенсивность окраски, от легкой до ярко-красной, в тяжелых случаях появляется мацерация, отслоение эпидермиса, эрозии, мокнущие. Отсутствие должного ухода и лечения может привести к прогрессированию процесса и развитию поверхностных язв. Если пеленочный дерматит сохраняется более 72 часов и не поддается традиционному лечению, предполагается, что кожа может быть инфицирована *Candida albicans* или грамположительной и грамотрицательной флорой, в том числе протеом и синегнойной палочкой. В первую очередь необходимо устранить избыточную влажность, улучшить гигиену кожи и уход за ребенком. Целесообразно использовать современные одноразовые подгузники, внутренний целлюлозный слой которых содержит гелеобразующий материал, обладающий высокой влагопоглощающей способностью. Преимущество этих подгузников состоит в том, что моча впитывается и удерживается во внутреннем слое и кожа ребенка не соприкасается с влагой. Помимо этого, ребенка надо одевать не слишком тепло, не следует также использовать плотно прилегающую одежду. Не нужно забывать о более частом мытье ребенка, после чего тщательно просушивать кожу. Ежедневно 2–3 раза в день необходимы воздушные ванны по 5 минут. Наружно назначают взбалтываемые смеси, добавляют антимикробные, дезинфицирующие вещества. По мнению В. М. Делягина (2013), ни в коем случае нельзя применять тальк или иные «бестальковые присыпки». Как адсорбенты они малоэффективны, превращаясь в «мочевые компрессы». Вредно использовать и крахмал, который, впитывая влагу, становится средой, благоприятствующей росту патогенной флоры [3].

Лечебное и профилактическое действие при пеленочном дерматите оказывает мазь Бепантен®, которая формирует защитный барьер против внешних раздражителей (моча, фекалии). Мазевая основа препарата на основе ланолина предотвращает трансэпидермальную потерю влаги, при этом сохраняя процессы кожного дыхания, что позволяет применять мазь в любое

время года. Исследование эффективности мази Бепантен® для профилактики пеленочного дерматита проводилось в Научном центре здоровья детей РАМН [4]. Под наблюдением находились 62 новорожденных ребенка с перинатальными поражениями центральной нервной системы, гестационный возраст от 32 до 40 недель, недоношенные 32,3%. 40 детям наносили мазь Бепантен® в профилактических целях при каждой смене подгузника. Вторая группа (группа сравнения), в которую вошли 22 ребенка, получала стандартную мазь на основе вазелина и подсолнечного масла. В результате исследования в 1-й группе наблюдавшихся детей не зафиксировано ни одного случая возникновения пеленочного дерматита, а в группе сравнения развитие пеленочного дерматита различной степени тяжести наблюдалось в 45,5% случаях. Этим детям было назначено лечение мазью Бепантен®, в результате терапии отмечалось клиническое улучшение уже через 2 дня.

Травмы кожи

Ни один ребенок в процессе своего развития не минует травм кожи. Они подстерегают его везде — дома, на улице, в детском саду, в транспорте, во время занятий спортом. Наибольшее количество из них, к счастью, является легкими. К ним относятся ссадины, царапины, неглубокие ранки, царапины, возникающие вследствие расчесов, — то есть все те повреждения, которые не наносят существенного ущерба здоровью и быстро заживают. Более тяжелыми и опасными травмами кожи являются ожоги. Хирурги располагают тревожной статистикой: среди общего числа людей, получивших ожоги, более 35% составляют дети, почти половина из которых совсем маленькие — младше трех лет. Чем меньше ребенок, тем большую опасность для него представляет ожоговая травма. Даже поверхностные ожоги, если они обширны по площади, всегда угрожают жизни детей, а ограниченные глубокие ожоги нередко приводят к инвалидности с раннего возраста. По данным зарубежных исследователей ожоги составляют от 3% до 8% всех несчастных случаев у детей. Помимо этого, 95% всех случаев происходит дома, преимущественно в результате обваривания кипятком (73%), что обычно случается на кухне (62%) или в ванной (16%), чаще у мальчиков (59%), чем у девочек (41%), средний возраст детей составляет 24 месяца [5, 6].

Развитие воспаления — нормальная физиологическая реакция на повреждение кожи. При нарушении целостности кожного покрова сразу же включаются нейрогуморальные механизмы, цель которых — восстановление гомеостаза организма через закрытие раневого дефекта. Чем быстрее происходит восстановление кожи, тем больше вероятность либо безрубцового заживления, либо заживления с образованием эстетически приемлемых рубцов. Скорость репаративных процессов в коже зависит от многих факторов (площади и глубины повреждений, состояния реактивности макроорганизма, наличия сопутствующей патологии, состояния микроциркуляторного русла и т. д.) [7, 8].

Поверхностные травмы кожи

Результатом травмы кожи может быть полное восстановление кожного покрова, без видимых отличий от здоровой кожи. Это возможно при поверхностных травмах кожи, с повреждением эпидермиса до базальной мембраны и верхушек сосочков. Такие раны всегда заживают без рубцов за счет усиленной пролиферации базальных кератиноцитов. Дерма в таком случае остается практически интактной, поэтому скорость заживления зависит от пролиферативной способности кератиноцитов. Такая травма чаще наблюдается у детей при ссадинах и царапинах. Неглубокие дефекты кожного покрова возникают при ожогах I–II степени. Однако у маленьких детей имеет значе-

ние не только глубина поражения, но и его площадь. Размер ожоговой площади оценивается по «правилу ладони». Условно поверхность детской ладони принимается за один процент от общей площади тела. Ожог, размеры которого превышают пять ладоней, т. е. более 5%, грозит развитием ожоговой болезни. По этой причине в обязательном порядке должны быть госпитализированы новорожденные, независимо от площади ожогов, и дети до одного года, если площадь ожогов превышает 5% от общей площади поверхности тела. Дети старше одного года направляются в стационар, если площадь ожогов превышает 10% от общей площади поверхности тела. Кроме того, в госпитализации нуждаются дети с небольшими ожогами площадью от 5% до 10% с респираторными и гемодинамическими расстройствами, ожогами в области лица, кистей рук или промежности [5].

Первая помощь при любых ожогах — промывание проточной водой. Холод приостанавливает распространение высокой температуры вглубь кожи и успокаивает боль, предотвращая развитие у ребенка ожогового шока. Можно поливать обожженное место водой из-под крана, приложить к нему снег, лед, любой замороженный продукт из холодильника. Охлаждение должно быть длительным, не менее 20 минут, так как высокая температура, способная вызвать гибель клеток, может сохраняться в коже очень долго — до 6 часов. Быстрое наложение сухой повязки создает эффект грелки и усиливает ожог, поэтому обожженное место лучше накрыть влажной салфеткой с антисептическим раствором (0,05% раствор хлоргексидина, раствор фурацилина). Если ребенок ошпарился кипятком, то поражение гораздо серьезнее. Требуется на удивление короткий срок воздействия горячей воды (1 секунда при температуре 70 °C), чтобы произошел глубокий ожог, особенно тонкой кожи новорожденных. Свыше 65% ожогов кипятком случаются у детей в возрасте до двух лет [5].

При ожоге II степени на коже образуются пузыри вследствие акантолиза эпидермиса. Вопреки бытующему мнению, что пузыри нужно вскрывать, на наш взгляд, такая необходимость возникает крайне редко — только при условии развития вторичной инфекции. Поскольку содержимое пузырей стерильно, не следует обнажать эрозированную поверхность кожи, создавая идеальные условия для присоединения инфекции. Любое неосторожное вмешательство инфицирует рану и приведет к гнойным осложнениям и последующим рубцам. Если пузырь все же вскрылся, на это место накладывается салфетка, смоченная в растворе фурацилина, и фиксируется бинтом. Применение противоожоговых спреев сразу после травмы возможно только при небольших и неглубоких ожогах у детей старше трех лет.

Инновационным препаратом для заживления раневых поверхностей кожи является декспантенол. При проникновении в кожу декспантенол превращается в пантотеновую кислоту, структурный элемент коэнзима А. Коэнзим А — ключевой элемент цикла Кребса, генерирующего энергию, необходимую для процессов регенерации и функционирования. Декспантенол, активный ингредиент препарата Бепантен®, уже несколько десятилетий успешно применяют для заживления ран [9]. Современные научные данные демонстрируют непосредственное влияние декспантенола на пролиферацию кератиноцитов. При обработке декспантенолом соскобов клеток достоверно установлено повышение продукции протеина Ki67, специфического показателя пролиферации клеток и активации провоспалительных генов, включая ген, кодирующий интерлейкин-6 (ИЛ-6) [9]. Действие декспантенола не ограничивается только активизацией фибробластов, результаты недавних исследований *in vitro* продемонстрирова-

ли противовоспалительный эффект лекарственного вещества. Декспантенол индуцирует экспрессию гена НМОХ-1 (протеин HO-1), который участвует в процессе заживления раны, проявляя антиоксидантное действие, а также обеспечивает защиту от повреждающего действия активных форм кислорода в митохондриях клеток асцитной опухоли Эрлиха [9].

На раневых поверхностях лучше использовать лекарственную форму декспантенола — Бепантен® плюс, который оказывает двойной эффект за счет содержащихся в нем компонентов: декспантенола и хлоргексидина.

Во-первых, хлоргексидин образует пленку на раневой поверхности, оказывая свой основной антисептический эффект продолжительное время. Хлоргексидин — хорошо известный антисептический препарат, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (*Treponema pallidum*, *Chlamydia* spp., *Ureaplasma* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, кроме микобактерий туберкулеза); простейших (*Trichomonas vaginalis*); вируса герпеса. Во-вторых, кремная основа препарата позволяет проникать декспантенолу глубже в рану, активизируя синтез аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и размножение фибробластов. В результате достигается двойное действие — на поверхности формируется пленка из хлоргексидина, который обеззараживает рану, а проникающий глубже декспантенол стимулирует регенерацию. Такие особенности позволяют быстро достигать заживления на тех участках кожи, где идет постоянное воздействие на раневую поверхность (сгибание и разгибание).

Глубокие травмы кожи

Травмы кожи, располагающиеся глубже верхушек сосочков, влекут за собой повреждение базальной мембраны и капилляров поверхностной сосудистой сети. Кровотечение и боль становятся первыми симптомами такой травмы. Такое повреждение кожи может наблюдаться при ожогах II–IIIa степени, и заживает оно, как правило, без рубцов за счет сохранившихся фрагментов базальной мембраны с базальными кератиноцитами, из эпителиальных клеток волосяного фолликула и из эпителия протоков сальных желез. Такая травма заживает по принципу натяжения, базальные кератиноциты начинают активно делиться и устремляются на дно раны, наполняют с краев, создавая сначала монослой клеток, а затем многослойный пласт, под которым идет завершение процесса репарации кожного дефекта и восстановление кожи. При отягощающих обстоятельствах (присоединение вторичной инфекции, снижение иммунитета, эндокринопатии и т. д.) происходит углубление кожного дефекта ниже базальной мембраны, в таком случае после репарации кожного дефекта возможно развитие депигментации. Ключевым моментом в профилактике патологического рубцевания является активность кератиноцитов, которая обеспечивает быстрое заживление раны. По этой причине препараты, стимулирующие митоз, способны предотвратить затяжное воспаление и впоследствии формирование патологического рубца. По результатам клинической апробации, проведенной в Санкт-Петербургском НИИ акушерства и гинекологии, крем Бепантен® проявил высокую клиническую эффективность в лечении неинфицированных поражений кожи уже на 2–3 день от начала лечения. Отмечена прекрасная переносимость препарата, не было зарегистрировано ни одного побочного эффекта.

Рубцеванием заканчиваются травмы кожи ниже гребешков эпидермиса на границе сосочкового и сетчатого слоя дермы. По глубине такие раны сравнимы с ожогами IIIa степени. Вид рубцов при этом может быть различным от нормотрофических до гипер- и атрофических. Патологические рубцы развиваются

при наличии сопутствующих отягощающих моментов, снижающих реактивность организма.

Глубокие травмы с разрушением нижележащих тканей, а именно с повреждением подкожно-жировой клетчатки, всегда заживают с образованием деформирующих рубцов. В таком случае всегда возникают предпосылки рубца гипотрофического вида. При развитии затяжного воспаления возникают предпосылки для образования гипертрофических рубцов [8, 10, 11]. Первая помощь при таких повреждениях кожи заключается в промывании раны, остановке кровотечения и наложении стерильной повязки. Для профилактики инфицирования применяются антисептические препараты. Многие из них, кроме антисептического действия, обладают противовоспалительным эффектом, а также способствуют процессам заживления. Растворы, содержащие этиловый спирт, при попадании вглубь раны могут вызывать некроз тканей, препятствуя дальнейшему заживлению. Спиртовыми растворами обрабатывают кожу вокруг раны, края раны.

Во время заживления дефектов кожи акцент клеточного спектра смещается только в сторону пролиферации, дифференцировки и трансформации фибробластов и пролиферации кератиноцитов. Известно, что чем быстрее купируется воспаление и происходит закрытие раневого дефекта волокнистыми и клеточными структурами соединительной ткани с последующей эпителизацией, тем более благоприятный вид будет иметь рубец. То есть чем форсированнее происходит эпителизация, тем рубец будет выглядеть эстетичнее. Важно в этот момент не допустить воспаления и расхождения краев раны. Для профилактики патологического рубцевания на 2–3 день после травмы кожи рекомендуется использовать средства, усиливающие пролиферацию клеток (Солкосерил, Актовегин, Бепантен® плюс) [10, 11].

Травматизация кожи — сопутствующий процесс жизнедеятельности любого ребенка. В таких ситуациях врач в первую очередь не должен допустить инфицирования раневой поверхности, а затем приложить все усилия для стимуляции быстрой эпителизации и эстетического формирования рубца. ■

Литература

1. Суворова К. Н., Касихина Е. И., Гришко Т. Н., Бассе Ф. Б. Современные особенности течения дерматозов у детей первого года жизни. I Московский форум «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики». Тезисы докладов. Москва, 2011. С. 31.
2. Суворова К. Н., Куклин В. Т., Руковишникова В. М. Детская дерматовенерология. Казань, 1996. 441 с.
3. Делягин В. М. Пеленочный дерматит // Медицинский совет. 2013, № 1. С. 56–58.
4. Putet G., Guy B., Pages S., Gibaud C., Andres P., Sirvint A., Puffay P., De bony R., Girard P. Эффективность Бепантен® Мазь в профилактике пеленочного дерматита у недоношенных и доношенных детей: открытое пилотное исследование // Realites Pédiatriques. 2000, № 52. С. 2–7.
5. Королев В. М., Кораблев В. Н. Организация медицинской помощи пострадавшим с сочетанной травмой в условиях травмоцентра первого уровня. Монография. 2012.
6. Дьяченко В. Г., Рязникова М. Ф., Солохина Л. В. Рук-во по социальной педиатрии. 2010.
7. Мядлец О. Д., Адашкевич В. П. Морфофункциональная дерматология. М.: Медлит, 2006. 752 с.
8. Озерская О. С. Гипертрофические рубцы // Журнал дерматовенерологии и косметологии. 2002, № 1. С. 60–63.
9. Wollina U. Recessive Epidermolysis Bullosa Dystrophicans (Hallopeau-Siemens) — Improvement of Wound Healing by Autologous Epidermal Grafts on an Esterified Hyaluronic Acid Membrane // The Journal of Dermatology. 2001, Vol. 28, P. 217–220.
10. Галлямова Ю. А. Заболевания кожи и волос (актуальные вопросы). М.: РМАПО. 2011. 328 с.
11. Галлямова Ю. А. Кардашова З. З. Гипертрофические и келоидные рубцы // Лечащий Врач. 2009, № 10, С. 20–23.

Бепантен®

МАЗЬ

Нежная защита от пелёночного дерматита и опрелостей

- Создает защитный слой на коже¹
- Защищает кожу от раздражения¹
- Не содержит красителей, отдушек, консервантов

Бепантен. С любовью к коже.

Мазь для наружного применения. В 1 г содержится: декспантенол 50 мг. Вспомогательные вещества: протегин Х, цетиловый спирт, стеариловый спирт, ланолин, воск пчелиный белый, парафин белый мягкий, масло миндальное, парафин жидкий, вода очищенная. Показания. Профилактика и лечение сухости кожи при нарушении целостности ее покровов. Лечение и уход за кожей ребенка (при опрелостях и пеленочном дерматите) и кормящей матери (уход за молочной железой в период лактации: лечение сухости сосков и болезненных трещин). Активизация процесса заживления кожи при мелких повреждениях, легких ожогах, ссадинах, кожных раздражениях, хронических язвах, пролежнях, трещинах и при пересадке кожи. Противопоказания: при повышенной чувствительности к компонентам препарата. Побочные действия: при использовании препарата возможны аллергические реакции (крапивница, зуд). Полная информация: см. инструкцию по препарату. Рег.уд.: П № 013984/01 от 19.02.2013. Производитель: «П Гренцах Продукционс ГмбХ», Германия.

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

¹. Д.Ш. Мачарадзе, пеленочный дерматит: особенности дифференциальной диагностики и лечения у детей
медицинский совет №2-2012.



150 Years
Science For A Better Life^{*}

^{*} 150 Лет Наука Для Лучшей Жизни

Возможности применения поливитаминных комплексов в невропедиатрии

В. М. Студеникин, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕ

ФГБУ «НЦЗД» РАМН, Москва

Ключевые слова: дети, подростки, нервно-психическое развитие, витамины, омега-3 ненасыщенные жирные кислоты, лецитин, микроэлементы.

Роль витаминов в поддержании соматического и психоневрологического здоровья давно известна и не подлежит сомнению [1, 2]. Отличительной чертой многих современных поливитаминных препаратов и витаминно-минеральных комплексов является включение в их состав биологически активных веществ (БАВ), характеризующихся положительным влиянием на когнитивные и неврологические функции организма человека. Не случайно в своей монографии О. А. Громова и соавт. (2012) называют витамины, лецитин и отдельные микроэлементы «умными микронутриентами», подчеркивая их роль в обеспечении адекватного нервно-психического развития детей [3].

Напомню, что с 2008 г. в нашей стране действуют обновленные «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», предусматривающие пересмотр рекомендаций в отношении отдельных нутриентов, в том числе касающиеся потребления витаминов, а также макро- и микроэлементов детьми и подростками [4]. Эти данные представлены в табл. 1 и 2.

Витаминные линейки

Появление так называемых «витаминных линеек» отражает эволюцию представлений о витаминах и потребности в них различных категорий пациентов и здоровых индивидов. Особое внимание в этой связи уделяется детям различного возраста.

Витаминные линейки для детей, разработанные отечественными и зарубежными производителями, предусматривают ассортимент поливитаминных комплексов, ориентированный на различный возраст и, соответственно, на дифференцированную потребность в витаминах.

Хотелось бы отметить, что Супрадин Кидс гель — это не что иное, как прямой аналог (и наследник) хорошо известного российским педиатрам и детским неврологам поливитаминного комплекса Киндер Биовиталь гель. Ранее об опыте его использования в невропедиатрии сообщалось в серии наших публикаций, а также в работах других авторов [5–13]. Поливитаминный комплекс с лецитином, оказывающий выраженное положительное действие, использовался Т. Н. Платоновой и С. В. Ярыгиной (2005) в лечении представительной группы детей раннего, дошкольного и школьного возраста при функциональных расстройствах нервной системы (невротические реакции, тики, задержка психомоторного развития и т. д.), а Н. А. Коровиной и соавт. (2006) — в терапии детей с эмоциональными расстройствами в виде страхов [5, 6].

Сотрудниками ФГБУ «НЦЗД» РАМН описываемый поливитаминный комплекс с лецитином применялся в терапии синдрома дефицита внимания и гиперактивности, а также в других клинических ситуациях [7–13].

Помимо Супрадин Кидс гель, в линейке витаминных комплексов представлены Супрадин Кидс Юниор, Супрадин Кидс с омега-3 и холином (в форме мармеладных конфет), а также Супрадин Кидс мишки (жевательные пастилки).

Кроме того, врачам и просто потребителям витаминов хорошо известен Супрадин в двух лекарственных формах — драже (таблетки, покрытые оболочкой) и шипучие таблетки (быстрого растворения). Следует помнить, что эти формы поливитаминного комплекса Супрадин предназначены не только для взрослых, но и для детей и подростков в возрасте старше 12 лет. В составе драже и растворимых таблеток Супрадин содержание витаминов аналогично: витамин А — 3333 МЕ, витамин В₁ — 20 мг, витамин В₂ — 5 мг, витамин В₆ — 10 мг, витамин В₁₂ — 5 мкг, витамин С — 150 мг, витамин D₃ — 500 МЕ, витамин Е — 10 мг, биотин — 0,25 мг, кальция пантотенат — 11,6 мг, фолиевая кислота — 1 мг, никотинамид — 50 мг. Содержание минеральных веществ в обеих лекарственных формах витаминно-минерального комплекса Супрадин не различается для кальция (51,3 мг), марганца (0,5 мг), цинка (0,5 мг) и молибдена (0,1 мг). Ряд других макро- и микроэлементов в Супрадине в форме драже преобладает по сравнению с шипучими таблетками: магний — 21,2 мг (против 5 мг), фосфор — 23,8 мг (против 47 мг), медь — 1 мг (против 0,1 мг), железо — 10 мг (против 1,25 мг) [14]. От других поливитаминных комплексов Супрадин отличает особый акцент, сделанный на содержании витаминов группы В как основных энергопродуцирующих. По данным исследовательской компании «КОМКОН-Фарма», в 2010 г. в рекомендациях фармацевтов Супрадин стал витамином № 1 [15].

Отдельно хотелось бы кратко рассмотреть невитаминные ингредиенты, входящие в состав представителей линейки Супрадин Кидс. В частности, речь идет о таких веществах, как β-каротин, лецитин, холин и омега-3 ненасыщенные жирные кислоты.

По отдельности и в совокупности эти вещества играют особое значение в процессах формирования и развития нервной ткани, что особенно актуально в детском возрасте. В критические периоды развития (интенсивный рост, подготовка к школе, предметное обучение, физические нагрузки при занятиях спортом и т. д.) физиологическая значимость описываемых нутриентов существенно возрастает.

Бета-каротин

Один из двух изомеров каротина (желто-оранжевого пигмента, являющегося непредельным углеводородом из группы каротиноидов). Содержится в желтых, оранжевых и зеленых

Таблица 1

Витамины	Нормы потребления отдельных витаминов в зависимости от возраста и пола					
	1–2 года	2–3 года	3–7 лет	7–11 лет	11–14 лет	14–18 лет
Витамин С, мг	45	45	50	60	70 — ♂ 60 — ♀	90 — ♂ 70 — ♀
Витамин В ₁ , мг	0,8	0,8	0,9	1,1	1,3	1,5 — ♂ 1,3 — ♀
Витамин В ₂ , мг	0,9	0,9	1,0	1,2	1,5	1,8 — ♂ 1,5 — ♀
Витамин В ₆ , мг	0,9	0,9	1,2	1,5	1,7 — ♂ 1,6 — ♀	2,0 — ♂ 1,6 — ♀
Ниацин, мг	8,0	8,0	11,0	15,0	18,0	20,0 — ♂ 18,0 — ♀
Витамин В ₁₂ , мкг	0,7	0,7	1,5	2,0	3,0	3,0
Фолиевая кислота, мкг	100	100	200	200	300–400	400
Пантотеновая кислота, мг	2,5	2,5	3,0	3,0	3,5	5,0 — ♂ 4,0 — ♀
Биотин, мкг	10	10	15	20	25	50
Витамин А, мкг рет. экв.	450	450	500	700	1000 — ♂ 800 — ♀	1000 — ♂ 800 — ♀
Витамин Е, мг ток. экв. (эквивалента токоферола)	4,0	4,0	7,0	10,0	12,0	15,0
Витамин D, мкг	10	10	10	10	10	10
Витамин К, мкг	30	30	55	60	80 — ♂ 70 — ♀	120 — ♂ 100 — ♀

Таблица 2

Минеральные вещества: макро- и микроэлементы	Нормы потребления в зависимости от возраста и пола										
	0–3 мес	4–6 мес	7–12 мес	1–2 года	2–3 года	3–7 лет	7–11 лет	11–14 лет		14–18 лет	
								♂	♀	♂	♀
Кальций, мг	400	500	600	800	900	1100	1200				
Фосфор, мг	300	400	500	700	800	1100	1200				
Магний, мг	55	60	70	80	200	250	300	300	400	400	
Калий, мг	–	–	–	400	600	900	1500		2500		
Натрий, мг	200	280	350	500	700	1000	1100		1300		
Хлориды, мг	300	450	550	800	1100	1700	1900		2300		
Железо, мг	4,0	7,0		10,0			12,0		15,0	18,0	
Цинк, мг	3,0		4,0	5,0	8,0	10,0	12,0				
Йод, мг	0,06			0,07	0,10	0,12	0,13	0,15			
Медь, мг	0,5		0,3	0,5	0,6	0,7	0,8		1,0		
Селен, мг	0,01	0,012		0,015	0,02	0,03	0,04		0,05		
Хром, мкг	–	–	–	11	15		25		35		
Фтор, мг	1,0	1,0	1,2	1,4	2,0	3,0	4,0		4,0		

листьях овощей и фруктов, в корне моркови, плодах шиповника, помидорах, батате и др. Бета-каротин является провитамином витамина А, обладает антиоксидантным, адаптогенным и иммуномодулирующим эффектами. В середине первой декады 2000-х гг. были продемонстрированы антиэпилептические свойства β-каротина [13].

Ненасыщенная структура β-каротина позволяет его молекулам адсорбировать свет, предотвращать выработку и накопление свободных радикалов и активных форм кислорода. Бета-каротин — естественный иммуномодулятор, повышающий иммунный потенциал организма независимо от вида антигенов (действует неспецифично). Некоторые исследователи связывают иммуномодулирующую активность β-каротина с его влиянием на обмен арахидоновой кислоты и ее метаболитов. Предполагается, что β-каротин подавляет продукцию арахидоновой кислоты, за счет чего ингибирует выработку простагландина Е₂ (последний является супрессором НК-клеток — естественных киллеров).

Считается, что 6 мкг β-каротина эквивалентны 1 мкг витамина А. Верхний допустимый уровень потребления β-каротина не установлен. Для взрослых физиологическая потребность составляет порядка 5 мг/сут (для детей пока не уточнена).

Дефицит β-каротина у детей чаще проявляется нарушениями сумеречного зрения, замедленным ростом костей, поражением покровного эпителия кожи и слизистых оболочек, а также повышенной склонностью к воспалительным заболеваниям.

Лецитин

Группа жирных субстанций, содержащихся в тканях животных и растений, а также яичных желтках. Лецитин состоит из ортофосфорной кислоты, холина, жирных кислот, глицерина, гликолипидов, жиров и фосфолипидов.

При расщеплении лецитинов образуются высшие жирные кислоты (пальмитиновая, стеариновая, олеиновая и арахидоновая). Лецитин — мощный антиоксидант, он необходим для

формирования межклеточного пространства, нормального функционирования нервной системы и деятельности нейронов, для транспортировки основных питательных веществ и витаминов к клеткам. Лецитин препятствует продукции свободных радикалов. Около одной трети изолирующих и защитных тканей мозга (головного и спинного) состоят из лецитина.

Выраженная лецитиновая недостаточность может приводить к снижению интеллекта, паркинсонизму, развитию расеянного склероза.

К продуктам питания с высокой представленностью лецитина относятся яйца (желток), мясо птиц и рыбы. В промышленных масштабах лецитин добывается из побочных продуктов производства соевой муки и масла. Соевый лецитин производится из очищенного соевого масла в режиме низкотемпературной обработки; в его состав входят масло, фосфолипиды, витамин А, витамин Е и др. (используется в качестве биологически активной и вкусовой добавки к пище. Лецитин также получают из подсолнечного масла (путем экстракции); он отличается от соевого по составу и содержанию жирных кислот.

Лецитин — один из основных источников питания для нервной системы. Он способствует лучшему усвоению жирорастворимых витаминов, а его включение в состав Супрадин Кидс гель позволяет потенцировать утилизацию и клинический эффект витаминных ингредиентов этой биологически активной добавки.

При взаимодействии лецитина с пантотеновой кислотой происходит образование ацетилхолина, который необходим для активизации интеллектуальной деятельности, памяти и мыслительных процессов [11].

Поскольку доказано, что лецитин — важнейший строительный элемент периферической и центральной нервных систем, его дефицит в детском возрасте сопровождается рядом нежелательных последствий (замедленное формирование центральной нервной системы, внутричерепная гипертензия, задержка психического и/или речевого развития, психоэмоциональная неустойчивость; нарушения памяти, внимания, поведения и др.). При выраженной недостаточности лецитина в мышцах могут возникать дистрофические процессы.

Холин

Является витаминоподобным веществом, которое иногда относят к числу водорастворимых витаминов группы В (витамин В₄, витамин В_р). Холин представляет собой гидроокись 2-оксиэтилтриметиламмония, [(СН₃)₃N+СН₂СН₂ОН]ОН⁻. Отнесение холина к витаминам группы В является условным, поскольку животные микроорганизмы обладают способностью его синтезировать.

Из холина синтезируется ацетилхолин (важнейший нейромедиатор). Холин является важным веществом для нервной системы и улучшает память, входит в состав фосфолипидов, участвует в синтезе метионина, где является поставщиком метильных групп.

По данным W. H. Meck и соавт. (2008), холин, получаемый детьми на протяжении первых лет жизни, имеет определяющее значение для развития памяти [16].

Среди алиментарных источников холина следует перечислить яичный желток, мясные субпродукты, капусту, шпинат и сою. Эти продукты не всегда употребляются детьми в должном количестве. По этой причине холин, входящий в состав Супрадин Кидс Юниор и Супрадин Кидс с омега-3 и холином, является ценным дополнением к этим поливитаминным комплексам.

Дефицит холина препятствует адекватной выработке карнитина, способствует нарушениям обмена холестерина и отложению жира в печени.

Омега-3 ненасыщенные жирные кислоты

Эти жирные кислоты, присутствующие в морепродуктах и жирах растительного происхождения, представляют собой полиненасыщенные жирные кислоты с двойной связью (С=С), начинающейся после третьего углеродного атома от конца углеродной цепи. У молекул жирных кислот имеются два конца — кислотный (СООН) и метильный (СН₃). Расположение первой двойной связи отсчитывается от метильного конца (именно его называют омега-концом).

ДГК — это важнейшая полиненасыщенная жирная кислота, относящаяся к классу омега-3 ненасыщенных кислот. Она входит в состав липидов большинства животных тканей и является одним из главных компонентов комплексных липидов.

Основными источниками ДГК являются рыбий жир лосося и сельди атлантической, морские моллюски, зоопланктон, динофитовые микроводоросли, некоторые морские водоросли и льняное масло.

Наряду с эйкозапентаеновой кислотой, ДГК относится к наиболее ценным для здоровья человека омега-3 полиненасыщенным жирным кислотам. Она играет важную роль в формировании мозга и зрения на ранних этапах онтогенеза, а также оказывает благоприятный эффект на состояние мозгового кровообращения.

ДГК является условно эссенциальным нутриентом в период активного роста мозга. ДГК — главный компонент серого вещества мозга, сетчатки глаз и клеточных мембран. Ее дефицит в ряде случаев ассоциирован с риском развития депрессивных состояний, суицидального поведения, а также нарушений внимания. Последние могут препятствовать успешному обучению в школе.

ДГК, используемая в составе Супрадин Кидс с омега-3 и холином, получена из морских водорослей, выращиваемых на специальных плантациях, что обеспечивает максимальную очистку и эффективность этого компонента поливитаминного комплекса [17].

Ниже мы рассмотрим особенности компонентного состава поливитаминных препаратов из серии Супрадин Кидс, а также показания к их использованию и особенности их применения. Все они рассматриваются в качестве биологически активных добавок (БАД).

Супрадин Кидс гель

Поливитаминный комплекс с лецитином и β-каротином, предназначенный для детей с 3-летнего возраста.

В 1 чайной ложке (5 г) Супрадин Кидс гель содержатся следующие ингредиенты: β-каротин — 155 мкг рет. экв. (ретинола эквивалентов), витамин D₃ — 3,7 мкг, витамин Е (D, L-α-токоферола ацетат) — 1,9 мг, витамин В₁ (тиамина гидрохлорид) — 0,31 мг, витамин В₂ (натриевая соль рибофлавина фосфата) — 0,29 мг, витамин В₆ (пиридоксина гидрохлорид) — 0,39 мг, ниацин (никотинамид) — 3,5 мг, пантотеновая кислота (пантотенат кальция) — 0,42 мг, аскорбиновая кислота (витамин С) — 13,5 мг, лецитин — 0,1 г (100 мг) [14].

Детям в возрасте 3–6 лет Супрадин Кидс гель назначается по 1/2 чайной ложки (2,5 г) 2–3 в день, для детей с 7 лет предусмотрен прием 2 чайных ложек (10 г) поливитаминного комплекса в день.



Супрадин Кидс для детей содержит важные витамины, омега-3 и холин для активного развития ребенка, его памяти и способности к обучению.



Супрадин® Кидс

Большое будущее маленьких гениев

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



150 Years
Science For A Better Life

150 лет. Наука для лучшей жизни.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Супрадин Кидс гель способствует оптимизации развития ребенка, в том числе его нервной системы. Лецитин, входящий в состав Супрадин Кидс геля, способствует повышению концентрации внимания, а β -каротин не только укрепляет зрение, но и поддерживает иммунную систему детей [15].

Супрадин Кидс Юниор

Поливитаминовый комплекс с холином в виде жевательных таблеток для детей в возрасте от 5 лет.

В составе 1 таблетки Супрадин Кидс Юниор представлены следующие вещества: витамин D₃ (холекальциферол) — 2,5 мкг (100 МЕ), витамин А (ретинол) — 300 мкг, витамин Е (α -токоферол) — 5 мг, аскорбиновая кислота (витамин С) — 22,5 мг, никотинамид — 6 мг, витамин В₁ (тиамин) — 0,45 мг, витамин В₂ (рибофлавин) — 0,45 мг, витамин В₆ (пиридоксин) — 0,45 мг, витамин В₁₂ (цианокобаламин) — 0,5 мкг, пантотеновая кислота (витамин В₅) — 2 мг, фолиевая кислота — 75 мкг, биотин — 10 мкг, холин — 25 мг, кальций (Ca) — 120 мг, магний (Mg) — 25 мг, железо (Fe) — 6 мг, цинк (Zn) — 4 мг, марганец (Mn) — 1 мг, медь (Cu) — 0,4 мг, йод (I) — 60 мкг, селен (Se) — 12,5 мкг, хром (Cr) — 12,5 мкг [14].

Дозирование Супрадин Кидс Юниор: в возрасте 5–11 лет — по 1 таблетке 1 раз в день, детям старше 11 лет — по 1 таблетке 2 раза в день.

Считается, что применение Супрадин Кидс Юниор способствует гармоничному (физическому и умственному) росту и развитию детей, переходящих к предметному обучению.

Супрадин Кидс с омега-3 и холином

Поливитаминовый комплекс, обогащенный докозагексаеновой кислотой (ДГК) и холином — в форме мармеладных конфет (мармеладные рыбки и звездочки). Эти жевательные пастилки предназначены для детей с 3-летнего возраста.

В составе 1 жевательной пастилки: витамин С — 15 мг, ниацинамид — 4,5 мг, витамин В₆ — 0,5 мг, витамин В₁₂ — 0,25 мкг, ДГК — 30 мг, холин — 30 мг [14].

Дозирование: детям в возрасте 3–4 лет — по 1 пастилке в день, в возрасте 4–14 лет — 2 пастилки в день.

Сравнительно скромная представленность в Супрадин Кидс с омега-3 и холином собственно витаминов в полной мере компенсируется включением ДГК и холина. В этой связи Супрадин Кидс с омега-3 и холином способствует улучшению памяти и умственному развитию детей.

Супрадин Кидс Мишки

Жевательные пастилки (по 4 г) в форме мармеладных медвежат с различными вкусами (апельсина, лимона, малины). Предназначены для детей с 11-летнего возраста. Как указывают производители, этот общеукрепляющий поливитаминовый комплекс способствует здоровому росту и развитию детей школьного возраста.

В одной пастилке Супрадин Кидс Мишки представлены следующие компоненты: витамин А — 400 мкг, витамин Е — 5 мг, витамин D₃ — 2,5 мкг, витамин С — 30 мкг, витамин В₆ — 1 мг, витамин В₁₂ — 0,5 мкг, никотинамид — 9 мг, фолиевая кислота — 100 мкг, биотин — 75 мкг [14].

Дозирование Супрадин Кидс Мишки предусматривает назначение детям старше 11 лет по 1 жевательной пастилке в день.

Все компоненты витаминного комплекса Супрадин Кидс Мишки подобраны с учетом их взаимодействия и дополняют друг друга. Полный комплекс необходимых витаминов обеспечивает ежедневную потребность ребенка, помогает стимулировать умственное развитие и справляться со школьными нагрузками.

Витамино-минеральные и поливитаминовые комплексы являются одним из инструментов нейродиетологии детского

возраста [18]. Витаминная линейка Супрадин Кидс, в которой витамины представлены в комбинации с минеральными веществами и БАВ (лецитин, холин, ДГК, β -каротин), в полной мере отражает прогрессивный взгляд на оптимизацию соматического и психоневрологического здоровья детей и подростков.

Такой подход призван не только обеспечить различные органы и системы организма необходимыми витаминами и минеральными веществами, но и противостоять стрессовым воздействиям, улучшить восприятие информации, оптимизировать церебральные функции детей [19]. ■

Литература

1. Витамины и минеральные вещества в питании и поддержании здоровья детей. Глава 17. В кн.: Клиническая диетология детского возраста: Руководство для врачей / Под ред. Боровик Т. Э., Ладодо К. С. М.: ООО «МИА». 2008. С. 443–471.
2. Combs G. F. Jr. (ed). The vitamins. Fundamental aspects in nutrition and health. 4th ed. London-San Diego. Academic Press/An Imprint of Elsevier. 2012. 570 p.
3. Громова О. А., Торшин И. Ю., Егорова Е. Ю. «Умные» микронутриенты. Микронутриенты и нервно-психическое развитие ребенка: монография. М.: Миклош. 2012. 168 с.
4. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Метод. реком. МР 2.3.1.2432–08.3.2.1. Рациональное питание. М., 2008. 40 с.
5. Платонова Т. Н., Ярыгина С. В. Эффективность поливитаминового комплекса «Киндер Биовиталь гель» при минимальных неврологических дисфункциях у детей дошкольного возраста // Consilium medicum. Педиатрия. 2005. Т. 7. № 1. С. 48–49.
6. Короваина Н. А., Захарова И. Н., Науменко Л. Л. Микронутриентная недостаточность и нервно-психическое развитие детей // Consilium medicum. Педиатрия. 2006. Т. 8. № 2. С. 52–55.
7. Студеникин В. М. Поливитаминовый препарат с лецитином: использование в детской неврологии // Лечащий Врач. 2003. № 6. С. 56–57.
8. Студеникин В. М., Балканская С. В., Маслова О. И. Возможности применения поливитаминового препарата с лецитином в детской неврологии // Consilium medicum. Педиатрия. 2004. Прилож. № 1. С. 16–19.
9. Применение поливитаминового препарата с лецитином в нейрopedии (пособие для врачей). М.: Медпрактика. 2005. 20 с.
10. Студеникин В. М., Николаев А. С., Акоев Ю. С., Балканская С. В. и др. Витамины и применение поливитаминовых препаратов в педиатрии // Справочник педиатра. 2006. № 6. С. 68–88.
11. Студеникин В. М., Балканская С. В., Шелковский В. И. Влияние лецитина на неврологический статус детей // Лечащий Врач. 2009. № 6. С. 46–49.
12. Студеникин В. М., Балканская С. В., Шелковский В. И. Синдром дефицита внимания и гиперактивности у детей: диагностика и лечение // Лечащий Врач. 2010. № 1. С. 31–34.
13. Витамины в нейродиетологии. Гл. 6. В кн.: Нейродиетология детского возраста (коллективная монография) / Под ред. Студеникина В. М. М.: Династия. 2012. С. 97–113.
14. Регистр лекарственных средств России «Энциклопедия лекарств». Изд. 21-е, перераб. и дополн. М.: РЛС-Медиа. 2013. 1612 с.
15. Алексеев М. Витамины для умных // Российские аптеки. 2011. № 22 (203). С. 12–15.
16. Meck W. H., Williams C. L., Cermak J. M., Blusztajn J. K. Developmental periods of choline sensitivity provide an ontogenetic mechanism for regulating memory capacity and age-related dementia // Frontiers Integrat. Neurosci. 2008. Vol. 1 (Art. 7). P. 1–11.
17. Обыкновенное чудо для необыкновенных детей. Кому и для чего нужны детские витамины // Моя любимая аптека. 2011. № 8 (80). С. 4.
18. Студеникин В. М., Шелковский В. И. Витамины-минеральные комплексы для детей: инструмент нейродиетологии // Педиатрия. 2008. Т. 87. № 6. С. 105–109.
19. Benton D. Vitamins and neural and cognitive developmental outcomes in children // Proc Nutr. Soc. 2012. Vol. 71 (1). P. 14–26.

Паранеопластические синдромы у детей.

Обзор литературы. Клинический пример паранеопластического опсоклонуса-миоклонуса

М. Ю. Бобылова*,¹, кандидат медицинских наук

Е. С. Ильина**

Е. Ст. Ильина***, кандидат медицинских наук

* ИДНЭ им. Свт. Луки,

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

*** ФГБУ РДКБ МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: пароксизмальные неэпилептические состояния, паранеопластические синдромы, опсоклонус, миоклонус, атакия, возбудимость, кортикостероиды, ритуксимаб.

«В жестко регулируемой иммунной системе не может быть более скандальной ситуации, чем нападение защиты на своих подзащитных, как в случае паранеопластического поражения центральной нервной системы. Жертвы в мозге утверждают, что не виновны. Нападавшие настаивают, что выполняли приказ. Возможно, нападавшие заблуждались? Следствие длится не одно десятилетие. Возникают все новые теории. ...Иммунная система обвиняется в двух преступлениях: в том, что позволяет опухоли расти, и в чрезмерной реакции, вызывающей повреждение нервной системы»

М. Пранцателли. Паранеопластические синдромы: нераскрытое убийство [5]

Паранеопластические синдромы (ПНС) — это страдание органов, удаленных от места новообразования и его метастазов, не связанное с инфекцией, ишемией или метаболическими нарушениями [1]. Какексия, гиперкальциемия, синдром Кушинга, синдром Труссо возникают потому, что опухоль секретирует вещества, похожие на гормоны, или вызывает перекрестные аутоиммунные реакции между опухолевой и нормальной тканью. ПНС поражают эндокринные железы, нервную систему, кожу, кровь (табл. 1), изолированно или сочетанно [2].

Наиболее драматичным течением обладают ПНС, поражающие центральную и периферическую нервную систему, нервно-мышечные синапсы и мышцы. Может страдать один отдел (как при лимбическом энцефалите) или один тип клеток (клетки Пуркинье в мозжечке), а может возникнуть многоуровневое поражение (энце-

Эндокринные	Гиперкальциемия Синдром Кушинга Гипогликемия
Дерматологические и ревматологические	Пигментно-сосочковая дистрофия кожи Дерматомиозит Гипертрофическая остеоартропатия Паранеопластическая пузырчатка
Гематологические	Тромбоцитоз
Неврологические	Энцефаломиелит Лимбический энцефалит Подострая мозжечковая атакия Опсоклонус-миоклонус Ретинопатия Синдром жесткого человека Сенсорные невропатии Хронические псевдообструкции кишечника Миастенический синдром Ламберта-Итона Дерматомиозит

фаломиелополиневропатия). ПНС сопровождаются примерно 200 видами опухолей, имеющих разное происхождение и удаленность от неврологического очага, чаще локализующихся в грудной или брюшной полости.

Симптомы ПНС иногда развиваются настолько быстро, что ошибочно трактуются как инсульт. У 50% пациентов ПНС раньше дает о себе знать,

чем опухоль. Течение процесса может быть монофазным (симптомы достигают плато, а затем наступает улучшение или стабилизация) или неуклонно прогрессирующим. Описаны случаи, когда опухоль обнаруживается спустя несколько лет после развития неврологических симптомов. Часто именно ПНС заставляют пациента обратиться к врачу. Диагностика

¹ Контактная информация:
mariya_bobylova@mail.ru

осложняется тем, что ПНС не патогномичны только для опухолей [1].

Этиопатогенез ПНС

Клетки опухоли (тимома, мелко-клеточный рак легкого, рак молочной железы и яичников; у детей — нейробластома) экспрессируют онко-невральные антигены, которые в норме встречаются в иммунологически привелигированных областях — нервной системе и яичках. Открытие онко-невральных антител в 1965 г. привело к широко распространенной в настоящее время гипотезе, что ПНС — иммунологическое расстройство. Предположительно, сходство антигенов опухоли и нервной ткани приводит к потере толерантности и индукции иммунного ответа как против опухоли, так и против нормальных нейронов. Антитела к антигенам опухоли начинают атаковать ядра нейронов, структурные элементы, поверхностные рецепторы, синапсы и ионные каналы [3].

Лучший способ диагностики ПНС — выявление известных анти-онко-невральных белков в сыворотке пациента. Эти антитела специфичны (> 90%) для опухолей, поэтому возможна диагностика рака на доклинической стадии. Например, антитела Тg выявляются только при лимфоме и мозжечковой дегенерации. VGCC-антитела (к мембранным каналам) вырабатываются при миастеническом синдроме Ламберта—Итона [4]. Однако у 30% пациентов антитела не выявляются, а у 5–10% антитела атипичные или обнаруживаются при разных ПНС. Отсутствие антител не исключает ПНС [1].

Являются ли онко-невральные антитела причиной лизиса клеток? На животных моделях не удалось воспроизвести неврологические нарушения путем активной иммунизации или пассивной передачи, даже интра-текально. В ответ на иммунизацию у животных вырабатываются сывороточные антитела, но неврологические симптомы не появляются. Таким образом, онко-невральные антитела, возможно, только указывают на ауто-иммунный процесс, но не вызывают его. Существует гипотеза, что важную роль в патогенезе ПНС играют клеточные иммунные механизмы, но ее тоже не удалось воспроизвести на животной модели. Таким образом, ауто-иммунную гипотезу ПНС еще предстоит доказать [5].

Распространенность ПНС

ПНС встречается крайне редко, менее чем у 0,01% пациентов со злокачественными новообразованиями. «Частые» ПНС — миастенический синдром Ламберта—Итона при мелко-клеточном раке легких и миастения при тимоме. Лимфома и рак яичка сопровождаются лимбическим энцефалитом, рак молочной железы — различными ПНС. Специфическим ПНС детского возраста является опсоклонус-миоклонус при нейробластоме.

Клинические варианты ПНС

Паранеопластический энцефаломиелит

Паранеопластический энцефаломиелит характеризуется одновременным поражением различных областей центральной нервной системы (гиппокамп, ствол мозга, спинной мозг, спинномозговые ганглии). Клиническая картина соответственно очагам включает: лимбический энцефалит, альтернирующие синдромы, вегетативные нарушения, миелит, мозжечковую дегенерацию, сенсорную невропатию. Реже встречаются паркинсонизм, хорей, оромандибулярная дистония, нейрогенная гиповентиляция. Вегетативные синдромы (ортостатическая гипотензия, сухость во рту, задержка мочи, зрачковые нарушения, импотенция) встречается в 30% случаев [1–3].

Лимбический энцефалит

Лимбический энцефалит характеризуется подострым началом в виде спутанного сознания с грубым снижением кратковременной памяти. Нередки судороги, которые могут опережать развитие когнитивного дефицита на несколько месяцев. У части пациентов дебютным проявлением служит не эпилепсия с деменцией, а депрессия с тревогой и галлюцинозом. Типичны синдромы поражения гипоталамуса (сонливость, гипертермия, эндокринопатии) и среднего мозга. Лимбический энцефалит вызывают мелко-клеточный рак легкого (50%), опухоли яичка (20%), рак молочной железы (8%). Антитела можно выявить у 50% пациентов. В спинномозговой жидкости выявляется плеоцитоз и повышение содержания белка. Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ), как правило, соответствуют норме, но иногда наблюдается изменение сигнала в одной или обеих височных долях медиально. Морфологические изменения в лимбической системе и базальных ганглиях включают: апоптоз нейронов, реак-

тивность микроглии, периваскулярную лимфоцитарную инфильтрацию. Дифференциальный диагноз следует проводить с протекающим более остро герпетическим энцефалитом, в том числе после трансплантации костного мозга, успешно лечашимся в первые часы заболевания [6].

Паранеопластическая мозжечковая дегенерация

Паранеопластическая мозжечковая дегенерация характеризуется быстрым развитием тяжелой атаксии из-за гибели большого числа клеток Пуркинью при относительной сохранности других нейронов мозжечка. Данные компьютерной томографии (КТ) и МРТ-исследования сначала соответствуют норме, а позже выявляют грубую атрофию мозжечка. Дегенерация встречается при разных видах опухолей (рак молочной железы, яичника, лимфома), и при этом могут обнаруживаться различные антитела. Обычно заболевание дебютирует шаткой походкой и дизартрией, затем быстро прогрессирующая мозжечковая атаксия приковывает больного к постели. Смерть наступает от бульбарных нарушений. Патогномичен нистагм, бьющий вниз. Большинство пациентов жалуются на головокружение, двоение в глазах, дисфагию. Симптоматика, как правило, симметрична. Анализ цереброспинальной жидкости обычно в норме, но его необходимо проводить для исключения метастазов в оболочке мозга, при которых также отмечается шаткость при ходьбе, стабилизирующаяся через несколько месяцев. Лечение неэффективно, даже если резецирована материнская опухоль [7].

Паранеопластический опсоклонус-миоклонус

Паранеопластический опсоклонус-миоклонус наблюдается в трех случаях: 1) у детей с нейробластомой, 2) у взрослых женщин с Ri-антителами и раком молочной железы, 3) у взрослых пациентов без паранеопластических антител с мелко-клеточным раком легких. Симптомы включают опсоклонус (непроизвольные движения глаз), генерализованный миоклонус, мозжечковую атаксию, поведенческие нарушения — раздражительность, нарушения сна. Описано несколько специфических аутоантител, в частности, анти-Ri-антитела (при раке молочной железы, мелко-клеточном раке легкого), антитела к нейрофила-ментам у детей с нейробластомой.

Таблица 2

Пациент П., 2008 г. р., обследования						
События	Возраст пациента					
	1 год	1 г 5 мес	2 г 1 мес	2 г 11 мес	3 г 4 мес	3 г 6 мес
Сцинтиграфия с MIBG (зон патологического накопления препарата не выявлено)		+	+			+
Анализ крови на онкомаркер NSE	40,7 нг/мл	18 нг/мл	11,7 нг/мл	5,9 нг/мл	12,5 нг/мл	11,6 нг/мл
УЗИ органов брюшной полости и малого таза	Новообразование средостения паравертебрально на уровне D5-D8		Норма	Норма	Норма	Норма
КТ органов грудной полости			Норма	Норма	Норма	
Миелограмма и определение амплификации гена NMYC методом ПЦР (костный мозг 4 точки)						Дополнительные копии гена NMYC не обнаружены, опухолевые клетки не обнаружены
Анализ мочи на экскрецию метаболитов катехоламинов						Норма

Таблица 3

Пациент П., 2008 г. р., лечение							
События	Возраст пациента						
	11 мес	1 год	1 г 5 мес	1 г 11 мес	2 г 1 мес	2 г 11 мес	3 г 4 мес
Оперативное лечение: резекция опухоли		Гистология: недифференцированная нейробластома, гистологическая степень злокачественности — 3 (индекс MKI = 210)					
Гормональная терапия	Дексаметазон, 2 недели	Предоперационная подготовка: дексаметазон парентерально, постоперационный период: метилпреднизолон перорально (2 мг/кг/сутки) с постепенным снижением дозировки в течение 1 года	Пульс-терапия метилпреднизолоном (20 мг/кг/сутки № 5)	Преднизолон перорально, постоянно		Преднизолон → синактен-депо (45 недель), старт — 1 мг, постепенное снижение дозы до полной отмены	
Внутривенный иммуноглобулин	27 курсов (до 2 лет 2 мес — 1,5 г/кг/курс, затем — 1 г/кг/курс)						
Моноклональные антитела							Ритуксимаб 375 мг/м ² № 4 еженедельно, в/в
Нейротрофическая терапия, кинезотерапия, ЛФК, занятия с логопедом и психологом (систематически)							
Эффект	Частичное купирование симптомов	Полное восстановление двигательных навыков. Купирование атаксии	Уменьшение атаксии, тремора, опсоклонуса, слюнотечения				Обострение не купировано

Нейробластома — самая частая солидная опухоль у детей. 50% случаев заболевания подвергаются самостоятельному регрессу. Метастазы редки. Морфологические изменения включают апоптоз клеток Пуркинью, атрофию нижних олив, нижних отделов ствола или верхних шейных сегментов мозга. Иногда морфологических изменений не находят. Специфическим паранеопластическим процессом у детей с нейробластомой является опсоклонус-миоклонус. Он остро дебютирует в возрасте до 4 лет — походка становится шаткой, ребенок начинает часто падать, иногда из-за тяжести атаксии даже перестает ходить. Также возни-

кают слюнотечение, опсоклонус, раздражительность, диссомния. Лечение опсоклонуса-миоклонуса — резекция опухоли и иммунотерапия. Если опухоль продолжает расти, неврологические симптомы прогрессируют, несмотря на иммунотерапию. Но даже при успешном лечении нейробластомы большинство детей инвалидизируются из-за нарушений поведения и задержки психоречевого развития. У них сохраняются также диссомния и вспышки агрессии. Существует гипотеза, что развитие опсоклонус-миоклонуса у детей помогает иммунной системе. У многих пациентов выявляют антитела, которые реагиру-

ют с поверхностными антигенами нейронов. Известные в настоящее время методы лечения являются неспецифическими и включают нецитостатические и цитотоксические препараты, внутривенные иммуноглобулины, плазмаферез и адсорбцию антител. Также применяют резекцию опухоли и тимэктомию. Сочетание этих методов позволяют снизить дозировку кортикостероидов. Остается проблема оптимизации схемы иммунотерапии [7, 8].

Ниже приведен клинический пример, иллюстрирующий течение заболевания, динамику параклинических исследований и терапию.

Мальчик П., 2008 г. р. Родился от 4-й беременности, третьих срочных самостоятельных родов. Масса при рождении 3870 г, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 9/9 баллов. Раннее развитие происходило по возрасту: голову держал с 2 месяцев, переворачивался с 4,5 месяцев, сидел с 6 месяцев, ползал на четвереньках с 7 месяцев. Прививался согласно Национальному календарю профилактических прививок до 7 месяцев. Заболел остро в 10 месяцев: на фоне течения острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) у ребенка возник тремор головы. Нарастание неврологической симптоматики отмечалось в течение 1 месяца, на фоне повторного течения ОРВИ в 11 месяцев состояние резко ухудшилось: присоединились хаотичные движения глаз (опсоклонус), вялость, ребенок стал крайне капризен, утратил моторные навыки (в частности, перестал держать голову). Заподозрен энцефалит. Проведены обследования (МРТ головного и спинного мозга без патологии, умеренно выраженный плеоцитоз при повторных исследованиях ликвора), на основании которых диагноз «энцефалит» исключен, установлен диагноз «опсоклонус-миоклонус синдром». При проведении обследования по паранеопластическому профилю по данным КТ-исследования выявлено объемное образование паравентральной локализации на уровне D5-D8. Течение заболевания у ребенка волнообразное с обострениями на фоне присоединения интеркуррентных инфекций, планового снижения дозировки гормональных глюкокортикостероидных препаратов, а также проведения обследований с анестезиологическим пособием. За время болезни к настоящему времени всего было отмечено 6 обострений в возрасте 1 года, 1 года 5 месяцев, 1 года 11 месяцев, 2 лет 1 месяца, 2 лет 11 месяцев, 3 лет 4 месяцев.

Проведенное обследование и лечение приведены в табл. 2 и 3.

В статусе (возраст 4 года 4 месяца): Вес 21,7 кг. Медикаментозный синдром Иценко–Кушинга. Легкое сходящее косоглазие. Мышечный тонус изменен по пластическому типу: в руках $D > S$, в ногах $S > D$. Ходит самостоятельно. Походка не нарушена. Сухожильные рефлексы средние $S \geq D$. Умеренно выраженный интенционный тремор в левой руке при захвате предметов. Выполняет команды и инструкции, понимает обращенную

речь, речь фразовая, отвечает на вопросы в плане заданного, знает основные цвета. (По шкале оценки двигательной функции при опсоклонус-миоклонус синдроме (M. R. Pranzatelli, 2002) — 2 балла, 1-я степень тяжести.)

Миелит и острая некротизирующая миелопатия

Миелит и острая некротизирующая миелопатия быстро прогрессирует. Морфологически выявляют обширный некроз белого и серого вещества, особенно в грудных сегментах [3].

Паранеопластическая ретинопатия при мелкоклеточном раке легкого

Симптомы обычно возникают с двух сторон и отражают одновременное повреждение колбочек и палочек. У пациентов отмечается фотосенсибельность, снижение остроты зрения, нарушение цветового восприятия, кольцевые скотомы, никталопия (куриная слепота) и удлинение адаптации к темноте. Офтальмоскопия выявляет суженные артериолы и пигментный ретинит, электроретинограмма — ослабление ответа на свет [1, 3].

Паранеопластическая ретинопатия при меланоме

Паранеопластическая ретинопатия при меланоме характеризуется другими симптомами. Острота зрения и цветовое зрение не нарушено, но развиваются внезапные мерцающие фотопсии, куриная слепота и легкое периферическое сужение полей зрения. Симптомы объясняются дисфункцией зрительных нервов, периферическая нервная система не страдает. Типичны антитела к биполярным клеткам сетчатки. Иногда отмечаются увеит, оптическая нейропатия или ретинопатия.

Синдром жесткого человека

Это редкий неврологический синдром, характеризующийся ригидностью мышц, чаще мышц туловища и проксимальных отделов нижних конечностей, которая возникает при совместном сокращении мышц-агонистов и антагонистов. Чувствительные раздражители вызывают болезненные крампи. Болезнь начинается с рук. Электромиография выявляет непрерывную активность двигательных единиц в пораженных мышцах в состоянии покоя. Это заболевание чаще имеет аутоиммунную природу (анти-GAD антитела у 70% больных). Паранеопластический вариант развивается при раке молочной железы, кишечника, легких, болезни Ходжкина, тимоме [1].

Синдромы двигательных нейронов

Сочетание бокового амиотрофического склероза и рака отмечается нередко [4]. Но является ли эта болезнь двигательного нейрона паранеопластическим процессом? На этот вопрос пока нет ответа. Периферическая нервная система часто страдает у онкологических больных, что проявляется моторными, сенсорными, вегетативными и смешанными невропатиями. Этиология полиневропатий при раке не обязательно паранеопластическая, чаще это метаболические, трофические, ятрогенные и токсические факторы. Паранеопластический вариант отличается быстрым нарастанием симптомов и плохим ответом на лечение.

Сенсорная невропатия

Сенсорная невропатия характеризуется первичным повреждением спинномозговых ганглиев, обычно сочетается с мелкоклеточным раком легкого. Характерны боль и парестезия с асимметричным распределением, позже сменяющаяся онемением конечностей, туловищной атаксией, выпадением рефлексов, нарушением чувствительности по периферическому типу («перчаточные») и псевдоатетозом рук. Течение подострое, заболевание быстро прогрессирует [4]. Отмечаются также смешанные сенсомоторные невропатии аксонального типа. Гораздо реже встречаются моторные полиневропатии, которые клинически и электрофизиологическими неотличимы от синдрома Гийена–Барре [4].

Хронические воспалительные демиелинизирующие полиневропатии

Хронические воспалительные демиелинизирующие полиневропатии имеют атипичное течение, резистентны терапии, быстро и драматично прогрессируют.

Паранеопластическая вегетативная невропатия

Данный вид невропатии проявляется панвегетативным синдромом (ортостатическая гипотензия, ангидроз, атония мочевого пузыря, патология зрачков, рвота и тошнота, нарушение саливации и слезоотделения) или псевдообструкцией кишечника.

Хроническая псевдообструкция кишечника

Хроническая псевдообструкция кишечника отмечается у пациентов с тимомой и мелкоклеточным раком легкого. Характерно снижение веса, хронические запоры и метеоризм в результате повреждения нейронов кишечного сплетения. Нарушение моторики пищевода приводит к дисфагии, тошноте и рвоте.

Радиологические исследования показывают парез желудка, тонкой или толстой кишки. Манометрия пищевода выявляет спазмы или ахалазию. У некоторых пациентов выявляют антитела к нейронам вегетативных ганглиев, например к рецепторам ацетилхолина [1].

Миастенический синдром Ламберта—Итона

Миастенический синдром Ламберта—Итона является аутоиммунным заболеванием нервно-мышечного синапса, характеризуется слабостью мышц и трофическими нарушениями, преимущественно в нижних конечностях. 60% случаев являются паранеопластическими. В среднем в течение двух лет после установления диагноза выявляют мелкоклеточный рак легкого. На электромиограмме (ЭМГ) отмечается снижение потенциала нервно-мышечного синапса после стимуляции нерва с декрементом при низкой частоте стимуляции (3 Гц) более чем на 10%, прирост после стимуляции высокими частотами (более 20 Гц) более чем на 100%. Серологических маркеров не существует. Антитела присутствуют почти у всех пациентов, как при паранеопластической, так и при непаранеопластической форме. Может сочетаться с мозжечковой дегенерацией [4].

Myasthenia gravis

Myasthenia gravis является самым изученным аутоиммунным заболеванием, протекающим с повреждением постсинаптических рецепторов ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе. Примерно в 10–15% случаев миастении выявляется тимомы, и наоборот — примерно 30% пациентов с тимомой имеют миастению. Следовательно, миастению можно считать паранеопластическим процессом [5].

Нейромиотония

Нейромиотония — это мышечные спазмы, крампи, ригидность, миокимия. Дифференциальный диагноз проводят с синдромом Шегрена и интоксикацией цисплатином. Морфологически обнаруживают инфильтрацию вокруг нейронов спинномозговых ганглиев. ЭМГ-изменения характерны для миотонии. Заболевание связано с выработкой антител к калиевым каналам [4]. Мышцы при ПНС могут страдать с формированием симптомов полимиозита/дерматомиозита, острой некротизирующей миопатии.

Диагностика ПНС

Анализ крови и цереброспинальной жидкости, МРТ, ЭЭГ, ЭМГ редко подтверждают диагноз ПНС.

Дифференциальный диагноз проводят с различными структурными повреждениями головного мозга, метастазами оболочек, аутоиммунными заболеваниями, синдромом Шегрена—Ларссона, а также с нейроинфекциями, васкулитами или гранулематозами ЦНС [1, 3].

В цереброспинальной жидкости находят умеренный плеоцитоз, небольшое повышение уровней белка и IgG. Наиболее важный диагностический критерий — специфические антитела в плазме крови и цереброспинальной жидкости, их выявление значительно облегчает поиск опухоли. К сожалению, почти у 50% больных с ПНС нет известных антител, а размеры опухоли могут быть меньше, чем пределы разрешения КТ. Оптимальным методом выявления опухоли в настоящее время является позитронная эмиссионная томография всего тела с фтордезоксиглюкозой.

С 2004 г. выделяют «достоверный ПНС» и «вероятный ПНС», в зависимости от наличия или отсутствия типичной клинической картины, рака и специфических антител.

Отсутствие антител и опухоли не исключает диагноз. Исследования необходимо повторять каждые 6 месяцев до установления диагноза, обычно в течение 2–3 лет. Большинство опухолей диагностируется в течение 4–6 месяцев. Риск выявления рака значительно уменьшается через два года после манифестации ПНС и становится очень низким через четыре года.

Лечение

Лечение пациентов с ПНС проводят по двум направлениям: 1) резекция опухоли, 2) подавление иммунной реакции. Терапия зависит от вида паранеопластического синдрома, опухоли и наличия антител. ПНС редко улучшается после иммуномодулирующего лечения, так как в большинстве случаев нейрональные структуры уже необратимо повреждены. Основная цель лечения — регресс опухоли. У некоторых пациентов отмечается улучшение при использовании внутривенных иммуноглобулинов, стероидов, ритуксимаба или плазмафереза [1].

Прогноз

Нервно-мышечные паранеопластические синдромы, особенно синдром Ламберта—Итона, имеют относительно благоприятный прогноз. ПНС с повреждением центральной нерв-

ной системы обычно быстро прогрессируют и не корректируются. Иногда состояние пациента улучшается после резекции опухоли. Тем не менее, согласно многочисленным публикациям, у пациентов с ПНС прогноз лучше, чем без него. Предположительно, это является не только результатом ранней диагностики рака, но следствием более сильного иммунного ответа на опухоль [1, 4].

Заключение

ПНС у детей отличаются тем, что разрушают незрелый и развивающийся мозг. Если опухоль диагностируют, своевременное лечение рака приводит к длительной и стойкой ремиссии, но неврологические осложнения ПНС не всегда обратимы. Важную роль в лечении ПНС играет детский невролог, вначале инициируя поиск опухоли, а по окончании ее терапии корректируя неврологические последствия [8]. Учитывая редкость данных состояний, эффект лечения маленького пациента зависит не только от эрудиции невролога, но и от его умения работать с клиницистами других специальностей. ■

Литература

1. Honnorat J., Antoine J. C. Paraneoplastic neurological syndromes // Orphanet J Rare Dis. 2007. № 4. P. 2–22.
2. Ештушенко С. К. Паранеопластические неврологические синдромы (клиника, диагностика и возможности лечения) // Міжнародний неврологічний журнал. 2011. № 8. С. 9–21.
3. Дворецкий Л. И. Паранеопластические синдромы. <http://www.consilium-medicum.com/article/9665>.
4. Vernino S. Paraneoplastic disorders affecting the neuromuscular junction or anterior horn cell // Continuum Lifelong Learning Neurol. 2009. № 15 (1). P. 127–141.
5. Pranzatelli M. R. Paraneoplastic Syndromes: An Unsolved Murder // Seminars in Pediatric Neurology. 2000. Vol 7, № 2. P. 118–130.
6. Voutsas V., Mylonaki E., Gymnopoulos K. et al. Paraneoplastic limbic encephalitis as a cause of new onset of seizures in a patient with non-small cell lung carcinoma: a case report // Journal of Medical Case Reports. 2008. № 2. P. 270.
7. Manto M. U. Cerebellar Disorders A Practical Approach to Diagnosis and Management. Cambridge University Press. 2010. P. 143–145.
8. Петрухин А. С., Бембеева Р. Ц., Самойлова М. В. Диагностика паранеопластического опсоклонус-миоклонус синдрома у детей // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2006. Т. 106, № 2. С. 63–66.

Комплексный подход к лечению первичного моносимптомного ночного энуреза у детей

О. В. Нестеренко¹

В. И. Горемыкин, доктор медицинских наук, профессор

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

Ключевые слова: дети, первичный моносимптомный ночной энурез, практические рекомендации.

Внимание педиатров к проблеме первичного моносимптомного ночного энуреза (ПМНЭ) обусловлено высокой частотой встречаемости проблемы в детском возрасте, зачастую отсутствием системного подхода, ясности при разработке алгоритма диагностического поиска, выборе лечебной программы и, как следствие, недостаточной эффективностью терапии [1–3]. Наиболее удобной считается терминология, предложенная Международным обществом по недержанию мочи (ИССС): ночной энурез — это непроизвольное мочеиспускание только ночью. Первичным считают энурез, при котором у ребенка на протяжении 6 мес не наблюдалось улучшения. Моносимптомный энурез — это отсутствие дневных симптомов, указывающих на расстройство функции мочевого пузыря, поэтому далее в работе будет использован термин «первичный моносимптомный энурез». Возраст ребенка, когда формируется устойчивый рефлекс к мочеиспусканию, — 4–5 лет, поэтому обследование и лечение ребенка с жалобами на ночной энурез должно начинаться именно в этот возрастной период с учетом физического и умственного развития, которое должно соответствовать данному возрасту.

Целью настоящего обзора является, во-первых, изложение современных теоретических аспектов проблемы и, во-вторых, разработка практических рекомендаций для врачей.

В настоящее время большинством исследователей признаны три основных патогенетических механизма, которые имеют научно-доказательную базу [4–6]. Они все, в свою очередь, могут быть объяснены общим базовым нарушением на уровне ствола мозга. К числу таких

нарушений в первую очередь относится ночная полиурия. Накоплены данные, свидетельствующие о том, что есть ночное недержание мочи детей, которые производят непропорционально большое количество мочи в ночное время; эта полиурия часто объясняется сниженной ночной секрецией антидиуретического гормона гипофиза вазопрессина [3, 7]. Также ночное недержание мочи может быть спровоцировано у некоторых детей без энуреза при большом количестве выпитой на ночь воды, при этом аналог вазопрессина десмопрессин эффективен у детей с энурезом, особенно при полиурии. Есть, однако, некоторые важные изменения в данной гипотезе. Во-первых, не все дети с ночным недержанием мочи имеют ночную полиурию, во-вторых, не все дети с ночной полиурией имеют энурез (только никтурию), в-третьих, полиурия не объясняет, почему дети не просыпаются [6, 8]. Обращают на себя внимание два следующих механизма, связанных между собой: ночная гиперактивность детрузора и высокий порог возбуждения. Многие дети имеют ПМНЭ не потому, что их мочевые пузыри полны, а потому, что страдают от ночной гиперактивности детрузора. Прямым доказательством служат данные цистометрии детей с резистентным к терапии энурезом [9]. Часто говорится, что ночной объем мочевого пузыря у детей с ПМНЭ сокращен. Пузырь не анатомически небольшой, но он имеет тенденцию сокращаться, будучи не заполненным до физиологического объема. Растяжение мочевого пузыря и сокращения детрузора являются сильными раздражителями возбуждения [10, 11]. Ночное недержание мочи у ребенка можно рассматривать как «глубокий сон», что также поддерживают достаточно распространенные родительские наблюдения, что их детям с энурезом трудно проснуться [12], а также исследованиями объективных порогов возбуж-

дения [6]. Это, однако, не означает, что электроэнцефалограмма (ЭЭГ) во время сна у детей с энурезом обязательно отличается от детей, не страдающих от этого состояния.

Таким образом, ребенок с энурезом мочится в постель потому, что его/ее не в состоянии разбудить либо наполненный мочевой пузырь, либо расторгнутые сокращения детрузора, либо и то и другое. Интересно, что появляется все больше доказательств, что все три механизма могут быть отнесены в основном к возбуждению ствола мозга. Нейрон норадренергической группы голубого пятна (лат. *locus coeruleus*, LC) в верхней части моста имеет решающее значение для пробуждения от сна [3, 13] и пересекается функционально и анатомически с центром мочеиспускания моста [10], который координирует мочеиспускательный рефлекс. LC также имеет аксональные связи с клетками гипоталамуса, которые производят вазопрессин [14]. Накоплены доказательства о связи нарушения в этой области мозга с энурезом у детей [6].

Существенно реже энурез может быть вызван другими болезнями. Однако эти заболевания необходимо исключать у каждого ребенка с ПМНЭ. Классическим примером является полиурия при сахарном диабете или несахарном нелигурическом диабете или почечной недостаточности. Большинство таких пациентов не имеют энуреза [15]. Недержание мочи могут также вызвать инфекции мочевыводящих путей и запоры [6, 16]. Одной из причин этой ассоциации, вероятно, является тот факт, что заполненная прямая кишка сжимает мочевой пузырь, вызывая гиперактивность детрузора.

Ребенок с нейрогенным мочевым пузырем может, безусловно, иметь энурез, но при этом будут наблюдаться и другие симптомы. Среди пороков развития мочевых путей, которые могут

¹ Контактная информация:
ronikia@gmail.com

быть причиной энуреза, особого внимания заслуживают пороки клапанов уретры. Мальчики с пороками клапанов имеют не только нарушения функции мочевого пузыря, но и почечные тубулярные повреждения, что приводит к порочному кругу — полиурии, увеличению внутривезикулярного давления и еще более тяжелым почечным повреждениям.

Кроме того, ночной энурез может быть вызван тяжелым храпом или апноэ во сне, в связи с аденотонзиллярной гипертрофией. Есть два возможных объяснения этому факту: во-первых, постоянные стимулы пробуждения от обструкции дыхательных путей. Во-вторых, отрицательное внутригрудное давление вызывает полиурию через увеличение секреции предсердного натрийуретического пептида [3, 17].

Диагностический поиск

Чаще всего родители детей с ночным энурезом впервые обращаются к участковому педиатру. Уже на этом этапе возможно и необходимо выяснить, нуждается ли ребенок в специализированном обследовании или консультации узких специалистов, будет ли ребенок лечиться вообще и оптимальное время для начала лечения. Для достижения этих целей важно, чтобы педиатр знал, какие вопросы нужно задавать ребенку и родителям [18].

Выясняется наличие энуреза у родителей и сибсов, течение беременности и родов, особенности развития ребенка в первые 3 года жизни, особенности воспитания и становления навыков опрятности. Определяют генетическую предрасположенность, характер недержания мочи, частоту эпизодов и тип энуреза; факторы, предшествовавшие началу заболевания, характер ночного сна ребенка, наличие патологических феноменов сна в виде снохождения, сноговорения. Детальная, тщательная история больного энурезом позволит избежать многих ненужных обследований [3, 19].

При первом осмотре необходимо дать оценку физического развития, типа конституции, стигм дизэмбриогенеза, пороков развития половых органов. Выясняются и регистрируются в карту пациента питьевые привычки, частота мочеиспусканий, наличие императивных позывов и императивных неудержаний, частота ночных недержаний, длительность «сухого» периода, наличие дневного недержания. Оценивается характер мочеиспускания — срочность позыва, время задержки, слабый поток, необ-

Область интересов	Патологические симптомы
Общее состояние здоровья и развития Рост, потеря веса	Низкий рост при почечной недостаточности. Недомогание, тошнота, потеря веса и т. д. при сахарном диабете, заболеваниях почек
Мочеиспускание и питьевые привычки Частота ночного недержания «Сухой» период Дневное недержание: когда? Как часто?	Плохой прогноз при частых эпизодах Соматическая или психиатрическая патология чаще встречается при вторичном энурезе Дневное недержание должно рассматриваться до лечения ночного энуреза. Неврологические или анатомические причины чаще приводят к дневному энурезу, чем к изолированному ночному Гиперактивность детрузора Могут указывать на нейрогенный мочевой пузырь или пороки развития Часто указывает на дисфункции нижних мочевых путей, нейрогенный мочевой пузырь или пороки развития Заболевания почек, сахарный диабет или полидипсия. Десмопрессин противопоказан
Императивность Слабый поток, необходимость натуживания Инфекции мочевых путей	
Чрезмерная жажда, необходимость пить на ночь	
Работа кишечника Частота испражнений Консистенция стула Недержание кала	Редкий и/или твердый стул свидетельствует о запорах. Эта проблема должна быть решена до лечения недержания мочи Наиболее часто вызывается запором
Психология Поведенческие проблемы	Если поведенческие проблемы являются серьезными, их решение должно проводиться одновременно с лечением энуреза
Как ребенок относится к своему энурезу?	Ребенок, который не беспокоится по поводу энуреза, не может быть мотивирован на эффективную терапию

Симптом	Оценка
Дневное недержание или инфекция мочевыводящих путей (ИМВП)	Регистрация ритма спонтанных мочеиспусканий в домашних условиях. Лечение дневного недержания до лечения ночного энуреза. Лечение ИМВП в первую очередь
Недержание кала, жесткий стул, редкие испражнения	Активно выявлять и лечить запор
Значительные проблемы в отношениях со сверстниками и поведенческие расстройства	Риск сопротивления терапии и/или сопутствующих психических расстройств. Одновременно проводится психологическая и/или психиатрическая оценка
Необходимость натуживания, слабый поток, постоянное подтекание мочи	Высокая вероятность наличия нейрогенной дисфункции мочевого пузыря или анатомической аномалии. Необходимо обследование в условиях уронефрологического центра
Глюкозурия	Высокая вероятность сахарного диабета. Уровень гликемии немедленно
Значимая протеинурия	Исключить заболевания почек
Лейкоцитурия	Исследование бактериурии. Исключить ИМВП
Чрезмерная жажда, потребность пить ночью	Исключить полидипсию и болезни почек
Тошнота, потеря веса, утомляемость	Исключить болезни почек. Анализ крови на мочевины, креатинин, гемоглобин и электролиты

ходимость натуживания. Врач должен оценить функцию кишечника — частота испражнений, консистенция стула, недержание кала. Необходимо выявить наличие признаков очаговой неврологической микросимптоматики и проявлений резидуально-органической патологии, а также вегетативных нарушений и невротических проявлений. Отмечаются психологические, поведенческие проблемы, нарушения эмоционально-волевой сферы. Выясняется отношение самого ребенка к его/ее энурезу.

При проведении параклинических исследований на первом этапе достаточно исследование общего анализа мочи, ультразвукового исследования почек и мочевого пузыря, урофлоуметрии (УФМ). Для удобства использования врачами общей практики разработаны таблицы минимального диагностического поиска (табл. 1) [6]. С другой стороны, существуют проблемы, которые необходимо решить до начала лечения энуреза, поскольку они могут являться показателями серьезной соматической патологии (табл. 2) [6].

Алгоритм дифференцированной терапии ПНЗ у детей		
Характер нарушений	Критерии нарушения	Вид терапии
1. Независимо от выявленных нарушений		Аларм-контроль
2. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря: • гиперрефлекторный тип	Уменьшение физиологического объема мочевого пузыря более чем на 10% от возрастной нормы; увеличение количества мочеиспусканий на 1/3 и более от возрастной нормы; стремительный тип кривой при УФМ	Физиолечение (ФЛ): атропин-амплипульс № 10, атропин-электрофорез; синусоидально-модулированные токи (СМТ) в импульсном режиме № 10; парафиноозокеритовые аппликации № 10 2–3 курса с перерывом 10 дней Медикаментозная терапия (МТ): Дриптан 5 мг 2–3 раза/сут 1–3 мес Лечебная физкультура (ЛФК): курс для укрепления мышц тазовой диафрагмы; курс гимнастики по Кегелю — 1 мес
• гипорефлекторный тип	Увеличение физиологического объема мочевого пузыря более чем на 10–20%; число мочеиспусканий в сутки 4 и менее; снижение средней и пиковой скорости на урофлоуметрии	Режим принудительных мочеиспусканий ФЛ: СМТ в импульсном режиме; прозерин-амплипульс № 10; прозерин-электрофорез № 10–12 МТ: Пикамилон 1,5–3 мг/кг/сут в 2 приема 1,5 мес, адаптогены: настойка элеутерококка, китайского лимонника по 5–10 капель 2–3 раза/сут 2 мес
• детрузорно-сфинктерная диссинергия	Наличие 2 и более пиков на УФМ-кривой	ФЛ: СМТ в импульсном режиме № 10–15; парафиноозокеритовые аппликации на область мочевого пузыря № 20–30 МТ: Дриптан 5 мг 2–3 раза в сутки 1–3 мес; Пантогам 20–50 мг/кг/сут в 3 приема 2–3 мес
3. Минимальная мозговая дисфункция	Консультация невропатолога	МТ: Пикамилон 1,5–3 мг/кг/сут в 2 приема 1,5–2 мес; Фенибут по 50–150 мг 2–3 раза/сут 1–2 мес; Пантогам 20–50 мг/кг/сут в 3 приема 2–3 мес
4. Психологические нарушения • тревога • агрессия • защита	При балльной оценке проективных тестов: • более 3 баллов • более 2 баллов • более 4 баллов	Рациональная и семейная психотерапия. Лечебно-охранительный режим МТ: Санасон 80–160 мг на ночь 3 нед, Персен 1/2–1 табл. на ночь 3 нед, Ново-пассит по 3–5 мл 2–3 раза в день 2–4 нед
5. Нарушение семейных взаимоотношений и типов семейного воспитания	Выявление патологических типов семейного воспитания: • гиперопека; • гипоопека; • эмоциональное отвержение; • жестокое обращение	Рациональная и семейная психотерапия Музыкотерапия Сказкотерапия Арт-терапия
6. Вегетативные дисфункции	Сочетание исходного ваготонического тонуса с гиперсимпатикотонической реактивностью	Физиолечение: гальванизация воротниковой зоны № 10–12; дарсонвализация волосистой части головы № 10–12 Медикаментозная терапия: Глицин по 0,05–0,1 2–3 раза в день 1,5–2 мес; Лимонтар по 0,125–0,25 2 раза в день 2–4 нед

При отсутствии патологических отклонений возможно проведение первой линии терапии. Для хорошо информированных семей, имеющих высокий уровень мотивации, приоритетным считается лечение системой «аларм-контроль». Эффективность данного метода подтверждена многочисленными исследователями и составляет от 55,3% до 86,9%. Существуют несколько важных условий для успешного его применения:

1. Родитель должен спать в комнате ребенка и помочь ему/ей встать, как только зазвонит будильник. Как правило, в начале лечения дети не просыпаются самостоятельно.
2. Лечение должно быть непрерывным, без выходных и праздников.
3. Врач, проводящий терапию, должен проводить регулярный контроль с первым телефонным разговором через 2 недели, с целью обеспечения поощрения и решения технических проблем.

4. При отсутствии положительного эффекта через 6–8 недель лечение должно быть прекращено. Если положительный эффект достигнут, лечение должно продолжаться до 14 последовательных «сухих» ночей.

Если члены семьи негативно относятся к указанному методу лечения, а также если эта система уже использовалась в недавнем прошлом, но без эффекта, а также если мотивация к использованию «мочевого будильника» низка, в первую очередь рекомендуется применять десмопрессин. Препарат применяют у детей интраназально и сублингвально в дозе 5–30 мкг/сут. При ночном энурезе десмопрессин вводят интраназально однократно перед сном по 10 мкг с постепенным подбором индивидуальной эффективной дозы. Основными условиями для успешного лечения являются: опорожнение мочевого пузыря вечером перед приемом препарата; запрет на прием жидкости до утра; нормальный питьевой режим

в течение дня. При отсутствии эпизодов ночного недержания мочи в течение недели от начала лечения доза десмопрессина остается прежней на весь период лечения; при наличии одной и более «мокрой» ночи дозу десмопрессина целесообразно увеличить индивидуально. Контроль за лечением осуществляется еженедельно. Отсутствие положительного эффекта через 1–2 недели от начала лечения означает, что лечение должно быть прекращено. Если у ребенка имеется ночная полиурия, целесообразно применять одновременно аларм-терапию и десмопрессин.

Если ни «мочевого будильника», ни десмопрессин не оказали положительного эффекта, необходимо обследование у уролога и невропатолога с определением сухожильных рефлексов для исключения признаков спинального дизрафизма. Следует также активно искать признаки запора. Для исключения полидипсии необходимо тщательно выяснить режим приема

жидкости ребенком, обращая особое внимание на необходимость пить ночью, измерить уровень креатинина и осмоляемость мочи. Распространенной причиной неудачи при лечении аларм-контролем является неполучение семьей правильного совета.

Детям с признаками гиперактивности мочевого пузыря показано лечение антихолинергическими препаратами (Дриптан, Спазмекс). Перед началом лечения должны быть исключены запор и наличие остаточной мочи в мочевом пузыре. Дриптан (оксибутинина гидрохлорид) назначается по 5 мг 2 раза в день, при ночном энурезе — по 5 мг 2–3 раза в сутки (последнюю дозу принимать на ночь). Максимальная суточная доза — 15 мг. Возможно назначение в начальной дозе 2,5–3 мг 2 раза в сутки с постепенным повышением до обычной. Подросткам 14 лет и старше назначают Спазмекс внутрь по 10–15 мг 2–3 раза в сутки (суточная доза 30–45 мг) в течение 2–3 месяцев. После исчезновения симптомов рекомендуется проведение противорецидивного лечения в течение 2–4 недель.

Антидепрессанты

Антидепрессанты нормализуют ночной сон, увеличивают емкость мочевого пузыря, снижают его сократимость. Амитриптилин детям 4–6 лет назначают по 12,5–25 мг на ночь, школьникам 3 раза в сутки. Если препарат не показывает эффективности после 3–4-недельного курса лечения, от него следует отказаться. Имипрамин детям в возрасте 6–12 лет назначают внутрь в дозе 10–30 мг/сут за 1–2 часа до сна; детям старше 12 лет — 25–50 мг/сут в течение 3–6 месяцев с постепенным уменьшением дозы.

При энурезе в сочетании с тревогой, депрессией, страхами показан досулепин. Начальная доза 25–50 мг/сут, большую часть дозы дают перед сном. Максимальная доза — 100 мг. Противопоказан при атонии мочевого пузыря. Минимальная продолжительность 3 мес.

Ноотропные препараты

Пантогам (гопантеновая кислота) назначается детям в дозе 0,25–0,5 г (суточная доза — 25–50 мг/кг). Продолжительность курса лечения составляет 0,5–3 мес. Пикамилон для лечения ночного энуреза применяется в дозе 206 мг/кг/сут 2–3 раза в день, последний прием перед сном. Курс лечения должен продолжаться 1–1,5 месяца. Пантокальцин назначают по 0,25 г 3 раза/сут утром и днем в течение 2 месяцев.

Детям с поведенческими расстройствами, психологическими проблемами

в семье, низкой самооценкой, низкой мотивацией на излечение необходима психотерапия. Кроме того, следует исключить перегрузки в течение дня школьными или дополнительными занятиями.

На нашей кафедре была разработана и апробирована лечебно-диагностическая программа ведения детей с первичным ночным энурезом, включающая в себя индивидуализированную схему коррекции выявленных нарушений [19, 20]. Показания к включению тех или иных средств и методов лечения, то есть формирование индивидуальных алгоритмов терапии, представлены в табл. 3. Мы добились хороших клинических результатов (выздоровление — у 73,1% и улучшение — у 19,4%) у детей, которым проводили комплекс рекомендуемых мероприятий — психологическое консультирование, рациональную и семейную психотерапию, медикаментозную коррекцию, физиотерапию и лечебную гимнастику, «мочевой будильник», причем этот комплекс применялся дифференцированно, в зависимости от выявленных нарушений. Индивидуальную лечебную программу с обязательным включением системы «аларм-контроль» ребенку с первичным ночным энурезом (ПНЭ) следует подбирать после выполнения рекомендуемого комплекса диагностических мероприятий, алгоритм лечения необходимо составлять в зависимости от выявленных нарушений. Основной задачей при этом является обеспечение комплексного лечения энуреза с учетом характерных для каждого больного особенностей уродинамики, состояния центральной нервной системы, вегетативного и психологического статуса, нарушений семейных взаимоотношений. Важно учитывать, что медикаментозные препараты и физиолечение должны назначаться строго по показаниям. Нет необходимости назначать эти элементы лечебной программы всем детям с ПНЭ, так как они являются не методом лечения энуреза, но методом коррекции уродинамических и неврологических нарушений. Вне зависимости от выявленных функциональных нарушений уродинамики, минимальных мозговых дисфункций, психологического неблагополучия всем детям мы рекомендуем назначать терапию методом «аларм-контроль», поскольку рефлекторный механизм лежит в основе всех этиопатогенетических вариантов ночного энуреза. ■

Литература

1. Алгоритм диагностики и лечения первичного ночного энуреза у детей (пособие для врачей). М., 2006. 24 с.
2. Лечение первичного ночного энуреза у детей

с позиций доказательной медицины (методическое пособие для врачей педиатрических специальностей). М., 2002. 26 с.

3. Папаян А. В., Савенкова Н. Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб: Левша-СПб. 2008. 600 с.
4. Казанская И. В., Оттушеникова Т. В. Клиника, диагностика и лечение первичного моносимптомного ночного энуреза у детей // Педиатрия. 2006; № 1: 49–55.
5. Кузнецова А. А., Наточин Ю. В., Папаян А. В. В кн.: Папаян А. В., Савенкова Н. Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб: Левша-СПб. 2008. С. 472–492.
6. Trygve Neveus. Nocturnal enuresis — theoretic background and practical guidelines // *Pediatr Nephrol*. 2011; 26: 1207–1214.
7. Neveus T., Hetta J., Cnattingius S., Tuvemo T., Lackgren G., Olsson U., Stenberg A. Depth of sleep and sleep habits among enuretic and incontinent children // *Acta Paediatr*. 1999; 88: 748–752.
8. Kayama Y., Koyama Y. Brainstem neural mechanisms of sleep and wakefulness // *Eur Urol*. 1998; 33: 12–15.
9. Umlauf M. G., Chasens E. R. Sleep disordered breathing and nocturnal polyuria: nocturia and enuresis // *SleepMed Rev*. 2003; 7: 403–411.
10. Wolfish N. M., Pivik R. T., Busby K. A. Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications // *Acta Paediatr*. 1997; 86: 381–384.
11. Yeung C. K., Chiu H. N., Sit F. K. Bladder dysfunction in children with refractory monosymptomatic primary nocturnal enuresis // *J Urol*. 1999; 162: 1049–1055.
12. Ornit E. M., Russell A. T., Hanna G. L., Gabikian P., Gehricke J. G., Song D., Guthrie D. Prepulse inhibition of startle and the neurobiology of primary nocturnal enuresis // *Biol Psychiatry*. 1999; 45: 1455–1466.
13. Page M. E., Valentino R. J. Locus coeruleus activation by physiological challenges // *Brain Res Bull*. 1994; 35: 557–560.
14. Yazbeck S., Schick E., O'Regan S. Relevance of constipation to enuresis, urinary tract infection and reflux. A review // *Eur Urol*. 1987; 13: 318–321.
15. Roche E. F., Menon A., Gill D., Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes // *Pediatr Diab*. 2005; 6: 75–78.
16. Danyisz W., Kostowski W., Hauptmann M. Evidence for the locus coeruleus involvement in desipramine action in animal models of depression // *Pol J Pharmacol Pharm*. 1985; 37: 855–864.
17. Эрман М. В. Энурез у детей // Педиатрия. 2009; № 2: 36–49.
18. Щеплягина Л. А., Круглова И. В. Лечение первичного ночного энуреза у детей // Педиатрия. 2009; № 3: 43–51.
19. Нестеренко О. В., Протопопов А. А., Королева И. В. Диагностика и лечение детей с первичным ночным энурезом / Сб. трудов XI ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. СПб, 2003. С. 82.
20. Нестеренко О. В. Диагностика и реабилитация детей с первичным ночным энурезом с учетом возраста ребенка и тяжести заболевания / Материалы III Конгресса педиатров-нефрологов России. СПб, 2003. С. 138.

Урогенитальный хламидиоз как фактор infertility у мужчин. Лечение хронического бактериального и хронического простатита, ассоциированного с хламидийной инфекцией

В. Б. Стоянов¹, кандидат медицинских наук

С. Ю. Фоминых

Т. Б. Семёнова, доктор медицинских наук, профессор

ООО «Герпетический центр», Москва

Ключевые слова: урогенитальный хламидиоз, нарушение оплодотворяющей способности сперматозоидов, хронический простатит, ассоциированный с хламидийной инфекцией, антибактериальная терапия, фторхинолоны.

Для России, как и для большинства европейских стран, серьезной проблемой является депопуляция населения. После драматической демографической ситуации в постсоветском периоде уровень рождаемости в Российской Федерации в настоящее время все еще носит нестабильный характер.

Следует отметить, что во всем мире низкие показатели естественного прироста населения наблюдаются даже в наиболее благоприятных по качеству жизни странах.

Кроме того, не внушают оптимизма изменения, касающиеся возрастной пирамиды: население планеты неуклонно стареет, причем не только в Европе, но и в Африке. В этой связи стратегическая задача, стоящая перед Российской Федерацией, — стабилизация численности населения страны.

Помимо сугубо социально-экономических причин, ведущее место в демографическом кризисе, безусловно, занимает проблема мужского и женского репродуктивного здоровья.

Известно, что около 40% причин бесплодия в паре связано с мужским фактором, при этом у 70% мужчин выявляется олигоастенотератозооспермия, а у 13% — азооспермия.

Согласно существующим в настоящее время представлениям, в основе нарушения механизма мужской фертильности лежат гормональный дисбаланс, патология тестикул, генетические нарушения, наследственный фактор, аутоиммунная агрессия.

В последнее время повышенный интерес вызывает изучение избыточной продукции активных форм радикалов кислорода (АФК) полиморфноядерными лейкоцитами спермы, которые являются причиной оксидативного стресса, приводящего к повреждению мембраны сперматозоидов, снижению подвижности сперматозоидов и нарушению их оплодотворяющей способности.

Установлено, что повреждение ядерной ДНК, вызывающее нарушение функции сперматозоидов, является основной при-

чиной неразвивающейся беременности, влияет на развитие эмбриона и имплантацию, в несколько раз увеличивает риск спонтанных аборт [1, 2].

Значительное место в развитии патологии репродуктивных органов занимает широкий спектр уропатогенных и условно-патогенных микроорганизмов, в том числе колонизация мочеполовой системы инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), влекущими за собой патологические изменения в эпидидиме.

Нарушение мужской фертильности как следствие инфекционно-воспалительного процесса урогенитального тракта напрямую связано с гиперпродукцией АФК, нарушением функции или проходимости придатка яичка, патологической стимуляцией продукции антиспермальных антител.

Еще одним значимым фактором, приводящим к снижению мужской фертильности, является простатит.

Известно, что изменение секреторной функции железы приводит к нарушению количественного и качественного состава семенной жидкости, а токсическое влияние микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности губительно воздействует на сперматогенез в целом. Имеются данные, что хронический простатит приводит к увеличению продукции АФК в сперме в среднем в 8 раз [3].

Урогенитальный хламидиоз

Во всех странах мира не теряет своей актуальности проблема заболеваемости хламидийной инфекцией, доминирующей по частоте выявления среди всех ИППП.

Урогенитальный хламидиоз, вызываемый *C. trachomatis* (серовары от D до K), по повреждающему воздействию на репродуктивную систему человека занимает одно из лидирующих мест среди ИППП.

По частоте встречаемости наиболее распространенных возбудителей негонококковых уретритов *C. trachomatis* занимает от 11% до 43%, тогда как *M. genitalium* — от 9% до 25%, *Tr. vaginalis* — от 1% до 20%. При этом на долю мужчин приходится 65% всех наблюдений [4].

¹ Контактная информация: herpesclinic@mail.ru

КАЛЕНДАРЬ
СОБЫТИЙ

Наряду с *T. pallidum*, *N. gonorrhoeae*, *Tr. vaginalis* и *M. genitalium*, *C. trachomatis* является абсолютным патогеном и подлежит обязательной санации вследствие высокого риска развития тяжелых осложнений [5, 6].

Несмотря на принятые во многих странах мира программы по борьбе с ИППП, снижения заболеваемости урогенитальной хламидийной инфекцией не наблюдается. Например, в странах Европы ежегодно регистрируется 600 тыс. новых случаев хламидиоза.

Между тем уровень заболеваемости не отражает реальных статистических показателей, поскольку считается, что у 40–50% мужчин хламидиоз протекает бессимптомно, что в свою очередь повышает риск развития серьезных осложнений и дальнейшего распространения инфекции.

В нашей стране проблема хламидиоза, как и проблема ИППП в целом, представляется еще более значимой в связи с изменившейся в последние годы моделью сексуального поведения населения, снизившимся возрастом сексуального дебюта, повышением уровня общего promiscuiteta и притоком трудовых мигрантов из сопредельных стран.

Важно отметить, что хламидиоз часто протекает в бессимптомной и субклинической формах, что чрезвычайно важно с эпидемиологической точки зрения, может диагностироваться не только как моноинфекция, но и выявляется вместе с другими бактериями и вирусами и их сочетаниями, усугубляя течение патологического процесса.

Кроме того, *C. trachomatis* также является фактором гиперпродукции АФК, приводящим к окислительному стрессу с последующим нарушением адекватной упаковки хроматина, вызывает фрагментацию ДНК и инициирует опосредованный апоптоз сперматозоидов.

Клинические проявления хламидийной инфекции

У мужчин основным проявлением хламидиоза является уретрит, проявляющийся в виде скудных слизистых или необильных слизисто-гнояных выделений, которым часто сопутствуют жжение, зуд, иногда дизурия, возникающая через несколько дней или недель после незащищенного сексуального контакта. Помимо торпидно протекающих уретритов, колонизация мочеполовой системы хламидийной инфекцией может привести к развитию таких осложнений, как эпидидимит, фуникулит и сопутствующий уретриту простатит, что неизбежно увеличивает вероятность последующей патоспермии.

Кроме того, при различных вариантах сексуальной активности может возникать хламидийный фарингит, хламидиоз аноректальной области, хламидийный конъюнктивит. В ряде случаев диагностируется уретрокулоиновиальный синдром (уретрит, конъюнктивит, реактивный артрит).

Хронический простатит, ассоциированный с хламидийной инфекцией

В последние годы вновь возник интерес к хламидийной инфекции как фактору в инициации хронического простатита. Формально *C. trachomatis* является недоказанной, но вполне вероятной причиной в развитии простатита [7, 8]. Практические наблюдения свидетельствуют о том, что именно хламидиоз нередко оказывается ведущим инфекционным агентом в этиологии хронического простатита [9].

Основанием для такого утверждения служит выявление *C. trachomatis* в секрете простаты при отсутствии других инфекций мочевого тракта на фоне характерной симптоматики хронического простатита и лейкоцитоза в секрете предстательной железы.

ОКТЯБРЬ

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ XII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС 2013

22–24 октября, Москва
Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России
Тел.: +7 (495) 484-58-02
E-mail: congress@pedklin.ru www.congress2013.pedklin.ru

OPEN INNOVATIONS EXPO 2013

31 октября – 2 ноября, Москва, МВЦ «Крокус Экспо», Павильон 3, залы 12, 13.
Организаторы выставки: Правительство Москвы, Инновационный центр «Сколково», ОАО «РВК», ГК «Банк развития и внешнеэкономической деятельности (Внешэкономбанк)», ОАО «РОСНАНО», Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере, Автономная некоммерческая организация «Агентство стратегических инициатив по продвижению новых проектов», Торгово-промышленная палата Российской Федерации.
Официальный технический оператор выставки – Business Media Russia
Тел.: +7 (495) 649 69 11
www.forinnovations.ru

НОВЯБРЬ

V ВСЕРОССИЙСКАЯ КООРДИНАЦИОННАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ И АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ»

16–17 ноября, Москва, гостиница Holyday Inn (Сокольники)
Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России
Тел.: +7 (495) 518-31-09 E-mail: adair@adair.ru www.adair.ru

VIII НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

20–22 ноября, Москва
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: +7 (495) 786-25-57 E-mail: congress@nc-i.ru www.nc-i.ru

ЗДОРОВЬЕ СТОЛИЦЫ

XII Московская Ассамблея
21–22 ноября, г. Москва, Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36/9)
Тел.: +7 (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru www.infomedfarmdialog.ru

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

III Межрегиональная конференция
23 ноября, г. Москва, Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36/9)
Тел.: +7 (495) 797-62-92
E-mail: info@infomedfarmdialog.ru www.infomedfarmdialog.ru

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Научно-практическая конференция
29 ноября, Здание Правительства Москвы, конференц-зал,
ул. Новый Арбат, 36/9
EEC Medical
Тел.: (495) 592-06-59, (916) 567-35-29
E-mail: info@eecmedical.ru www.eecmedical.ru

ДЕКАБРЬ

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Конференция по гастроэнтерологии
3 декабря, Здание Правительства Москвы, конференц-зал,
ул. Новый Арбат, 36/9
EEC Medical
Тел.: (495) 592-06-59, (916) 567-35-29
E-mail: info@eecmedical.ru www.eecmedical.ru

ДОСТИЖЕНИЯ В НЕЙРОБИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Научно-практическая конференция,
посвященная памяти профессора Э.Я. Штернберга
6 декабря, Научный Центр психического здоровья РАМН, Большой конференц-зал, Москва, Каширское шоссе, 34
Тел.: (495) 592-06-59, (916) 567-35-29
E-mail: info@eecmedical.ru www.eecmedical.ru

XII КОНГРЕСС ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОНИСТОВ РОССИИ

«Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей»
11–13 декабря, Москва, проспект Вернадского, д. 84 (здание РАГС, 2 корпус)
Ассоциация педиатров-инфекционистов
Тел.: (499) 236-25-51 E-mail: ch-infection@mail.ru

АПРЕЛЬ

XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

«ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»
7–11 апреля 2014 г., Москва, проспект Вернадского, д. 84 (здание РАГС)
Минздравсоцразвития РФ, Министерство образования и науки РФ, РАН, РАМН, РМАПО, Фонд «Здоровье»
Тел.: (499) 267-50-04, 261-22-09
Официальный сайт Конгресса: www.medlife.ru

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

реклама

Таблица 1

Лечение хламидийной инфекции нижних отделов мочеполовой системы, аноректальной области, хламидийного фарингита, хламидийного конъюнктивита

Препараты выбора	Альтернативные препараты
Доксициклина моногидрат 100 мг внутрь	Левифлоксацин 500 мг внутрь 1 раз/сут в течение 7 дней
Джозамицин 500 мг внутрь 2 раза/сут в течение 7 дней	Офлоксацин 400 мг внутрь 2 раза/сут в течение 7 дней
Азитромицин 1,0 г внутрь однократно	

Таблица 2

Лечение хламидийной инфекции верхних отделов мочеполовой системы, органов малого таза и других органов

Препараты выбора	Альтернативные препараты
Доксициклина моногидрат 100 мг внутрь 2 раза/сут в течение 14–21 дней	Левифлоксацин 500 мг внутрь 1 раз/сут в течение 7 дней
Джозамицин 500 мг внутрь 3 раза/сут в течение 14–21 дней	Офлоксацин 400 мг внутрь 2 раза/сут в течение 7 дней

Диагностика хламидиоза

Верификация диагностики хламидийной инфекции основывается на результатах лабораторных методов исследований с помощью высокочувствительных и специфических методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) или выделения *S. trachomatis* в культуре клеток McCoу («золотой стандарт»).

Следует подчеркнуть, что такие скрининговые методы, как прямая иммунофлюоресценция (ПИФ) и серологические исследования (ИФА), в настоящее время не используются в связи с их недостаточной чувствительностью и низкой информативностью.

Лечение

Основная задача лечения хламидийной инфекции — эрадикация *S. trachomatis* и разрешение клинических проявлений инфекции.

Важно отметить, что выявление у пациента хламидиоза обязывает к проведению профилактического лечения полового партнера.

В рекомендациях Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) по лечению ИППП [10, 11] и рекомендациях Международного центра по борьбе с половыми инфекциями (International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI) (2011), также как в Российских национальных рекомендациях по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов, из альтернативных препаратов в схемах лечения хламидиоза указаны фторхинолоны (левифлоксацин) [12].

Кроме того, известно, что в США левифлоксацин является единственным фторхинолоном, разрешенным Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) в качестве средства выбора при лечении инфекций мочевыводящих путей (негонококкового уретрита, урогенитального хламидиоза, гонококковой инфекции и хронического бактериального простатита).

Общие принципы терапии неосложненных и осложненных форм хламидийной инфекции представлены в табл. 1 и 2.

Особо следует подчеркнуть, что осложненные формы хламидиоза (эпидидимит, орхит, простатит) требуют увеличе-

ния продолжительности антибактериального лечения на срок от 14 до 28 дней.

Кроме того, известно, что при лечении больных с хроническим простатитом требованиям доказательной медицины отвечают только альфа-1-адреноблокаторы, нестероидные противовоспалительные препараты и фторхинолоны (левифлоксацин) [13, 14].

На фармакологическом рынке России левифлоксацин представлен несколькими препаратами, один из которых Ремедиа (активное вещество левифлоксацин гемигидрат 256 мг/512 мг/768 мг, эквивалентный левифлоксацину 250 мг/500 мг/750 мг).

Ремедиа — противомикробное бактерицидное средство широкого спектра действия из группы фторхинолонов. В качестве активного вещества содержит левифлоксацин — левовращающий изомер офлоксацина.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности фторхинолона 3-го поколения левифлоксацина, коммерческое название Ремедиа, в лечении хронического бактериального простатита (ХБП) и хронического простатита (ХП), ассоциированного с урогенитальным хламидиозом.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 48 мужчин в возрасте от 32 до 52 лет. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (14 человек) — больные с обострением ХП, обратившиеся с характерными клиническими проявлениями простатита; 2-я группа (34 человека) — мужчины, обратившиеся на обследование перед планированием беременности в семье. После стандартного андрологического клинико-лабораторного обследования и на основании микроскопического и бактериоскопического исследования отделяемого из уретры и секрета простаты (ПЖ)/спермы диагноз ХБП был установлен у 14 пациентов 1-й группы. У 28 мужчин 2-й группы диагностирован ХП (категория IV) и еще у 6 пациентов ХП был ассоциирован с хламидийной инфекцией (*S. trachomatis* выявлены на культуре клеток McCoу). При этом у больных 2-й группы на фоне ХП и бактериоспермии были отмечены нарушения нормальных параметров спермы (астенозооспермия, астенотератозоспермия, спермагглютинация, лейкоспермия).

У всех больных возбудители, выявленные при бактериоскопическом обследовании, были чувствительны к Ремедиа. Препарат представлен в трех дозировках 250, 500 и 750 мг. Пациентам с ХБП проведен курс лечения Ремедиа в однократной суточной дозе 500 мг, ежедневно в течение 20 дней; у мужчин, в семьях которых планировалась беременность, имевших нарушение фертильности и ХП (категория IV) и ХП, ассоциированный с хламидиозом, длительность лечения составляла 10 дней, препарат назначался в дозе 500 мг 1 раз в сутки.

Помимо базовой терапии Ремедиа все мужчины параллельно получили курс физиотерапии бегущим магнитным полем (аппарат «Интрамаг»), а для достижения лучшей элиминации возбудителя из организма использовали иммуномодулирующие ректальные суппозитории Полиоксидоний или Лонгидаза.

Оценку эффективности Ремедиа проводили через 10–14 дней у больных с ХБП и через 21–30 дней у пациентов с ХП и хламидиозом. Оценка основывалась на данных микроскопического и бактериоскопического исследования ПЖ/сперма, у мужчин 2-й группы исследовали также спермограмму и контроль *S. trachomatis*.

Микробиологическая излеченность отмечена во всех случаях, количество лейкоцитов в секрете ПЖ/эякулят достигли нормальных значений. При этом у 14 больных ХБП полностью разрешилась симптоматика простатита, а у мужчин с бессимптомной формой ХП и сопутствующей патоспермией параметры эякулята приблизились к нормальным показателям в контроле — *C. trachomatis* не выявлены.

Выводы

Наши исследования подтверждают результаты ранее проведенных клинических исследований левофлоксацина, свидетельствующих о его высокой терапевтической эффективности при лечении практически всех форм урогенитальной инфекции.

Профиль фармакокинетики, отличная способность проникновения активного вещества в ткань ПЖ, удобство применения препарата Ремедиа (1 раз в сутки) позволяют рекомендовать его в качестве одного из высокоэффективных антибактериальных средств в лечении больных ХБП и ХП, ассоциированного с хламидийной инфекцией. Нежелательных побочных явлений ни в одном случае отмечено не было.

Урогенитальный хламидиоз — один из факторов, вызывающих нарушения оплодотворяющей способности сперматозоидов. ■

Литература

1. Божедомов В.А., Громенко Д.С., Ушакова И.Я. Причины оксидативного стресса // Проблемы репродукции. 2008, т. 14, № 3, с. 63–67.
2. Торощева М.В. Роль оксидативного стресса в патогенезе различных форм мужского бесплодия. Автореф. дис. на соиск. уч. степ. к.м.н. М., 2009.
3. Божедомов В.А. Хронический простатит: клинические и иммунологические

- аспекты // Эффективная фармакотерапия. 2013, № 16, с. 8–10.
4. Перепанова Т.С. Уретрит и уретральный синдром // Эффективная фармакотерапия. 2013, № 16, с. 6–10.
5. Karen L., Hart G. Knowledge of *C. trachomatis* among men and women approached to participate in common — based screening Scotland // UK BMC Public Health. 2010, 10, 794.
6. Workowski K., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 MMWR Recomm. Rep., 2010, 59 (RR-12): 1–10.
7. Lushnikova E., Nepomnyashchikh, Abdullaev N. Role of sexually transmitted infections in the structural and functional reorganization of prostate Bull // Exp. Biol. Med., 2012, v. 153, № 2, p. 283–288.
8. Sadrpour P., Bahador A., Asgari C. Detection of *C. trachomatis* and *Mycoplasma Genitalium* in semen samples of infection view using PCR // Teheran University Medical Journal. 2013. V. 70, № 10.
9. Кондратьева Ю.С., Неймарк А.И., Еркович А.А. Клинико-морфологические особенности хронического уретропростатита, ассоциированного с хламидийной и микоплазменной инфекцией // Бюллетень сибирской медицины. 2012, № 2, 24–30.
10. Grabe M., Bishop M., Bjerklund-Johanson T. et al. Guidelines on urological infections // European Association of Urology. 2009. p. 78.
11. Lanjouw E., Osserwaard J. et al. European Guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections // Int. J. STD AIDS. 2010, v. 21, № 11, p. 729–737.
12. Российские национальные Рекомендации по антимикробной терапии и профилактики инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. М., 2012. С. 38–40.
13. Пушкарь Д. Ю., Зайцев А. В. Современное лечение инфекций мочевыводящих путей // Вестник практического врача. 2012, № 1, с. 3–7.
14. Дорофеев С.Д., Красняк С.Д. Применение левофлоксацина в урологической практике // РМЖ. Урология. 2012, № 18, с. 917–920.

РЕМЕДИА

(левофлоксацин)

- таблетки 250, 500, 750 мг №5 и №10
- инфузионный раствор 500 мг в 100 мл на NaCl

- Хронический бактериальный простатит
- Острый пиелонефрит
- Неосложненные инфекции мочевыводящих путей
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей



Эксклюзивный поставщик в России:
119530, г. Москва, Очаковское шоссе, д. 34,
офис А 303, БЦ «West Park»
Тел.: (495) 935-76-65; (495) 269-07-78;
факс: (495) 269-07-79
www.coralmed.ru, mail: info@coralmed.ru



Производитель
Симпекс Фарма Пвт. Лтд,
Офис: Б-4/160, Сафдарджанг Энклав,
Нью Дели - 110 029, Индия.

ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР



реклама

Острые респираторные вирусные инфекции:

современные вызовы, новый взгляд на место индукторов интерферонов в профилактике и терапии

О. В. Калюжин, доктор медицинских наук, профессор

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

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, эпидемиология, этиология, химиорезистентность, антигенная изменчивость, врожденный иммунитет, иммунные расстройства, индукторы интерферонов, тилорон.

Вирусы являются причиной большинства острых инфекций дыхательных путей, которые в совокупности уносят более 4 млн человеческих жизней в год. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) лидируют в структуре заболеваемости разных стран мира [1]. Несмотря на огромные усилия в разработке средств профилактики и лечения этой группы болезней, их результат весьма скромный. Большая часть исследований в этой области направлена на изучение патогенеза и методов предотвращения/терапии гриппа. Однако ежегодные эпидемии последнего, значительная изменчивость времени пиковой заболеваемости, вариативность и ошибки в прогнозах доминирующих в сезоне штаммов вируса говорят, что грипп на текущий момент слабо контролируется существующей системой профилактики.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в межпандемические периоды в мире в среднем около 1 млрд человек в год болеет гриппом, при этом у 3–5 млн из них развиваются тяжелые формы инфекции, а от 300 000 до 500 000 больных умирает. Максимальная летальность от респираторных инфекций отмечается в раннем детском возрасте и у пожилых лиц. Среди 90 млн случаев гриппа у детей младше 5 лет в 2008 г. по разным оцен-

кам от 28 000 до 111 500 детей умерли от связанных с гриппом инфекций нижних дыхательных путей. То, что развитие пневмонии, ежегодно уносящей 1,4–1,8 млн жизней детей указанного возраста (что превышает суммарную летальность от малярии, инфекции вируса иммунодефицита человека/синдрома приобретенного иммунодефицита и кори), в значительной степени ассоциировано с гриппом (в 17% случаев) и респираторно-синцитиальной вирусной (RSV) инфекцией (29%), выводит эти ОРВИ на ведущие по медико-социальной значимости места среди всех заболеваний человека [2].

Разнообразие возбудителей ОРВИ

Известно более 200 вирусов, вызывающих гриппоподобные заболевания, некоторые из которых открыты совсем недавно [3]. Информация об удельной частоте выявления тех или иных возбудителей ОРВИ существенно варьирует в зависимости от дизайна исследования, его длительности и сезона, возраста больных, вариантов отбора биологических образцов и методов верификации патогена, а также географической локализации. В результате анализа данных целой серии исследований этиологической структуры ОРВИ, проведенных в разных странах различными группами ученых, установлено, что к наиболее распространенным возбудителям относятся (в порядке убывания частоты

выявления) риновирусы, вирусы гриппа, парагриппа, RSV, коронавирусы, метапневмовирусы, бокавирусы и аденовирусы (табл.) [4].

Примерно в 1/5 случаев выявить возбудитель ОРВИ не удается [5]. Это связано не только с техническими проблемами верификации патогенов, но и с тем, что далеко не все респираторные вирусы известны, о чем свидетельствуют продолжающиеся открытия новых возбудителей ОРВИ у человека [3].

Высокая частота респираторных вирусных микст-инфекций

Врачи часто недооценивают вероятность присутствия в организме более чем одного респираторного вируса как причины ОРВИ и во многих случаях ограничиваются верификацией возбудителя гриппа или даже штамма А (H1N1)pdm09. Однако у значительного числа пациентов острые заболевания дыхательных путей являются следствием коинфицирования различными вирусами. Так, у 23% больных с лабораторно подтвержденным гриппом выявляли, по крайней мере, еще один респираторный вирусный патоген [6].

Коинфицирующие вирусы находили и у 24–32% пациентов с коронавирусной, риновирусной, бокавирусной инфекциями и парагриппом [6]. С дальнейшей модернизацией и широким внедрением молекулярных мето-

Таблица

Этиология ОРВИ [4]		
Возбудитель	Распространенность, %	Количество исследований/количество стран
Риновирусы/энтеровирусы	12–45	6/5
Вирусы гриппа	6–40	7/5
Вирус гриппа H5N1 (птичий)	Единичные вспышки	1/1
Вирусы парагриппа	15–30	4/4
RSV	10–30	4/4
Коронавирус OC43	5–30	5/4
Коронавирус 229E	1–5	3/3
Коронавирус NL63	1,7–9,3	12/9
Коронавирус HKU1	1–11,3	9/8
Метапневмовирусы	1,5–30	18/10
Бокавирусы	2,1–11,3	14/12
Аденовирусы	2–4	4/4

дов верификации патогенов при ОРВИ доля выявленных вирусных микст-инфекций будет расти. Например, в одной из недавних работ у пациентов с заболеваниями дыхательных путей, вызванными коронавирусами, моноинфекция подтверждена всего в 30% случаев, тогда как у 70% больных установлена вирусная микст-инфекция, причем у 18% пациентов обнаружены три и более респираторных вирусных патогена [7].

Проблема микст-инфекций важна с практической точки зрения. Во-первых, сочетание нескольких респираторных патогенов, как правило, утяжеляет течение ОРВИ. В частности, коинфицирование детей RSV и другими вирусами, поражающими дыхательные пути, чаще приводит к тяжелым и среднетяжелым формам заболевания, чем RSV-моноинфекция [8]. Во-вторых, микст-инфекции во многом объясняют, почему даже при раннем начале приема этиотропных препаратов у больных с лабораторно подтвержденным гриппом результат лечения далеко не всегда удовлетворительный.

Проблемы химиотерапии гриппа и других ОРВИ

Оставляя за рамками этого сообщения некоторые российские противовирусные препараты, которые вошли в текущие стандарты оказания медицинской помощи при гриппе и других ОРВИ, в силу большого числа доступных публикаций на эту тему, уделим внимание химиотерапевтиче-

ским средствам, разрешенным к клиническому применению при гриппе в наиболее развитых странах мира. Эти средства характеризуются изученными молекулярными механизмами действия, достаточно высоким качеством доклинических и клинических испытаний, а также постмаркетинговых исследований.

На рынке представлены две группы таких препаратов:

- 1) ингибиторы нейраминидазы (NA): осельтамивир и занамивир;
- 2) ингибиторы ионных M2-каналов: амантадин и римантадин.

Первая группа препаратов действует на вирусы гриппа А и В, вторая — только на возбудители типа А, так как у вирусов гриппа В M2-каналы отсутствуют.

Если говорить о перспективах ближайших сезонов, то M2-ингибиторы вряд ли можно рассматривать как средства выбора для лечения гриппа, так как уже на протяжении нескольких лет циркулирующие штаммы вируса гриппа не чувствительны к этим препаратам [9].

Проблема химиорезистентности касается и NA-ингибиторов [10]. С 1999 г., когда они были выведены на рынок, и вплоть до начала сезона 2007–2008 гг. подавляющее большинство циркулирующих вирусов гриппа сохраняло чувствительность к этим препаратам, а резистентные штаммы встречались не более чем в 6% случаев. Однако в течение следующих 1–2 лет доля устойчивых возбудителей резко возросла. Так, в Японии она составляла 1,5–2,6% для допандемических

штаммов H1N1 в сезоне 2007–2008 гг., а в сезоне 2008–2009 гг. — увеличилась практически до 100%. В последнем случае это было не только результатом селекционного действия широко используемых в Японии NA-ингибиторов, но и следствием распространения резистентных штаммов из Европы. В сезоне 2012–2013 гг. на англоязычных страницах сайта ВОЗ, посвященных мониторингу заболеваемости гриппом (http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/), неоднократно появлялись сообщения о выявлении у больных штаммов А (H1N1)pdm09, устойчивых к осельтамивиру. Резистентность к занамивиру встречалась в целом реже, что, вероятно, связано с меньшими объемами применения этого препарата. В ряде случаев устойчивые штаммы выявлялись у лиц, не подвергавшихся лечению NA-ингибиторами, что является доказательством циркуляции резистентных штаммов среди населения.

Надежды на увеличение эффективности лечения гриппа и решение проблемы химиорезистентности связаны с выходом на мировой рынок новых NA-ингибиторов: ланинамивира и перамивира [9]. Однако, учитывая то, что мишенью действия этих препаратов является поверхностный гликопептид, который, находясь под эволюционным давлением адаптивного иммунного ответа, приобрел способность к высокой генетически обусловленной изменчивости, можно предположить, что селекция и экспансия резистентных к новым NA-ингибиторам штаммов — вопрос времени.

Высокая изменчивость вирусов гриппа и других возбудителей ОРВИ

Изменчивость строения возбудителей ОРВИ является вызовом для разработчиков не только химиопрепаратов, но и вакцин. Большая антигенная вариативность, приобретенная вирусами в ходе эволюционной «гонки вооружений» с совершенствующимися защитными механизмами макроорганизмов, касается в первую очередь высокоиммуногенных наружных структур патогенов, которые являются главными объектами надзора со стороны адаптивного иммунитета. Так, поверхностные гликопептиды вируса гриппа — гемагглютинин (НА) и NA — претерпевают значительные изменения при репликации вируса в результате частых точечных мутаций их генов. Вставки, делеции и изменения нуклеотидных последовательностей этих генов ведут к структурному полиморфизму НА и NA, хотя, как правило, этого недостаточно для радикальных перемен антигенных свойств этих белков. Такие мутации, получившие название «антигенный дрейф», приводят к частичной потере иммунитета к возбудителю гриппа в данной популяции и возникновению эпидемий или спорадических вспышек [11].

В основе пандемий лежат более существенные изменения антигенных свойств вируса, результатом которых является практически полная потеря протективного иммунитета среди населения. Такие изменения, обозначаемые как «антигенный сдвиг», происходят, когда вирус приобретает принципиально новый по антигенности НА, который при этом эффективно связывается с рецепторами эпителия дыхательных путей человека (с новым NA или без такового).

Антигенный сдвиг может быть следствием:

- а) генетической рекомбинации между адаптированными к человеку и животным штаммами при их одновременном попадании в подходящий «организм-смеситель» (например, в свинью или перепела), ведущей к появлению вируса-реассортанта, который может устойчиво передаваться среди людей;
- б) возникновения нового НА, способного к высокоаффинному связыванию с сиаловыми кислотами на поверхности респираторного эпителия человека, в результате чего вирус гриппа А, исходно циркули-

ровавший у птиц или млекопитающих, передается без рекомбинации из природного резервуара человеку [11].

При антигенном сдвиге НА и NA могут серотипически не отличаться от аналогичных гликопептидов сезонно циркулирующих штаммов вируса. Важнейшим в этом феномене (и, следовательно, в потенциальной способности к пандемическому распространению) является не смена серотипа возбудителя, а появление принципиально нового по антигенным характеристикам вируса, к которому в человеческой популяции либо совсем отсутствует иммунитет, приобретенный в результате перенесенных заболеваний и вакцинации, либо он присутствует на очень низком уровне, не имеющем протективного значения. Так, пандемический штамм вируса гриппа А (H1N1)pdm09 значительно отличается по антигенным свойствам от ранее циркулирующих штаммов, в том числе от достаточно давно циркулирующего «сезонного» H1N1.

Таким образом, изменение иммуногенных структур вируса в результате антигенного сдвига/дрейфа лежит в основе ускользания патогена от адаптивного иммунного ответа и недостаточной эффективности вакцин.

Роль интерферонов во врожденном иммунном ответе при гриппе и других ОРВИ

По мнению большинства специалистов, центральным звеном противовирусной иммунной защиты от возбудителей ОРВИ является система интерферона (ИФН) — цитокинов, впервые открытых как медиаторы феномена интерференции, т.е. предотвращения повторного вирусного заражения [12].

Известно три типа ИФН:

- I тип: ИФН- α , ИФН- β , ИФН- ω и др.;
- II тип: ИФН- γ ;
- III тип: ИФН- λ (ИЛ-29, ИЛ-28A, ИЛ-28B).

ИФН- γ является ключевым медиатором, переключающим дифференцировку незрелых CD4⁺ Т-лимфоцитов в направлении Т-хелперов 1-го типа (Th1) и потенцирующим адаптивные клеточные иммунные реакции в отношении вирус-инфицированных клеток [12, 13].

ИФН I и III типов представляют собой важнейшие составляющие врожденной противовирусной защиты. ИФН I типа вырабатываются раз-

личными клетками в ответ на инвазию вирусов, тогда как ИФН III типа продуцируются преимущественно эпителиальными клетками, в том числе респираторного тракта, и в этой связи играют существенную роль в защите от возбудителей ОРВИ. Несмотря на то, что свое биологическое действие ИФН этих типов оказывают через разные рецепторно-сигнальные системы, пути индуцированных ими биохимических событий на определенных стадиях сходятся и приводят к экспрессии ИФН-стимулированных генов [14], белковые продукты которых блокируют ключевые этапы жизненного цикла вируса, начиная с его внедрения в клетку и заканчивая высвобождением дочерних вирионов. Более того, ИФН- α и ИФН- β , как и ИФН- γ , потенцируют адаптивные клеточные противовирусные реакции [11].

Однако вирусы, в частности, возбудители ОРВИ, научились подавлять ключевые врожденные защитные механизмы, в том числе выработку и биологическую функцию ИФН.

Вирус-индуцированные дефекты продукции и функции ИФН I и III типов

Расшифрован целый ряд молекулярных механизмов, позволяющих респираторным вирусам противостоять протективному действию ИФН. Наиболее изучены способы подавления врожденного иммунного ответа, реализуемые вирусами гриппа.

Неструктурный белок вируса гриппа NS1 блокирует на разных уровнях каскад биохимических событий, ведущих к активации генов ИФН I и III типа и других цитокинов, обладающих опосредованной противовирусной активностью. NS1 ингибирует распознавание RIG-I-рецептором вирусной РНК; подавляет дальнейшие сигналы, ведущие к активации и транслокации в ядро транскрипционных факторов IRF-3 (интерферон-регулирующего фактора 3), NF- κ B (ядерного фактора- κ B) и AP-1 (активирующего протеина-1); непосредственно угнетает экспрессию генов ИФН I типа и других цитокинов [11].

NS1 — не единственный белок вируса гриппа, который сдерживает врожденный иммунный ответ. Вирусные протеины PB2 и PB1-F2 ограничивают продукцию ИФН- β , связывая MAVS (митохондриальный противовирусный сигнальный протеин). Недавно открытый белок PA-X подавляет экспрессию генов хозяина, участвующих в инициации клеточного иммунного

ответа. Нуклеопротеин (NP) ингибирует действие протеинкиназы-R — важнейшего противовирусного фактора, индуцируемого ИФН I и III типов. Внутрядерная репликация вируса гриппа А в значительной степени предотвращает распознавание вирусной РНК цитозольными паттерн-распознающими рецепторами [11].

В дополнение к ограничению выработки ИФН I типа, вирус гриппа А также нарушает сигналы, проводимые через рецепторы ИФН- α/β . В частности, вирус индуцирует экспрессию SOCS-белков (супрессоров цитокиновых сигналов), которые подавляют проведение сигналов от указанных рецепторов на уровне активации JAK/STAT (янус-киназы/сигнального трансдуктора и активатора транскрипции) [11].

Известны основные молекулярные события, лежащие в основе иммуносупрессивного действия RSV. Неструктурный белок вируса NS1 подавляет фосфорилирование IRF-3 и нарушает его связь с промотором гена ИФН, а также индуцирует протеосомальную деградацию STAT2. NS2 также вызывает деградацию STAT2, снижает уровень TRAF3 (фактора 3, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли (ФНО)) и, кроме того, взаимодействует с RIG-I-рецептором, что в совокупности ведет к подавлению синтеза ИФН I и III типов [15]. NP этого патогена, взаимодействуя с MDA5 (геном 5, ассоциированным с дифференцировкой меланомы) и MAVS, обеспечивает их транслокацию в вирусные тельца-включения и тем самым подавляет ответную выработку ИФН I типа [16].

Раскрыты механизмы, которые используют и другие респираторные патогены, в частности вирусы парагриппа и метапневмовирусы, для противостояния врожденным защитным реакциям. Они также блокируют выработку ИФН I и III типа и индуцированные этими цитокинами противовирусные сигналы.

Вышесказанное говорит о необходимости коррекции вызванных респираторными вирусами расстройств врожденной защиты, в частности, дефектов системы ИФН.

Неоднозначная роль ИФН I и III типов при ОРВИ

Функция ИФН I и III типов при ОРВИ не ограничивается противовирусной защитой. Роль этих цитокинов при развитии вторичных бактериальных

инфекций и вирус-индуцированных обострений бронхиальной астмы неоднозначна.

Бактериальные суперинфекции являются частым следствием ОРВИ, поэтому возбудители гриппа, RSV и некоторые другие респираторные вирусы в значительной степени определяют заболеваемость пневмонией, а также средним отитом [17].

Ключевые события, за счет которых вирусы потенцируют развитие вторичных бактериальных инфекций, известны и включают, помимо нарушения эпителиального барьера и усиления адгезии бактерий, дисфункцию различных компонентов иммунной системы. В развитии последней существенную роль играют ИФН I типа. Эти цитокины подавляют выработку СХС-хемокинов (КС и MIP2), привлекающих нейтрофилы, и угнетают функцию легочных $\gamma\delta$ T-клеток, в частности продукцию ими ИЛ-17 (важнейшего для эффективной защиты от *Streptococcus pneumoniae* медиатора), что в совокупности повышает восприимчивость к вторичной бактериальной пневмонии [17].

У 80–85% детей школьного возраста и 60–80% взрослых больных при обострении бронхиальной астмы выявляются респираторные вирусные патогены: в 2/3 случаев — риновирусы, RSV и возбудители гриппа — реже [18]. Одним из возможных механизмов высокой частоты ассоциации респираторных вирусов и обострения астмы считали угнетение продукции ИФН I, II и III типов, которая, с одной стороны, ведет к преобладанию Th2-зависимых иммунных реакций, лежащих в основе патогенеза астмы, а с другой стороны — к дефициту врожденной противовирусной защиты и T-клеточных иммунных реакций, направленных на вирус-инфицированную клетку [18].

Однако результаты недавних работ говорят о гораздо более сложных причинно-следственных связях выработки ИФН I и III типов и обострения астмы. Вероятнее всего, у больных бронхиальной астмой базовый уровень выработки этих цитокинов действительно снижен, что является причиной высокой восприимчивости к ОРВИ, но при возникновении последних не дефицит, а, наоборот, избыточная продукция ИФН I и III типов провоцирует обострения астмы. При возникновении риновирусной инфекции у пациентов с астмой именно уровень

ИФН- α и ИФН- λ_1 , но не вирусная нагрузка, коррелировал с обострением этого хронического бронхолегочного заболевания [19].

В этой связи модуляция продукции ИФН I и III типов представляется рациональной стратегией как для снижения частоты ОРВИ у пациентов с астмой, так и для предотвращения обострения последней на фоне вирусной инфекции дыхательных путей и развития бактериальных осложнений.

Индукторы ИФН: новый взгляд на механизмы профилактического и терапевтического действия при ОРВИ

Индукторы ИФН — гетерогенная группа лекарственных препаратов, включающая природные и синтетические субстанции различной структуры и молекулярного веса. Активация выработки ИФН — лишь один из фармакологических эффектов их действия; большинство классифицируемых как «индукторы ИФН» иммуномодуляторов одновременно стимулируют продукцию ФНО, ИЛ-1 и ряда других цитокинов, а отдельные препараты обладают прямым противовирусным действием. Более того, некоторые индукторы ИФН в зависимости от режима введения и исходного состояния макроорганизма могут оказывать разнонаправленные эффекты на продукцию этих и других цитокинов. Таким образом, спектр фармакологического действия указанных препаратов выходит далеко за рамки «номенклатурной» индукции ИФН [20].

Индукторы ИФН являются действенной альтернативой топическим и ректальным формам ИФН- α в профилактике и лечении ОРВИ. И дело не только в том, что применение препаратов, стимулирующих продукцию ИФН, не приводит к образованию в организме антител к этим цитокинам и отчасти преодолевает проблему быстрого распада и нейтрализации цитокинов под воздействием сыровоточных и тканевых протеаз и ингибиторов.

Классификация, основные фармакологические свойства и область клинического применения представленных на фармацевтическом рынке индукторов ИФН детально описаны; применение их для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ убедительно аргументировано [21]. Поэтому в настоящем сообщении основное вни-

мание уделено только одному представителю этой группы лекарственных средств — тилорону.

Открытие в 1970 году способности тилорона существенно повышать уровень циркулирующего ИФН при введении *per os* позволяет рассматривать этот иммуномодулятор как первый в мире низкомолекулярный индуктор ИФН, пригодный для перорального применения [22]. Это открытие вызвало большой интерес к тилорону как потенциальному противовирусному средству и дало старт огромному числу исследований его фармакологических свойств.

В одной из недавних работ оценивали эффективность и безопасность препарата тилорон (Лавомакс) у взрослых, относящихся к группе повышенного риска ОРВИ (медицинских работников), в период сезонного эпидемического подъема заболеваемости. Применение тилорона по 125 мг 1 раз в неделю на протяжении 6 недель в группе из 100 человек приводило к четырехкратному снижению заболеваемости ОРВИ в течение периода приема препарата и 2 недель дополнительного наблюдения в сравнении с аналогичной по численности контрольной группой. Кроме того, тилорон в 5 раз сокращал среднюю продолжительность случая ОРВИ. Среди заболевших обеих групп преобладающими возбудителями были вирусы парагриппа 2-го типа и аденовирусы, которые в этот период определяли заболеваемость по региону. Побочные эффекты при приеме тилорона отмечены у 2 пациентов (диспептические проявления, аллергическая реакция) [23].

В другой работе изучен профилактический эффект тилорона (Лавомакс) в сравнении с действием субъединичных противогриппозных вакцин. За участниками исследования наблюдали в течение 6 недель применения препарата по вышеуказанной схеме и еще 12 дополнительных недель. Прием тилорона здоровыми добровольцами ($n = 340$) приводил к восьмикратному снижению заболеваемости ОРВИ и сокращению более чем на одну треть средней продолжительности случая респираторной инфекции в сравнении с контрольной группой ($n = 260$), участники которой не получали специфических и неспецифических превентивных средств. При этом профилактическая действенность индуктора ИФН в отношении гриппоподобных заболеваний с лабораторно не верифи-

цированным возбудителем была сопоставима с таковой, зарегистрированной в группе добровольцев ($n = 340$), подвергнутых вакцинации. Высокая эффективность противогриппозных вакцин позволяет предположить, что среди участников исследования заболеваемость ОРВИ была в значительной степени связана с вирусами гриппа.

В целой серии исследований подтверждена клиническая эффективность тилорона у взрослых и детей и как средств лечения гриппа и других ОРВИ. Важно то, что индуктор ИФН при терапевтическом использовании не только снижал продолжительность и выраженность основных симптомов ОРВИ, но и уменьшал частоту и тяжесть течения осложнений этих заболеваний [24].

Однако механизмы действия этого препарата в разные фазы инфекционного процесса и при разных схемах применения могут существенно различаться.

Ключевые молекулярные события, лежащие в основе профилактического эффекта тилорона (например, при приеме 1 раз в неделю), очевидны: увеличение базового уровня ИФН в плазме крови и тканях обеспечивает более высокую устойчивость организма к вирусной инвазии. В этой ситуации тилорон действует именно за счет своей «номенклатурной» способности индуцировать ИФН.

Гораздо сложнее интерпретировать механизмы, лежащие в основе его терапевтической активности, учитывая то, что ИФН и другие цитокины, продукцию которых модулирует тилорон, играют различную роль на разных этапах заболевания. В начальной фазе инфекции, особенно в продромальной период, эти цитокины несомненно имеют протективное значение, более того, они являются центральным звеном противовирусной защиты. Учитывая вышеописанную способность вирусов гриппа, парагриппа, RSV и некоторых других респираторных патогенов угнетать выработку и функцию ИФН- α/β , рациональной терапевтической стратегией в этот период инфекционного процесса является дополнительная стимуляция продукции этих цитокинов, что и реализуется благодаря применению тилорона. Однако в поздние фазы заболевания роль ИФН I и III типов неоднозначна: помимо протективной функции, они имеют и существенное патогенетическое

значение. Во-первых, избыточная продукция ИФН и других провоспалительных цитокинов является фактором повреждения респираторного тракта и организма в целом [25–27]. Во-вторых, как указано выше, в поздние фазы болезни высокий уровень ИФН I и III типов ассоциирован с развитием бактериальных осложнений, в частности пневмококковой пневмонии, и астмы.

В этой связи интересен давно установленный факт того, что ежедневные последовательные введения тилорона индуцируют состояние гипореактивности, при котором дальнейшая стимуляция выработки ИФН и других провоспалительных медиаторов не происходит. Это явление описано и для ряда других индукторов ИФН [28].

Очевидно, в те фазы инфекционного процесса, когда под влиянием высокой вирусной нагрузки, несмотря на иммуносупрессивные свойства респираторных вирусов, продукция провоспалительных медиаторов становится избыточной, введение тилорона нивелирует этот повреждающий фактор. Поэтому снижение выраженности воспалительных реакций при ОРВИ, а также частоты и тяжести бронхолегочных осложнений под влиянием тилорона связаны, по крайней мере, отчасти со снижением чрезмерной продукции ИФН и других провоспалительных медиаторов.

Таким образом, терапевтическая активность тилорона связана не только с индукцией продукции ИФН I и II типа, о чем писали многие авторы, а с модуляцией выработки этих и других цитокинов, приводящей к смещению баланса в системе «повреждение/ответ» в благоприятную для организма зону, в которой выраженность защитных реакций организма обеспечивает контроль над инфекционным процессом, но при этом предотвращает значительное эндогенное повреждение организма. То есть за счет применения тилорона достигается основная цель иммуномодуляции, отраженная в консенсусном документе по иммунотерапии инфекционных болезней [29].

В терапевтическое действие тилорона при ОРВИ вносит вклад и недавно выявленная прямая противовирусная активность препарата (Лавомакс) в отношении вирусов гриппа А (H1N1) и А (H3N2), а также RSV. Степень этого вклада в клиническую эффективность тилорона еще предстоит уточнить.

Лавомакс

Истребитель
простуды
и гриппа



реклама



Действующее вещество: тилорон 0,125 г



- † Обладает прямым противовирусным действием
- † Обладает иммуномодулирующим действием
- † Первый низкомолекулярный индуктор интерферона в мире
- † Эффективен против широкого спектра вирусов гриппа и ОРВИ
- † Удобная схема терапии:
1 таблетка 1 раз в сутки, 6 таблеток на курс
- † Удобная схема профилактики:
1 таблетка 1 раз в неделю, 6 таблеток на курс
- † Без ограничений по времени начала терапии

STADA
CIS

Заключение

В течение многих десятилетий главной и непосредственной мишенью разрабатываемых методов лечения и профилактики инфекционных болезней были патогены, и суть этих методов в основном сводилась к использованию антимикробных химиопрепаратов и вакцин. Если оптимизм в отношении эффективности химиотерапии бактериальных инфекций был весьма высок, особенно на заре эры антибиотикотерапии, то успехи этиотропной терапии большинства вирусных заболеваний остаются весьма ограниченными. Темпы разработки действенных средств специфической иммунопрофилактики ОРВИ не отвечают современным вызовам, связанным с неуклонно возрастающим числом новых патогенов, а также вариативностью антигенных свойств известных возбудителей заболеваний дыхательных путей. Иммуносупрессивные свойства, разнообразие и продолжающиеся открытия респираторных вирусов, экспансия штаммов, резистентных к противовирусным средствам и ускользающих от адаптивных иммунных реакций, а также высокая частота вирусных микст-инфекций говорят о целесообразности поиска других направлений терапии/профилактики ОРВИ, одним из которых является оптимизация врожденного иммунного ответа [30]. В настоящем сообщении впервые проанализировано действие индукторов ИФН с точки зрения модуляции баланса повреждения организма и выраженности врожденного иммунного ответа. С этих позиций тилорон, являющийся первым в мире низкомолекулярным пероральным индуктором ИФН I и II типа и обладающий умеренной прямой противовирусной активностью в отношении респираторных патогенов, представляется средством выбора для профилактики и лечения ОРВИ. Новый взгляд на механизмы профилактической и терапевтической активности тилорона раскрывает возможности для дальнейшего увеличения его клинической эффективности путем оптимизации и персонализации режима применения. ■

Литература

1. *Seto W. H., Conly J. M., Pessoa-Silva C. L.* et al. Infection prevention and control measures for acute respiratory infections in healthcare settings: an update // *East Mediterr Health J.* 2013; 19 (Suppl. 1): S39–47.
2. *Rudan I., O'Brien K. L., Nair H.* et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries // *J Glob Health.* 2013; 3 (1): 10401. doi: 10.7189/jogh.03.010401.
3. *Jartti T., Jartti L., Ruuskanen O., Soderlund-Venermo M.* New respiratory viral infections // *Curr Opin Pulm Med.* 2012; 18 (3): 271–278. doi: 10.1097/MCP.0b013e328351f8d4.
4. *Mahony J. B.* Detection of respiratory viruses by molecular methods // *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21 (4): 716–747. doi: 10.1128/CMR.00037–07.
5. *Hustedt J. W., Vazquez M.* The changing face of pediatric respiratory tract infections: how human metapneumovirus and human bocavirus fit into the overall etiology of respiratory tract infections in young children // *Yale J Biol Med.* 2010; 83 (4): 193–200.
6. *Hoffmann J., Rabezanahary H., Randriamarotia M.* et al. Viral and atypical bacterial etiology of acute respiratory infections in children under 5 years old living in a rural tropical area of Madagascar // *PLoS ONE.* 2012; 7 (8): e43666. doi: 10.1371/journal.pone.0043666.
7. *Jevsnik M., Ursic T., Zigon N.* et al. Coronavirus infections in hospitalized pediatric patients with acute respiratory tract disease // *BMC Infectious Diseases.* 2012; 12: 365. doi: 10.1186/1471–2334–12–365.
8. *Harada Y., Kinoshita F., Yoshida L. M.* et al. Does respiratory virus coinfection increase the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus? // *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32 (5): 441–445. doi: 10.1097/INF.0b013e31828ba08c.
9. *Barik S.* New treatments for influenza // *BMC Med.* 2012; 10: 104. doi: 10.1186/1741–7015–10–104.
10. *Dixit R., Khandaker G., Ilgoutz S.* Emergence of oseltamivir resistance // *Infectious Disorders — Drug Targets.* 2013; 13 (1): 35–45.
11. *Van de Sandt C. E., Kreijtz J. H. C. M., Rimmelzwaan G. F.* Evasion of influenza A viruses from innate and adaptive immune responses // *Viruses.* 2012; 4 (9): 1438–1476. doi: 10.3390/v4091438.
12. *Fensterl V., Sen G. C.* Interferons and viral infections // *Biofactors.* 2009; 35 (1): 14–20. doi: 10.1002/biof.6.
13. *Караулов А. В., Калюжин О. В.* Цитокины: биологическое действие и клиническое применение. В кн.: *Успехи клинической иммунологии и аллергологии* / Под ред. А. В. Караулова. Т. 1. М.: РАЕН, 2000: 193–205.
14. *Levy D. E., Marie I. J., Durbin J. E.* Induction and function of type I and III interferon in response to viral infection // *Curr Opin Virol.* 2011; 1 (6): 476–486. doi: 10.1016/j.coviro.2011.11.001.
15. *Swedan S, Andrews J, Majumdar T.* et al. Multiple functional domains and complexes of the two nonstructural proteins of human respiratory syncytial virus contribute to interferon suppression and cellular location // *J Virol.* 2011; 85 (19): 10090–10100. doi: 10.1128/JVI.00413–11.
16. *Lifland A. W., Jung J., Alonas E.* et al. Human respiratory syncytial virus nucleoprotein and inclusion bodies antagonize the innate immune response mediated by MDA5 and MAVS // *J Virol.* 2012; 86 (15): 8245–8258. doi: 10.1128/JVI.00215–12.
17. *Bosch A. A. T. M., Biesbroek G., Trzcinski K.* et al. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract // *PLoS Pathog.* 2013; 9 (1): e1003057. doi: 10.1371/journal.ppat.1003057.
18. *Gavala M., Bertics P. J., Gern J. E.* Rhinoviruses, allergic inflammation, and asthma // *Immunol Rev.* 2011; 242 (1): 69–90. doi: 10.1111/j.1600–065X.2011.01031.x.
19. *Miller E. K., Hernandez J. Z., Wimmenauer V.* et al. A mechanistic role for type III IFN- λ 1 in asthma exacerbations mediated by human rhinoviruses // *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185 (5): 508–516.
20. *Караулов А. В., Калюжин О. В.* Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. М.: МЦФЭР, 2007.
21. *Ершов Ф. И., Киселев О. И.* Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
22. *Krueger R. F., Mayer G. D.* Tilorone hydrochloride: an orally active antiviral agent // *Science.* 1970; 169: 1213–1214.
23. *Лыткина И. Н., Гренкова Т. А.* Профилактическая эффективность препарата Лавомакс при гриппе и ОРВИ // *Врач.* 2010; № 4: 64–67.
24. *Максимов М. Л.* Рациональный выбор индуктора интерферонов для лечения и профилактики острых вирусных инфекций // *Справочник поликлинического врача.* 2012; № 7: 9–12.
25. *Абидов М. Т., Баштаненко А. Ф., Нелюбов М. В.* и др. Регуляция иммунных реакций в лечении хронических и острых воспалительных заболеваний // *Якутский медицинский журнал.* 2004. № 3 (7). С. 58–60.
26. *Абидов М. Т., Калюжин О. В., Нелюбов М. В.* Иммунотерапия острых и хронических воспалительных заболеваний // *Tera Medica Nova.* 2001. № 2. С. 3–7.
27. *Караулов А. В., Калюжин О. В., Ликов В. Ф.* Подходы к иммунотерапии воспалительных заболеваний // *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2002; № 1: 62–64.
28. *Stringfellow D. A.* Production of the interferon protein: hyporesponsiveness // *Tex Rep Biol Med.* 1977; 35: 126–131.
29. *Treating infectious diseases in a microbial world: Report of two workshops on novel antimicrobial therapeutics.* Washington: National Academies Press; 2006.
30. *Караулов А. В., Сокуренок С. И., Калюжин О. В., Евсегнеева И. В.* Направленная регуляция иммунных реакций в профилактике и лечении заболеваний человека // *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2000; 1: 7–13.

Проблема потери беременности — диагностика, ведение беременности, лечение и прогнозы на современном этапе развития акушерства (обзор литературы)

А. М. Торчинов, доктор медицинских наук, профессор

М. М. Умаханова, доктор медицинских наук, профессор

Г. Л. Доронин, кандидат медицинских наук

Г. Н. Джонбобоева, кандидат медицинских наук

М. Г. Рон

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

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, гормональные нарушения репродуктивного возраста, иммунологические факторы, диагностические тесты при беременности, хорионический человеческий гонадотропин, хромосомные аномалии, хорион, амниоцентез.

В последние годы достаточно активно изучаются ранние сроки беременности — первый триместр, так как именно в этот период происходит формирование фетоплацентарной системы, закладка органов и тканей плода, экстраэмбриональных структур и провизорных органов, что определяет дальнейшее течение беременности. Одной из наиболее частых причин формирования хронического страдания плода являются угрожающее и начавшееся прерывание беременности, наиболее часто отмечаемое у женщин с привычной потерей беременности [1–3]. Привычная потеря беременности (ППБ) — самопроизвольное прерывание беременности, включая и неразвивающиеся беременности, два и более раз подряд. Частота потери беременности (ПБ) в популяции составляет 2% от числа беременностей, в структуре невынашивания беременности (НБ) частота привычного выкидыша составляет от 5% до 20% [1, 2, 4–6]. НБ называют ее прерывание от момента зачатия до 37 полных недель (259 дней от последней менструации). По классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) выделяют: самопроизвольные выкидыши — ПБ

на сроке до 22 нед и преждевременные роды в срок с 22 до 37 нед беременности с массой плода от 500 г (22–27 нед — очень ранние, 28–33 нед — ранние, 34–37 нед — преждевременные) [1, 5, 7]. В Российской Федерации самопроизвольное прерывание беременности в сроки от 22 до 27 нед не относят к преждевременным родам, а родившегося ребенка в случае смерти не регистрируют и, если он не прожил 7 дней после родов, данные о нем не вносят в показатели перинатальной смертности. Согласно определению ВОЗ, привычным выкидышем принято считать наличие в анамнезе у женщины подряд 3 и более самопроизвольных прерываний беременности в срок до 22 недель. Желанная беременность в 15–20% случаев заканчивается досрочным спонтанным прерыванием, причем до 75% всех репродуктивных потерь, связанных с НБ, приходится на эмбриональный период [2, 5, 7, 8]. По данным различных специалистов, до 23% диагностированных беременностей завершается спонтанным абортom. Кроме того, существует термин «синдром потери плода», клиническими критериями которого являются один или более самопроизвольных выкидыша на сроке 10 недель и более, неонатальная смерть морфологически нормального новорожденного как осложнение преждевременных родов из-за тяжелого гестоза или плацентарной недо-

статочности, мертворождение, три и более самопроизвольных выкидыша на предимплантационной или ранней эмбриональной стадиях в наблюдениях, когда исключены анатомические, генетические и гормональные причины НБ [9–11]. Однако этот термин подразумевает не только невынашивание и недонашивание беременности, но и перинатальные потери в доношенном сроке беременности, поэтому не аналогичен ППБ и наиболее часто используется для клинической характеристики антифосфолипидного синдрома (АФС). Таким образом, ППБ — полиэтиологичное осложнение гестационного процесса, в основе которого лежат нарушения функции репродуктивной системы. Наиболее частыми причинами ППБ являются эндокринные нарушения репродуктивной системы, инфекционные — верифицированный и бессимптомно протекающий эндометрит, поражение рецепторного аппарата эндометрия, клинически проявляющиеся в виде недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ), тромбофилические нарушения, из которых 27–42% приходится на долю АФС, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), пороки развития матки, внутриматочные синехии, АФС и др., аутоиммунные нарушения [5]. Хромосомная патология для пациенток с синдромом потери беременности менее значима, чем при спорадических

абортах, однако у женщин с ППБ структурные аномалии кариотипа абортусов выявляются в 3–6%. Причины спорадического прерывания беременности и ППБ могут быть идентичны, но при этом у супружеской пары с ППБ всегда отмечается более выраженная степень патологии репродуктивной системы и больший риск возникновения осложнений гестационного процесса. Своевременная оценка развития фетоплацентарной системы, начиная с самых ранних сроков беременности, позволяет добиться значительно снижения перинатальной заболеваемости и смертности. Применение высокотехнологичных методов исследования состояния эмбриона/плода, экстраэмбриональных структур позволит оценить становление системы «мать–плацента–плод», выявить особенности ее развития при различных причинах ППБ, разработать индивидуальную тактику ведения беременности, обосновать необходимость проведения тех или иных профилактических мероприятий, а также оценить эффективность медикаментозной терапии, что позволит добиться благополучного исхода беременности — возможности рождения живого, доношенного и здорового новорожденного [12–14].

Генетические причины привычного невынашивания

По данным многих исследователей, при спорадическом прерывании беременности в I триместре у 50% абортусов выявляются хромосомные аномалии, из которых 95% — это изменение числа хромосом (моносомия — утрата одной хромосомы, трисомия — наличие добавочной хромосомы), что является результатом неправильного мейотического деления. Помимо этого часто встречается и полиплоидия, то есть увеличение состава хромосом на полный гаплоидный набор, что указывает на оплодотворение яйцеклетки двумя и более сперматозоидами. При ППБ чаще всего встречается трисомия — 60% случаев (мутация в 16-й хромосоме, реже в 13-й, 18-й, 21-й, 22-й), затем синдром Шерешевского–Тернера (хромосома 45X0) — 20% случаев и остальные 15% приходятся на долю полиплоидии (особенно триплоидии). По данным авторов, при спорадическом выкидыше и выявлении у абортуса измененного количества хромосом, у его родителей, как правило, патологию не выявляют, а частота хромосомной аномалии при

последующей беременности составляет 1% [6, 15–17], в противоположность чему в парах с ППБ в 3–6% случаев наблюдаются структурные изменения хромосом (внутри- и межхромосомные), чаще всего реципрокные транслокации, при которых сегмент одной хромосомы находится на месте другого сегмента негомологичной хромосомы, мозаицизм половых хромосом, инверсия хромосом и обнаружение хромосом в виде кольца, что затрудняет мейотическое деление, приводя к делеции (утрате) или дупликации (удвоении) участков хромосом в гаметах [15, 16]. Диагностика предусматривает сбор анамнеза у членов семьи (наличие у членов семьи хромосомных аномалий, рождение детей с задержкой умственного развития), применение специальных методов исследования, таких как исследование кариотипа родителей, цитогенетический анализ абортуса в случаях мертворождения или неонатальной смертности. При выявлении изменений в кариотипе необходима консультация врача-генетика для оценки степени риска рождения ребенка с патологией или решения вопроса о донации яйцеклетки или сперматозоидов. При наличии даже у одного из супругов патологического кариотипа во время беременности необходимо провести биопсию хориона или амниоцентез [6, 16, 17].

Эндокринный генез потери беременности

Одной из частых причин прерывания беременности в I триместре является эндокринная патология, которая составляет от 8% до 20% случаев ППБ: прежде всего, это НЛФ — до 85% случаев, гиперсекреция лютеинизирующего гормона (ЛГ), дисфункция щитовидной железы, сахарный диабет. При компенсированном сахарном диабете риск ППБ не отличается от таковой в популяции. При заболевании щитовидной железы (гипотиреоз) необходимо определить уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и при необходимости своевременно провести лечение совместно с эндокринологом. НЛФ — это укорочение интервала между овуляцией и десквамацией эндометрия, что составляет 11 и менее дней при нарушении секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ЛГ в первой фазе менструального цикла; раннего или слишком позднего выброса ЛГ; гипострогении, как следствия неполноценного фолликулогенеза [8, 18]. К сожа-

лению, все перечисленные состояния не подвергаются коррекции заместительной терапией гестагенами в постовуляторный период [3, 8, 18]. По данным L.Regan и соавт., частота выкидышей у пациенток с гиперсекрецией ЛГ на 8-й день менструального цикла достоверно выше (65%), чем у женщин с нормальным уровнем ЛГ (12%) [3, 5, 7]. Несвоевременный выброс ЛГ связывают с преждевременным возобновлением второго мейотического деления и овуляцией незрелой яйцеклетки, а также с индукцией продукции андрогенов клетками теки наряду с нарушением рецепции эндометрия под действием гестагенной недостаточности; предварительное снижение предовуляторного уровня ЛГ агонистами гонадолиберина без дополнительных мер, направленных на пролонгирование последующей беременности, не приводит к ожидаемому снижению частоты выкидышей [3, 7]. Значимой причиной НБ остается хронический аутоиммунный эндометрит, который встречается у 12% женщин с потерей беременности в анамнезе. Доказано, что при нормально развивающейся беременности иммунный ответ матери направлен на защиту эмбриона. Прогестерон является одним из основных гормонов, который ингибирует реакцию отторжения плода. Это действие прогестерона реализуется благодаря выработке прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ), который продуцирует Т-лимфоциты в момент взаимодействия прогестерона с рецепторами эндометрия. ПИБФ — это протеин с молекулярной массой 34 кДа, с иммуномодулирующими и антиабортными свойствами, подавляющий активность НК-клеток, препятствующих выбросу простагландина F_{2α}. При угрожающем самопроизвольном выкидыше, ППБ или преждевременных родах уровень ПИБФ не определяется или резко снижен. Уменьшенная при низком содержании прогестерона или при поражении рецепторного аппарата эндометрия продукция ПИБФ способствует повышенной выработке провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерферона-γ, интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3), уровень которых при хроническом эндометрите удваивается по сравнению с нормальными показателями. Избыток провоспалительных цитокинов ведет к активации протромбиназы, тромбозам, инфаркту трофобласта

и его отслойке. В эндометрии наблюдается: недоразвитие желез, стромы, сосудов, недостаточное накопление гликогена, белков, факторов роста и других веществ, необходимых для развития эмбриона, что и приводит к потере беременности в I триместре [3, 19]. Кроме того, НЛФ связана с рядом факторов:

1. Гормональные нарушения — а) гиперпролактинемия, которая при невынашивании беременности слабо выражена, не вызывает галактореи и/или аменореи, но в связи с андрогенным эффектом значительно нарушает менструальный цикл, а за счет действия на печень способствует повышению уровня дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС), снижению синтеза глобулина, связывающего стероиды; б) нарушение функции щитовидной железы: избыток тиреоидных гормонов повышает базальный уровень и подавляет преовуляторный пик ЛГ, снижает чувствительность гонад к тропным гормонам, следствием чего является НЛФ либо ановуляция и бесплодие, дефицит тиреоидных гормонов тормозит циклическую продукцию гонадотропинов, снижает чувствительность яичников к ФСГ и ЛГ, пролактину, что также ведет к развитию НЛФ, ановуляции, нарушению менструального цикла, бесплодию; в) нарушение толерантности к глюкозе (сахарный диабет).

2. Нарушение рецепторного аппарата яичников и матки, что происходит вследствие хронических воспалительных заболеваний половых органов, частых выскабливаний полости матки, пороков развития, генитального инфантилизма, внутриматочных синехий.

3. Снижение уровня липопротеидов низкой плотности как источника для биосинтеза прогестерона, что наблюдается при недостаточном кровоснабжении желтого тела.

4. Гипофункция желтого тела при НБ может быть и первичной, так как возраст желтого тела запрограммирован на клеточном уровне.

5. Биохимические изменения в перитонеальной жидкости (повышение содержания простагландинов и их метаболитов, макрофагов, пероксидазы и др.).

6. Весомой эндокринной причиной НБ является гиперандрогения (21–48%) — патологическое состояние организма, обусловленное избыточной

продукцией андрогенов в надпочечниках и яичниках [3, 18, 20]. Высокая концентрация андрогенов ведет к атрезии фолликулов, гиперсекреции ЛГ, гиперсекреции ФСГ и развитию НЛФ. Для НБ характерны стертые «неклассические» формы гиперандрогении, выявляемые в некоторых случаях лишь при нагрузочных пробах или при беременности. Гиперандрогения в 30% случаев имеет надпочечниковый генез, в 12% — яичниковый и 58% — смешанный. Надпочечниковая гиперандрогения (врожденная гиперфункция коры надпочечников, стертая форма адреногенитального синдрома) обусловлена недостаточностью ферментных систем, осуществляющих синтез глюкокортикоидов. В 90–95% случаев надпочечниковая гиперандрогения вызвана дефицитом 21-гидроксилазы (фермента, превращающего 17-оксипрогестерон в кортизол). Пациентки имеют признаки вирилизации (высокий рост, широкие плечи, узкие бедра, гирсутизм и др.), двухфазный менструальный цикл с НЛФ, повышенный уровень 17-кетостероидов (17-КС) и ДГЭА (иногда уровень 17-КС повышен только во вторую фазу менструального цикла). Менее чем в 4% случаев надпочечниковая гиперандрогения развивается на фоне дефицита 11-карбоксилазы и характеризуется избыточным образованием кортикостерона и альдостерона, что клинически проявляется гипертензией на фоне нарушения водно-электролитного обмена. При гиперандрогении яичникового генеза (поликистоз яичников) у женщин выявляются признаки вирилизации, высокий индекс массы тела, позднее менархе, нарушения менструального цикла (олигоменорея первичная и/или вторичная, вторичная аменорея), длительные периоды бесплодия между беременностями, монофазная ректальная температура, по данным ультразвукового исследования (УЗИ) обнаруживается поликистоз яичников, в крови — высокий уровень тестостерона, ЛГ, ФСГ, соотношение ЛГ/ФСГ > 3. При смешанном генезе гиперандрогении клиническая картина зависит от преобладания нарушений метаболизма гормонов в яичниках или в надпочечниках. Для таких пациенток характерен высокий инфекционный индекс, стрессовая ситуация в жизни, травмы черепа, выраженные нарушения менструальной функции, галакторея, изменения в диэнцефальной области на электроэнцефало-

грамме (ЭЭГ), признаки повышения внутричерепного давления на рентгенограмме черепа, в 1/3 случаев — повышение уровня пролактина и кортизола. У одной части больных может быть нормальный уровень 17-КС, повышение уровня тестостерона и ДГЭА, отсутствие признаков вирилизации, двухфазный менструальный цикл с НЛФ; у другой — высокий уровень 17-КС, тестостерона и ДГЭА, выраженные явления вирилизации [5, 7, 21, 22]. В случае наступления беременности у женщин с гиперандрогенией любого генеза существенно увеличивается риск нарушения имплантации плодного яйца, расстройства кровообращения в матке, склерозирования сосудов миометрия и хориона, разрыва сосудов, образования ретрохориальных гематом, отслойки хориона, а также вирилизации плода женского пола. Кроме того, гестационный период является провоцирующим стрессорным фактором развития неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников. При гиперандрогении любого генеза прерывание беременности наступает в большинстве случаев в I триместре по типу неразвивающейся беременности, анэмбрионии. У 40% пациенток формируется функциональная ИЦН, у 24% беременных в триместре наблюдается предлежание ветвистого хориона. Внутриутробная гибель плода нередко происходит в критические сроки беременности — 12–13, 24–26, 28–32 недели гестации, что обусловлено возникновением плацентарной недостаточности, а также этапами развития эндокринной системы плода (начало гормональной активности гипофиза, надпочечников). После самопроизвольных выкидышей примерно у 1/3 женщин с гиперандрогенией усугубляются эндокринные нарушения (что не только ухудшает перинатальный прогноз последующих беременностей, но и является причиной вторичного бесплодия), а также нарушения менструальной функции вплоть до аменореи [19, 23, 24].

Диагностика эндокринных причин невынашивания беременности

1. Традиционным методом для определения особенностей менструального цикла и эндокринных изменений является измерение базальной температуры в течение двух-трех циклов. При нормальной функции желтого тела продолжительность лютеиновой

фазы составляет 11–14 дней, независимо от длительности менструального цикла. На сегодняшний день измерение базальной температуры уже не является настолько актуальным методом, как раньше, и применяется чаще всего как вспомогательный метод диагностики.

2. Гормональное исследование (определение уровня стероидных гормонов на 5–7 день цикла: ЛГ, ФСГ, пролактин, тестостерон, 17-гидроксипрогестерон, ДГЭАС, ТТГ и прогестерона — на 21–23 день цикла). Следует отметить, что нормальное содержание прогестерона в сыворотке крови еще не является гарантией полноценности секреторной трансформации эндометрия. При подозрении на НЛФ показано гормональное исследование для исключения гиперандрогении. Заподозрить гиперандрогению заставляют особенности менструальной функции (нерегулярные менструации, длительный цикл, олигоменорея), клинические признаки вирилизации, а также течение и исход предшествующих беременностей (неразвивающаяся беременность, внутриутробная гибель плода неясного генеза, редко наступающие беременности). Для выявления надпочечниковой гиперандрогении определяют уровни 17-КС в моче и ДГЭА в плазме крови, для выявления яичниковой гиперандрогении — уровень тестостерона. При подозрении на нарушение центральных механизмов регуляции проводится рентгенография черепа, ЭЭГ, исследуются поля зрения [19, 21]. Стертые формы гиперандрогении представляют наибольшую сложность в выявлении источника гиперпродукции андрогенов и в связи с этим требуют выполнения функциональных проб (с дексаметазоном, хорионическим гонадотропином (ХГ), аденокортикотропным гормоном (АКТГ)). При повышении уровня 17-КС у женщин с НБ необходимо провести дексаметазоновый тест для дифференциальной диагностики гиперандрогении яичникового или надпочечного генеза. Дексаметазон назначают по 0,5 мг четыре раза в день в течение 3 дней с 6-го дня менструального цикла с последующим постепенным снижением и подбором лечебной дозы. В ответ на введение дексаметазона уровни 17-КС, ДГЭА при аденогенитальном синдроме снижаются в среднем на 80–90%, при сочетанной и яичниковой формах — на 50–65%. Нередко у пациенток с НБ при слабых клинических формах гиперандрогении уровень андрогенов нормальный или находится

на верхней границе нормы, что затрудняет постановку диагноза. В таких случаях в раннюю фолликулиновую фазу применяется тест стимуляции с использованием АКТГ пролонгированного действия (0,25 мл препарата Синактен депо вводится внутривенно, через час — контроль). Патогномичным свидетельством гиперандрогении надпочечникового генеза является неадекватное повышение уровня 17-КС (в среднем на 100%), ДГЭА (на 190%) по сравнению со здоровыми женщинами. Для диагностики скрытой, неклассической формы надпочечниковой гиперандрогении проводят пробу с АКТГ, при помощи синактена — синтетического полипептида, обладающего свойствами эндогенного АКТГ (то есть стимулирует в надпочечниках начальные фазы синтеза стероидов из холестерина). Проверив в утреннем образце плазмы исходное значение 17-оксипрогестерона (17-ОП) и кортизола, вводят Синактен депо в плечо в дозе 1 мл (0,5 мг) и через 9 ч определяют уровни 17-ОП и кортизола. Путем подсчета индекса детерминации по формуле определяют надпочечниковый генез гиперандрогении. При подозрении на яичниковую или сочетанную форму гиперандрогении используют комбинированную функциональную пробу с дексаметазоном и ХГ. Дексаметазон назначают по 0,5 мг 4 раза в день в течение 3 дней с 6-го дня менструального цикла, затем в следующие 3 дня одновременно с приемом дексаметазона вводят внутримышечно ХГ по 1500–3000 МЕ ежедневно. Содержание гормонов определяют на 5-й день (фон), 8-й день (после дексаметазона) и 11-й день (после ХГ) цикла. Повышение уровня андрогенов после введения ХГ свидетельствует о наличии яичниковой формы гиперандрогении. При наличии НЛФ и гиперпролактинемии проводится магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга для исключения аденомы гипофиза, при обнаружении которой требуется хирургическое лечение. При функциональной гиперпролактинемии назначают бромокриптин или Достинекс под динамическим контролем за уровнем пролактина, и при наступлении беременности эти препараты отменяются [16, 19, 25].

3. Ультразвуковое сканирование размеров желтого тела и толщины эндометрия с доплерометрическим исследованием яичниковых и маточных артерий для определения систолидиастолического отношения (СДО) в этих сосудах. У пациенток с овуляцией и полноценной лютеиновой фазой размеры желтого

тела на 22–24 день цикла составляют $2,12 \pm 0,13$ см, а толщина эндометрия — $1,4 \pm 0,06$ см и имеются признаки его секреторной трансформации, СДО равно в среднем 25–30%. Следует отметить, что ультразвуковые параметры позволяют косвенно определить полноценность желтого тела и состояние пролиферативной фазы цикла, но не выявляют адекватность секреторной трансформации эндометрия [4, 8, 15].

4. Гистологическое исследование пайпель-биоптатов эндометрия, которое проводится в раннюю фазу пролиферации (на 5–7 день цикла), когда в биоптате оказывается базальный слой эндометрия, а для определения адекватности секреторной трансформации эндометрия — во II фазу (24–26 день цикла, предпочтительно за 2–3 дня до предполагаемой менструации). Гистологическая картина функционального слоя эндометрия с лимфо-гистиоцитарной, лейкоцитарной и плазмоклеточной инфильтрацией стромы отвечает диагнозу хронического (персистирующего) эндометрита. Обнаружение структурных признаков запаздывания секреторной трансформации эндометрия на 24–26 день цикла отражает наличие гормональных нарушений, указывающих на ановуляцию (морфологическая перестройка эндометрия отстает на 4–6 дней). НЛФ, обусловленная нарушением рецепторного аппарата эндометрия, гистологически характеризуется адекватным развитием маточного эпителия и стромы, в то время как железистый аппарат недоразвит, а имеющиеся железы обеднены секретом, однако стоит отметить, что структурная полноценность эндометрия не всегда свидетельствует о его функциональной активности [14, 19]. Для оценки функционального состояния эндометрия определяют содержание эндометриальных белков α -2-микроглобулин фертильности (АМГФ) и плацентарный α -микроглобулин (ПАМГ), которые являются компонентами эмбриона и участвуют во многих репродуктивных процессах — в трансформации мембраны сперматозоидов во время их движения в полость матки, в сбрасывании блестящей оболочки оплодотворенной яйцеклеткой, в обеспечении трофики свободной морулы и бластоцисты в эндометрии. АМГФ синтезируется железистым эпителием и является показателем секреторной трансформации эндометрия и активности маточных желез. Основная функция АМГФ — локальная защита антигенно чужеродного эмбриона от иммунной атаки материнского

организма. ПАМГ является продуктом стромальных клеток и показателем децидуализации эндометрия, регулирует активность трофобласта.

Подготовка к беременности пациенток с эндокринным генезом потери беременности

Собственно коррекция НЛФ заключается в: а) стимуляции овуляции (кломифена цитрат по 50 мг/сут 5 дней с 5-го по 9-й день менструального цикла) и б) заместительной терапии препаратами прогестерона (Утрожестан (микронизированный прогестерон), Дюфастон (дидрогестерон)).

1. Пациентки с НЛФ: при хроническом аутоиммунном эндометрите — при М-эхо < 9 мм на 21–22 день менструального цикла, дефицит кровотока в базальном слое эндометрия, очаговой гиперплазии эндометрия, наличие аутоиммунных нарушений (антитела к кардиолипину, ДНК, хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ), коллагену, тиреоидной пероксидазе) — рекомендована циклическая гормонотерапия с применением Фемостона 2/10 по 1 таб. в день непрерывно в течение 28 дней, в сочетании с Эстрожелем (0,5–1 доза, один раз в сутки с 1-го по 25-й день цикла) и Утрожестаном по 200 мг в сутки с 14-го по 25-й день, в течение 2–3 циклов, под контролем базальной температуры. При нормальной толщине эндометрия на 21–22 день цикла назначают Утрожестан в дозе 200–400 мг/сут интравагинально или Дюфастон 10 мг 2 раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла. Проводится антибактериальная и иммуномодулирующая терапия (Гоновакцина, Пирогенал, плазмаферез, УФ-облучение, аутокровь, гипербарическая оксигенация, энзимотерапия, по показаниям антикоагулянтная и антиагрегантная терапия. При повышенных уровнях антител к кардиолипину, ДНК, ХГЧ, коллагену, тиреоидной пероксидазе после проведенного курса противовоспалительной терапии хронического эндометрита нужно лечить АФС. Многие авторы отмечают, что при незначительных проявлениях НЛФ, НЛФ с чередованием ановуляторных и овуляторных циклов, при относительно нормальной гемостазиограмме подготовку к беременности можно проводить микро- и низкодозированными эстроген-гестагенными препаратами (Регулон, Новинет) — по 1 таб. с 5-го по 25-й день цикла в течение 3 месяцев. При гиперпролактинемии после исключения аденомы гипофиза, реко-

мендуется использовать бромокриптин по 1,25 мг один-три раза в сутки или Достинекс по 0,5 мг в неделю в течение 3–6 месяцев. Если причиной НЛФ является недостаточное созревание фолликула, то рекомендуется провести стимуляцию овуляции, путем применения препарата Клостилбегит по 50 мг с 5-го по 14-й день менструального цикла на фоне местного применения Эстрожеля с 5-го по 14-й день цикла, учитывая наличие гипоестрогении у этих пациенток и антиэстрогенный эффект Клостилбегита. Для поддержания желтого тела с 16-го по 25-й день цикла назначают Дюфастон по 10 мг два раза в сутки или Утрожестан интравагинально по 200–400 мг/сут [7, 8, 19, 25].

2. При яичниковой гиперандрогении при наличии у пациенток нейрообменного эндокринных нарушений (ожирение, стрии, артериальная гипертензия, головные боли, утомляемость и т.д.) коррекция начинается с рациональной диеты, лечебной физкультуры и медикаментозной коррекции массы тела — Орлистат по 120 мг с каждым приемом пищи. При нормальной массе тела и после ее нормализации в течение 3 месяцев применяются комбинированные оральные контрацептивы (КОК) — содержащие эстрадиол 35 мкг и ципротерона ацетат 2 мг для снижения тестостерона и провокации ребаунд-эффекта (овуляция и полноценное формирование желтого тела на отмену КОК через 3 месяца при поддержке второй фазы гестагенами). При вторичном бесплодии на фоне гиперандрогении надпочечникового генеза назначается дексаметазон в дозе от 0,125 до 0,5 мг до нормализации уровня ДГЭА. При отсутствии самостоятельной овуляции приступают к стимуляции овуляции кломифена цитратом в сочетании с гестагенами и/или дексаметазоном. Перед проведением стимуляции Клостилбегитом или гонадотропинами обязательно проводят проверку проходимости маточных труб. При отсутствии овуляции в течение 3 циклов решается вопрос об оперативном лечении (клиновидная резекция яичников, лазерная вапоризация) [5, 7].

3. При надпочечниковой гиперандрогении, связанной с генами, отвечающими за синтез ряда ферментных систем, заболевание наследуется аутосомно-рецессивно с передачей мутантных генов от обоих родителей, которые являются здоровыми носителями. Назначается дексаметазон в течение 3–4 месяцев, если при этом беременность не наступает, то можно провести стимуляцию

Клостилбегитом (кломифена цитрат). Во время беременности женщинам с НЛФ назначаются гестагены на сроке до 20–28 нед, женщинам со смешанной гиперандрогенией назначают дексаметазон по 0,5 мг до 34–35 нед беременности, что не показано при яичниковой гиперандрогении. При надпочечниковой гиперандрогении дексаметазон показан в том случае, если плод женского пола — для профилактики вирилизации наружных половых органов девочки. При подтверждении мужского пола плода прием дексаметазона должен быть прекращен немедленно из-за возможного развития осложнений у матери (гипертензии, отеочного синдрома, синдрома Иценко–Кушинга) — 10% и плода (гипертрофия межпредсердной перегородки, гидроцефалия, задержка развития или антенатальная гибель плода) — до 2%. Отмечают, что при гиперандрогении беременность часто осложняется ИЦН, которая требует хирургической коррекции [5, 20].

Инфекционный генез потери беременности

По данным В.М. Сидельниковой, в сроки от 15–16 до 37 нед ведущим фактором НБ является инфекционный генез (до 24,4% случаев) [5]. Острая инфекция при беременности оказывает прямое цитотоксическое действие на эмбрион. Физиологическая гестационная иммуносупрессия способствует возникновению острой или реактивации хронической урогенитальной инфекции. Особая роль отводится микоплазме, уреоплазме, хламидии, цитомегаловирусу, которые часто выявляются при пиелонефрите беременных, цистите, кольпите и особенно при неразвивающихся беременностях [21]. По результатам многих исследований микоплазменная и хламидийная инфекция провоцируют прерывание беременности, ранние роды, поздний гестоз, плацентарную недостаточность, низкую плацентацию, дискоординацию родовой деятельности, послеродового эндометрита [4, 14, 19]. Исследование пациенток с подозрением на инфекционный генез НБ заключается в бактериоскопическом, бактериологическом и цитологическом исследовании, а также исследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) отделяемого из половых путей, определении титров микробных антител классов А, М, G в крови методом иммуноферментного анализа (ИФА), диагностики вирусургии и оценки иммунного статуса [4, 19]. При выявлении хламидийного

микроба в лечении (вне беременности) предпочтение отдается антибиотикам из группы макролидов и тетрациклинам, в частности, доксициклину (Юнидокс солютаб), ввиду высокой эффективности и, относительно альтернативным схемам лечения, высокой биодоступности. В комплексную терапию рекомендуется включить метронидазол, который эффективен в отношении микрофлоры, не чувствительной к антибиотикам. При наличии заболевания вирусной этиологии проводится терапия противовирусными препаратами (Валтрекс, ацикловир) и иммуномодулирующими препаратами (Галавит, Циклоферон, Амиксин и др.) до планируемой беременности [5, 14, 19]. При ведении беременности у женщин с носительством инфекционных возбудителей и отягощенным инфекционно-воспалительным анамнезом следует госпитализировать пациенток в критические сроки и проводить антибиотикотерапию после 18 нед (джозамицин, амоксициллин).

Иммунологический генез потери беременности

По данным многих исследователей [4, 16, 22, 26], иммунные взаимодействия между материнским организмом и плодом бывают алло- (гемолитическая болезнь новорожденного) и аутоиммунными (АФС, сенсибилизация к ХГЧ). Аллоиммунные взаимодействия характеризуются тем, что при встрече с чужеродным агентом у матери появляются антитела, направленные против этого агента. При аутоиммунном ответе реакция направлена на собственные ткани матери, плод страдает вторично, либо от реакции матери на аутоантитела, либо от идентичности антигенов, на которые у матери образовались антитела [4, 8]. Сегодня многие исследования в акушерстве заняты изучением актуальной и достаточно сложной проблемы — АФС, который впервые был описан в 1983 г. G. Hughes. АФС — аутоиммунный процесс с образованием антител к фосфолипидам мембран тромбоцитов, эндотелиальных клеток, клеток нервной системы, при котором возникают тромбы в сосудах различного калибра, с последующей потерей беременности. Частота встречаемости АФС у пациенток с ППБ составляет от 27% до 42% случаев [4, 7, 13]. Различают первичный и вторичный (при наличии аутоиммунного заболевания, симптомы которого наслаиваются на проявления АФС) АФС. Вторичный АФС часто встречается при диффузном токсическом зобе, системной красной

волчанке, ревматических заболеваниях, миастении, сахарном диабете. Кроме того, выделяют «катастрофический» АФС, самая тяжелая форма АФС, которая часто развивается на фоне острого инфекционно-вирусного заболевания, что приводит к тромбозам многих органов и последующей полиорганной недостаточности в связи с высоким титром АФС-антител. Клинически АФС проявляется ППБ неясного генеза в анамнезе, внутриутробной гибелью плода во II–III триместре, наличием преждевременных родов до 34 нед из-за тяжелого гестоза или плацентарной недостаточности, аутоиммунными заболеваниями, наличием симптомов раннего токсикоза во второй половине беременности, СЗРП (синдром задержки развития плода), тромбозами вен и артерий, цереброваскулопатиями, тромбоцитопенией неясной этиологии, ложноположительной реакцией на сифилис [13]. При лабораторной диагностике АФС определяют высокие титры антикардиолипидных антител IgG и/или IgM, высокие титры волчаночного антикоагулянта. У женщин с перечисленными симптомами в прегравидарную подготовку необходимо включить фолиевую кислоту, витамины группы В, ω -3-полиненасыщенные жирные кислоты. Если у женщины были тромбозы в анамнезе, необходимо обязательно провести антиагрегантную и антикоагулянтную терапию [13, 27]. При беременности следует руководствоваться поэтапным применением антиагрегантов (Курантил, Трентал) и антиагрегантов для профилактики повреждающего воздействия волчаночного антикоагулянта на спиральные артерии хориона и плаценты, кроме того, при классической форме АФС с тромбозами в анамнезе обязательно назначение низкомолекулярной гепаринотерапии (эноксапарин натрия, далтепарин натрия и др.) с ранних сроков под контролем коагуляционных тестов [3, 9, 13, 26]. Некоторые авторы рекомендуют Метипред по 5 мг со второго дня овуляции в цикле зачатия [12, 13]. При гиперфункции тромбоцитов, гиперкоагуляции, что отражается на гемостазиограмме, назначается антиагрегантная инфузионная терапия под контролем динамики 1 раз в 2 нед [13, 22, 27]. При наличии аутоиммунной сенсибилизации к ХГЧ «золотым стандартом» остается Метипред и противотромботическая терапия. Однако в настоящее время использование больших доз глюкокортикоидов признано неоправданным, при лечении предпочтение отдается средним и низким дозам (5–15 мг

в пересчете на преднизолон) на протяжении всей беременности и 10–15 дней послеродового периода с постепенной отменой [5, 9, 11, 13]. Для улучшения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока достаточно хорошо себя зарекомендовал дипиридамол в дозе 75–150 мг/сут. По данным иностранных авторов, за границей при наличии в анамнезе преэклампсии в дополнение к антикоагулянтной, антиагрегантной терапии используют внутривенные иммуноглобулины до 400 мг/кг в течение 5 дней каждого месяца [5, 7, 9, 11–13]. При тяжелых случаях или у резистентных к традиционной терапии больных особенно хорошо себя зарекомендовал плазмаферез. Кроме того, к аутоиммунным факторам первичного выкидыша относят наличие антител к ХГЧ, которые снижают концентрацию ХГЧ и оказывают повреждающее действие на эмбрион. В лечении также применяются низкомолекулярные гепарины и малые дозы глюкокортикоидов, назначаемые с I триместра [3, 5, 7]. К аллоиммунным процессам, ведущим к ППБ, относят наличие у супругов повышенного количества общих антигенов системы главного комплекса гистосовместимости (часто при родственных браках), низкий уровень блокирующих факторов в сыворотке матери, повышенное содержание естественных клеток-киллеров (NK-клеток CD56, CD16) в эндометрии и периферической крови матери, высокие титры цитокинов и провоспалительных интерлейкинов в крови матери. Процесс находится на этапе исследования, и достоверных данных по методам терапии пока нет, одни авторы выступают за активную иммунизацию лимфоцитами донора [14, 19], другие против [27]. В настоящее время одним из иммуномодулирующих средств во время беременности малых сроков является прогестерон, в частности дидрогестерон, в дозе 20 мг/сут в I триместре беременности [19, 27].

Генетические обусловленные тромбофилии как причина ППБ

Генетические обусловленные тромбофилии как причина ППБ — это дефицит антитромбина III, мутация Лейдена, дефицит протеина С, мутация гена протромбина G20210A, гипергомоцистемия.

Истмико-цервикальная недостаточность

ИЦН в структуре ППБ занимает от 15–42%. Часто ИЦН предшествует выскабливанию полости матки, глубо-

кие разрывы шейки матки, возникающие при пороках развития матки, при гипопункции яичников, гиперандрогении. Диагностируют ИЦН во время беременности на основании шкалы Штейнберга, где учитывается длина шейки матки, проходимость и констрикция шейки матки, состояние внутреннего и наружного зева, после чего в сроки от 13 до 27 нед рекомендуется проведение хирургической коррекции (зашивание шейки матки круговым кيسетным швом, П-образным швом) или использование акушерского разгружающего пессария, что является консервативным методом терапии, используемым при невозможном проведении хирургической коррекции [3, 5, 7].

Преждевременные роды

Преждевременные роды составляют от 5–10% всех родов в мире, и этот показатель имеет тенденцию к росту [2, 3]. Преждевременные роды являются медицинской и социальной проблемой, так, на долю недоношенных детей приходится до 80% случаев ранней неонатальной смертности, 50% неврологических заболеваний и хронических заболеваний легких. Мертворождение при преждевременных родах встречается в 8–13 раз чаще, чем при своевременных [1, 2]. По критериям ВОЗ преждевременными называются роды в сроке гестации от 22 до 37 нед (259 дней) и с массой плода от 500 до 2500 г. В связи с отсутствием специфической симптоматики диагностики преждевременных родов затруднена. В настоящее время используют доступные методы: а) экспресс-тест-системы для определения фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСФИФР-1) в цервикальном секрете, отрицательный результат которого указывает на низкий риск преждевременных родов в течение 7 дней после проведения теста; б) выявление фибронектина в шейечно-влагалищном секрете на сроке до 35 нед является индикатором повышенного риска преждевременных родов; в) повышение уровня провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6 [5, 7, 11]. В настоящее время для предупреждения преждевременных родов применяется токолитическая терапия (гексопреналина сульфат, Партусистен). В случаях противопоказаний токолитиков допустимо использование магния сульфата. При угрозе преждевременных родов (до 34 нед) обязательно нужно провести профилактику респираторного синдрома плода путем применения глюкокортикоидов.

Профилактика

Методы профилактики зависят от причин, лежащих в основе ППБ. В I триместре беременности рекомендованы постельный режим, физический и половой покой, витамины (Е и А), гестагены, спазмолитики, растительные седативные препараты, препарат магния рег ос. В срок 16–25 нед к вышеперечисленному добавляется токолиз — индометацин, магния сульфат инъекционно. В срок 26–33 нед и 34–37 нед к токолизу присоединяют β -адреномиметики (Гинипрал, Партусистен) [5, 7, 12]. ■

Литература

1. Барашнев Ю. И. Перинатальная медицина и инвалидность с детства // Акуш. и гин. 1991. № 1. С. 12–18.
2. Курцер М. А. Перинатальная смертность и пути ее снижения: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2001. 36 с.
3. Манухин И. Б., Геворкян М. А., Манухина Е. И. и др. Лечение угрозы прерывания ранних сроков беременности у больных с синдромом поликистозных яичников: Матер. 1-й Междунар. конф. «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы». М., 2002; с. 129–133.
4. Байызбекова Д. А. Особенности микробиоценозов родовых путей при невынашивании беременности в современной клинике: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1992. С. 20.
5. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2000. С. 304.
6. Zhou W., Sorensen H. T., Olsen J. Induced abortion and low birth in the following pregnancy // *Inter. J. Epidemiol.* 2008. V. 29. № 1. P. 100–106.
7. Подзолкова Н. М., Скворцова М. Ю., Нестерова А. А., Львова А. Г. Невынашивание беременности: Учебно-методическое пособие. М., 2004. С. 32.
8. Агаджанова А. А., Серов В. Н., Сидельникова В. М., Тетраушвили Н. К. Ранние потери беременности: новое понимание гормональных нарушений // *Русский медицинский журнал.* 2003. № 16. С. 907–909.
9. Гениевская М. Г. Роль антифосфолипидного синдрома в акушерской практике // *Нов. технол. в акуш. и гин. М., 1999. С. 86–87.*
10. Иенатко И. В., Львова А. Г. Применение актовегина у беременных с ретрохориальной гематомой при невынашивании // *Вопр. гин., акуш. и перинатол.* 2003. № 2 (4). С. 28–33.
11. Семенова Ю. И. Основные принципы профилактики синдрома потери плода у больных с эндокринными формами невынашивания беременности. М., 2006. С. 26.
12. Агаджанова А. А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности // *Русский медицинский журнал.* 2003. № 1. С. 3–10.

13. Антитела к фосфолипидам и синдром потери плода / Под ред. А. Д. Макария. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. М., 2001. С. 209–252.
14. Макария А. Д., Бицадзе В. О., Акиньюшина С. В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. 448 с.
15. Бескакова О. Н., Аржанова О. Н., Иващенко Т. Э. Генетические факторы, предрасполагающие к привычному невынашиванию беременности ранних сроков // *Журн. акуш. и жен. болезней.* 2001. № 2. С. 8–13.
16. Clark D. A., Arck P. C., Chaouat G. et al. Why did your mother reject you? Immunogenetic determinants of the response to environmental selective pressure expressed at the uterine level // *Am J Immunol.* 2001. Vol. 41. P. 5–22.
17. Nikas G. Endometrial receptivity: changes in cell-surface morphology // *Sem. Reprod. Med.* 2000. 18 (3): 229–235.
18. Краснопольский В. И., Логутова Л. С., Серова О. Ф. и др. Лечение недостаточности лютеиновой фазы у женщин с невынашиванием беременности: пособие для врачей. М., 2005. 24 с.
19. Кирющенко П. А., Ходжаева З. С., Верясов В. Н. Современные подходы к лечению невынашивания малых сроков беременности иммунологического генеза // *Вестн. Рос. ассоц. акуш. и гин., 2001. № 1. С. 53–55.*
20. Makino T., Sakai A., Sugi T. et al. Current comprehensive therapy of habitual abortion // *Ann. New York Acad. Sci.* 1991. 626: 597.
21. Линева О. И., Нестеренко С. А., Цуркан С. В., Сизова Н. В. Патогенетические аспекты невынашивания беременности и принципы профилактики осложнений: Матер. 4-го Рос. научн. форума «Охрана здоровья матери и ребенка 2002». М., 2002; с. 222–223.
22. Матвеева Т. Е. Вопросы патогенеза и профилактики синдрома потери плода у беременных с тромбофилией. М., 2002. 26 с.
23. Fedele L. Habitual abortion: endocrinological aspects // *Cur. Opin. Obstet. Gynaecol.* 1995. 7: 5. P. 351–366.
24. Макария А. Д., Хизриева Д. Х. и соавт. Антифосфолипидный синдром (от сомнительных до катастрофических форм) в акушерской практике // *Омск. науч. вестн.* 2005. № 1. С. 27–29.
25. Зароченцева Н. В., Капрова Ю. П., Марченко С. Ю., Серова О. Ф. Особенности ведения первого триместра беременности у женщин с невынашиванием в анамнезе // *Русский медицинский журнал.* 2006. Т. 14. № 4. С. 304–308.
26. Bick R. L., Baker W. F. Antiphospholipid syndrome and thrombosis // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis.* 2006; Vol. 25, № 3. P. 333–350.
27. Bianco A., Bhandarkar A., Kuczynski E., Rebarber A. et al. Cervical length and risk of preterm delivery among multiple gestations // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. V. 182. P. 121–128.

Химиотерапия резистентного диссеминированного рака желудка: литературный обзор возможностей лечения

С. А. Тюляндин, доктор медицинских наук, профессор
М. Н. Нариманов¹, кандидат медицинских наук
В. Т. Заркуа

ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Ключевые слова: рак желудка, химиотерапия, резистентный рак, факторы прогноза, однофакторный и многофакторный анализ.

Рак желудка занимает второе место в структуре заболеваемости и смертности среди злокачественных новообразований в Российской Федерации [1]. В мире рак желудка занимает четвертое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями, а в структуре смертности — второе место у мужчин и четвертое у женщин. Соотношение заболеваемости мужчин и женщин составляет 1,5:1 [2]. Около 70% новых случаев рака желудка относится к развитым странам [3]. Однако в последние 50 лет наблюдается неуклонное снижение (до 60%) заболеваемости раком желудка [4]. Во многих странах отмечается снижение смертности по сравнению с заболеваемостью [5]. В отличие от имеющейся тенденции, в некоторых популяциях выявлен рост числа пациентов с заболеванием кардиального отдела желудка [6]. Показано, что в странах с высокой заболеваемостью наблюдается более длительная выживаемость, чем в странах с низкой частотой заболеваемости [7, 8]. Это возможно объяснить успехом применения скрининговых программ, например, в такой стране, как Япония. В Японии рак желудка диагностируется на I, II и III стадиях у 50,5%, 26,9% и 14,0% больных соответственно, а их 5-летняя популяционная выживаемость составляет 95,2%, 39,8% и 2,9% соответственно [9].

В большинстве случаев рак желудка диагностируется уже на поздних

стадиях [10]. Более чем у двух третей пациентов заболевание выявляется только на IV стадии, когда опухоль уже нерезектабельна. В России в 2006 г. лишь у 23,3% больных заболевание было выявлено на I–II стадиях, 5-летняя популяционная выживаемость не превышает 13% [1]. В исследовании EUROCARE-4 было показано, что 5-летняя выживаемость больных раком желудка в Европе составляла всего 24,1% [11]. Несмотря на R0-резекции у больных с местным и местно-распространенным заболеванием, частота рецидивов велика (до 70%), а 5-летняя выживаемость не превышает 30% [12].

До недавнего времени существовали разные мнения об улучшении выживаемости при метастатическом раке желудка (мРЖ) с помощью химиотерапии. Метаанализ, проведенный A. D. Wagner и соавт. [13], дал ответ на данный вопрос и продемонстрировал значительное увеличение продолжительности жизни при сравнении химиотерапии с поддерживающим лечением, несмотря на небольшой объем выборки. Три рандомизированных исследования [14–16] с участием суммарно 184 больных показали, что химиотерапия при сравнении с поддерживающим лечением увеличивает продолжительность жизни больных раком желудка (9–11 мес и 3–4 мес соответственно, HR = 0,39). В другом анализе, посвященном сравнению полихимиотерапии и монохимиотерапии, продемонстрированы достоверные различия в пользу полихимиотерапии (HR = 0,83, p = 0,001).

Первая линия химиотерапии метастатического рака желудка

В табл. 1 представлены ключевые исследования II–III фаз, проведенные с 1990-х гг. по 2008 гг. и посвященные химиотерапии первой линии при мРЖ. В 1990-х гг. в ряде европейских стран режим FAMTX (5-фторурацил + доксорубин + метотрексат) был стандартом [17] до того момента, пока он не показал преимущество в сравнении с режимами FP (5-фторурацил + цисплатин) и ELF (этопозид + лейковорин + 5-фторурацил) [18]. Другое рандомизированное исследование, проведенное в Англии, показало преимущество режима ECF (эпирубицин + цисплатин + 5-фторурацил) по сравнению с FAMTX в отношении продолжительности жизни больных [19]. В результатах этих исследований отмечается невысокая продолжительность жизни больных, с медианой от 6 до 8 месяцев и с объективным ответом от 20% до 40%. Выигрыш в выживаемости был ограничен лишь больными с хорошим ECOG-статусом. Была также отмечена высокая токсичность схем химиотерапии первой линии (особенно в цисплатин-содержащем режиме). С одной стороны, не было выявлено улучшения выживаемости при добавлении эпирубина к режиму FP, с другой стороны, не было и исследования III фазы, которое смогло бы напрямую сравнить эти две схемы. С этого момента режимы ECF и FP стали стандартом первой линии химиотерапии при мРЖ во многих странах Европы. При сравнении результатов классических схем химиотерапии, медиана продолжительности жизни оставалась

¹ Контактная информация: mehtin@mail.ru

Таблица 1

Ключевые рандомизированные исследования II–III фазы, при химиотерапии первой линии мРЖ

Автор	Кол-во больных	Режим	Объективный ответ, %	МПЖ, мес
J. A. Wils и соавт., 1991, [17]	103	FAM	9	6,7
	105	FAMTX	41	9,7
D. Kelsen и соавт., 1992 [23]	30	EAP	20	6,1
	30	FAMTX	33	7,3
N. K. Kim и соавт., 1993 [24]	94	F	26	7,1
	103	FP	51	8,5
	98	FAM	25	6,8
A. Webb и соавт., 1997 [19]	130	ECF	45	8,9
	126	FAMTX	21	5,7
U. Vanhoefter и соавт., 2000 [18]	132	ELF	9	7,2
	134	FP	20	7,2
	133	FAMTX	12	6,7
P. Ross и соавт., 2002 [25]	289	ECF	42	9,4
	285	MCF	44	8,7
G. Coccoconi и соавт., 2003 [26]	94	PELF	51	7,7
	93	FAMTX	23	6,9
E. Van Cutsem и соавт., 2006 [20]	224	CF	25	8,6
	221	DCF	37	9,2
Y. Kang и соавт., 2006 [27]	137	FP	29	9,3
	139	XP	41	10,5
N. Voku и соавт., 2007 [28]	234	F	9	10,8
	234	S1	28	11,4
	236	IriP	38	12,3
A. D. Roth и соавт., 2007 [29]	40	ECF	25	8,3
	38	TC	18,5	11,0
	41	TCF	36,6	10,4
H. Narahara и соавт., 2007 [30]	150	S1	31	11,0
	148	CS1	54	13,0
D. Cunningham и соавт., 2008 [31]	263	ECF	40,7	9,9
	240	EOF	42,4	9,3
	250	ECX	46,4	9,9
	244	EOX	47,9	11,2

Примечание. FAM — 5-фторурацил + доксорубин + митомидин; FAMTX — 5-фторурацил + доксорубин + метотрексат (высокодозный); EAP — этопозид + доксорубин + цисплатин. F — 5-фторурацил; FP — 5-фторурацил + цисплатин; ECF — эпирубицин + цисплатин + 5-фторурацил; ELF — этопозид + лейковорин + 5-фторурацил; MCF — митомидин + цисплатин + 5-фторурацил; PELF — цисплатин + эпирубицин + лейковорин + 5-фторурацил; CF — цисплатин + 5-фторурацил. 1–5 дни инфузия; DCF — доцетаксел + цисплатин + 5-фторурацил. 1–5 дни инфузия; XP — капецитабин + цисплатин; S1 — препарат S1; IriP — иринотекан + цисплатин; TC — доцетаксел + цисплатин; TCF — доцетаксел + цисплатин + 5-фторурацил, 1–14 дни; CS1 — цисплатин + S1; EOF — эпирубицин + оксалиплатин + 5-фторурацил; ECX — эпирубицин + цисплатин + капецитабин; EOX — эпирубицин + оксалиплатин + капецитабин; МПЖ — медиана продолжительности жизни.

на уровне от 8 до 10 месяцев, и не было выявлено преимуществ одного режима над другим. Из-за ограниченной эффективности классических режимов начато изучение роли доцетаксела, иринотекана, оксалиплатина и пероральных фторпиримидинов (капецитабин, S-1) в современных режимах.

В рандомизированном исследовании V-325 E. Van Cutsem и соавт. [20], включавшем 445 больных, проводилось сравнение режима DCF (доцетаксел 75 мг/м² 1-й день, цисплатин 75 мг/м² 1-й день и 5-фторурацил 750 мг/м² в сутки, инфузия в течение 5 дней, цикл повторялся каждые 3 недели) и CF (цисплатин 100 мг/м²

1-й день и 5-фторурацил 1000 мг/м² в сутки, инфузия в течение 5 дней, цикл повторялся каждые 3 недели). Исследование продемонстрировало преимущество режима DCF в сравнении с CF в отношении непосредственной эффективности лечения (37% и 25% объективных эффектов соответственно). Медианы продолжительности жизни (МПЖ) составили 9,2 и 8,6 месяца, 2-летняя выживаемость — 18,4% и 8,8% соответственно (p = 0,02). Однако отмечена более высокая миелотоксичность режима DCF (фебрильная нейтропения — в 29% и 12% случаев, нейтропения III и IV степени — в 82% и 57% случаев,

диарея в 19% и 8% случаев соответственно). Несмотря на высокую токсичность, добавление доцетаксела к режиму CF улучшило выживаемость и качество жизни [21, 22]. Авторы сделали вывод, что в настоящее время схему DCF можно рассматривать как стандартный режим в лечении мРЖ.

В исследовании REAL-2 D. Cunningham и соавт. [31] рандомизировали 1002 больных для лечения одним из трехкомпонентных режимов: 1) эпирубицин + цисплатин + 5-фторурацил (ECF) или капецитабин (ECX), 2) эпирубицин + оксалиплатин + 5-фторурацил (EOF) или

капецитабин (ЕОХ). Медианы продолжительности жизни и 1-летняя выживаемость при применении режимов ЕСF, ЕСХ, ЕОF, ЕОХ составили 9,9, 9,9, 9,3 и 11,2 месяца и 37,7%, 40,8%, 40,4% и 46,8% соответственно. Значимых различий в медианах времени до прогрессирования и частоте объективных ответов выявлено не было. Токсичность 5-фторурацила и капецитабина была сопоставимой. По сравнению с цисплатином применение оксалиплатина вызывало меньшую частоту нейтропений 3–4 степени, почечной токсичности и тромбоемболий, но незначительно более высокую частоту диареи 3–4 степени и нейропатии. В целом, ЕОХ может служить альтернативой режиму DCF.

В японских исследованиях JCOG9912 [28] и SPIRITS [30] продемонстрирована высокая МПЖ (от 10 до 13 месяцев) во всех группах больных, которые получали режимы с инфузионным 5-фторурацилом, пероральным S1, иринотеканом и цисплатином, цисплатином и S1. Однако эти результаты определяются не только эффектом химиотерапии первой линии. Этим больным также проводилась химиотерапия второй линии. Медиана времени до прогрессирования при проведении химиотерапии первой линии у больных, получавших режим цисплатин + S-1, составила всего 6 месяцев, а остальные 7 месяцев выживаемости были получены за счет проведения химиотерапии второй линии. Также такую высокую МПЖ можно объяснить характером проведенного исследования. В японских исследованиях допускалось включение больных, имеющих измеряемые и неизмеряемые проявления болезни, в то время как в западных исследованиях ограничилось включением пациентов только с измеряемыми проявлениями. Например, в японских исследованиях больше 70% больных получали химиотерапию второй линии, хотя всего 32% больных из группы DCF (исследование V325) проводилась дальнейшая химиотерапия [32].

Благодаря новым комбинациям за последние 20 лет МПЖ больных, которые получают химиотерапию первой линии, увеличилась с 6 до 10–11 месяцев. Однако, несмотря на появление новых эффективных режимов, МПЖ остается меньше года с короткими объективными ответами [33]. Залогом улучшения общей выживаемости является применение эффективной химиотерапии в даль-

нейшем, при прогрессировании после первой линии лечения. Однако в ежедневной практике химиотерапия второй линии проводится не всем больным. При прогрессировании после первой линии всего 20–30% больных получают дальнейшую химиотерапию [20, 34]. Это связано с тем, что при прогрессировании после первой линии терапии большинство больных имеют тяжелую клиническую картину, например статус ECOG ≥ 2 , дисфагию, нарастающий асцит, боли, потерю веса $\geq 10\%$. Проведение химиотерапии таким больным имеет следствием серьезные осложнения, обусловленные как токсичностью самих противоопухолевых препаратов, так и особенностями течения заболелания. В частности, при раке желудка отмечаются потеря массы тела, дисфагия вследствие стеноза или непроходимости, кровотечения из неудаленной первичной опухоли. У таких больных проведение химиотерапии представляет угрозу для жизни и часто осложняется развитием глубокой, нередко фебрильной, нейтропении, сепсисом, стоматитом, энтероколитом, сопровождающимся тяжелой диареей [35]. Проведение тяжело переносимой химиотерапии не всегда возможно, и вопрос о начале второй линии химиотерапии является предметом дискуссий.

Вторая линия химиотерапии метастатического рака желудка

В настоящее время известны результаты многочисленных рандомизированных исследований II фазы, которые оценивали влияние производных платины, таксанов и иринотекана в монорежиме или в комбинациях с другими препаратами (табл. 2) во второй линии химиотерапии.

В 1985 году было проведено исследование II фазы A.J. Lacave и соавт. [36] по изучению роли цисплатина (100 мг/м², каждые 3 недели) во второй линии терапии у 31 больного. В первой линии лечения 8 (50%) пациентов получали режим FAM (5-фторурацил + доксорубин + митомицин) и 6 (39%) получали режим FA (5-фторурацил + доксорубин). В результате объективный ответ был достигнут у 3 (19,4%) больных, а МПЖ составляла 3,5 месяца. В 1991 году A. Ohtsu и соавт. [37] изучали эффективность режима цисплатин (20 мг/м², 1–5 дни, каждые 4 нед) + 5-фторурацил (800 мг/м², 1–5 дни, каждые 4 нед) у 20 больных.

В первой линии 10 (50%) больных получили режим EAP. Контроль болезни был достигнут у 17 (85%) больных, МВП составила 3,0 месяца для всех больных и 8,0 месяца у больных, которые ответили на лечение. Гематологическая токсичность 3–4 степени была зарегистрирована в 45% случаев, стоматит 3–4 степени — у 40% больных.

U. Vanhoeffter и соавт. [38] проводили лечение 5-фторурацилом (2600 мг/м² 24-часовая инфузия) и лейковорином (500 мг/м²) еженедельно в течение 6 недель с недельным перерывом 17 больным. В первой линии 14 (82%) больных получали 5-фторурацил в монорежиме. Контроль болезни был достигнут у 10 (59%) больных, в том числе 3 (18%) пациента достигли частичной регрессии, а 7 (41%) больных — стабилизации болезни. МПЖ составляла 7,0 месяцев у больных, которые ответили на лечение. Токсичность в данной группе больных была высокой: диарея 2–3 степени отмечена у 18% больных, а диарея 4-й степени — у 6% больных, ладонно-подошвенный синдром 1–2 степени — у 24% больных.

K. E. Shmid и соавт. [39] показали эффективность ралтитрексида и оксалиплатина во второй линии химиотерапии у 21 больного, которым ранее проводилось лечение доцетакселом и цисплатином (12 больных — 57%). Все больные прогрессировали в течение 6 месяцев от начала первой линии химиотерапии. Частичная регрессия была отмечена лишь в одном случае, а стабилизация болезни — у 6 (29%) больных. Медиана времени до прогрессирования (МВП) и МПЖ составляли 2,0 и 4,0 месяца соответственно. Нейтропения 3–4 степени и диарея 3-й степени отмечены у 15% и 5% соответственно.

F. Graziano и соавт. [40] и J. L. Lee и соавт. [41] изучали эффективность и безопасность доцетаксела в монорежиме в качестве химиотерапии второй линии. В исследование F. Graziano и соавт. был включен 21 больной, у которых отмечено прогрессирование болезни после режимов CF или PELF. Применялся следующий режим химиотерапии второй линии: доцетаксел (36 мг/м²) еженедельно в течение 6 недель с последующим перерывом в 2 недели. Контроль болезни достигнут у 9 (42,8%) больных, МПЖ составила 3,5 месяца. Гематологическая токсичность 3-й степени отмечена у 14,3%, астения 2-й степени — у 90%.

Таблица 2

Исследования II фазы эффективности химиотерапии второй линии при раке желудка

Автор	Количество больных	Режим	Объективный ответ, %	СТАБ, %	ВДП, мес	МПЖ, мес
A. J. Lacave и соавт., 1985 [36]	16	P	19,4	29,0	3,5	3,5
A. Ohtsu и соавт., 1991 [37]	20	P/5-FU	45,0	40,0	3,0	8,0
U. Vanhoeffter и соавт., 1994 [38]	17	5-FU/FA	18,0	41,0	–	5,0
K. E. Shmid и соавт., 2003 [39]	21	RTX/OX	5,0	29,0	2,0	4,5
F. Graziano и соавт., 2000 [40]	21	DTX	4,8	38,0	–	3,5
J. L. Lee и соавт., 2008 [41]	49	DTX	16,3	40,8	2,5	8,3
S. Nguyen и соавт., 2006 [42]	50	DTX/EPI	15,5	–	2,4	5,0
G. Rosati и соавт., 2007 [43]	28	DTX/XEL	29,0	36,0	4,0	6,0
C. Barone и соавт., 2008 [44]	38	DTX/OX	10,5	47,3	4,0	8,1
S. H. Park и соавт., 2004 [45]	41	DTX/P	17,1	4,9	–	5,8
C. Kunisaki и соавт., 2005 [46]	30	DTX/P	26,7	–	4,5	6,0
A. Polyzos и соавт., 2006 [47]	32	DTX/P	16,0	25,0	5	6,0
S. Cascinu и соавт., 1998 [48]	36	PTX	22,2	30,6	5,0	8,0
S. Hironaka и соавт., 2006 [49]	38	PTX еженедельно	24,0	40,0	–	5,0
Y. Kodaera и соавт., 2007 [50]	45	PTX еженедельно	16,0	48,0	2,6	7,8
W. Arai и соавт., 2007 [51]	52	PTX/FU	28,0	–	–	5,8
G. P. Stathopoulos и соавт., 2002 [52]	47	PTX/CARBO	27,7	27,8	–	6,0
S. J. Shin и соавт., 2005 [53]	37	PTX/P	26,5	41,1	6	8,9
K. W. Lee и соавт., 2007 [54]	32	PTX/P	25,0	25,0	2,9	9,1
J. H. Chun и соавт., 2006 [55]	37	Iri еженедельно	20,0	22,9	2,6	5,2
S. Shimada и соавт., 2003 [56]	21	Iri/P	52,0	9,5	7,9	9,0
J. H. Baek и соавт., 2005 [57]	31	Iri/P	15,6	–	3,8	6,1
S. H. Park и соавт., 2005 [58]	28	Iri/P	25,0	–	3,5	5,6
S. Ueda и соавт., 2006 [59]	32	Iri/P	28,0	–	3,5	9,4
S. T. Kim и соавт., 2005 [60]	64	FOLFIRI	21,0	25,0	2,6	7,6
L. Assersohn и соавт., 2004 [61]	38	FOLFIRI	29,0	34,0	3,7	6,4
F. Giuliani и соавт., 2005 [62]	38	Iri/MMC	32,0	–	4,0	8,0
J. T. Hartmann и соавт., 1999 [63]	22	MMC	30,0	–	2,1	3,6
C. Barone и соавт., 2000 [66]	21	S-1	–	47,6	3,0	9,0

Примечание. 5-FU — 5-фторурацил; CARBO — карбоплатин; Iri — иринотекан; P — цисплатин; DTX — доцетаксел; EPI — эпирубицин; ETOP — этопозид; FA — лейковорин; FU — пероральные фторпиримидины; MMC — митомицин С; OX — оксалиплатин; PTX — паклитаксел; RTX — ралтитрексед; XEL — капецитабин; S-1 — препарат S-1; ВДП — время до прогрессирования; СТАБ — стабилизация; МПЖ — медиана продолжительности жизни.

В исследование J. L. Lee и соавт. было включено 49 больных, получавших режим CF в первой линии химиотерапии. Проведено лечение доцетакселом (75 мг/м²) каждые 3 недели. Контроль болезни достигнут у 29 (59,2%) больных, МПЖ составила 8,3 месяца. Нейтропения 3–4 степени отмечена в 18,4% случаев, диарея 3–4 степени — в 10,2% случаев, пери-

ферическая нейропатия 2-й степени — в 8,2% случаев.

В исследование C. Barone и соавт. [44], посвященное оценке эффективности и токсичности химиотерапии второй линии, было включено 38 больных, с прогрессированием болезни после режимов ECF или CF. В рамках исследования больные получали лечение доцетакселом (75 мг/м², 1-й день)

и оксалиплатином (80 мг/м², 2-й день) каждые 3 недели. У 20 (52,6%) больных первичная опухоль была удалена. Объективный ответ и стабилизация были достигнуты у 4 (10,5%) и 18 (47,3%) больных, а МВП и МПЖ составили 4,0 и 8,1 месяца соответственно. Нейтропения 3–4 степени отмечена в 26,3% случаев, периферическая нейропатия 1–2 степени —

в 42,1% случаев. Тринадцати (34,2%) больным в дальнейшем проводилась иринотекан-содержащая химиотерапия третьей линии. МПЖ составили 16,3 и 6,0 месяца у больных, которые получали и не получали третью линию, соответственно. Это исследование показало значительную пользу от продолжения химиотерапии. Также интересные результаты были отмечены при комбинации доцетаксела с эпирубицином, капецитабином и цисплатином [42, 43, 45–47]. Комбинации с доцетакселом показали лишь небольшое повышение объективных ответов по сравнению с доцетакселом в монорежиме. Отдаленные результаты лечения были схожими: МВП составила 2–5, а МПЖ — от 5 до 8 месяцев при более тяжелой переносимости лечения.

Похожие результаты были получены при использовании паклитаксела в монорежиме или в комбинациях [48–54]. Еженедельное назначение паклитаксела (60–80 мг/м²) обладало меньшей токсичностью (16–32% нейтропения 3–4 степени) при одинаковом количестве объективных эффектов (8–27%) по сравнению со стандартным трехнедельным режимом в серии японских исследований [49, 50]. Паклитаксел в комбинациях с цисплатином показал высокую частоту нейтропении 3–4 степени (до 34%) и периферической нейропатии 2–3 степени (до 38%) [53, 54].

Комбинации иринотекана с цисплатином и фторпиримидинами обладают высокой эффективностью (27–52%) во второй линии химиотерапии. J. H. Chun и соавт. [55] изучали эффективность и токсичность иринотекана в монорежиме (125 мг/м² еженедельно в течение 4 недель с последующим перерывом в 2 недели) у 37 больных. Частичная регрессия была достигнута у 7 (20%) больных, а стабилизация болезни — у 8 (22,8%). У более 15 (40%) пациентов была редуцирована доза иринотекана из-за высокой токсичности (диарея 3-й степени — 8,5%; нейтропения 3–4 степени — 29,8%; инфекции — 5,4%; тошнота/рвота — 9,6%). При данном режиме МВП и МПЖ составили 2,6 и 5,2 месяца соответственно.

В исследовании S. Shimada и соавт. [56] на 21 больном была показана высокая эффективность комбинации иринотекана (60 мг/м², день 1) с цисплатином (6 мг/м², день 1) еженедельно в течение 3 недель с последующим

назначением иринотекана каждые 2 недели. Все больные получали комбинации с препаратом S-1 (тегафур + гимерацил (5-хлоро-2,4 дигидропиридин) + отерацил (оксонат калия (Оксо)) в качестве первой линии. Было достигнуто 52% объективных ответов (в том числе 9,5% полных ответов и 42,5% частичных ответов), с высокой МВП — 7,9 месяца и МПЖ — 9,0 месяца. При этом не было отмечено токсичности 3–4 степени. Данный режим позволил улучшить качество жизни больных при проведении химиотерапии второй линии.

В других исследованиях [57–59] комбинации иринотекана с цисплатином продемонстрировали 15–28% объективных ответов с медианой продолжительности жизни от 5 до 9 месяцев. В исследовании J. H. Vaek и соавт. [57] 31 больному проведено лечение иринотеканом (70 мг/м², день 1,15) и цисплатином (30 мг/м², день 1,15) каждые 3 недели с целью оценки эффективности и безопасности данного режима. Было отмечено 15,6% объективных ответов, с МВП и МПЖ 3,8 и 6,1 месяца соответственно. Нейтропения 3–4 степени была зарегистрирована у 18,8%, анорексия 3-й степени — в 12,5% случаев, а диарея 3-й степени в 6,2% случаев.

В ретроспективном японском исследовании S. H. Ueda и соавт. [58] изучали эффективность и безопасность комбинаций иринотекана (70 мг/м², день 1,15) с цисплатином (80 мг/м², день 15) каждые 4 недели на 32 больных. Получено 28% объективных ответов с МВП и МПЖ 3,5 и 9,4 месяца соответственно. В данном исследовании была отмечена высокая токсичность в виде нейтропении 3-й степени в 69%, фебрильной нейтропении в 9% и диареи 3-й степени в 3% случаев.

Режим FOLFIRI показал умеренную активность во второй линии химиотерапии мРЖ [60, 61]. В корейском исследовании S. T. Kim и соавт. [60] изучали противоопухолевую эффективность и токсичность режима FOLFIRI (иринотекан 150 мг/м², день 1; лейковорин 100 мг/м², день 1; 5-фторурацил 2000 мг/м², день 1, 48-часовая инфузия, каждые 2 недели). В первой линии все больные получали комбинации таксанов с цисплатином. Из 57 оцененных больных объективный ответ был достигнут у 12 (21%), стабилизация болезни — у 14 (25%) больных, с МВП и МПЖ 2,5 и 7,6 месяца соответствен-

но. Нейтропения 3–4 степени была зарегистрирована в 11%, тромбоцитопения 3–4 степени — в 3% и диарея 3–4 степени — в 3% случаев. В другом исследовании S. Asserthoff и соавт. [59] изучали эффективность режима FOLFIRI (иринотекан 180 мг/м², день 1; лейковорин 125 мг/м², день 1; 5-фторурацил 1200 мг/м², день 1, 48-часовая инфузия, каждые 2 недели) на 38 больных с первично рефрактерным или резистентным к препаратам платины опухолевым процессом. Отмечено 29% объективных ответов, 34% стабилизаций болезни с МВП и МПЖ 3,7 и 6,4 месяца соответственно. Зарегистрировано улучшение качества жизни больных с купированием дисфагии у 30 (78%), боли у 21 (54,5%), анорексии у 25 (66,6%) и рвоты у 38 (100%) больных. У 10 (26,4%) больных была отмечена нейтропения 3–4 степени, фебрильная нейтропения — у 2 (5,2%) и инфекции — у 6 (15,8%) больных.

Режим иринотекан + Митомин С тоже обладает умеренной эффективностью при лечении мРЖ во второй линии химиотерапии. В итальянском исследовании F. Giuliani и соавт. [62] изучали эффективность режима иринотекана (150 мг/м², день 1,8) и митомина (8 мг/м², день 1), каждые 4 недели на 38 больных. Было получено 32% объективных ответов с МВП и МПЖ 4,0 и 8,0 месяцев соответственно. Данный режим обладал неплохой переносимостью с нейтропенией 3–4 степени у 8 (21%) и анемией 3–4 степени у 2 (5%) больных.

A. Ono и соавт. [64] оценили эффективность препарата S-1 во второй линии химиотерапии на 21 больном, у которых отмечено прогрессирование болезни после применения иринотекана и цисплатина/5-фторурацила. Препарат S-1 назначался в дозировке от 40 до 60 мг (в зависимости от площади поверхности тела) 2 раза в сутки, в течение 4 недель 6-недельного цикла. У 10 (47,6%) больных была достигнута стабилизация болезни с МВП и МПЖ 3,0 и 9,0 месяца соответственно. В данном исследовании высокая МПЖ была достигнута из-за проведения третьей линии химиотерапии у 16 (76%) больных. Нейтропения 3–4 степени была отмечена в 9,5% случаев, анемия 4-й степени — в 9,5% и диарея 3–4 степени — в 9,5%. Авторы сделали следующий вывод: препарат S-1 в монорежиме не эффективен во второй линии химиотерапии мРЖ.

Похожие результаты были получены при назначении Митомидина С в монорежиме [63].

Таким образом, табл. 2 суммирует опубликованные исследования II фазы по эффективности химиотерапии второй линии при мРЖ. Несмотря на использование разных комбинаций, объективные ответы не превышают 20–25% и медиана продолжительности жизни — 5–6 месяцев (от начала второй линии химиотерапии). Это, возможно, объясняется разнородностью дизайна каждого проведенного исследования II фазы. Полученные в этих исследованиях результаты следует оценивать с осторожностью из-за высокой вероятности систематических ошибок отбора. Интерпретация роли химиотерапии второй линии при лечении рака желудка по результатам вышеупомянутых исследований крайне сложна. Это обусловлено большим разнообразием применявшихся режимов химиотерапии и критериев отбора пациентов, оценки прогностических и предсказывающих факторов. Кроме того, в этих исследованиях недостаточное отражение получили данные по переносимости химиотерапии второй линии и качеству жизни больных.

На конгрессе Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 2009 г. [67] впервые были доложены результаты рандомизированного исследования III фазы, в котором проводилось сравнение эффективности второй линии химиотерапии (иринотекан в монотерапии) и поддерживающей терапии у 40 больных (исследование было досрочно прекращено из-за медленного включения больных). Показано, что химиотерапия второй линии достоверно улучшает выживаемость по сравнению с поддерживающей терапией (4,1 против 2,4 месяца, HR = 2,85, p = 0,0027). Это исследование является первым доказательством того, что вторая линия химиотерапии улучшает выживаемость больных раком желудка. ■

Литература

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина РАМН. 2008, № 2, т. 19.
2. Ferlay J., Bray F., Pisani P. et al. GLOBOCAN 2002 cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC cancerbase no. 5, version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.
3. World Health Organization. The World Health Report 2003. Geneva: WHO; 2003.
4. Correa P., Chen V. W. Gastric cancer // *Cancer Surv.* 1994; 19–20: 55–76.
5. Kelley J. R., Duggan J. M. Gastric cancer epidemiology and risk factors // *J Clin Epidemiol.* 2003; 56: 1–9.
6. Powell J., McConkey C. C. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites // *Br J Cancer.* 1990; 62: 440–443.
7. Verdecchia A., Corazziari I., Gatta et al. Explaining gastric cancer survival differences among European countries // *Int J Cancer.* 2004; 109: 737–741.
8. Fielding J. W. L., Powell J., Allum W. H. Cancer of the stomach. London: The Macmillan Press; 1989.
9. Hoichi Kato. Cancer Statistics in Japan. 2008.
10. Гарин А. М., Базин И. С. Злокачественные опухоли пищеварительной системы. М.: Инфомедиа Паблишерз, 2003.
11. Berrino F., de Angelis R., Sant M. et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of the EURO-CARE-4 study // *Lancet Oncol.* 2007; 8: 773–783.
12. Catalano V. et al. Gastric cancer // *Crit Rev Oncol/Hematol.* 2009, doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.01.004.
13. Wagner A. D., Grothe W., Haerting J. et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data // *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2903–2909.
14. Murad A. M., Santiago F. F., Petroianu A. et al. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer // *Cancer.* 1993; 72: 37–41.
15. Pyrhonen S., Kuitunen T., Nyandoto P. et al. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with nonresectable gastric cancer // *Br J Cancer.* 1995; 71: 587–591.
16. Glimelius B., Ekstrom K., Hoffman K. et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer // *Ann Oncol.* 1997; 8: 163–168.
17. Wils J. A., Klein H. O., Wagener D. J. et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin — a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group // *J Clin Oncol.* 1991; 9: 827–831.
18. Vanhoefler U., Rougier P., Wilke H. et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group // *J Clin Oncol.* 2000; 18: 2648–2657.
19. Webb A., Cunningham D., Scarffe J. H. et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer // *J Clin Oncol.* 1997; 15: 261–267.
20. Van Cutsem E., Moiseyenko V. M., Tjulandin S. et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group // *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4991–4997.
21. Ajani J. A., Moiseyenko V. M., Tjulandin S. et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study Group // *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3205–3209.
22. Ajani J. A., Moiseyenko V. M., Tjulandin S. et al. Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study Group // *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3210–3216.
23. Kelsen D., Atiq O. T., Saltz L. et al. FAMTX versus etoposide, doxorubicin, and cisplatin: a random assignment trial in gastric cancer // *J Clin Oncol.* 1992; 10: 541–548.
24. Kim N. K., Park Y. S., Heo D. S. et al. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer // *Cancer.* 1993; 71: 3813–3818.
25. Ross P., Nicolson M., Cunningham D. et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer // *J Clin Oncol.* 2002; 20: 1996–2004.
26. Cocconi G., Carlini P., Gamboni A. et al. Cisplatin, epirubicin, leucovorin and 5-fluorouracil (PELF) is more active than 5-fluorouracil, doxorubicin and methotrexate (FAMTX) in advanced gastric carcinoma // *Ann Oncol.* 2003; 14: 1258–63.
27. Kang Y., Kang W. K., Shin D. B. et al. Randomized phase III trial of capecitabine/cisplatin (XP) vs. continuous infusion of 5-FU/cisplatin (FP) as first-line therapy in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC): efficacy and safety results // *Proc Am Soc Clin Oncol, J Clin Oncol.* 2006; 24 (Suppl): LBA4018.
28. Boku N., Yamamoto S., Shirao K. et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912) // *ProcAmSoc Clin Oncol, J*

- Clin Oncol. 2007; 25 (Suppl. 1): LBA4513.
29. Roth A. D., Fazio N., Stupp R. et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research // *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3217–3223.
 30. Narhara H., Koizumi W., Hara T. et al. Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1 + cisplatin in the treatment for advanced gastric cancer (the SPIRITS trial) SPIRITS: S-1 plus cisplatin vs S-1 in RCT in the treatment for stomach cancer // *J Clin Oncol.* 2007; 25: 18 s (abstr 4514).
 31. Cunningham D., Starling N., Rao S. et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer // *N Engl J Med.* 2008; 358: 36–46.
 32. Atsushi Ohtsu. Chemotherapy for metastatic gastric cancer: past, present, and future // *J Gastroenterol.* 2008; 43: 256–264.
 33. Van Cutsem E., Haller D., Ohtsu A. The role of chemotherapy in the current treatment of gastric cancer // *Gastric Cancer.* 2002, 5 (Suppl 1): 17–22.
 34. Chau I., Norman A. R., Ross P. J. Multivariate prognostic factor analysis and second-line treatment in locally advanced and metastatic oesophago-gastric cancer — pooled analysis of 1080 patients from three multicentre randomised controlled trials using individual patient data [abstract 5] // ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. 2004.
 35. Тюлядин С.А. Химиотерапия рака желудка // *Практическая онкология.* 2001, № 7, с. 44–55.
 36. Lacave A. J., Wils J., Diaz-Rubio E. et al. Cisplatin as second-line chemotherapy in advanced gastric adenocarcinoma. A phase II study of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group // *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1985; 21: 1321–1324.
 37. Ohtsu A., Yoshida S., Saito D. et al. An early phase II study of 5-fluorouracil combined with cisplatin as a second-line chemotherapy against metastatic gastric cancer // *Jpn J Clin Oncol.* 1991; 21: 120–124.
 38. Vanhoeffter U., Wilke H., Weh H. J. et al. Weekly high dose 5-fluorouracil and folinic acid as salvage treatment in advanced gastric cancer // *Ann Oncol.* 1994; 5: 850–851.
 39. Schmid K. E., Kornek G. V., Schull B. et al. Second-line treatment of advanced gastric cancer with oxaliplatin plus raltitrexed // *Onkologie.* 2003; 26: 255–258.
 40. Graziano F., Catalano V., Baldelli A. M. et al. A phase II study of weekly docetaxel as salvage chemotherapy for advanced gastric cancer // *Ann Oncol.* 2000; 11: 1263–1266.
 41. Lee J. L., Ryu M. H., Chang H. M. et al. A phase II study of docetaxel as salvage chemotherapy in advanced gastric cancer after failure of fluoropyrimidine and platinum combination chemotherapy // *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008; 61: 631–637.
 42. Nguyen S., Rebischung C., Van Ongeval J. et al. Epirubicin-docetaxel in advanced gastric cancer: two phase II studies as second and first line treatment // *Bull Cancer.* 2006; 93: E1–6.
 43. Rosati G., Bilancia D., Germano D. et al. Reduced dose intensity of docetaxel plus capecitabine as second-line palliative chemotherapy in patients with metastatic gastric cancer: a phase II study // *Ann Oncol.* 2007; 18 (Suppl. 6): vi28–32.
 44. Barone C., Basso M., Schinzari G. et al. Docetaxel and oxaliplatin combination in second-line treatment of patients with advanced gastric cancer // *Gastric Cancer.* 2007; 10: 104–111.
 45. Park S. H., Kang W. K., Lee H. R. et al. Docetaxel plus cisplatin as second-line therapy in metastatic or recurrent advanced gastric cancer progressing on 5-fluorouracil-based regimen // *Am J Clin Oncol.* 2004; 27: 477–480.
 46. Kunisaki C., Imada T., Yamada R. et al. Phase II study of docetaxel plus cisplatin as a second-line combined therapy in patients with advanced gastric carcinoma // *Anticancer Res.* 2005; 25: 2973–2977.
 47. Polyzos A., Tsavaris N., Kosmas C. et al. Subset of patients with advanced gastric cancer responding to second-line chemotherapy with docetaxel–cisplatin // *Anticancer Res.* 2006; 26: 3749–3753.
 48. Cascinu S., Graziano F., Cardarelli N. et al. Phase II study of paclitaxel in pre-treated advanced gastric cancer // *Anticancer Drugs.* 1998; 9: 307–310.
 49. Hironaka S., Zenda S., Boku N., Fukutomi A., Yoshino T., Onozawa Y. Weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer // *Gastric Cancer.* 2006; 9: 14–18.
 50. Koda Y., Ito S., Mochizuki Y. et al. A phase II study of weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced gastric cancer (CCOG0302 study) // *Anticancer Res.* 2007; 27: 2667–2671.
 51. Arai W., Hosoya Y., Hyodo M. et al. Doxifluridine combined with weekly paclitaxel for second-line treatment in patients with gastric cancer resistant to TS-1 // *Int J Clin Oncol.* 2007; 12: 146–149.
 52. Stathopoulos G. P., Rigatos S. K., Fountzilas G., Polyzos A., Stathopoulos J. G. Paclitaxel and carboplatin in pre-treated advanced gastric cancer: a phase II study // *Oncol Rep.* 2002; 9: 89–92.
 53. Shin S. J., Chun S. H., Kim K. O. et al. The efficacy of paclitaxel and cisplatin combination chemotherapy for the treatment of metastatic or recurrent gastric cancer: a multicenter phase II study // *Korean J Int Med.* 2005; 20: 135–140.
 54. Lee K. W., Kim J. H., Yun T. et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin as a second-line therapy after 5-fluorouracil/platinum chemotherapy in gastric cancer // *J Korean Med Sci.* 2007; Suppl. 22: S115–121.
 55. Chun J. H., Kim H. R., Lee J. S. et al. Weekly irinotecan in patients with metastatic gastric cancer failing cisplatin-based chemotherapy // *Jpn J Clin Oncol.* 2004; 34: 8–13.
 56. Shimada S., Yagi Y., Kuramoto M. et al. Second-line chemotherapy with combined irinotecan and low-dose cisplatin for patients with metastatic gastric carcinoma resistant to 5-Fluorouracil // *Oncol Rep.* 2003; 10: 687–691.
 57. Baek J. H., Kim J. G., Sohn S. K. et al. Biweekly irinotecan and cisplatin as second-line chemotherapy in pretreated patients with advanced gastric cancer: a multicenter phase II study // *J Korean Med Sci.* 2005; 20: 966–970.
 58. Park S. H., Choi E. Y., Bang S. M. et al. Salvage chemotherapy with irinotecan and cisplatin in patients with metastatic gastric cancer failing both 5-fluorouracil and taxanes // *Anticancer Drugs.* 2005; 16: 621–625.
 59. Ueda S., Hironaka S., Boku N. et al. Combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin in pretreated patients with unresectable or recurrent gastric cancer // *Gastric Cancer.* 2006; 9: 203–207.
 60. Kim S. T., Kang W. K., Kang J. H. et al. Salvage chemotherapy with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin for taxane- and cisplatin-refractory, metastatic gastric cancer // *Br J Cancer.* 2005; 92: 1850–1854.
 61. Assersohn L., Brown G., Cunningham D. et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma // *Ann Oncol.* 2004; 15: 64–69.
 62. Giuliani F., Molica S., Maiello E. et al. Irinotecan (Iri) and mitomycin-C (MMC) as second-line therapy in advanced gastric cancer: a phase II study of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (prot.2106) // *Am J Clin Oncol.* 2005; 28: 581–585.
 63. Hartmann J. T., Quetsch D., Daikeler T. et al. Mitomycin C continuous infusion as salvage chemotherapy in pre-treated patients with advanced gastric cancer // *Anticancer Drugs.* 1999; 10: 729–733.
 64. Ono A., Boku N., Onozawa Y. et al. Activity of S-1 in Advanced or Recurrent Gastric Cancer Patients after Failure of Prior Chemotherapy, Including Irinotecan + Cisplatin or Fluorouracil (Except S-1) // *Jpn J Clin Oncol.* 2009, 39 (5): 332–335.
 65. Schmitz S. H., Voliotis D. L., Schimke J. et al. Continuous 5-fluorouracil and leucovorin as a second-line therapy for advanced gastric carcinoma // *Oncology.* 1994; 51: 502–506.
 66. Barone C., Cassano A., Landriscina M. et al. Bolus and infusional 5-fluorouracil combined with cisplatin in advanced gastric cancer. *Oncol Rep* 2000;7:1305–1309.
 67. Thuss-Patience P. C., Kretschmar A., Deist T. et al. Irinotecan versus best supportive care (BSC) as second-line therapy in gastric cancer: A randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) // *J Clin Oncol.* 2009, 27: 15 s, (suppl; abstr 4540).

Запуск широкой линейки отечественных препаратов для лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

В рамках реализации федеральной целевой программы «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года» (ФАРМА 2020) компания «Натива» объявляет о выходе широкой линейки препаратов для лечения заболеваний органов дыхания.

Специалистами компании разработаны и подготовлены к выпуску препараты, применяемые для лечения больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

«Продуктовый портфель» насчитывает порядка 17 наименований лекарственных средств, предназначенных для использования в пульмонологической практике.

Препараты будут представлены десятью международными непатентованными наименованиями и выпускаются в виде растворов для ингаляций, дозированных аэрозолей для ингаляций, капсул с порошком для ингаляций, порошков для ингаляционной терапии дозированных, таблеток и капель назальных.

В настоящее время завершена государственная регистрация первых пяти лекарственных средств пульмонологического ряда. Данные препараты поступят в продажу уже осенью текущего года.

Эффективность и безопасность производимых препаратов доказана в ходе клинических исследований в ведущих научных и клинических центрах России.

Наличие современного приборного парка позволяет осуществлять контроль необходимых параметров для всей линейки разрабатываемой продукции. Для оценки аэродинамических показателей аэрозолей компания использует 8-стадийный импактор Андерсена (АСИ, производитель Westech, Великобритания), импактор нового поколения (NGI, производитель Coorpley, Великобритания), а также стеклянный импинжер.

На производственных мощностях, организованных в соответствии с европейским уровнем руководства по надлежащей производственной практике для фармацевтических предприятий — EU GMP (Good Manufacturing Practice), реализован полный технологический цикл: от синтеза фармацевтических субстанций до производства готовых лекарственных средств, что дает возможность организации ориентироваться на собственную сырьевую базу и позволяет поддерживать конкурентоспособные цены при высоком качестве и клинической эффективности производимых лекарственных препаратов.

Компания постоянно инвестирует средства в самое современное производственное оборудование ведущих европейских брендов. Подписан договор с крупнейшим мировым лидером по производству промышленного оборудования — Harro Hofliger — на поставку высокотехнологичной установки «Modu-CLS», предназначенной для наполнения и закрытия твердых желатиновых и НРМС капсул. Монтаж и ввод в эксплуатацию будет завершён уже в октябре этого года.

Новое современное оборудование позволит работать с различными по своим физическим свойствам порошками: от микродоз 1–30 мг до 30–500 мг.

Капсульная машина имеет две дозирующие системы: вакуумная система микродозирования барабанного типа и компактирование.

Уникальность подобного типа наполнения заключается в точности дозирования и позволяет избежать уплотнения порошка, что особенно важно при производстве препаратов, предназначенных для ингаляционной терапии.

Кроме того, компания «Натива» занимается разработкой и производством препаратов для лечения эндокринологических и онкологических заболеваний, в том числе ориентированных на импортозамещение. ■



Остеопороз — немая эпидемия 21-го века

М. Л. Максимов, доктор медицинских наук, профессор

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

Ключевые слова: остеопороз, остеопения, потребление кальция, пожилые пациенты, витамин D₃.

20 октября — Международный день борьбы с остеопорозом. В этом году Международный фонд остеопороза (International Osteoporosis Foundation, IOF) предлагает посвятить этот день профилактике постменопаузального остеопороза. Основной лозунг информационной кампании 2013 г.: «Strong bones make strong women». Суть его в том, что женщины, считаясь слабым полом, являются сильными, активными и деятельными. Но, несмотря на свою силу, они остаются хрупкими внутри, в том числе и потому, что больше, чем мужчины, подвергаются риску развитию остеопороза.

Согласно данным федерального Центра профилактики остеопороза, среди городского населения 24% женщин и 13% мужчин в возрасте 50 лет и старше уже имели переломы [1]. По данным Российской ассоциации по остеопорозу в России в целом в связи с остеопорозом происходит 3,8 млн случаев переломов позвонков в год. Таким образом, каждую минуту в РФ происходит 7 переломов позвонков, каждые 5 минут — перелом шейки бедра. У каждой третьей женщины и у каждого пятого мужчины старше 50 лет выявляется остеопороз [3].

По результатам работы программы «Остеоскрининг Россия» выявлено, что среди 150 000 обследованных пациентов 48% нуждаются в назначении патогенетического или профилактического лечения, из них 20% пациентов страдают остеопорозом, у 28% наблюдается снижение костной массы (остеопения) [2].

Остеопороз — заболевание, характеризующееся снижением плотности и качества костной ткани и приводящее к повышенному риску переломов. Это заболевание и связанные с ним переломы представляют собой серьезную проблему здравоохранения с удручающими последствиями, приводящими к повышенному уровню смертности и инвалидизации.

Выделяют целый ряд факторов риска развития остеопороза, из них ведущую роль играют возраст, женский пол, а также уровень потребления кальция. Согласно анкетированию [2], более 70% обследованных нуждаются в приеме дополнительного кальция с пищей или в виде лекарственных препаратов.

Кальций — основа прочности скелета. Доказано, что кальций легче всего усваивается из молочных продуктов, но получает ли человек их в достаточном количестве? К сожалению, в большинстве случаев нет. По данным исследования, многие потребляют недостаточное количество кальция в сутки. Рекомендованная суточная норма потребления кальция у людей старше 50 лет должна достигать 1500 мг. При этом его среднее потребление женщинами составляет всего 683 мг, а мужчинами — 635 мг [2].

Кроме того, дефицит кальция усугубляется при соблюдении высокобелковой диеты, излишнем потреблении поваренной соли и кофе, а также при курении.

Необходимость восполнения дефицита кальция извне становится актуальной для многих. В данной ситуации принци-

пиально важно выбрать качественный и эффективный препарат, который содержит не только кальций, но и витамин D₃.

Комбинация кальция и витамина D₃ не случайно используется в медицине многие годы. Как известно, от 77% до 92% всасывания кальция в кишечнике осуществляется трансцеллюлярно, преимущественно за счет витамин D-зависимого механизма. Витамин D₃ активирует «входные ворота» на поверхности энтероцита, помимо этого активирует увеличение синтеза белков — переносчиков, которые помогают кальцию пройти сквозь клетку и поступить в кровеносное русло. В связи с тем, что с возрастом сокращается время пребывания на солнце, уменьшается способность кожи синтезировать витамин D₃, и, как следствие, увеличивается риск развития дефицита витамина D₃.

Таким образом, рекомендованные нормы потребления составляют для людей до 50 лет 400 МЕ, а для людей старше 50 лет — 800 МЕ. В одном из проведенных исследований было показано, что доза витамина D₃ равная 800 МЕ на 65% увеличивает всасывание кальция у пациентов старше 50 лет [4]. Этот факт свидетельствует о том, что кальций из препарата будет всасываться в большем количестве, нежели из препаратов, не содержащих необходимую дозу витамина D₃. Комбинированный препарат Кальций-Д₃ Никомед выпускается в двух формах: Кальций-Д₃ Никомед с дозой 400 МЕ витамина D₃ в двух таблетках и Кальций-Д₃ Никомед Форте с дозой 800 МЕ витамина D₃ в двух таблетках.

В комплексном препарате кальция и витамина D₃ важно, чтобы при его приеме повышался уровень витамина D₃ в крови. Это определяющее обстоятельство часто упускается из виду при назначении комплексных препаратов кальция и витамина D₃. Нормальный уровень витамина D₃ обеспечивает не только всасывание кальция, но и положительно влияет на силу сокращения мышц.

Защита от переломов и выбор препарата для эффективной профилактики и лечения остеопороза должны быть грамотными и обоснованными. Имеет смысл остановить свой выбор на комплексных препаратах кальция и витамина D₃, содержащих суточные возрастные нормы кальция и витамина D₃, доказавших свою эффективность. ■

Литература

1. Клинические рекомендации РАОП «Остеопороз». М.: «Гэотар-Медиа». 2010.
2. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» // Фарматека. 2012, № 6, С. 100–103
3. «Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010» [http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/Audit%20 Eastern%20 Europe_Central%20 Asia/Russian_Audit-RussiaRU.pdf](http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/Audit%20Eastern%20Europe_Central%20Asia/Russian_Audit-RussiaRU.pdf)
4. Robert P. Heaney, M. Susan Dowell, Cecilia A. Hale, Adrienne Bendich. Calcium Absorption Varies within the Reference Range for Serum 25-Hydroxyvitamin D // Journal of the American College of Nutrition. 2003. Vol. 22, № 2, 142–146.



XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля 2014 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Мораль современного врачебного сообщества. Врачебные ошибки. Этика, деонтология ■ Современная стратегия Министерства здравоохранения России по диспансеризации населения и профилактике заболеваемости
■ Трансляционная медицина: внедрение достижений фундаментальных исследований в клиническую практику
■ Клинические рекомендации научно-практических медицинских сообществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека ■ Неотложные состояния в клинике внутренних болезней. Высокие медицинские технологии диагностики и лечения ■ Клинический диагноз с позиции врача-генетика. Рекомендации по профилактике генетических заболеваний ■ Редкие болезни. Особенности диагностики и лечения ■ Современные методы диагностики и терапии инфекционных заболеваний ■ Repродуктивное здоровье: проблемы, достижения и перспективы ■ Рациональная фармакотерапия хронических заболеваний у детей. Здоровье детей, рожденных в результате ЭКО ■ Терапия депрессивных расстройств в общемедицинской практике ■ Расстройства аутистического спектра: междисциплинарный подход к оказанию медицинской помощи

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

Школы для практикующих врачей по специальностям: ■ Кардиология (аритмии) ■ Инфекционные болезни
■ Педиатрия (гастроэнтерология) ■ Гастроэнтерология ■ Провизор ■ Педиатрия (догоспитальная помощь) ■ Внутренние болезни ■ Клиническая фармакология ■ Педиатрия (кардиология) ■ Дерматовенерология ■ Психиатрия
■ Педиатрия (антибактериальная терапия)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

■ Кардиология ■ Внутренние болезни ■ Клиническая фармакология ■ Гастроэнтерология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

■ «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В рамках Конгресса проходит Выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К Конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XV выпуск).

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 13	27. 12. 13
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	01. 09. 13	16. 12. 13
Конкурсные работы	01. 09. 13	19. 01. 14
Регистрационные карты	01. 09. 13	01. 04. 14
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 13	07. 03. 14

КОНТАКТЫ:

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)
Тел: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)
E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)
reg@medlife.ru (регистрационные карты)
trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)
stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

Возможности фитотерапии в лечении пациентов с риносинуситом и тонзиллофарингитом на фоне острой респираторной вирусной инфекции

А. Ю. Овчинников*¹, доктор медицинских наук, профессор

М. А. Панякина*, кандидат медицинских наук

А. М. Митюк*

С. А. Коростелев**, доктор медицинских наук

* **ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ,**

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

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, риносинусит, тонзиллофарингит, воспалительный процесс в ЛОР-органах, растительные лекарственные препараты.

Воспаление относится к тем феноменам, дискуссии о сущности которых на протяжении веков ведут медики, биологи и философы. Однако до сих пор нет единого представления о том, где же место воспаления в биологии, медицине и патологии, поэтому не существует пока исчерпывающего определения этого процесса. В настоящее время большинство исследователей считают, что воспаление это защитно-приспособительная гомеостатическая реакция организма. Клинические проявления этого процесса наблюдаются в области верхних дыхательных путей при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) [1, 2].

Заболевание возникает, как правило, после переохлаждения, чаще у ослабленных, восприимчивых к простудам людей. Существует достаточно много факторов, способствующих частому возникновению и развитию ОРВИ. К их числу можно отнести нарушения иммунитета, аллергизацию организма, нарушения обменных процессов, авитаминозы, наличие сопутствующих хронических заболеваний, неблагоприятные условия труда и быта, недостаточное и несбалансированное питание и многое другое. Вряд ли можно встретить человека, ни разу за свою жизнь не переболевшего, и не однократно, ОРВИ. Несмотря на значительные успехи современной медицины и на постоянно увеличивающийся арсенал лечебных средств и методов, ОРВИ остается наиболее распространенной патологией, с которой пациенты обращаются к врачу. Учитывая это обстоятельство, поиск новых, эффективных, безопасных и простых в употреблении средств лечения остается по-прежнему актуальным [3–5].

ОРВИ представляет собой воспалительную реакцию, локализованную в различных отделах верхних дыхательных путей. Зона наибольшей выраженности патологического процесса определяет клиническую картину заболевания. Так, местная симптоматика может выражаться симптомокомплексами острого фарингита, риносинусита, ларингита, трахеита и бронхита. Чаще имеет место комбинированная воспалительная реакция в нескольких отделах дыхательного тракта (ринофарингит или назофарингит, фаринголарингит, ларинготрахеобронхит и т. д.). В последние годы в отечественной оториноларингологической терминологии стали чаще употреблять термин тонзиллофарингит, который был заимствован из международной практики для обозначения

как острого, так и хронического воспаления слизистой оболочки, затрагивающего как ротоглотку, так и небные миндалины [6].

Еще одним из наиболее частых клинических проявлений ОРВИ является риносинусит. Термин также был заимствован из международной практики и прочно вошел в арсенал российского оториноларинголога, поскольку не представляется возможным разделять острое воспаление в полости носа от такового в околоносовых пазухах. В основе патогенеза риносинусита лежит нарушение функции соустьев околоносовых пазух вследствие воспалительного отека, гиперпродукции слизи и снижения функционирования мерцательного эпителия [6].

Терапия ОРВИ включает обычно симптоматические препараты и не требует назначения антибактериальной терапии, поскольку природа заболевания носит вирусную этиологию. Бактериальное воспаление можно подозревать при персистенции клинических признаков более 7–10 дней. Однако и в этих случаях далеко не каждому пациенту показаны системные антибактериальные препараты [2].

В последние годы внимание клиницистов привлекают комплексные препараты растительного происхождения. К преимуществам таких препаратов можно отнести мягкое терапевтическое действие, низкую токсичность, способность комплексно влиять на различные звенья патологического процесса, а также возможность длительного применения в различных возрастных группах. Благодаря высокой эффективности, безопасности и широкому спектру действия (противовоспалительному, иммуностимулирующему и другим эффектам), препараты растительного происхождения широко применяются при различных заболеваниях ЛОР-органов. В зависимости от входящих в их состав лекарственных растений они оказывают разное фармакологическое действие, и часто область применения многих фитопрепаратов ограничена строго определенными патологическими состояниями (например, препарат Тонзилгон Н применяется при фарингитах и тонзиллитах, препарат Синупрет при риносинуситах и отитах) [7, 8].

Поскольку воспалительный процесс в ЛОР-органах (особенно на фоне ОРВИ) носит, как правило, распространенный характер и затрагивает слизистую оболочку носа нескольких отделов верхних дыхательных путей, более целесообразно, в том числе и экономически, применение препаратов, которые оказывают противовоспалительный эффект на слизистую оболочку всех ЛОР-органов. К таким средствам относится препарат Септилин плюс, представляющий собой

¹ Контактная информация: lorent1@mail.ru

оригинальный многокомпонентный растительный лекарственный препарат, содержащий комплекс биологически активных веществ растений. Препарат оказывает противовоспалительное, иммуномодулирующее действие. Входящие в его состав действующие активные вещества растений (биофлавоноиды и дубильные вещества) способствуют уменьшению проявлений воспалительного процесса, снижают проницаемость капилляров, проявляют антиэкссудативное действие.

Применение препарата Септипин плюс рекомендовано при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях, в том числе и в ЛОР-практике [9].

Материалы и методы исследования

Подтверждением последнего положения явились результаты исследования, проведенного в 2009 году, целью которого явилась оценка эффективности и переносимости препарата Септипин плюс в качестве монотерапии у 60 пациентов (мужчин — 27, женщин — 33, средний возраст $44,72 \pm 10,13$ года) с риносинуситом и тонзиллофарингитом на фоне ОРВИ.

Критериями включения явились: возраст от 18 до 64 лет, а также наличие у пациента обострения хронического тонзиллофарингита на фоне ОРВИ или катарального (острого) и обострения хронического риносинусита на фоне ОРВИ. Из исследования исключались пациенты с аллергическими заболеваниями, полипозным риносинуситом, состояниями, требующими проведения системной антибактериальной терапии, отягощенным соматическим статусом, требующим приема медикаментозных средств, а также заболеваниями в стадии декомпенсации, следующих заболеваний: с диагнозом обострение хронического фарингита и острый и обострение хронического риносинусита.

Согласно дизайну пациенты были рандомизированы на 4 группы по 15 человек в каждой. Основную группу 1 (ОГ1) вошли пациенты с риносинуситом, которые применяли Септипин плюс по 2 таблетки 2 раза в день после еды в течение 14 дней, затем, в качестве поддерживающей терапии — по 1 таблетке 2 раза в день после еды в течение 14 дней. Пациенты группы сравнения с риносинуситом (ГС1) получали препарат Синупрет по 2 драже 3 раза в день в течение 14 дней, затем по 1 драже 3 раза в день еще в течение 14 дней в качестве поддерживающей терапии.

Основную группу 2 (ОГ2) составили пациенты с тонзиллофарингитом, которые применяли Септипин плюс по 2 таблетки 2 раза в день после еды в течение 14 дней, затем, в качестве поддерживающей терапии, по 1 таблетке 2 раза в день после еды в течение 14 дней. Пациенты группы сравнения с тонзиллофарингитом (ГС2) получали препарат Тонзилгон Н по 2 драже 5 раз в день в течение 14 дней, затем по 2 драже 3 раза в день еще в течение 14 дней в качестве поддерживающей терапии.

Помимо перечисленных средств, в состав комплексной терапии включались препараты для ирригации полости носа, топические деконгестанты и местные антисептики для полоскания горла.

Предварительное обследование пациентов с целью решения вопроса о возможности включения их в программу исследования включало сбор жалоб и анамнеза заболевания, оценку лечащим врачом субъективных и объективных данных о состоянии пациента (стандартный ЛОР-осмотр), а также рентгенологическое исследование околоносовых пазух для исключения бактериального синусита. Для оценки безопасности терапии использовался мониторинг печеночных трансаминаз и креатинина до и после окончания курса лечения.

Контрольная оценка состояния пациентов проводилась в 1-й день от начала терапии (1-й визит), 3-й день (2-й визит), 5-й день (3-й визит) и 7-й день (4-й визит) от начала лечения. Контрольная оценка мукоцилиарного транспорта проводилась на 3-й день (2-й визит) и 7-й день (4-й визит). Наблюдение за пациентами и оценка результатов по сравнению с исходным уровнем осуществлялись следующим образом: визит 0 — входной, исходные данные; визит 1 — через 3–5 дней; визит 2 — через 7–10 дней; визит 3 — через 16–18 дней; визит 4 — через 28 дней.

Оценка выраженности субъективных и объективных проявлений заболеваний проводилась по 6-балльной системе: 0 — симптом отсутствует,

1 — едва заметен, 2 — легко выражен, 3 — умеренно выражен, 4 — сильно выражен, 5 — очень сильно выражен. Температура тела оценивалась по 5-балльной шкале: нормальная, 1 балл — до $37,2^\circ\text{C}$, 2 балла — до $37,9^\circ\text{C}$, 3 балла до — $38,4^\circ\text{C}$, 4 балла — до $39,0^\circ\text{C}$, 5 баллов — более $39,0^\circ\text{C}$.

Общая врачебная оценка эффективности терапии оценивалась как врачом, так и пациентом во время контрольных визитов и по итогам лечения. При этом использовалась 5-балльная шкала: 5 — отсутствие жалоб, 4 — значительно улучшение, 3 — улучшение, 2 — без изменений, 1 — ухудшение.

Результаты исследования

До начала терапии средние значения выраженности субъективных и объективных симптомов заболеваний достоверно не различались между ОГ1/ГС1 и ОГ2/ГС2 ($p \geq 0,05$). На фоне проводимого лечения положительная динамика отмечена во всех группах, однако существовали и определенные различия.

Анализ скорости наступления клинического улучшения (рис. 1) показал, что самый наибольший регресс клинической симптоматики наблюдался во всех группах в первые 5 дней лечения (с 1-го по 2-й визит). Наибольшая положительная динамика отмечена в ОГ2, где скорость наступления клинического улучшения к 2-му визиту была достоверно выше (3,52 балла/день), по сравнению с ГС2 (2,96 балла/день) ($p < 0,05$). В дальнейшем (к 3-му, 4-му и 5-му визитам) показатель был сопоставим между группами.

Среди пациентов, страдающих риносинуситом, — ОГ1 и ГС1, наибольшая скорость регресса клинической симптоматики также отмечалась в первые пять дней лечения (ко 2-му визиту), но не имела достоверных отличий между группами. При последующих визитах показатель был ниже и также достоверно не отличался между группами.

Среди общих симптомов наиболее выраженный регресс отмечался в отношении повышения температуры тела, интоксикации и кашля, которые ко 2-му визиту отсутствовали у всех больных. Наиболее длительно сохранялась слабость, и, несмотря на присутствие таких

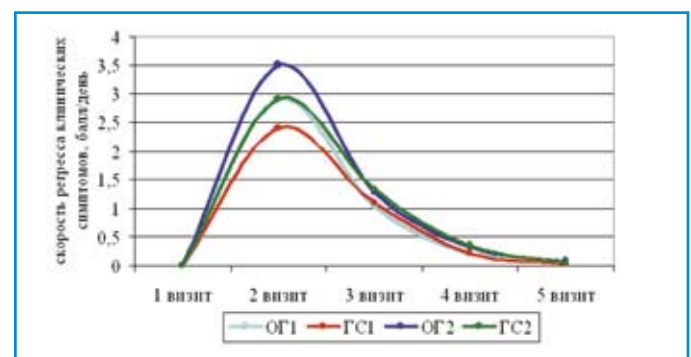


Рис. 1. Скорость регресса клинических симптомов у пациентов по группам

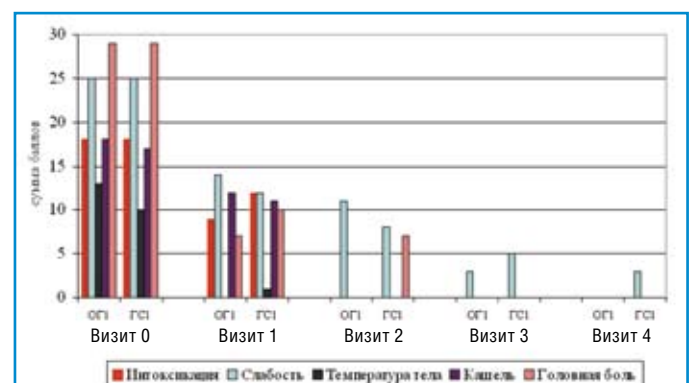


Рис. 2. Динамика общих симптомов риносинусита

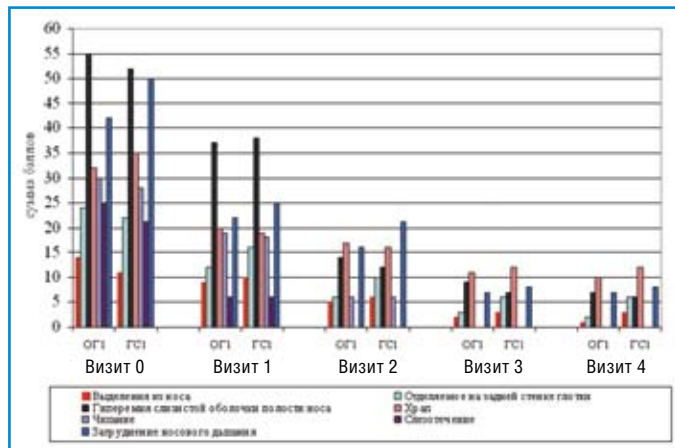


Рис. 3. Динамика местных симптомов риносинусита

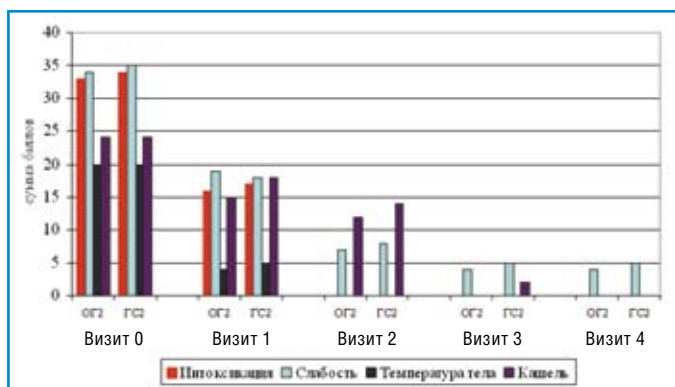


Рис. 4. Динамика общих симптомов тонзиллофарингита

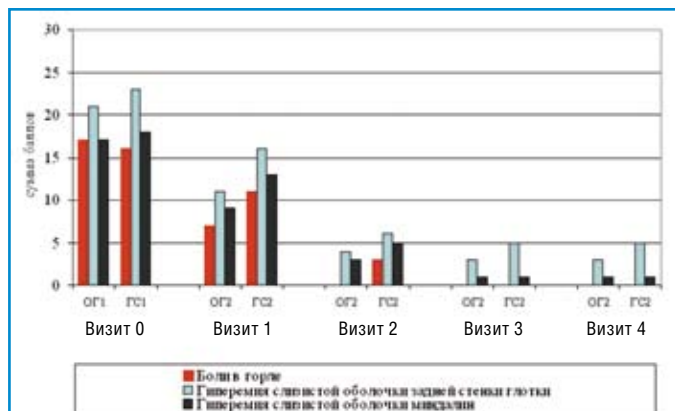


Рис. 5. Динамика местных симптомов тонзиллофарингита

Таблица
Сравнительная эффективность проведенного лечения

Группа	Эффективность лечения	
	Оценка врача (средний балл)	Оценка пациента (средний балл)
ОГ1	4,4	4,6
ГС1	4,4	4,5
ОГ2	4	4,3
ГС2	3,9	4

пациентов в ГС1 к концу исследования, статистически достоверных различий между группами не отмечено (рис. 2).

Среди местных симптомов наибольшему регрессу в обеих группах подверглись чихание и слезотечение, которые отсутствовали у всех больных к 3-му визиту. Во всех группах у ряда больных к 4-му визиту сохранялась заложенность носа и храп, и, несмотря на некоторое превалирование их в ГС1, данные отличия не были статистически достоверными (рис. 3).

Аналогичная ситуация была отмечена и при оценке динамики общих симптомов у пациентов с тонзиллофарингитом. Наиболее длительно у них сохранялась слабость. К 3-му визиту у ряда больных ГС2 отмечался кашель, в то время как в ОГ2 его регресса удалось достичь у всех пациентов, однако при этом статистически достоверных различий между группами не достигнуто (рис. 4).

Среди местных симптомов наибольший регресс в обеих группах отмечен в отношении болей в горле. В обеих группах у ряда больных к 4-му визиту сохранялась гиперемия слизистой оболочки миндалин и задней стенки глотки, и отличия между группами не были статистически достоверными (рис. 5).

Итоговая эффективность лечения на основании оценки как врача, так и пациентов также не продемонстрировала статистически достоверных отличий между сравниваемыми парами групп (табл.).

Анализ динамики лабораторных данных свидетельствовал об отсутствии влияния препаратов на динамику печеночных трансаминаз и креатинина. Также не было отмечено ни одного нежелательного явления, которое вызвало бы необходимость в проведении дополнительной терапии, госпитализации или привело к стойкой потере трудоспособности. Следует также подчеркнуть высокую степень приверженности лечению (комплаентности) у исследуемых больных на протяжении всего курса терапии.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование доказало целесообразность использования препарата Септилин плюс в оториноларингологической практике для лечения больных острым риносинуситом, обострением хронического риносинусита и тонзиллофарингитом легкой степени тяжести, возникших на фоне ОРВИ. Препарат способствует уменьшению вплоть до исчезновения как объективных, так и субъективных клинических признаков острого воспаления верхних дыхательных путей в сроки до 28 дней, при этом наибольший регресс симптомов отмечается в первые 5 суток, обладает хорошим профилем безопасности и комплаентности.

Препарат Септилин плюс можно рекомендовать к широкому клиническому применению в амбулаторной практике при воспалительной патологии верхних дыхательных путей в качестве монотерапии. ■

Литература

- Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. 69 с.
- Покровский В.И. Инфекционная патология: вчера, сегодня, завтра/Профилактика, диагностика и фармакотерапия некоторых инфекционных заболеваний. М., 2002. С. 7–17.
- Полевщиков А.В. Риносинуситы: механизмы развития воспаления слизистых оболочек и пути воздействия на него / Матер. XVI съезда оториноларингологов РФ, СПб, 2001. С. 7.
- Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. М.: Гэотар Медицина, 1998. 700 с.
- Lemke T.L., Williams D.A., Roche V.F. et al. Foyes Principles of Medical Chemistry. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008. 673 p.
- Red Book: 2000. Report of the Committee on Infection Diseases. 25 rd: American Academy of Pediatrics, 2000. 855 p.
- Chalumeau M., Cheron G., Assathiany R. et al. Mucolytic agents for acute respiratory tract infections in infants: a pharmaco-epidemiologic problem? // Arch Pediatr. 2002. Vol. 9. P. 1128–1136.
- Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания // Рос. мед. вести. 1997. Т. 2, № 4. С. 9–18.
- Отчет о клиническом исследовании: открытое рандомизированное контролируемое исследование эффективности и переносимости препарата Септилин плюс, таблетки, в курсе терапии хронического тонзиллофарингита и риносинусита, Институт иммунологии федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при МЗ РФ. М., 2006.

ОСЕНЬЮ 2013

НА СТРАЖЕ ЗДОРОВЬЯ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ

БОЛЬШЕ ОРИГИНАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСНЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

ИЗ ХОРОШЕЙ КОМПАНИИ



ОТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ ХИМАЛАЙЯ ДРАГ КО
ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ПРЕПАРАТОВ: ЦИСТОН, ЛИВ.52, СПЕМАН

АЮРСЛИМ

БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНАЯ
ДОБАВКА К ПИЩЕ

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРОЯ

СЕПТИЛИН ПЛЮС

КОМПЛЕКСНЫЙ
РАСТИТЕЛЬНЫЙ
ПРЕПАРАТ

ПРОТИВОДИАРЕЙНЫЙ
ПРЕПАРАТ

РУМАЛАЙЯ

КОМПЛЕКСНЫЙ
РАСТИТЕЛЬНЫЙ
ПРЕПАРАТ

БАД ДЛЯ КОНТРОЛЯ
МАССЫ ТЕЛА

ПАЙЛЕКС ГЕМ

КОМПЛЕКСНЫЙ
РАСТИТЕЛЬНЫЙ
ПРЕПАРАТ

ЛЕЧЕНИЕ
РИНОСИНУСИТА И
ТОНЗИЛОФАРИНГИТА

ДИАРЕКС ХИМАЛАЙЯ

КОМПЛЕКСНЫЙ
РАСТИТЕЛЬНЫЙ
ПРЕПАРАТ

ЛЕЧЕНИЕ
ЗАБОЛЕВАНИЙ
СУСТАВОВ

СПЕМАН

КОМПЛЕКСНЫЙ
РАСТИТЕЛЬНЫЙ
ПРЕПАРАТ

ЦИСТОН

КОМПЛЕКСНЫЙ
РАСТИТЕЛЬНЫЙ
ПРЕПАРАТ

ЛИВ.52

КОМПЛЕКСНЫЙ
РАСТИТЕЛЬНЫЙ
ПРЕПАРАТ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ ДИСТРИБЬЮТОР ЗАО „ТРАНСАТЛАНТИК ИНТЕРНЕЙШНЛ“, РЕКЛАМА
РУ №ЛП-000369, РУ №ЛП-000400, BY.70.07.01.003.E.09504.09.11, РУ №ЛП 001182, РУ №ЛП 001295, РУ №014783/01, РУ №008949, РУ №011523/02.

Эффективность и переносимость эбастина в дозировке 10 мг в комбинации с деконгестивной терапией для облегчения симптомов простуды (ассоциированного ринита)

M. Robert¹
M. Clorens
E. Garcia
X. Luria

Рабочая группа по простуде

**Компания «Алмирал Продесфарма С.А.» (Almirall Prodesfarma S.A),
 Центр исследований, К/Карденер (C/Cardener), Барселона, Испания**

Ключевые слова: простуда, аллергия, антигистаминные препараты, средство против заложенности носа.

Эбастин является высокоактивным и селективным антагонистом H_1 -гистаминового рецептора [1, 2], без седативных или антихолинергических свойств [3]. Эбастин оказался эффективным при симптоматическом лечении сезонного аллергического ринита [4–6], хронического аллергического ринита [7–9] и хронической крапивницы [2, 10]. Частота нежелательных явлений при применении эбастина низкая и подобна таковой при применении плацебо [2]. Диапазон терапевтической дозы у взрослых составляет 10–20 мг один раз в сутки, и в фармакодинамических исследованиях показана высокая активность эбастина при пробах, проведенных через 24 часа после приема препарата [2].

Псевдоэфедрин является симпатомиметическим веществом, эффективным в качестве средства против заложенности носа. У пациентов старше 12 лет обычная доза псевдоэфедрина составляет 60 мг три или четыре раза в сутки или 120 мг в формах с замедленным высвобождением каждые 12 часов, что обеспечивает суммарную суточную дозу между 180 и 240 мг [11].

Определенные комбинации различных антигистаминных препаратов и деконгестантов использовались для уменьшения заложенности носа при аллергическом рините [12–14]. Был разработан новый подход к терапии: комбинирующий эбастин в дозе 10 мг и деконгестант. Доза и режим применения эбастина — один раз в сутки перорально, он показал эффективность у пациентов с умеренными симптомами аллергического и вазомоторного ринита, при отсутствии различия в переносимости при сравнении с плацебо [15]. Эта комбинация лекарственных препаратов ранее оказалась эффективной для облегчения симптомов сезонного аллергического ринита (чихания, ринореи, слезоточивости и раздражения конъюнктивы) [16, 17] и при истинном холинергическом вазомоторном рините [18]. Поэтому комбинация H_1 -антигистаминного пре-

парата, такого как эбастин, и сосудосуживающего средства может быть полезной не только для лечения аллергического ринита, но и при других видах ринитов, таких как вазомоторный ринит или ринит при простуде.

Задачей данного исследования было определение эффективности и переносимости комбинации эбастина в дозировке 10 мг в комбинации с деконгестивной терапией один раз в сутки после 3 дней лечения по сравнению с плацебо, для облегчения симптомов у пациентов при простуде.

Материалы и методы исследования

План исследования и лечения

Данное исследование было многоцентровым, параллельным, двойным слепым, плацебо-контролируемым клиническим исследованием, которое проводилось в центрах общей практики. Пациенты были рандомизированы в одну из возможных двух групп лечения: эбастин в дозировке 10 мг и сосудосуживающая терапия или плацебо. Оба вида лечения (плацебо и эбастин) принимались перорально. Пациенты принимали исследуемый лекарственный препарат один раз в сутки (утром перед завтраком) в течение 3 дней. Поскольку пациенты включались в исследование при наличии симптомов простуды в течение 36 часов до начала участия в исследовании и вследствие природного течения простуды, период лечения 3-го дня был установлен как соответствующий периоду заболевания с наиболее выраженной симптоматикой.

Двести пациентов с простудой (100 получавших лечение эбистином в дозировке 10 мг в комбинации с деконгестантом и 100 получавших лечение плацебо) были включены в данное исследование. Размер выборки рассчитывался путем суммирования разницы до 22% в пользу активного лечения по сравнению с плацебо, согласно подобным ранее опубликованным исследованиям [19], с использованием двусторонней методики ошибки типа I $\alpha = 0,05$, силой $(1-\beta)$ 80% и уровнем выбывания из исследования 24%.

¹ Контактная информация: mrobert@almirallprodesfarma.com

Пациенты

Критерии включения были следующими: 1) мужчины или женщины в возрасте от 18 до 65 лет; 2) диагноз простуды; 3) возникновение симптомов не ранее чем за 36 часов до начала исследования и 4) минимальное количество баллов — 5 и максимальное количество баллов — 9 по носовым и глазным симптомам (ринорея, заложенность носа, слезоточивость/зуд в глазах и чихание/зуд в носу) с обязательным наличием ринореи и заложенности носа.

Критерии исключения были следующие: 1) аллергический ринит (персистирующий), атопическая экзема или астма; 2) неаллергический ринит (вазомоторный, связанный с приемом лекарственных препаратов и т. п.); 3) грипп, синусит, экссудативный тонзиллит, бронхит или отит среднего уха; 4) лихорадка; 5) носовые полипы или искривление носовой перегородки; 6) серьезные хронические заболевания любой этиологии; 7) печеночная, почечная, сердечная или дыхательная недостаточность; 8) повышенная чувствительность к изучаемым веществам; 9) женщины фертильного возраста, не использующие эффективные противозачаточные средства, беременные или кормящие грудью женщины; 10) злоупотребление медицинскими препаратами, наркотиками или алкоголем в анамнезе; 11) применение веществ, которые могут повлиять на результаты исследования (H₁-антигистаминные, кромолин-натрий и недокромил, антихолинэргические препараты, средства против заложенности носа, анальгетики, системные и топические стероиды и антибиотики); 12) пациенты, которым не рекомендован прием сосудосуживающего или которым он противопоказан, например, пациенты с гипертиреозом, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией или гипертрофией предстательной железы; 13) лечение другими симпатомиметическими препаратами или ингибиторами моноаминоксидазы (MAO) и 14) курильщицы (> 10 сигарет/день).

Информированное согласие было получено от всех участников исследования. Соответственные Этические комитеты каждого из центров, принимающих участие в исследовании, дали разрешение на проведение исследования, которое проводилось согласно Хельсинкской декларации и правовым предписаниям касательно клинических испытаний с участием людей и норм Надлежащей клинической практики.

Оценка эффективности и переносимости лечения

Главной переменной, которая изучалась, было определение общей эффективности после 3 дней лечения. Поэтому эффективность оценивалась на протяжении острой фазы заболевания во время интенсивной симптоматики. Исследователи классифицировали эффективность лечения по следующим категориям: отличная (исчезновение симптомов или значительное снижение их интенсивности), хорошая (снижение интенсивности симптомов), слабая (неизменность интенсивности симптомов) и отсутствует (повышение интенсивности симптомов). Вторичными переменными эффективности были следующие: улучшение состояния пациента после приема лекарственного препарата, эволюция симптомов, настроенность пациента повторно принимать лекарственный препарат и изменение максимальной скорости воздушной струи при носовом дыхании. Последняя переменная была включена как дополнительное определение степени заложенности носа [20]. Кроме того, изучалась общая переносимость по терминам нежелательных явлений и досрочного прекращения участия в исследовании.

Корректное выполнение субъектом рекомендаций по приему препарата, а также критерии включения и исключения были верифицированы перед включением в исследование; оценивались симптомы субъектов и клинический анамнез и регистрировались результаты объективного обследования. Носовые и глазные симптомы (ринорея, заложенность носа, чихание/зуд в носу и слезоточивость/зуд в глазах) были признаны главными симптомами для определения эффектив-

Таблица 1

Исходные показатели пациентов (n = 204)

Параметр	Значение
Пол:	
Мужской, чел. (%)	67 (32,8%)
Женский, чел. (%)	137 (67,2%)
Возраст, лет	36,8 ± 12,2
Рост, см	165,3 ± 8,8
Вес, кг	66,3 ± 11,7
Температура тела, °C	36,6 ± 0,5
<i>Примечание: n — общее число пациентов</i>	

ности, хотя другие симптомы (головная боль, боль в горле и кашель), возможно связанные с простудой, также учитывались. Интенсивность каждого симптома оценивалась по следующей шкале: 0 — отсутствие; 1 — слабый; 2 — умеренный; 3 — серьезный. Изменение максимальной скорости воздушной струи при носовом дыхании проводилось с помощью измерителя «Аэрдмед» (AirmedR) (компания «Клемент Кларк Интернейшенел» (Clement Clarke International), Лондон).

На третий день лечения исследователь вновь определял симптомы, проводил оценку общей эффективности, измерял изменение максимальной скорости воздушной струи при носовом дыхании, регистрировал нежелательные явления и оценивал общую переносимость. Пациенты получали карту самоконтроля, на которой они ежедневно отмечали любое облегчение после приема лекарственного препарата, интенсивность симптоматики и нежелательные явления.

Статистический анализ

Анализ данных проводился по общей выборке «пациенты, начавшие проходить лечение»; анализ эффективности включал тех субъектов, которые соответствовали критериям включения/исключения и кто принимал исследуемый лекарственный препарат по крайней мере в течение двух дней. Изначальная однородность групп изучалась путем сравнения средних значений между группами получавших лечение (дисперсионный анализ (ANOVA)). Категориальные переменные анализировались с помощью критерия хи-квадрата, порядковые переменные — с помощью теста Мантеля–Хензеля (Mantel–Haenszel) и числовые переменные — с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Эффект лечения определялся с помощью двустороннего критерия, и величина p менее 0,05 считалась критерием статистической достоверности. Представленные далее числовые данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (S.D.).

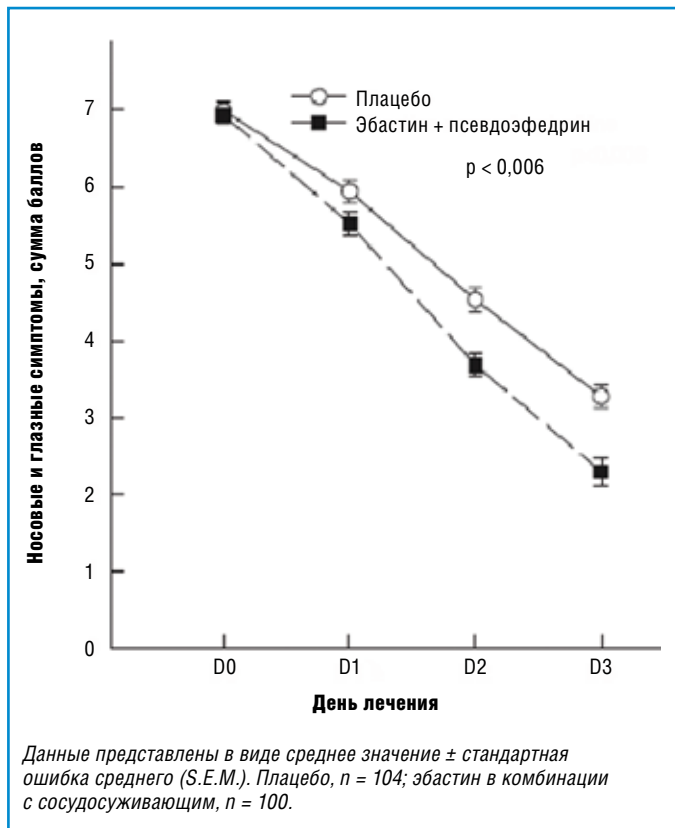
Результаты исследования

Характеристика пациентов

Двести четыре пациента были рандомизированно разделены на две группы: 104 получали плацебо и 100 получали эбастин в комбинации с сосудосуживающим. Их исходные показатели показаны в табл. 1. Пациенты, включенные в исследование, были преимущественно женщинами (67,2%). Никакой достоверной разницы по исходным показателям между двумя группами лечения не обнаруживалось. Пять и три пациента были исключены из исследования в группах получавших плацебо и эбастин в комбинации с деконгестантом соответственно (рис. 1). Главной причиной исключения в группе принимавших плацебо были недостаточная эффективность (n = 3), а отклонение от протокола (n = 2) были главной причиной исключения в группе получавших эбастин в комбинации с сосудосуживающим.

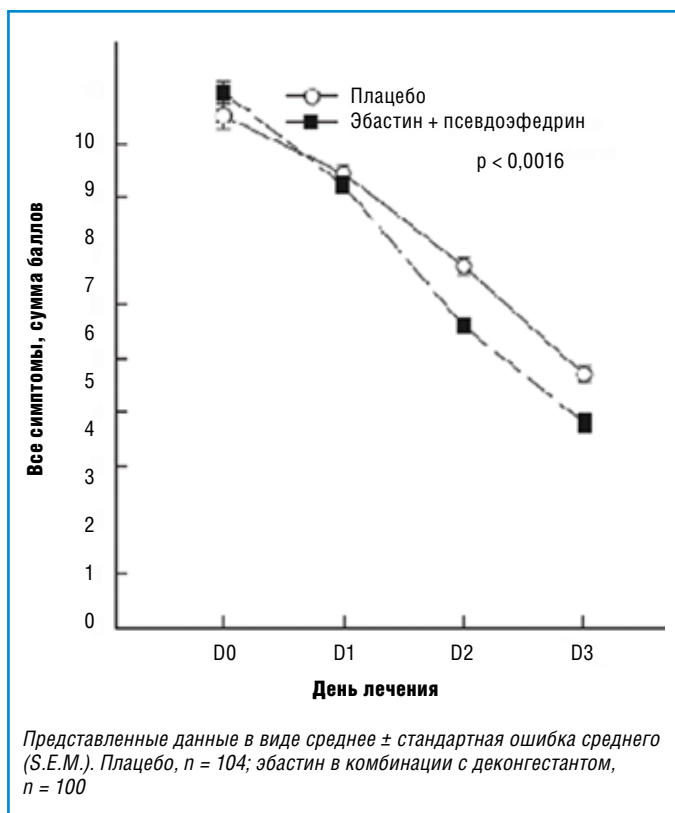
Эффективность лечения

В табл. 2 представлены результаты по основной переменной эффективности «оценка общей эффективности». Процент субъек-



Данные представлены в виде среднее значение \pm стандартная ошибка среднего (S.E.M.). Плацебо, $n = 104$; эбастин в комбинации с сосудосуживающим, $n = 100$.

Рис. 1. Эволюция суммы баллов для носовых и глазных симптомов при простуде (ринорея, заложенность носа, чихание/зуд в носу и слезоточивость/зуд в глазах)



Представленные данные в виде среднее \pm стандартная ошибка среднего (S.E.M.). Плацебо, $n = 104$; эбастин в комбинации с деконгестантом, $n = 100$

Рис. 2. Эволюция суммы баллов для всех симптомов при простуде (носовые и глазные, головная боль, боль в горле и кашель)

Таблица 2

Оценка исследователями общей эффективности терапии

Эффективность	Кол-во пациентов, %	
	Группа плацебо (n = 104)	Группа эбастин + сосудосуживающее (n = 100)
Отсутствие	10,9	2,2
Слабая	31,5	22,0
Хорошая	46,7	45,0
Отличная	10,9	30,8

Примечание: результаты оценки между обеими группами достоверно отличались ($p < 0,001$); n — число пациентов.

эктов, у которых исследователь определил эффективность получаемого лечения как хорошую или отличную, был значительно выше в группе получавших лечение эбастином в комбинации с деконгестантом (75,8%), чем в группе больных, получавших плацебо (57,6%; $p < 0,001$).

На рис. 1 представлена общая эволюция носовых и глазных симптомов простуды у исследуемых пациентов. Никакой статистически достоверной разницы по исходным баллам между двумя группами лечения не обнаружено. Статистически значимая разница была обнаружена в пользу лечения эбастином в комбинации с сосудосуживающим ($p < 0,006$) при связанном сравнении сумм баллов для носовых и глазных симптомов между двумя группами лечения. Подобная эволюция была обнаружена для всех симптомов, со статистически достоверной разницей ($p < 0,0016$) в пользу активного лечения, по сравнению с плацебо (рис. 2). Не наблюдалось никакой разницы между эбастином в комбинации с деконгестантом и плацебо в повышении средних значений максимальной скорости воздушной струи при носовом дыхании до и после 3 дней лечения. Недостаточное различие по максимальной скорости воздушной струи при носовом дыхании можно объяснить уменьшением заложенности носа после 3 дней при естественном течении заболевания.

Что касается субъективной эволюции общего состояния пациента в течение нескольких дней после приема лекарственного препарата, в первый день лечения субъекты отмечали улучшение в 43,3% случаев после лечения эбастином в комбинации с сосудосуживающим по сравнению с 24,2% субъектов, принимавших плацебо ($p < 0,002$). После второго дня достоверная разница исчезала вследствие природного течения заболевания. В конце исследования исследователи опросили пациентов касательно их настроенности принимать этот же лекарственный препарат снова. Ответ был утвердительным у 73,6% субъектов, получавших лечение эбастином в комбинации с деконгестантом, по сравнению с 58,2% субъектов, принимавших плацебо ($p < 0,0029$).

Безопасность лечения

Переносимость изучаемого активного препарата была хорошей. Никакой достоверной разницы между эбастином в дозировке 10 мг в комбинации с сосудосуживающим и плацебо при оценке общей переносимости не было обнаружено. Двадцать пять пациентов (25,2%) отмечали нежелательные явления в группе получавших лечение эбастином в комбинации с сосудосуживающим против 25 пациентов (24,0%) в группе плацебо ($p =$ не достоверно). Большинство описываемых нежелательных явлений были слабой или умеренной интенсивности (93,0% в группе эбастина в комбинации с деконгестантом против 89,0% в группе плацебо). Наиболее часто наблюдаемыми нежелательными явлениями ($> 2,0\%$) были лихорадка ($n = 7$, или 6,7%, в группе плацебо, против $n = 1$, или 1,0%, в группе эбастина в комбинации с сосудосуживающим); сонливость ($n = 2$, или 1,9%, против $n = 4$, или 4,0%); боль в эпигастральной области ($n = 4$, или 3,8%,

эбастин КЕСТИН®

БЫСТРОЕ РАСТВОРЕНИЕ

РАСТВОРИ АЛЛЕРГИЮ.

Эффективнее, чем привычные средства (лоратадин/цетиризин) от всех видов аллергии!¹⁻³

Самый длительный эффект – до 48 часов!⁴

Экономичное применение:

- Всего одна упаковка Кестин® 20 мг – две недели защиты от аллергии!⁵
- После 5 дней применения антигистаминная активность сохраняется на 2 дня!^{5,6}

Кестин®. Быстрое растворение. **Самая высокая скорость начала действия!** Препарат начинает оказывать антигистаминный эффект **в 18 раз быстрее**, чем обычные таблетки!⁷



Ссылки: **1)** Gispert J, Antonijano R, Barbanoj M, et al. Efficacy of ebastine, cetirizine, and loratadine in histamine cutaneous challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002; 89: 259–64. **2)** Ratner PH, Lim JC, Georges GC. Comparison of once-daily ebastine 20 mg, ebastine 10 mg, loratadine 10 mg and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2000; 105: 1101–7. **3)** Gehanno P, Bremard-Oury C, Zeisser P, et al. Comparison of ebastine to cetirizine in seasonal allergic rhinitis in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1996; 76: 507–12. **4)** Данные Государственного реестра лекарственных средств. **5)** Данные инструкции по применению препарата. **6)** Noveck RJ, Preston RA, Swan SK. Pharmacokinetics and safety of ebastine in healthy subjects and patients with renal impairment. *Clin Pharmacokinet*, 2007; 46 (6): 525–34. **7)** COMCON RTGI November 2011. **8)** Mattila MJ, Kuitunen T, Pletan Y. Lack of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of antihistamine ebastine with ethanol in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*, 1992; 43: 179–84.

Сокращённая инструкция по применению препарата Кестин®. Препарат зарегистрирован МЗ РФ: П№ ЛС-001046-2005. Активное вещество: эбастин. Показания к применению: аллергический ринит сезонный и/или круглогодичный (вызванный бытовыми, пыльцевыми, эпидермальными, пищевыми, лекарственными и др. аллергенами); крапивница (вызванная бытовыми, пыльцевыми, эпидермальными, пищевыми, инсектными, лекарственными аллергенами, воздействием солнца, холода и др.). Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату, беременность, период лактации, возраст до 12 лет. С осторожностью: при почечной и/или печёночной недостаточности. У пациентов с увеличенным QT-интервалом, гипокалиемией. Способ применения и дозы: внутрь, независимо от приёма пищи 1 раз в сутки. Побочное действие: головная боль, сухость во рту. В редких случаях – диспепсия, тошнота, бессонница, сонливость, абдоминальные боли, астенический синдром, синусит, ринит. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

ООО «Такеда Фармасьютикалс», 119048, г. Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1; т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625. Дата выхода рекламы: октябрь 2013.



против $n = 2$, или 2,0%); тошнота ($n = 2$, или 1,9%, против $n = 5$, или 5,0%); сухость во рту ($n = 1$, или 1,0%, против $n = 4$, или 4,0%) и астения ($n = 0$ против $n = 3$, или 3,0%). Никаких серьезных нежелательных реакций не отмечалось в течение исследования.

Обсуждение

Простуда является наиболее частым заболеванием из общей практики, требующим медицинской помощи [21]. Несмотря на длительный поиск лечения, только возможные методы лечения обсуждались в литературе, и облегчение симптомов остается единственным доказанным способом лечения простуды [22]. Антигистаминные первого поколения являются высокоэффективными для уменьшения чихания у субъектов с экспериментальной и природной простудой [23]. По сравнению с антигистаминными средствами второго поколения, препараты первого поколения являются конкурентными антагонистами ацетилхолина. Тем не менее, эти антигистаминные препараты первого поколения проникают через гематоэнцефалический барьер и обычно сопровождаются седативным действием, которое может нарушать качество жизни пациентов, больных простудой.

Это первое исследование, которое определяет эффективность и переносимость эбастина, антигистаминного препарата второго поколения, в комбинации с сосудосуживающим, эффективным против заложенности носа, для симптоматического лечения пациентов с простудой. Результаты показывают, что эбастин в дозировке 10 мг в комбинации с сосудосуживающим один раз в сутки был эффективным при симптоматическом лечении простуды. Эбастин в комбинации с деконгестантом имел более высокую общую эффективность, чем плацебо, снижая носовые и глазные симптомы, связанные с простудой, но также и облегчал другие, связанные с простудой, симптомы и общее состояние пациентов. Пациенты выражали удовлетворение лечением и изъявляли готовность снова принимать лекарственный препарат. Основные различия в удовлетворении лечением по сравнению с плацебо были обнаружены в течение первого дня лечения, в то время, когда выраженность симптомов простуды обычно нарушает нормальные показатели повседневной деятельности [21].

Общая переносимость изучаемой комбинации лекарственных препаратов была хорошей, и не наблюдалось достоверной разницы с переносимостью плацебо. Доза, применявшаяся в этом исследовании, составляла: эбастин в дозировке 10 мг в комбинации с деконгестивной терапией один раз в сутки. Лекарственная форма эбастина в дозировке 10 мг обеспечивает терапевтическое действие, достаточное для охвата периода 24 часа. Хотя как эбастин, так и сосудосуживающая терапия могут назначаться два раза в сутки, использовалась только однократная дневная доза, применяемая с утра, во избежание возможного увеличения числа побочных эффектов, вызванных деконгестивной терапией.

Таким образом, комбинация эбастина в дозировке 10 мг с сосудосуживающим один раз в сутки показала эффективность по сравнению с плацебо при симптоматическом лечении пациентов с простудой (инфекционным ринитом). Переносимость данной комбинации была хорошей и безопасной, как и плацебо. ■

Литература

1. *Campbell A., Michel F. B., Bremard-Oury C., Crampette L., Bousquet J.* Overview of allergic mechanisms. Ebastine has more than an antihistamine Effect // *Drugs*. 1996; 52 (Suppl. 1): 15–19.
2. *Hurst M., Spencer C. M.* Ebastine — an update of its use in allergic Disorders // *Drugs*. 2000; 59 (4): 981–10-06.
3. *Roberts D. J., Gispert J.* The non-cardiac systemic side-effects of antihistamines: Ebastine // *Clin Exp Allergy*. 1999; 29 (Suppl. 3): 151–155.
4. *Cohen B., Gehanno P.* Comparison of the efficacy of ebastine 10 mg and 20 mg once daily with that of cetirizine 10 mg once daily in adults with seasonal allergic rhinitis. A multicentre double-blind study // *Drugs*. 1996; 52 (Suppl. 1): 26–29.
5. *De Molina M., Cadahia A., Cano L., Sanz A.* Efficacy and tolerability of ebastine at two dose levels in the treatment of seasonal allergic rhinitis // *Drug Investig*. 1989; 1: 40–46.
6. *Ratner P. H., Lim J. C., Georges G. C.* Comparison of once-daily ebastine 20 mg, ebastine 10 mg, loratadine 10 mg, and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105 (6): 1101–1107.
7. *Benavente V., Eseverri J. L., Botey J., Marin A.* Ebastine: treatment of perennial rhinitis in the child // *Allerg Immunol*. 1996; 28 (8): 277–281.
8. *Bousquet J., Gaudano E. M., Palma Carlos A. G., Staudinger H.* A 12-week, placebo-controlled study of the efficacy and safety of ebastine, 10 and 20 mg once daily, in the treatment of perennial allergic rhinitis. Multicentre Study Group // *Allergy*. 1999; 54 (6): 562–568.
9. *Davies R. J.* Efficacy and tolerability comparison of ebastine 10 and 20 mg with loratadine 10 mg: a double-blind, randomised study in patients with perennial allergic rhinitis // *Clin Drug Investig*. 1998; 16: 413–420.
10. *Kalis B.* Double-blind multicentre comparative study of ebastine, terfenadine and placebo in the treatment of chronic idiopathic urticaria in adults // *Drugs*. 1996; 52 (Suppl. 1): 30–34.
11. *Reynolds J.* Sympathomimetics. In: Reynolds J, editor. Martindale, the extra pharmacopeia. London: Royal Pharmaceutical Society, 1996, p. 1478–1555.
12. *Stubner U. P., Toth J., Marks B., Berger U. E., Burtin B., Horak F.* Efficacy and safety of an oral formulation of cetirizine and prolonged-release pseudoephedrine versus xylometazoline nasal spray in nasal congestion // *Arzneimittelforschung*. 2001; 51 (11): 904–910.
13. *McFadden E. A., Gungor A., Ng B., Mamikoglu B., Moinuddin R., Corey J.* Loratadine/pseudoephedrine for nasal symptoms in seasonal allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study // *Ear Nose Throat J*. 2000; 79 (4): 254, 7–8, 60 p.
14. *Sussman G. L., Mason J., Compton D., Stewart J., Ricard N.* The efficacy and safety of fexofenadine HCl and pseudoephedrine, alone and in combination, in seasonal allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104 (1): 100–106.
15. *Robert M., Orust C., Fabra J. M., Gispert J., Luria X.* Ebastine 10 mg + pseudoephedrine 120 g in patients suffering from cholinergic vasomotor rhinitis. EAACI 97 Annual Meeting, Rhodes 1997.
16. *Luria X., Robert M., Garcia E.* Ensayo clínico de ebastina + pseudoefedrina en rinitis alérgica estacional. 19 j Congreso Nacional de la Sociedad Espanola de Alergología e Inmunología Clínica 1994.
17. *De Molina M., Pinto E., Robert M., Luria X.* Eficacia y tolerabilidad de ebastina 10 mg + pseudoefedrina 120 mg retard administrada una vez al día y dos veces al día comparada con placebo en pacientes con síntomas severos de rinitis alérgica estacional. Interasma'95 (South American Congress), Buenos Aires, 1995.
18. *Robert M., Orust C., Fabra J. M., Gispert J., Luria X.* Ebastine 10 mg + pseudoephedrine 120 mg in patients suffering from cholinergic vasomotor rhinitis. EAACI'97 Annual Meeting, Rhodes 1997.
19. *Henauer S. A., Gluck U.* Efficacy of terfenadine in the treatment of common cold. A double-blind comparison with placebo // *Eur J Clin Pharmacol*. 1988; 34 (1): 35–40.
20. *Gleeson M. J., Youlten L. J., Shelton D. M., Siodlak M. Z., Eiser N. M., Wengraf C. L.* Assessment of nasal airway patency: a comparison of four Methods // *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1986; 11 (2): 99–107.
21. *Van Cauwenberge P. B., van Kempen M. J., Bachert C.* The common cold at the turn of the millennium // *Am J Rhinol*. 2000; 14 (5): 339–343.
22. *Mossad S. B.* Treatment of the common cold // *BMJ*. 1998; 317 (7150): 33–36.
23. *Muether P. S., Gwaltney Jr. J. M.* Variant effect of first- and second-generation antihistamines as clues to their mechanism of action on the sneeze reflex in the common cold // *Clin Infect Dis*. 2001; 33 (9): 1483–1488.

Терапия тикозных гиперкинезов с коморбидным синдромом гиперактивности с дефицитом внимания у детей

Г. М. Джанумова*,¹, кандидат медицинских наук

А. В. Будкевич*, кандидат медицинских наук

Г. С. Пилина**

* МБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского, Москва

** ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск

Ключевые слова: дети, тикозные гиперкинезы, синдром гиперактивности с дефицитом внимания, медикаментозная терапия.

Одной из актуальных проблем детской неврологии на сегодняшний день являются тикозные гиперкинезы. Внимание специалистов к этой группе заболеваний обусловлено не только увеличением частоты встречаемости этого вида патологии, но и возрастанием доли медикаментозно резистентных форм.

В большинстве случаев тики сопровождаются коморбидными проявлениями в виде поведенческих и эмоционально-волевых расстройств, обсессивно-компульсивного синдрома, вторичного энуреза, когнитивных нарушений [1–3].

В 50% случаев тикам у детей сопутствует синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [1, 3–5]. Это связано с общими механизмами в патогенезе тикозных гиперкинезов и СДВГ [4–9], подтвержденными наличием характерных невротических паттернов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) по данным спектрально-когерентного анализа [10–13]. Электроэнцефалографическая картина тикозных расстройств и СДВГ характеризуется многообразными вариантами отклонений от нормы, но общим для них является изменение основного ритма (от умеренной дезорганизации до выраженной дизритмии), что обуславливает использование идентичных методов лечения данных нозологий.

Лечение тиков, а также сопутствующих им коморбидных состояний представляет собой длительный процесс. В терапии тикозных расстройств применяется большой спектр различных методов лечения: режимные мероприятия, психотерапия, физиотерапия, немедикаментозные методы, разнообразная медикаментозная терапия. Предлагается применение метода биологической обратной связи, аудиовизуальная стимуляция, транскраниальная электростимуляция, транскраниальная микрополяризация. За последние годы разработана эффективная медикаментозная терапия тикозных гиперкинезов, но и она имеет определенные недостатки. Использование нейролептиков, антиконвульсантов и транквилизаторов не решило проблемы лечения тиков. При их назначении очень часто наступают ранние

осложнения в виде синдрома паркинсонизма, дистонических и дискинетических нарушений, психомоторного возбуждения, а также усиление симптомов дефицита внимания при наличии сопутствующего СДВГ. У больных с преходящими тиками лучше ограничиться препаратами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). При лечении тиков и синдрома дефицита внимания используется Пантогам [3], высокая терапевтическая эффективность локальных и распространенных тиков, а также синдрома дефицита внимания была отмечена при применении препарата Тенотен детский, также реализующего свое регулирующее влияние на центральную нервную систему через ГАМК [4, 7, 14].

Фармакотерапия СДВГ отличается большим разнообразием. Отечественными специалистами при лечении СДВГ широко используют препараты ноотропного ряда, применение которых при СДВГ патогенетически обосновано, поскольку ноотропные препараты оказывают стимулирующее действие на недостаточно сформированные у детей этой группы когнитивные функции (внимания, памяти, организации, программирования и контроля психической деятельности, речи, праксиса). Однако часто стимулирующее действие ноотропов может давать побочный эффект в виде усиления гиперактивности, что требует назначения в комплексе с ноотропами седативных препаратов. В связи с разнообразием коморбидных состояний, сопровождающих тики, а также наличием сопутствующего СДВГ в лечении следует предпочитать препараты, оказывающие поливалентное действие с минимальными побочными эффектами, при этом соблюдая правило монотерапии [9]. Таким требованиям соответствует Тенотен детский, который оказывает сбалансированное анксиолитическое и ноотропное действие, а также отличается отсутствием побочных эффектов. Препарат содержит релиз-активные антитела к мозгоспецифическому белку S-100, который оказывает регулирующее влияние на базовые функции нервных клеток (проведение нервного импульса, деление и рост нейронов и их энергетический обмен).

Целью настоящего исследования была оценка клинической эффективности применения Тенотена детского в лечении детей

¹ Контактная информация: janumov@mail.ru

Таблица 1

Коэффициент эффективности лечения больных с хроническими тиками и СДВГ

Коэффициент эффективности	Группа А		Группа В	
	А1	А2	В1	В2
Высокий	*		*	
Средний		*		*

с тикозными гиперкинезами (транзиторными тиками, хроническими моторными или вокальными тиками) с сопутствующим синдромом гиперактивности и дефицитом внимания.

Материалы и методы исследования

На базе консультативно-диагностического центра МБУЗ ДГКБ № 9 им. Г.Н.Сперанского (Москва) у 120 детей в возрасте от 3 до 15 лет (31 девочка и 89 мальчиков), страдающих тикозными гиперкинезами и сопутствующим СДВГ, проведено сравнительное исследование результатов терапии в следующих группах:

Группа А — 60 детей с тиками и коморбидным СДВГ, получающие препарат Тенотен детский (схема лечения — по 1 таблетке 3 раза в день), разделенная на две подгруппы по форме течения: А1 — 30 детей с транзиторными и А2 — 30 детей с хроническими моторными и вокальными тиками.

Группа В — 60 детей с тиками и коморбидным СДВГ, получающие Пантогам (схема лечения — по 1 таблетке 3 раза в день), разделенная на две подгруппы по форме течения: В1 — 30 детей с транзиторными и В2 — 30 детей с хроническими тиками.

Продолжительность терапии во всех описанных группах составила 12 недель.

Диагностика клинических проявлений СДВГ и тикозных гиперкинезов проводилась в соответствии с критериями МКБ-10 и DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders — Руководство по диагностике и статистике психических расстройств, США).

Эффективность терапии оценивалась клинически по количеству подсчета тиков за 20 минут до и после лечения с вычислением коэффициента эффективности лечения (КЭ) по методике В.П.Зыкова [4]. Низким считали КЭ в диапазоне 0–33%, умеренным — 34–67%, высоким — 68–100%.

Оценка степени тяжести сопутствующего СДВГ производилась с помощью шкалы SNAP-IV, которая представляет собой опросник для родителей, состоящий из 43 вопросов, позволяющих оценить степень невнимательности, гиперактивности и импульсивности.

Оценка уровня тревожности производилась с помощью шкалы тревожности по методике Г.П.Лаврентьевой и Т.М.Титаренко (в баллах).

Наряду с динамикой клинических проявлений изучали состояние биоэлектрической активности головного мозга методом компьютерной электроэнцефалографии (ЭЭГ) с анализом спектров мощности и когерентности по методикам, разработанным нами ранее [1, 2, 5–7]. ЭЭГ регистрировали до и после курса терапии с использованием компьютерного комплекса «Нейрокартограф» фирмы «МБН» (Москва).

Результаты и их обсуждение**Подгруппы детей с транзиторными тиками**

В подгруппе А1 у детей с транзиторными тиками и коморбидным СДВГ после 2-месячного курса терапии Тенотеном детским КЭ составил 75% и был расценен как высокий, причем у 8 детей отмечалась полная редукция тикозной симптоматики (табл. 1).

В контрольной подгруппе В1 у пациентов, получавших Пантогам, был также высокий КЭ (73%), и у 9 детей тики полностью нивелировались. Однако в группе детей, получавших Пантогам, в одном случае имела место аллергическая сыпь, у двоих детей нарушился сон.

В подгруппе, получавшей Тенотен детский, отмечалось более выраженное улучшение показателя невнимательности. Динамика остальных показателей СДВГ на фоне лечения в группах А1 и В1 существенно не различалась.

Уровень тревожности у детей с транзиторными тиками и СДВГ в подгруппах А1 и В1 имел следующую динамику: количество детей с низким уровнем тревожности, получавших Тенотен детский, увеличилось в 5 раз, а в подгруппе В1 лишь в 1,8 раза. Количество детей со средним уровнем тревожности в подгруппе пациентов с транзиторными тиками + СДВГ, получавших Тенотен детский, уменьшилось в 2,5 раза, а в подгруппе пациентов с транзиторными тиками + СДВГ, получавших Пантогам, уменьшилось в 1,3 раза. В процессе лечения подгруппы А1 Тенотеном детским количество детей с высоким уровнем тревожности снизилось в 3 раза, а в подгруппе В1 — не изменилось. Полученные данные свидетельствуют о более выраженном анксиолитическом эффекте Тенотена детского.

Подгруппы детей с хроническими тиками

В подгруппах А2 и В2 у больных с хроническими тиками и СДВГ КЭ в обеих группах был расценен как средний. В группе детей с тиками и СДВГ, которые получали Тенотен детский, КЭ был равен 64%, а в группе, получавшей Пантогам, КЭ составил 55% (табл. 1). В обеих группах более быстрым регрессом отличались моторные тики, однако полной редукции тиков не наблюдалось ни у одного пациента.

В подгруппе А2 после терапии Тенотеном детским отмечалось достоверное снижение показателей импульсивности и гиперактивности, а в подгруппе В2 были получены достоверные показатели снижения уровня невнимательности.

Нами было замечено, что более высокий уровень тревожности наблюдался в подгруппах А2 и В2, т.е. это дети с хроническими моторными и вокальными тиками и СДВГ. Динамика уровня тревожности также оказалась более позитивной в группе детей, получавших Тенотен детский (А2).

Также отмечено, что в подгруппе В2, получавшей Пантогам, у 1 ребенка имел место аллергический ринит, у 2 нарушение сна и у 1 ребенка отмечено усиление гиперактивности и тикозной симптоматики (к моторным тикам присоединились вокальные).

Таким образом, результаты исследования показали, что тикозные гиперкинезы, осложненные сопутствующим СДВГ, имеют свои особенности, проявляющиеся прямой зависимостью между тяжестью тикозной симптоматики, выраженностью симптомов СДВГ и уровнем тревожности. Дети с хроническими моторными и вокальными тиками имеют более тяжелое течение симптомов СДВГ и отличаются более высоким уровнем тревожности. При лечении Тенотеном детским отмечалась редукция тикозной симптоматики, уменьшение выраженности симптомов СДВГ и снижение уровня тревожности, особенно в группе детей с транзиторными тикозными гиперкинезами и сопутствующим СДВГ.

Оценка эффективности лечения по показателям электроэнцефалограммы

Анализ ЭЭГ детей с тикозными гиперкинезами и сопутствующим СДВГ показал, что биоэлектрическая активность головного мозга у них изменена с высокой степенью вариабельности. У 38% пациентов преобладали дизритмические проявления. У 8% больных отмечен средний и низкий уровень вольтажа. У 29% нарушения общемозговой ритмики были выражены меньше и выражались в виде дезорганизации основного ритма. В четверти случаев (25%) имело место изменение ритмики в виде пространственного расширения представительства альфа-ритма, включая височные отделы.

Кроме того, на ЭЭГ у 60% детей выявлялись признаки повышения активности глубоких образований в виде билатеральных вспышек тета-, альфа-подобных волн или вспышек низкочастотных бета-колебаний высокой амплитуды. У многих больных регистрировались одиночные или распространенные острые волны, которые по свое-

Таблица 2

Динамика мощности доминирующего альфа-ритма до и после лечения Тенотеном детским детям с тикозными гиперкинезами и сопутствующим СДВГ (мкВ²)

Показатели электроэнцефалограммы		Норма* M ± δ ± m	До лечения M ± δ ± m	После лечения M ± δ ± m	Оценка достоверности
Спектр мощности (альфа-пик) в затылочной области	Исходно сниженная мощность (26%)	172 ± 47 ± 9,4	59 ± 17 ± 4,3	112 ± 28 ± 9,3	p < 0,05
	Исходно повышенная мощность (49%)		290 ± 56 ± 11,2	138 ± 46 ± 11,5	p < 0,05
	В пределах нормальных значений (25%)		141 ± 34 ± 11,3	159 ± 45 ± 15	p > 0,5

Примечание. * Использовано нормальное значение мгновенной мощности альфа-пика (по данным В. П. Зыкова, 1999). Дополнительно к среднеквадратичному отклонению (δ), которое использовал автор, нами выполнено вычисление среднеквадратичной ошибки средней (m), поскольку принято именно этот параметр использовать для вычисления достоверности различий.

Таблица 3

Результаты изменения внутриполушарных отношений по средней когерентности ЭЭГ до и после лечения Тенотеном детским детям с тикозными гиперкинезами и сопутствующим СДВГ

Пары	Норма M ± m	До лечения M ± m	После лечения M ± m	Оценка достоверности
Fp1-T3	0,34 ± 0,01	0,29 ± 0,02	0,32 ± 0,02	p > 0,05
Fp2-T4	0,31 ± 0,02	0,27 ± 0,02	0,30 ± 0,02	p > 0,05
T3-O1	0,15 ± 0,01	0,34 ± 0,02	0,23 ± 0,02	p < 0,05
T4-O2	0,16 ± 0,01	0,36 ± 0,02	0,26 ± 0,02	p < 0,05

Таблица 4

Результаты изменения межполушарных отношений по данным средней когерентности ЭЭГ до и после лечения Тенотеном детским детям с тикозными гиперкинезами и сопутствующим СДВГ

Пары	Норма M ± m	До лечения M ± m	После лечения M ± m	Оценка достоверности
Fp1-Fp2	0,58 ± 0,01	0,39 ± 0,02	0,53 ± 0,02	p < 0,05
F4-F3	0,58 ± 0,01	0,41 ± 0,02	0,56 ± 0,02	p < 0,05
C4-C3	0,55 ± 0,01	0,58 ± 0,02	0,53 ± 0,02	p < 0,05
P4-P3	0,46 ± 0,01	0,56 ± 0,02	0,47 ± 0,01	p < 0,05

Таблица 5

Динамика биоэлектрической активности головного мозга у детей с тикозными гиперкинезами с коморбидным СДВГ после курса лечения Тенотеном детским по визуальной оценке ЭЭГ и количественным значениям основного ритма спектра мощности (n = 120; 100%)

ЭЭГ-показатели		Исходно выявлено изменений	Тенденция к улучшению	Нормализация	Без динамики
Дизритмия и дезорганизация (визуально)		67%	43%	0	24%
Расширенная представленность альфа-ритма (визуально)		40%	23%	0	17%
Мощность доминирующего альфа-ритма в затылочной области	Исходно сниженная мощность	26%	14%	2%	10%
	Исходно повышенная мощность	49%	31%	0	18%
	В пределах нормы	25%			

Примечание. n — число пациентов.

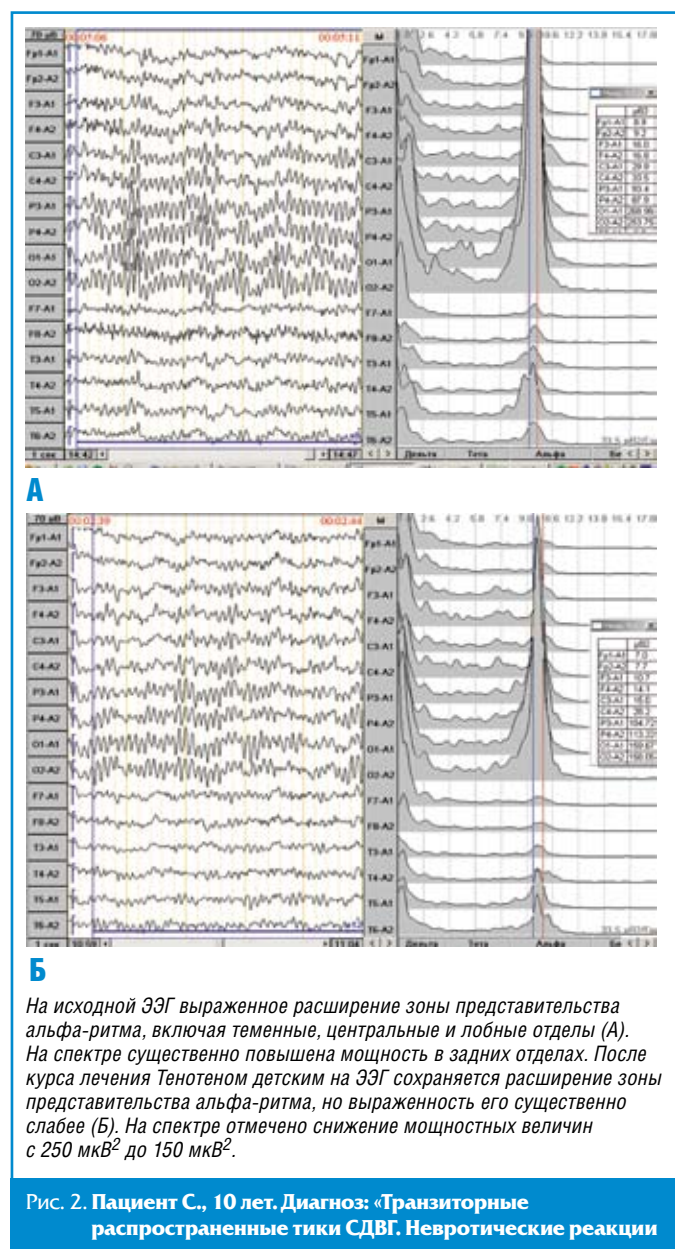
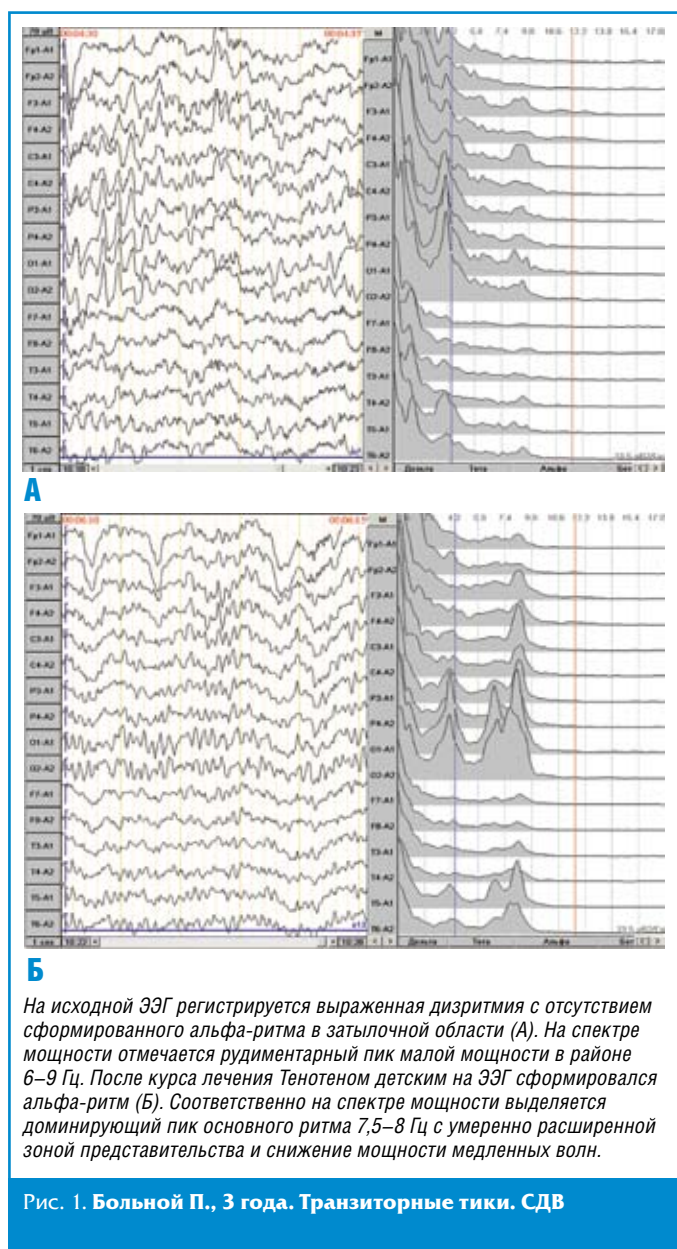
му генезу не являлись эпилептическими и носили неспецифический характер. Достоверные эпилептиформные знаки с отчетливой полушарной или локальной проекционной зоной встречались в 5% случаев. Довольно часто наблюдалась односторонняя полиритмия по альфа-ритму, что на спектрограммах ЭЭГ проявлялось в виде поли- или двухмодального пика мощностных значений в альфа-диапазоне. При вариантах с распространенным альфа-ритмом выделяли специальные клинически значимые варианты его распределения, такие как невротические паттерны ЭЭГ. Такие варианты ЭЭГ у детей с тикозными гиперкинезами встретились у 42% пациентов.

Проведенный спектральный анализ обнаружил значимые изменения мощностных характеристик в 76% случаев. Двухмодальный пик альфа-ритма отмечен в 26% случаях. Повышение мощности основного ритма установлено у 49% пациентов, у 26% отмечено существенное снижение относительно нормы (табл. 2).

Состояние внутримозговой интеграции электрических процессов мозга количественно оценивалось по значениям средней когерент-

ности. По межполушарным парам отмечено снижение относительно нормы уровня внутримозговых связей в парах Fp2-Fp1 и F4-F3 и повышение в парах C4-C3 и P4-P3 у половины пациентов (51%) как свидетельство ослабления уровня межлобных отношений и повышения межтеменных. Аномальное состояние внутриполушарных отношений было отмечено у 43% детей в виде снижения значений когерентности в парах Fp1-T3 и Fp2-T4 и повышения в парах T3-O1 и T4-O2 (табл. 3 и 4).

Было установлено, что при лечении тикозных гиперкинезов с коморбидным СДВГ Тенотеном детским на фоне ослабления клинических признаков болезни происходят изменения в биоэлектрической активности головного мозга. Надо подчеркнуть, что нормализация имела разнонаправленную тенденцию в зависимости от исходного состояния. Если до лечения по данным спектра мощности дезорганизация основного ритма или дизритмия проявлялась снижением мощностных значений, то на фоне лечения Тенотеном детским процесс нормализации ритмики сопровождался повыше-



нием мощности альфа-диапазона. И, наоборот, исходно избыточный уровень мощности волн альфа-диапазона под влиянием терапии имел направленность к снижению мощности колебаний в сторону нормализации (табл. 5).

Хочется отметить, что восстановление альфа-ритма на ЭЭГ демонстрирует эффективность лечения тиков даже у детей младшей возрастной группы при исходно нарушенном его формировании. При этом наблюдается типовая динамика нормализации корковой ритмики. Растет выраженность альфа-волн и соответственно падает активность волн дельта-диапазона. При этом на спектре мощности в динамике отмечается формирование пика основного ритма и ослабление активности медленных волн (рис. 1).

Расширенная зона представительства альфа-ритма — очень важный и информативный клинически значимый признак функционального состояния мозга и обычно свидетельствует о вероятной повышенной тревожности пациента (Л. Б. Иванов, 2013). Такие изменения на исходной ЭЭГ в исследуемой группе встретились в 40% наблюдениях. Для тиковых расстройств без сопутствующих тревожных проявлений расширение зоны альфа-активности нехарактерно. У 23% пациентов с расширенной зоной представительства альфа-ритма на контрольной

электроэнцефалограмме по завершению лечения происходило ослабление пространственного распространения альфа-активности (рис. 2).

Таким образом, после лечения Тенотеном детским пациентов с тиковыми гиперкинезами и сопутствующим СДВГ, наряду с клиническими улучшениями, отмечены тенденция к нормализации корковой ритмики на нативной ЭЭГ, нормализация частотно-амплитудных характеристик альфа-волн, позитивная динамика состояния внутримозговых связей.

Выводы

В результате 12-недельного курсового применения Тенотена детского у детей с тиковыми гиперкинезами и коморбидным СДВГ был получен высокий коэффициент эффективности:

1. Достигнуто достоверное уменьшение частоты тиковых гиперкинезов, а у 26,7% детей с транзиторными тиками отмечалась полная редукция симптоматики.
2. Отмечалось более выраженное улучшение показателя невнимательности по шкале SNAP-IV.
3. Получено достоверное улучшение психоэмоционального состояния в виде снижения уровня тревожности: количество детей с высоким

уровнем тревожности снизилось в 3 раза, а со средним уровнем тревожности уменьшилось в 2,5 раза.

- ЭЭГ-исследование с использованием спектрального и когерентного анализа показало, что в результате лечения Тенотеном детским отмечается тенденция к нормализации корковой ритмики на нативной ЭЭГ, нормализация частотно-амплитудных характеристик альфа-волн, позитивная динамика состояния внутри-мозговых связей, что положительно отражается на клинической картине заболевания.
- При курсовом применении Тенотена детского не было отмечено побочных эффектов и осложнений. ■

Литература

- Зыков В. П. Тики детского возраста. М.: МБН. 163 с.
- Чутко Л. С., Сурушкина С. Ю., Никишена И. С., Яковенко Е. А., Анисимова Т. И., Сергеев А. В. Применение адаптола в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей // Журнал неврологии и психиатрии. 2009, 8.
- Чутко Л. С., Сурушкина С. Ю., Никишена И. С., Яковенко Е. А., Лапшина О. В., Анисимова Т. И. Лечение синдрома дефицита внимания с коморбидными тикозными гиперкинезами // Журнал неврологии психиатрии им. С. С. Корсакова. 2008, № 2, с. 45–48.
- Заваденко Н. Н. Лечение синдрома дефицита внимания с гиперактивностью Тенотеном детским: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования // Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2010, № 5.
- Kurlan R. Handbook of Tourette's Syndrome and Related Tic and Behavioral Disorders (Neurological Disease and Therapy). 2005, 146 p.
- Будкевич А. В. Нейрофизиологические методы коррекции тикозных гиперкинезов у детей: автореф. канд. мед. наук. М., 2007. 20 с.
- Джанумова Г. М., Иванов Л. Б., Будкевич А. В. Опыт применения тенотена детского при лечении тикозных гиперкинезов у детей // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010, № 1, с. 43–49.
- Comings D. S., Gade-Andavolu R., Gonzalez N. et al. Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHA, ODD and conduct disorder: multivariate regression analysis of 20 genes // Clin Genet. 2000; 57: 3: p. 178–196.
- Robertson M. M. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment // Brain. 2000; p. 123: 425–462.
- Иванов Л. Б. Неэпилептическая электроэнцефалография. М.: ООО «Медика», 2013. 200 с.
- Иванов Л. Б., Будкевич А. В., Джанумова Г. М. Биоэлектрическая активность головного мозга при лечении тикозных гиперкинезов у детей тенотеном детским (клинико-электроэнцефалографическое исследование) // Функциональная диагностика. 2010, № 2, с. 26–37.
- Иванов Л. Б., Будкевич А. В., Джанумова Г. М., Пилина Г. С. Биоэлектрическая активность головного мозга при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью с позиции диссоциации уровня бодрствования. Материалы конференции «Нейрофизиологические исследования в клинике». 2013, с. 11.
- Новикова Г. Р., Шалимов В. Ф., Иванов Л. Б., Пилина Г. С. Клинико-нейропсихологический статус и особенности спектрально-когерентных характеристик у детей 6–7 лет с пограничными психическими расстройствами дизонтогенетического круга. Материалы V Научно-образовательного форума «Медицинская диагностика». С. 63.
- Ретюнский К. Ю., Петренко Т. С. Поиск новых возможностей эффективной и безопасной терапии гиперкинетического расстройства у детей // Академический журнал Западной Сибири. 2010, № 2, с. 14–15.

Реклама

Тенотен

ДЕТСКИЙ

СОВРЕМЕННЫЙ
УСПОКАИВАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ
С ВЕГЕТОТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

- Помогает уменьшить возбудимость и расторможенность
- Восстанавливает вегетативный гомеостаз
- Не вызывает сонливости и привыкания

materia medica

ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»
Тел./факс (495) 684-43 33
Россия, 127473, г. Москва, 3-ий Самотечный пер., дом 9
www.materiamedica.ru

Лицензия № 99-04-000422 от 10.12.07
Рег. уд. ЛС Р №ЛС-003309/07

Новые возможности терапии генерализованного тревожного расстройства

Л. В. Ромасенко¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. Б. Кадушина

И. М. Пархоменко, кандидат медицинских наук

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

Ключевые слова: стресс, тревожные состояния, нейровегетативная дистония, легкие нарушения сна, повышенная возбудимость, раздражительность, генерализованное тревожное расстройство, анксиолитическая терапия, седативная терапия, гомеопатический препарат.

Расстройства тревожного спектра наблюдаются почти у половины пациентов терапевтического стационара и амбулатории. Особую клиническую значимость они приобретают у больных с функциональными соматическими расстройствами, поскольку в этих случаях всегда имеют место переживания тревоги разной степени выраженности — от психологически понятной до панической, либо до генерализованного тревожного расстройства (ГТР). Как свидетельствует повседневная практика, всем пациентам с подобного рода нарушениями назначают анксиолитическую или седативную терапию. Используют различные транквилизаторы: растительного происхождения; бензодиазепиновые, небензодиазепиновые.

Анксиолитическая терапия значительно улучшает качество жизни этих больных, способствует их лучшей компенсации в процессе соматотропной терапии, а в дальнейшем — адаптации к болезни. Транквилизаторы являются наиболее адекватными, эффективными и безопасными препаратами для купирования расстройств адаптации у больных соматического стационара и амбулатории. Однако ряд пациентов избегают приема бензодиазепинов, опасаясь развития симптомов привыкания, «поведенческой токсичности». Действительно, не все пациенты хорошо переносят используемые транквилизаторы бензодиазепинового ряда в силу быстрого развития побочных действий в виде вялости, мышечной слабости, нарушения внимания. Пациенты часто опасаются развития у них нарушений координации в связи со страхом падения, появлением неустойчивости, опасаются развития симптомов зависимости [1, 2].

С учетом отмеченных проблем организации психофармакотерапии в последние годы все чаще возникает потребность в препаратах с анксиолитическим действием небензодиазепинового строения [3]. К таковым может быть отнесен препарат Гомеострес — препарат направленного действия на различные проявления стресса, тревожные состояния, нейровегетативную дистонию, легкие нарушения сна, повышенную возбудимость и раздражительность. В состав этого растительного препарата входит *Aconitum napellus* (*Aconitum*) С6 0,5 мг, *Belladonna* (*Atropa belladonna*) С6 0,5 мг, *Calendula officinalis* (*Calendula*) С6 0,5 мг, *Chelidonium majus* (*Chelidonium*) С6 0,5 мг, *Abrus precatorius* (*Jequirity*) С6 0,5 мг, *Viburnum opulus* С6 0,5 мг.

В результате проведенного сравнительного исследования эффективности и переносимости Гомеостреса и Диазепама установлено, что оба

препарата являются статистически сопоставимыми по эффективности позитивного влияния на проявления тревоги, соматовегетативных нарушений, расстройства ночного сна — в 63–80% наблюдений. Вместе с тем Гомеострес отличается лучшей переносимостью, нежелательные явления при его приеме не зарегистрированы, тогда как у пациентов, получавших Диазепам, выявлялось характерное для бензодиазепинов гипноседативное действие препарата с выраженным увеличением продолжительности сна, дневной сонливости при меньшем влиянии на показатель ночных кошмаров.

В связи со всем вышеизложенным представляется перспективным исследование эффективности и безопасности препарата Гомеострес при генерализованных тревожных расстройствах, наблюдающихся у взрослого населения с частотой 5,9–10,5% [4–6].

Целью настоящего исследования было изучить эффективность и безопасность препарата Гомеострес при монотерапии тревоги у пациентов с ГТР.

Дизайн исследования

Открытое клиническое наблюдение 30 пациентов с ГТР, обратившихся за медицинской помощью в отделение психосоматических расстройств ФГБУ ГНЦССП им. В.П.Сербского МЗ РФ с клиническими базами в Факультетской терапевтической клинике им. В.Н.Виноградова Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (20 человек) и в поликлинике Всероссийского научно-производственного кардиологического комплекса (10 человек).

Первично пациенты обращались к врачам-терапевтам, врачам-кардиологам, однако в связи с явным несоответствием их многочисленных жалоб на соматическое неблагополучие и данных их объективного обследования пациенты в итоге были направлены на консультацию к психотерапевту с предположительным диагнозом «Тревожное расстройство». 14 пациентам был установлен диагноз «Нейроциркуляторная дистония», 5 — «Синдром раздраженного кишечника», в одном случае поставлен диагноз — «Поверхностный гастрит».

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 60 лет; наличие ГТР согласно критериям МКБ-10; при оценке состояния с применением шкалы Общего клинического впечатления расстройства должны носить легкий характер (не более 4 баллов); прием последней дозы препарата, принимаемого для терапии ГТР не позднее, чем за 1 неделю до скрининга; возможность пациента находиться на амбулаторном наблюдении; наличие добровольно подписанной пациентом формы информированного согласия.

¹ Контактная информация: lromasenko@mail.ru

Критерии исключения: возраст менее 18 и более 60 лет, тревожные нарушения тяжелой степени выраженности, алкоголизм и злоупотребление психоактивными препаратами, беременность, период кормления грудью, индивидуальная непереносимость препарата, участие пациента в других исследованиях.

Первичный критерий оценки эффективности — статистически достоверная положительная динамика по оценочным шкалам (HAM-A, ASRS Zung, шкала самооценки Спилбергера–Ханина), когнитивным тестам (тест САН, шкала адаптации Шихана, шкала оценки выраженности симптоматики) и шкале CGI, шкале общего клинического впечатления.

Длительность приема исследуемого препарата (по 2 таблетки 2 раза в день) — 21 день с последующим наблюдением в течение 4 недель.

Среди обследованных пациентов — 11 мужчин и 19 женщин в возрасте от 23 до 58 лет (23–39 лет — 18 человек, 40–58 лет — 12 человек).

Всем пациентам при обследовании врачом-психотерапевтом был установлен диагноз ГТР в соответствии с критериями диагностики F 41.1 МКБ-10. Согласно этим клиническим критериям диагноз ГТР устанавливается в случае наличия:

- A. Генерализованной стойкой тревоги, не ограниченной какими-либо определенными обстоятельствами.
- B. 1. Опасений и страха за здоровье и свою жизнь, жизнь и здоровье близких.
2. Моторного (мышечного) напряжения с суетливостью, тремором, невозможностью расслабиться.
3. Вегетативных и вегетативно-болевых симптомов.

Как видно из приведенного клинического определения, ГТР возможно при невротических состояниях или акцентуации характеро-

логических особенностей при определенных жизненных событиях, вызывающих эмоциональное напряжение.

У всех пациентов был высокий образовательный уровень, они работали по специальности; их семейное положение соотносилось с возрастной категорией. В соответствии с этими данными и выявленными при обследовании личностными установками и социальными приоритетами пациенты были охарактеризованы как лица с удовлетворительным уровнем социального функционирования.

У пациентов, обратившихся за медицинской помощью, преобладали жалобы на неуверенность в себе, своих решениях, повышенные опасения за состояние собственного здоровья и благополучия, а также необоснованные опасения за здоровье своих родственников. Они стремились проверить состояние своего здоровья, убедиться в его благополучии, либо, напротив, выявить малейшие отклонения от нормы. Пациенты отмечали неудовлетворительный сон, эпизодические ощущения сердцебиения, неустойчивое артериальное давление, неустойчивый стул.

При прицельном психиатрическом обследовании было установлено, что у части пациентов изначально имели место особенности характера по тревожно-мнительному типу. С детских лет они отличались застенчивостью, неуверенностью в себе, склонностью к реакциям необоснованной либо преувеличенной тревоги, пессимистическим аффективным реакциям. Однако, несмотря на отмеченные характерологические особенности, они были успешны; отмеченные реакции с усилением тревоги возникали в ситуациях, требующих эмоционального напряжения, — экзамены, различные конфликтные ситуации. Другая часть пациентов характеризовалась уравновешенностью характера, вместе с тем — склонностью к психогенным расстройствам психической адаптации с невротическими тревожными проявлениями. Лишь одна пациентка из 30 обследованных ранее лечилась у врача-

реклама

МЕНЬШЕ СТРЕССА. БОЛЬШЕ ЖИЗНИ!



ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ
8-800-200-03-03

ГОМЕОСТРЕС®

- Направленное действие на различные проявления стресса
- Хорошая переносимость
- Не вызывает привыкания
- Возможно сочетание с другими лекарственными средствами
- Удобная форма выпуска

от производителя
ОЦИЛЛОКОКЦИНУМ®

ЛАБОРАТОРИЯ
БУАРОН®
www.boiron.ru

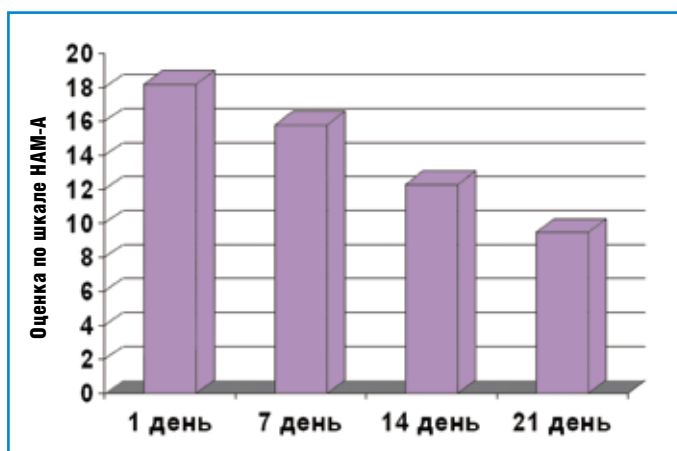


Рис. Показатели динамики ГТР по шкале HAM-A при лечении генерализованного тревожного расстройства препаратом Гомеостресс

психотерапевта (после смерти мужа) и получала легкие седативные средства растительного происхождения.

Таким образом, была сформирована группа пациентов с легким невротическим расстройством как вариантом ГТР (уровень расстройства соответствовал невротической реакции), нуждающихся в эффективной терапии.

При выборе препарата пациенты высказывали заинтересованность лечением препаратом не синтетического, а растительного происхождения. После ознакомления с составом препарата Гомеостресс и показаниями к его применению пациенты давали согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам проводились необходимые физикальные исследования (оценка общего состояния, показатели артериального давления (АД), частоты пульса, электрокардиограмма (ЭКГ)), назначались запланированные анализы крови и мочи. Проводился сбор анамнестических данных, психометрическое исследование с помощью шкалы депрессии Гамильтона для достоверного исключения депрессивного расстройства; на этом скрининг-визит завершался.

В дальнейшем по результатам полученных лабораторных данных и констатации отсутствия какой-либо патологии, пациенты, подписавшие информированное согласие, были приглашены на первый визит к врачу.

На первом визите вновь проводилось клиническое обследование пациентов, подтверждался диагноз ГТР, констатировалось соматическое благополучие в соответствии с данными лабораторных исследований. Далее всем пациентам для подтверждения диагноза ГТР проводилось психометрическое обследование с помощью психометрических шкал и опросников (всего семь): шкалы тревоги и депрессии Гамильтона, шкалы тревоги Спилберга–Ханина, шкалы самооценки тревоги Цунга, опросника САН, шкалы самооценки Шихана и шкалы общего клинического впечатления.

На первом визите пациентам был назначен препарат Гомеостресс и даны разъяснения по поводу режима терапии (по 2 таблетки 2 раза в день; рассасывать, положив под язык; независимо от приема пищи).

Следующий визит назначался на третий день приема препарата. На втором визите проводилась клиническая беседа, обследование с помощью указанных семи психометрических шкал и опросников. Помимо этого выяснялось наличие каких-либо нежелательных явлений (нежелательные явления на этом этапе отсутствовали у всех пациентов).

На последующих третьем и четвертом визитах проводилась психиатрическая беседа, контроль показателей АД, пульса, психометрическое обследование по тем же семи шкалам и опросникам. Выяснялось наличие нежелательных явлений — у одного пациента, которые не были установлены у 29 пациентов.

Лишь одна пациентка выбыла из исследования на третьем визите по собственному желанию в связи с появлением кожной сыпи (мелкие папулезные высыпания на коже лица и шеи). Пациентка была осмотрена врачом-дерматологом. Эта реакция была расценена как аллергическая и не связана с применением препарата Гомеостресс, так как у пациентки и ранее отмечались аллергические реакции на прием различных препаратов. Эти реакции пациентка связывала с приемом Метеоспазмила. Ей была назначена противоаллергическая терапия (Тавегил в дозе 0,005 мг/кг — 1 табл. на ночь, противоаллергический крем Дермовейт местно). При досрочном завершении терапии и выбытии из исследования пациентке были проведены биохимические анализы крови, общий анализ крови и мочи, ЭКГ. Каких-либо отклонений от нормы выявлено не было.

На пятом визите — 21-й день терапии — проводилось расширенное психиатрическое и соматическое обследование (прежняя схема с повторными общими анализами крови, мочи, биохимическим анализом крови; ЭКГ); нежелательные явления на этом этапе обследования также отсутствовали. Соматическое состояние и анализы оставались стабильными.

Результаты

Динамика ГТР была положительной — последовательно наблюдалось снижение составляющих его симптомов.

С седьмого дня терапии пациенты отмечали субъективное улучшение состояния, которое стабилизировалось к 21-му дню терапии. Для уточнения результатов были проанализированы все опросники. Наиболее показательной является шкала тревоги Гамильтона. Достоверность полученных результатов определялась с помощью подсчета t-критерия Стьюдента с помощью программы Statistica 7.0 (Stat Soft, США).

Результаты динамики ГТР по данным шкалы HAM-A представлены на рисунке.

Статистический анализ тревоги по шкалам HAM-A, ASRS Zung, шкала самооценки Спилберга–Ханина выявил достоверность различий показателей тревоги к 21-му дню терапии. В динамике этот показатель был следующим: 1–7 день, $p = 0,4$; 1–14 день, $p = 0,06$; 1–21 день, $p = 0,01$ — достоверный результат.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности и высокой безопасности препарата Гомеостресс при лечении легких невротических расстройств в форме генерализованного тревожного расстройства у амбулаторных пациентов в общей медицинской практике. Наряду с отчетливой анксиолитической активностью препарат Гомеостресс характеризуется хорошей переносимостью и отсутствием «поведенческой токсичности», его можно рекомендовать к широкому применению в терапии невротических реакций. ■

Литература

- Недоступ А. В., Ромасенко Л. В., Артюхова М. Г., Пархоменко И. М. Применение препарата Тенотен при лечении невротических расстройств у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Российский психиатрический журнал. 2007, № 2, с. 81–84.
- Greenberg M. A., Sisitsky T., Kessler R. C. et al. The economic burden of anxiety disorders in the 1990 s // J Clin Psychiatry. 1999; 60: 427–435.
- Ромасенко Л. В., Григорова О. В. и др. Эффективность терапии тревоги у пациентов, страдающих расстройством адаптации, на модели терапии глицином с учетом плацебо-реактивности // Российский психиатрический журнал. 2012, № 4, с. 45–52.
- Snaan A., Laird N. M., Slasor P. Using the general linear model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data, Tutorial in Biostatistics // Statistics in Medicine, 1997, vol. 16, p. 2349–2380.
- Pollack M. H. Optimizing pharmacotherapy of generalized anxiety disorder to achieve remission // J Clin Psych. 2001; 62, suppl. 19: 20–25.
- Greenberg M. A., Sisitsky T., Kessler R. C. et al. The economic burden of anxiety disorders in the 1990 s // J Clin Psychiatry. 1999; 60: 427–435.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Репродуктивное здоровье семьи (проблемы бесплодного брака)	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	12.11–09.12	1 мес
Оценка функционального состояния плода	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	19.11–16.12	1 мес
Андрологические аспекты репродуктивного здоровья супружеской пары	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи, репродуктологи, андрологи	22.11–05.12	1 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии, Москва	Терапевты	29.11–26.12	1 мес
Принципы остеопатической диагностики в мануальной терапии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра мануальной терапии, Москва	Врачи лечебных специальностей	05.11–02.12	1 мес
Психиатрия-наркология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра наркологии, Москва	Врачи-психиатры-наркологи	31.10–26.12	2 мес
Фитотерапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нелекарственных методов лечения и клинической физиологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	12.11–23.12	1,5 мес
Поражение почек в практике терапевта	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Врачи лечебных специальностей	28.11–25.12	1 мес
Психиатрия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра психиатрии и психосоматики, Москва	Психиатры	22.10–17.12	2 мес
Акушерство и гинекология (с курсом гинекологии детского возраста)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО, Москва	Акушеры-гинекологи	26.11–23.12	1 мес
Гинекологическая эндокринология	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии л/ф, Москва	Гинекологи	11.11–21.12	1 мес
Избранные вопросы клинической иммунологии	МГМСУ, кафедра клинической иммунологии л/ф, Москва	Аллергологи-иммунологи	18.11–14.12	1 мес
Фармакотерапия в гастроэнтерологии	МГМСУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии л/ф, Москва	Врачи лечебных специальностей	14.10–11.11	1 мес
Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	01.11–29.11	1 мес
Амбулаторно-поликлиническая помощь инфекционным больным	МГМСУ, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, Москва	Инфекционисты, врачи лечебных профессий	11.11–07.12	1 мес
Клиническая лабораторная диагностика	МГМСУ, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики ФПДО, Москва	Врачи клинической лабораторной диагностики, врачи лечебных специальностей, стоматологи, биологи	11.11–21.12	1 мес
Ультразвуковые и тепловизионные методы диагностики в неотложной и плановой неврологии	МГМСУ, кафедра нервных болезней с/ф, Москва	Врачи лечебных специальностей	05.11–30.12	2 мес

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Медицинская реабилитация при заболеваниях нервной системы. Инновационные технологии	МГМСУ, кафедра нервных болезней с/ф, Москва	Неврологи	21.10–02.12	2 мес
Нейростоматологические заболевания и синдромы (нейростоматология)	МГМСУ, кафедра нервных болезней с/ф, Москва	Стоматологи, врачи лечебных специальностей	11.11–21.12	1 мес
Эффективная фармакотерапия ЛОР-заболеваний	МГМСУ, кафедра оториноларингологии ФПДО, Москва	Оториноларингологи, стоматологи	25.10–08.11	0,5 мес
Оториноларингология	МГМСУ, кафедра оториноларингологии ФПДО, Москва	Оториноларингологи	29.10–26.11	1 мес
Гастроэнтерология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра гастроэнтерологии ФУВ, Москва	Гастроэнтерологи, терапевты	11.11–21.12	1 мес
Диетология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра диетологии и нутрициологии ФУВ, Москва	Диетологи	11.11–20.12	1 мес
Клиническая лабораторная диагностика	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра клинической лабораторной диагностики ФУВ, Москва	Зав. КДЛ, врачи-лаборанты	28.10–06.12	1 мес
Оториноларингология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра оториноларингологии ФУВ, Москва	Отоларингологи	18.11–27.11	0,5 мес
Офтальмология (детская)	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра офтальмологии ФУВ, Москва	Офтальмологи	28.10–25.11	1 мес
Педиатрия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра педиатрии и школьной медицины ФУВ, Москва	Педиатры	26.11–23.12	1 мес
Педиатрия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФУВ, Москва	Педиатры	11.11–20.12	1 мес
Психиатрия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра психиатрии ФУВ, Москва	Психиатры	05.11–27.12	1,5 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии, Москва	Неврологи	30.10–28.11	1 мес
Психотерапия и актуальные вопросы медицинской психологии	РМАПО, кафедра психотерапии и сексологии, Москва	Психотерапевты, психиатры, медицинские психологи	22.10–19.11	1 мес
Микрорэндоскопическая диагностика заболеваний верхних отделов дыхательных путей и уха у детей	РМАПО, кафедра детской оториноларингологии, Москва	Оториноларингологи детских ЛПУ	11.11–23.11	1 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии детского возраста, Москва	Главные специалисты-неврологи, неврологи детских ЛПУ	25.11–21.12	1 мес
Психотерапия	РМАПО, кафедра детской психиатрии и психотерапии, Москва	Психотерапевты детских ЛПУ	27.11–24.12	1 мес

Shire

Мы помогаем людям
с ограниченными возможностями
жить лучшей жизнью.



Реклама

Компания Шайер, одна из мировых лидеров среди специализированных биофармацевтических компаний, сфокусирована на единственной цели: помочь людям с ограниченными возможностями улучшить качество жизни.

 **REPLAGAL™**
agalsidase alfa

РЕПЛАГАЛ™ (агалсидаза альфа):

Доказанная эффективность, переносимость и удобство при лечении болезни Фабри ферментом, выделенным из линии клеток человека.

 **elaprased™**
(idursulfase)

ЭЛАПРАЗА™ (идурсульфаз):

Первый и единственный препарат для ферментозаместительной терапии при синдроме Хантера (мукополисахаридозе II типа).

 **firazyr™**
icatibant

ФИРАЗИР™ (икатибант):

Симптоматическое лечение острых приступов наследственного ангионевротического отека (обусловленного дефицитом ингибитора C1-эстеразы) у взрослых.

Информация предназначена для работников здравоохранения.
Подробная информация о применении содержится в инструкциях.

Представительство компании в России: 000 «Шайер Рус», 121099, Москва, Смоленская пл, 3.
Тел. +7 495 981 34 91, Факс +7 495 937 82 00. www.Shire.com



Новый отечественный производитель препаратов
для лечения бронхиальной астмы и ХОБЛ



Реклама

Ключевые терапевтические направления:

- пульмонология
- эндокринология
- онкология

ООО «Натива»
123001, г.Москва, Ермолаевский переулок, дом 25
Тел./Факс +7 (495) 502 16 43
info@nativa.pro

www.nativa.pro