

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

21 (318) 2017



MEDICAL ALPHABET | Hospital
Russian Professional Medical Journal

БОЛЬНИЦА все для ЛПУ

ТОМ № 2

- Обзоры
- Диагностика
- Клинические случаи
- Современные методы лечения
- Информационные системы
- Школа практикующих врачей
 - Неврология, реабилитация
 - Кардиология
 - Хирургия
 - Эндокринология
 - Урология
 - Гинекология
 - Педиатрия
 - Гастроэнтерология
 - Дерматология
 - Аллергология
 - Инфекционные болезни
 - Чистые помещения

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

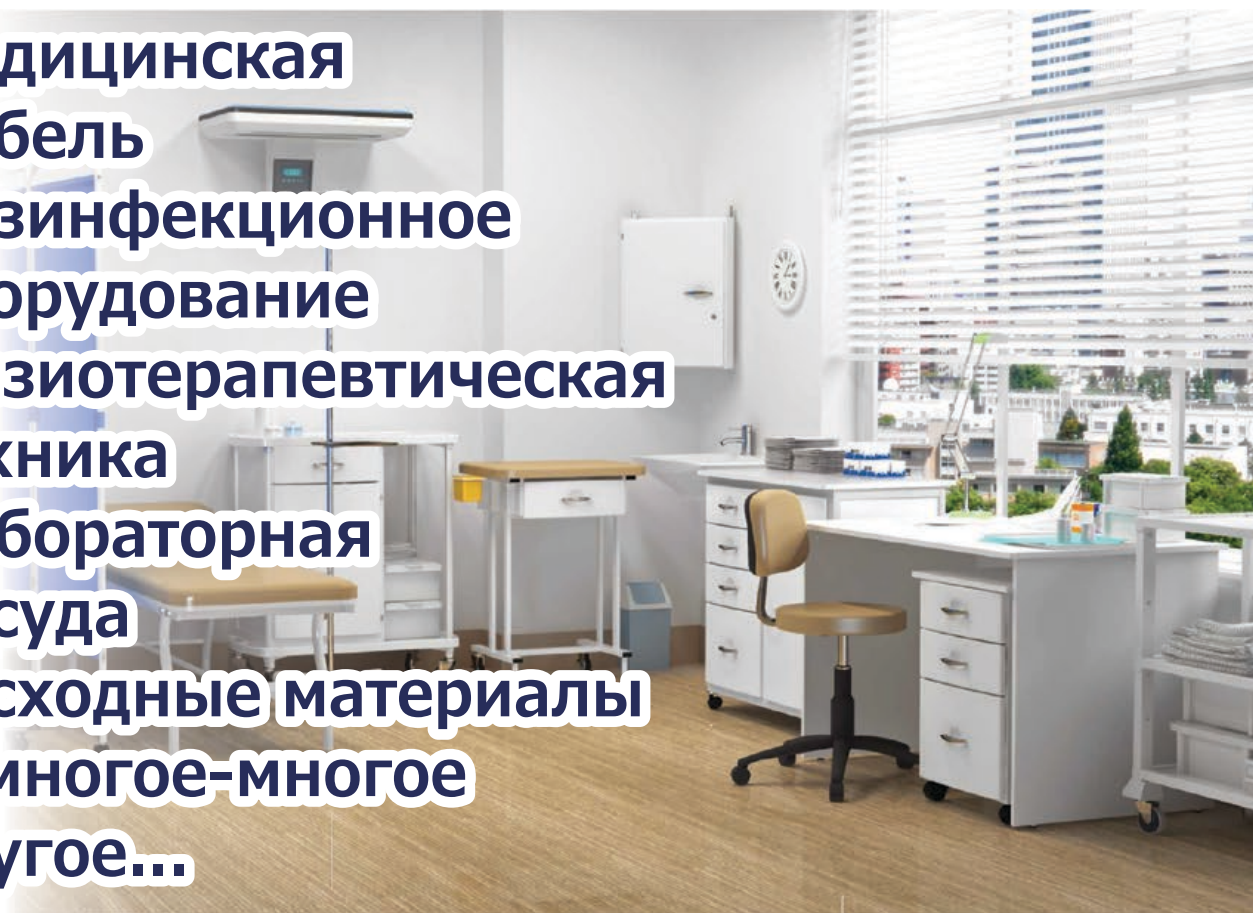
www.medalfavit.ru



Комплексное оснащение ЛПУ от компании Еламед:

ВСЕ, ЧТО ВАМ НУЖНО В ОДНОМ МЕСТЕ

- Медицинская мебель
- Дезинфекционное оборудование
- Физиотерапевтическая техника
- Лабораторная посуда
- Расходные материалы
- И многое-многое другое...



Компания ЕЛАМЕД это:

- ✓ 36 лет успешной работы.
- ✓ 80% медицинских учреждений, оснащенных изделиями компании, в том числе Поликлиника №1 Управления делами Президента РФ.
- ✓ Гарантия на продукцию от 1,5 до 3 лет.
- ✓ Послегарантийный ремонт за счет сети сервисных центров по всей стране.
- ✓ Декларации о соответствии и регистрационные удостоверения на всю продукцию. У вас никогда не будет проблем при проверках.
- ✓ Большой ассортимент продукции.
- ✓ Собственный научно-технический центр.
- ✓ Собственный тендерный отдел для самостоятельного участия в закупках без посредников и их наценок.
- ✓ Персональный менеджер для каждого партнера.



Ваш надежный поставщик!

Позвоните нам или напишите на электронную почту:

latim2008@elamed.com

Тел.: +7 (49131) 91-4-50, 22-1-09,

+7 (4912) 28-43-37, 27-51-52,

+7 (495) 419-00-23, 221-27-77

Адрес: 391351, Рязанская область,
р.п. Елатьма, ул. Янина, 25

www.elamed.com

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ



Больница — все для ЛПУ. Том №2
Медицинский алфавит № 21 (318) 2017
Серии журналов для специалистов
www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы ООО «Альфавит»
Тел.: (495) 616-48-00
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор
издательства Т. В. Синица

Почтовый адрес редакции:
129344, г. Москва, ул. Верхоянская, д. 18, к. 2
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Главный редактор серии журналов
«Медицинский алфавит» А. С. Ермолов

**Редакционный совет журнала
«Медицинский алфавит»**

В. Г. Акимкин, д.м.н., проф.
А. Ж. Гильманов, д.м.н., проф.
Е. А. Евдокимов, д.м.н., проф.
А. С. Ермолов, д.м.н., проф.
А. А. Кулаков, д.м.н., проф.
Р. Г. Оганов, д.м.н., проф.
В. И. Покровский, д.м.н., проф.
С. А. Рабинович, д.м.н., проф.
В. Е. Синицын, д.м.н., проф.
С. К. Терновой, д.м.н., проф.
Н. В. Шестопалов, д.м.н., проф.
С. Н. Шербо, д.м.н., проф.

Руководитель отдела маркетинга и рекламы:
Т. Е. Чикмарева, medalfavit@bk.ru
(495) 221-76-48

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной деятельности
Б. Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения
и стилистической правки текста без дополнительных
согласований с авторами. Мнение редакции
может не совпадать с точкой зрения авторов
опубликованных материалов. Редакция не несет
ответственности за последствия, связанные
с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, теле-, радиовещания и средств
массовых коммуникаций.

Рег. номер ПИ № 77-1514 от 04.01.2002

Уст. тираж 15 000. Формат А4.

Цена договорная.

Подписан в печать 15 августа 2017 года.

При перепечатке ссылка на журнал «МА»
обязательна. За содержание рекламы
ответственность несет рекламодатель.

За достоверность сведений, изложенных в статьях,
ответственность несет автор.

Содержание

- 5 Симпозиум «Терапия акне: как сделать правильный выбор»
- 14 Кожные проявления лекарственной аллергии
Е. В. Дворянкова, З. А. Невозинская, И. М. Корсунская
- 19 Трудности диагностики лангергансноклеточного гистиоцитоза
Ю. В. Шатохин, И. В. Снежко, Е. И. Кузуб, О. Н. Шатохина, А. Э. Мационис, П. Э. Павилайтите
- 23 Андрогенетическое поредение волос по женскому типу: обзор клинической картины, патофизиологии и зарубежного опыта лечения
В. С. Новоселов, А. А. Ковалева
- 33 Современные лабораторные технологии в изучении остеопороза у лиц опасных профессий и его коррекция
Л. Б. Дрыгина, А. Э. Лычкова, Н. А. Дорофейчик-Дрыгина, А. М. Пузиков
- 37 Влияние ожирения на содержание витамина D в сыворотке крови беременных
Н. А. Терехина, М. М. Падруль, Е. Л. Макарова
- 40 Содержание холестерина в эритроцитах у больных гиперкортицизмом и метаболическим синдромом
Р. С. Тишенина
- 45 Организационно-методическая работа главных специалистов Министерства здравоохранения Пермского края в современных условиях
О. Б. Мелехова, Н. А. Корягина, С. А. Наумов, С. А. Пономарев, Р. Е. Энгаус, А. М. Онянов, В. В. Лесников, А. Д. Малков
- 48 Как помочь детям пережить начало учебного года
А. С. Боткина
- 52 Полипрагмазия или ЭСТ? Сравнительная характеристика побочных эффектов у больных с резистентной шизофренией
Д. С. Зубов
- 58 Подписка

Contents

- 14 *Skin manifestations of allergic reactions*
E. V. Dvoryankova, Z. A. Nevozinskaya, I. M. Korsunskaya
- 19 *Difficulties of diagnosis of Langerhans cell histiocytosis*
Yu. V. Shatokhin, I. V. Snezhko, E. I. Kuzub, O. N. Shatokhina, A. E. Matsionis, P. E. Pavilaitite
- 23 *Female hair loss: review of clinical picture, pathophysiology and foreign experience of treatment*
V. S. Novosyolov, A. A. Kovalyova
- 33 *Modern laboratory techniques in study of osteoporosis in persons of hazardous occupations and its correction*
L. B. Drygina, A. E. Lychkova, N. A. Dorofeichik-Drygina, A. M. Puzikov
- 37 *Influence of obesity on content of vitamin D in blood serum of pregnant women*
N. A. Teryokhina, M. M. Padrul, E. L. Makarova
- 40 *Content of cholesterol in erythrocytes in patients with hypercorticism and metabolic syndrome*
R. S. Tishenina
- 45 *Work of main specialists of Ministry of Health of Perm Region in current conditions*
O. B. Melekhova, N. A. Koriagina, S. A. Naumov, S. A. Ponomaryov, R. E. Engaus, A. M. Onyanov, V. V. Lesnikov, A. D. Malkov
- 48 *How to help children survive school year beginning*
A. S. Botkina
- 52 *Polypharmacy or ECT? Side effects profile comparison in patients with resistant schizophrenia*
D. S. Zubov
- 58 *Subscription*

Редакционная коллегия



Главный редактор

Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф., ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, г. Москва

Абрамова Ирина Михайловна, к.б.н., зав. лабораторией проблем стерилизации ФГБУ «НИИ дезинфектологии» Роспотребнадзора, доцент кафедры дезинфектологии ГБОУ ВПО «ММА им. И.М. Сеченова», г. Москва

Аверин Евгений Евгеньевич, д.м.н., проф. кафедры кардиологии ФУВ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», г. Москва

Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф., рук. НДЦ ГБУЗ МО «МОНИИАГ», г. Москва

Бубнова Марина Геннадьевна, д.м.н., проф., рук. отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии в ФГБУ «ГНИЦ ПМ» Минздрава России, вице-президент РосОКР, г. Москва

Верткин Аркадий Львович, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», г. Москва

Воробьева Наталья Михайловна, д.м.н., зав. кабинетом медицинской генетики ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, г. Москва

Гуляев Андрей Андреевич, д.м.н., проф., руководитель лаборатории новых хирургических технологий Отдела профилактики и лечения хирургических заболеваний ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, г. Москва

Гуревич Михаил Александрович, д.м.н., проф. кафедры терапии (кардиолог), ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», г. Москва

Дроздецкий Сергей Ильич, д.м.н., проф. кафедры факультетской и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «НижГМА», г. Нижний Новгород

Зайдиева Яна Зайдиевна, д.м.н., проф., рук. отдела гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИИАГ», г. Москва

Макаров Леонид Михайлович, д.м.н., проф., рук. Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков ФМБА России, г. Москва

Нечаева Ольга Брониславовна, д.м.н., проф., рук. Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза ФГБУ «ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, г. Москва

Пантелеева Людмила Григорьевна, к.м.н., доцент ФГБУ «НИИ дезинфектологии» Роспотребнадзора, г. Москва

Разумов Александр Николаевич, д.м.н., проф., академик РАН, дир. НПЦ медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины, г. Москва

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «ВолГМУ», г. Волгоград

Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней ГБОУ ВПО «МГМСУ», г. Москва

Трякина Ирина Петровна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ГБОУ ДПО «РМАПО», г. Москва

Editorial Board

Editor-in-Chief

Ermolov A.S., MD, DMSci, professor

Abramova I.M.

Biology PhD, asst. professor

Averin E.E.

MD, DMSci, professor

Balan V.E., MD, DMSci, professor

Bubnova M.G.

MD, DMSci, professor

Vertkin A.L.

MD, DMSci, professor

Vorobyeva N.M.

MD, DMSci, professor

Gulyaev A.A.

MD, DMSci, professor

Gurevich M.A.

MD, DMSci, professor

Drozdetkiy S.I.

MD, DMSci, professor

Zaydieva Y.Z.

MD, DMSci, professor

Makarov L.M.

MD, DMSci, professor

Nechaeva O.B.

MD, DMSci, professor

Panteleeva L.G.

PhD, asst. professor

Razumov A.N.

MD, DMSci, professor, RASci corr. member

Skvortsov V.V.

MD, DMSci, asst. professor

Stryuk R.I.

MD, DMSci, professor

Tryakina I.P.

PhD, asst. professor

ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

О цитировании и правилах оформления использованной литературы

Список литературы — органичная часть научной статьи. Он включает указание на конкретные прямо цитируемые или косвенно использованные в публикации материалы с указанием всех их авторов.

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) в целях унификации, ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи. // Медицинский алфавит. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Лобанков В.М., Фомина М.Б. Острый аппендицит. // Медицинский алфавит. — 2016. — Том 3 (Больница — все для ЛПУ), № 11. — С. 24–27.

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты medalfavit@mail.ru.

Симпозиум «Терапия акне: как сделать правильный выбор»

В рамках XVII Всероссийского Съезда дерматовенерологов и косметологов, который прошел в Москве 22 июня 2017 года, в Международном выставочном центре «Крокус Экспо» состоялся сателлитный симпозиум «Терапия акне: как сделать правильный выбор» при поддержке компании «Сан Фарма».

Ведущие российские эксперты — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации Юрий Николаевич Перламутров; доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации Муза Михайловна Кохан и кандидат медицинских наук, доцент Кира Брониславовна Ольховская — обсудили современные подходы к терапии акне, в частности, возможности применения системных ретиноидов (на примере препарата Сотрет), и условия, соблюдение которых обеспечит максимальный эффект проводимой терапии и длительную ремиссию заболевания.

Открыл сателлитный симпозиум профессор **Юрий Николаевич Перламутров**, который в докладе прежде всего подчеркнул актуальность проблемы акне, связанную со значительной распространенностью заболевания, особенно среди подростков и лиц молодого возраста.



Акне: основы этиопатогенеза и лечения

Профессор Ю. Н. Перламутров дал краткое определение заболеванию акне и рассказал об эпидемиологии и этиологии акне. Акне — полиморфное хроническое воспалительное заболевание сальных желез. Клиническая картина дерматоза характеризуется различными формами проявлений акне: от комедонов до агрессивных воспалительных изменений при фульминантной форме с возможным формированием сопутствующей системной патологии.

Эпидемиология акне

Среди различных дерматозов акне является наиболее распространенной патологией кожи. По официальным данным России, акне диагностируется у 88 % населения от 16 до 25 лет. У подростков акне регистрируется у 35 % мужского пола и у 23 % женского. У пациентов старше 25 лет заболеваемость акне составляет 10 % (3 % у мужчин и 7 % у женщин). Комедональная форма акне диагностируется у 60 %, средняя степень папуло-пустулезных акне — у 30 %, тяжелая — у 10 %. В отличие от многих других дерматозов, поражается преимущественно кожа лица (99 %), что является одной из главных причин нарушения межличностной и социальной коммуникации: стойкие косметические дефекты (постакне) в результате акне формируются в среднем у 20 % больных.

Этиология акне

Основное значение в развитии акне придают фактору наследственной предрасположенности: чем тяжелее степень акне, тем чаще прослеживается генетическая взаимосвязь заболевания с ближайшими родственниками. Вероятность развития акне у подростков в случае болезни обоих родителей составляет 50 %. Изменения в гормональном фоне определяются генетической детерминированностью заболевания и проявляются гиперандрогенией различного генеза.

Состояние гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, претерпевающей перестройку в пубертатном периоде, играет важную роль в развитии акне. И хотя тяжесть дерматоза не зависит от выраженности гормональных отклонений, акне является одним из признаков гиперандрогении. Реализации генетической предрасположенности способствуют экзогенные и эндогенные триггеры, основные из которых выделил профессор Ю. Н. Перламутров.

Основные триггеры акне

1. Патологическое раздражение кожных покровов, характеризующееся чрезмерным нарушением целостности либо неизменной кожи, либо в месте высыпаний. Согласно данным Niemeieretal (2006), данное отклонение отмечается у 80 % больных акне и у 2 % пациентов с другими дерматозами. При этом расстройстве наблюдаются также и другие психотические реакции: ухудшение настроения, повышенная тревожность и чувство постоянного беспокойства. Как правило, такие пациенты злоупотребляют психоактивными веществами, совершают компульсивные покупки на фоне расстройства питания и личностных качеств.
2. Метаболический синдром, распространенность которого в различных странах мира достигает 30–50 %. Диагностические критерии:
 - уровень триглицеридов выше 1,7 ммоль/л;
 - уровень липопротеидов высокой плотности менее 1,03 ммоль/л;



Особые формы акне	Экзогенные акне
- Акне новорожденных (20%) - Акне детского возраста - Инверсные акне (интертригинозные, абсцедирующий подрывающий периофолликулит Гоффмана) - Молниеносные акне - Тропические акне - Эксориированные акне - Акне, обусловленные эндокринной патологией	- Акне, вызванные химическими веществами - Акне, вызванные механическим воздействием - Медикаментозные акне

- повышение артериального давления выше 130 / 85 мм рт. ст.;
 - повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак выше 5,6 ммоль/л или выявленный сахарный диабет второго типа и (или) другие нарушения углеводного обмена (HOMA-IR выше 2,5; повышение IGF1).
3. Комедонообразованию способствуют большинство косметических средств:
- кремы для ухода за стареющей кожей;
 - маскировочная косметика;
 - фотозащитные кремы;
 - косметика, богатая ланолином, вазелином;
 - пленкообразующая косметика;
 - автобронзаты.
4. Эндокринная патология. Гинекологические заболевания, в том числе синдром поликистоза яичников; заболевания щитовидной железы; простатит; патология поджелудочной железы.

Классический патогенез акне

На сегодняшний день выделяются четыре основных фактора патогенеза акне: гиперпродукция сальных желез, фолликулярный гиперкератоз, микробная гиперколонизация (*Propionibacterium acne*, *Staphylococcus aureus*, *Malassezia*) и воспаление.

Формированию микрокомедона предшествует субклиническое перифолликулярное воспаление, что определяет комедон как воспалительное поражение структур кожи.

Морфологическое и гистохимическое исследование видимо здоровых участков кожи у больных акне выявило экспрессию CO^{3+} , CO^{4+} -лимфоцитов, макрофагов,

противовоспалительных цитокинов (IL1a, IL6, TNFa) и изменение микроциркуляции, характерное для воспалительного процесса.

В исследовании при помощи цифрового фотографирования кожи больных в течение 12 недель было показано, что папулы и пустулы при акне только в 54% случаев образуются из комедонов, а в 28% на неизменной коже.

Клиническая классификация акне

Клиническая картина акне характеризуется полиморфизмом и представлена открытыми и закрытыми комедонами, фолликулярными папулами и пустулами, узлами, сопровождаемыми иногда фистулами, кистами и образованием рубцов.

Различают следующие формы акне:

- акне обыкновенные;
- комедональные акне;
- папуло-пустулезные акне;
- узловато-кистозные акне;

а также особые и экзогенные формы.

Постакне

Наличие акне у пациента на протяжении нескольких лет, пусть даже и в легкой форме, нередко приводит к образованию вторичных изменений кожи (дисхромий, рубцов, кист), вызывая психологические проблемы у больных. Локализация высыпаний на лице практически у всех пациентов вызывает психоэмоциональные нарушения, преимущественно это дисморфофобии и дисморфомании.

На степень выраженности постакне влияют такие факторы, как длительность заболевания, степень тяжести акне, возраст пациента, самолечение, ошибочная тактика процедур косметолога (частые и жесткие механические чистки кожи лица) и уровень матриксных металлопротеиназ.

Профессор Ю. Н. Перламутров еще раз подчеркнул, что знание современных данных об этиологии и патогенезе акне, богатый арсенал фармакологических противугревых средств, доступность медицинской информации (интернет, печатные издания, курсы усовершенствования врачей) и, что самое важное, дисциплина пациента как основное условие позволяют достичь хороших результатов в лечении акне и стойкой ремиссии у 97% больных.

Менеджмент акне на современном этапе

Успех терапии акне возможен только при условии воздействия на все факторы патогенеза и на основные этиологические и триггерные механизмы, обуславливающие обострение дерматоза у больного. Только рационально подобранная терапия в зависимости от степени тяжести акне и преобладания тех или иных элементов на коже больных может обеспечить положительные результаты лечения. При выборе тактики лечения больного с акне необходимо учитывать психосоциальное состояние и комплаентность. Продолжительность основного курса лечения акне составляет 4–6 месяцев, также необходима поддерживающая терапия в течение 3–5 лет.

Папулопустулезные акне (тяжелой степени тяжести/узловые акне средней степени тяжести)

Степень рекомендаций	Препараты
Высокая степень	монотерапия изотретиноином
Средняя степень	системные антибактериальные препараты с комбинацией адапален + бензоила перексид или с азелаиновой кислотой.
Низкая степень	• антиандрогенные препараты в комбинации с системными антибактериальными препаратами; • системные антибактериальные препараты в комбинации с бензоила перексидом.
Не рекомендуется	• наружная монотерапия; • монотерапия системными антибактериальными препаратами; • монотерапия антиандрогенными препаратами; • видимый свет; • облучение ультрафиолетовыми лучами.
Открытые рекомендации	• лазеротерапия; • фотодинамическая терапия эффективна при этой форме акне, однако стандартные режимы терапии не разработаны.

Федеральные клинические рекомендации, 2015

Узловые/конглобатные акне

Степень рекомендаций	Препараты
Высокая степень	• монотерапия изотретиноином
Средняя степень	• системные антибактериальные препараты с азелаиновой кислотой.
Низкая степень	• антиандрогенные препараты + системные антибактериальные препараты; • системные антибактериальные препараты + адапален, бензоила перексид или комбинация адапален + бензоила перексид.
Не рекомендуется	• наружная монотерапия; • монотерапия системными антибактериальными препаратами; • монотерапия антиандрогенными препаратами; • облучение ультрафиолетовыми лучами; • монотерапия видимым светом.
Открытые рекомендации	• лазеротерапия; • фотодинамическая терапия эффективна при этой форме акне, однако стандартные режимы терапии не разработаны.

Федеральные клинические рекомендации, 2015

Европейские рекомендации по терапии акне

Уровень доказательности рекомендаций	I. Акне comedonica	II. Акне papulopustulosa (легкая)	III. Акне papulopustulosa (средняя)	IV. Акне papulopustulosa (тяжелая)
Высокий	-	Фиксированные комбинации БПО + адапален/клиндамицин + БПО	Системно – изотретиноин	Системно – изотретиноин
Средний	Топические ретиноиды	азелаиновая кислота или БПО или топические ретиноиды, клиндамицин+адапален, системные антибиотики + адапален	Системные антибиотики +адапален или +азелаиновая кислота или адапален+БПО	Системные антибиотики +азелаиновая кислота или адапален+БПО
Низкий	Азелаиновая кислота или БПО	Синий свет или системный антибиотик + азелаиновая кислота или системный антибиотик + фиксированная комбинация адапален+БПО или системный антибиотик + БПО или фиксированная комбинация эритромицин+изотретиноин	Системные антибиотики + БПО	Системные антибиотики +адапален или БПО
Альтернативное лечение			Гормональные антиандрогены+системные антибиотики+топические препараты (исключая топические антибиотики)	

European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne, 2016

Европейские рекомендации по снижению антибиотикорезистентности при акне (2012, 2016)

- Антибиотикорезистентность развивается наиболее часто у пациентов со средними и тяжелыми формами акне. - Неэффективность проводимой терапии связана с антибиотикорезистентностью в 20% случаев. - Растет количество сообщений о системных инфекциях, вызванных P.acnes. - Преобладание случаев перекрестной чувствительности (клиндамицин и эритромицин). - Достоверно более низкая эффективность терапии акне у пациентов с антибиотикорезистентностью. - Наличие резистентных штаммов у 86% пациентов в семьях больных акне.	Thiboutot D., et al, 2012. Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. 2016.
--	--

Общие положения терапии акне согласно федеральным рекомендациям РОДВК — 2015

- При легкой степени акне назначается только наружная терапия.
- При средней степени назначается наружная терапия, при необходимости сочетается с системной терапией.
- При тяжелой степени основной является системная терапия.

С целью уменьшения антибиотикорезистентности *P. acnes* необходимо придерживаться следующих принципов в лечении больных акне:

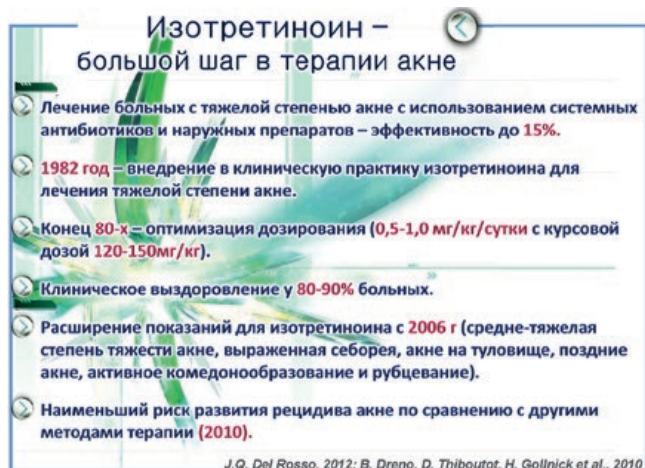
- длительность применения антибактериальных препаратов не должна превышать восьми недель;
- следует избегать совместного использования системных и топических антибактериальных препаратов;
- необходимо ограничивать использование антибактериальных препаратов как по частоте назначения, так и по длительности;
- не рекомендуется применять системные и топические антибактериальные препараты в качестве монотерапии и поддерживающей терапии акне;
- необходимо избегать назначения топических антибактериальных препаратов в комбинации с ретиноидами без дополнительного назначения бензоила пероксида.

Различные факторы возникновения, сложные патогенетические механизмы акне и многообразные клинические формы заболевания являются причиной большого количества используемых методов лечения.

Одним из базисных препаратов в лечении тяжелой степени акне и узловатых акне с 1982 года является пероральный изотретиноин, который был синтезирован в 1971 году. Системное применение изотретиноина впервые утверждено для лечения тяжелой степени акне Американской ассоциацией по продовольствию и медикаментам в 1982 году (более 30 лет применения). В настоящее время изотретиноин остается наиболее эффективным средством в лечении акне, способствуя не только выраженному клиническому результату, но и формированию длительной ремиссии более чем у 70–80% больных.

Антибиотикорезистентность

Антибиотикотерапия, применяемая на протяжении уже более 40 лет, не потеряла актуальности и ныне. За последние 25 лет не было открыто и внедрено в клиническую практику ни одного нового антибактериального препарата класса АБ. Несмотря на имеющееся обилие антибактериальных препаратов и их доступность (безрецептурная продажа), все они обладают разнообразными побочными эффектами. Пероральный прием антибиотиков должен быть клинически обоснован из-за возникновения дисбиозов различной локализации.



Нерациональное (длительное) использование антибиотиков, несоблюдение суточных и курсовых доз, применение при вирусных инфекциях, а также длительное пребывание в стационарах могут привести к развитию резистентных штаммов и, соответственно, к снижению эффективности антибактериального лечения.

Ароматический ретиноид (изотретиноин), являясь производным витамина А, влияет на процессы диффе-

ренцировки и кератинизации клеток эпидермиса, в том числе и сальных желез, оказывая выраженный себостатический эффект. Количество выработки кожного сала при этом снижается (до 80%) за счет уменьшения эпидермальной дифференцировки уровня себоцитов, также изменяется состав липидов кожи. Системное применение ароматических ретиноидов дает выраженный кератопластический эффект, снижает проявления комедоногенеза и число *P. acnes* и обладает прямыми антихемотоксическим и противовоспалительным эффектами.

Противовоспалительный, иммуномодулирующий и интипролиферативный эффекты обусловили применение изотретиноина при следующих заболеваниях и состояниях: акне, черный акантоз, остроконечные кондиломы, болезнь Дарье, кольцевидная гранулема, гнойный гидраденит, ихтиоз, фотостарение, болезнь Девержи, псориаз, себорея (себорейный дерматит), а также при послеоперационном формировании келоидов.

В заключение доклада профессор Ю. Н. Перламутров выразил надежду, что присутствующие, если и не услышали ничего принципиально нового, но, возможно, расширили объем знаний и еще раз отметили для себя важные моменты и приоритеты в терапии акне. ■



Второй доклад, «Фармакоэкономические аспекты терапии среднетяжелых и тяжелых форм акне системным изотретиноином», представила профессор **Муза Михайловна Кохан**, сразу обозначив, что акне — это проблема, которая требует действительно серьезного внимания. Несмотря на то что на лечение этого заболевания, развивающегося по законам

хронического дерматоза, претендуют косметологи, пациенту должна назначаться серьезная терапия, особенно при среднетяжелых и тяжелых формах акне.

Важными в терапии акне за последние пять лет являются следующие моменты: широкое внедрение комбинированных наружных средств, работа над созданием и продвижением инновационного средства для фотодинамической терапии (продукт, появившийся спустя 30 лет после изотретиноина), а также недовольство самих пациентов разными аспектами лечения, такими как высокие экономические затраты на серьезную терапию, большое количество назначенных препаратов, длительность и монотонность лечения, боязнь нежелательных побочных явлений.

Однако на сегодняшний момент в клинических рекомендациях, разработанных Обществом дерматовенерологов и косметологов, которые на сегодняшний день являются основополагающими для врачей России и контролирующих организаций, четко прописано: «Терапия среднетяжелых и тяжелых случаев заболевания акне проводится с помощью системных изотретиноинов».

Профессор М. М. Кохан обозначила, что, к сожалению, уже многие годы специалистам приходится сталкиваться с неправильным назначением изотретиноина: либо в сверхмалых дозах, либо с применением интермиттирующих схем. Пациенты не соблюдают дисциплину при лечении, забывают или пропускают прием препарата, а фармакодинамика изотретиноина такова, что в терапевтической концентрации он сохраняется недолго. Как следствие, не достигается полного воздействия на сальную железу.

По мнению российских и зарубежных экспертов, проблемы безопасности изотретиноина управляемы, если лечение правильно иницируется и контролируется. Благо пациента в отношении эффекта лечения, улучшение качества жизни, предотвращение рубцевания перевешивают возможные побочные эффекты изотретиноина.

М. М. Кохан представила основные обновленные рекомендации (европейские и американские) по лечению системным изотретиноином:

- для тяжелых папуло-пустулезных и среднетяжелых узловатых акне доза системного изотретиноина составляет 0,3–0,5 мг/кг;
- для конглобатных акне доза системного изотретиноина может быть более 0,5 мг/кг;
- длительность терапии должна быть не менее шести месяцев;
- в случае недостаточной, неудовлетворительной эффективности длительность лечения может быть увеличена;
- не рекомендуются прерывистые курсы СИ;
- рекомендуется рутинный мониторинг печеночных тестов, уровня холестерина и триглицеридов;
- не рекомендуется регулярный мониторинг гемограммы;

- все пациенты, получающие СИ, должны придерживаться программы управления рисками возникновения беременности (iPLEDGE);
- женщины детородного возраста, принимающие СИ, должны быть информированы о различных методах контрацепции;
- лечащие врачи должны мониторировать пациентов в отношении признаков ВЗК и депрессивных симптомов.

М. М. Кохан рассказала о препарате Сотрет. В мире зарегистрированы и производятся более 40 дженерических препаратов системного изотретиноина для лечения акне. Все препараты, подтверждает профессор М. М. Кохан, имеют одинаковые преимущества в терапии акне и риски побочных действий. Задача ученых и медиков — согласовать показания и противопоказания для системного изотретиноина у всех производителей и во всех странах.

Препарат Сотрет компании «Сан Фарма» — первый дженерик изотретиноина в России, идентичный по составу бренду. Производится Сотрет на заводах в Индии, оснащенных по последнему слову техники по стандартам GMP (международный стандарт лицензирования медицинских препаратов). Этот препарат успешно применяется для лечения больных акне в США с 2002 года, одобрен к применению в странах Евросоюза и в Великобритании. Важно отметить, что в 2001 году было проведено исследование на 40 волонтерах, которое доказало биоэквивалентность Сотрета оригинальному препарату. Инструкция обновлена, согласована и корректна.

Докладчик обратила внимание также на следующие важные моменты в терапии акне.

- Системный изотретиноин (СИ) оказывает не только прямое себосупрессивное действие на сальные железы, но и обладает системным эффектом по снижению экспрессии TLR 2 на циркулирующих мононуклеарных клетках, то есть снижает выраженность воспаления.
- Многократно подчеркиваются рекомендации: стартовая доза 0,5 мг/кг в сутки в течение одного месяца, затем по 1 мг/кг в сутки до пяти и более месяцев с достижением кумулятивной дозы 120–150 мг/кг в сутки.
- Необходимо принимать СИ с жирной и высококалорийной пищей (50 г жиров, 800–1000 калорий), чтобы обеспечить необходимую всасываемость препарата.
- Исследования показали, что низкие дозы СИ (0,1 мг/кг в сутки), средние дозы (0,5 мг/кг в сутки) при терапии в течение 20 недель часто приводили к необходимости повторных курсов СИ: 42 и 20% больных соответственно.

Важные факты из исследований по лечению тяжелых акне СИ от Американской академии дерматологов, приведенные М. М. Кохан:

- большие когортные исследования установили возможность негативного влияния СИ на психическую сферу у 4 из 1000 пациентов;
- акне часто развиваются у больных с ADHD (синдром дефицита внимания с гиперактивностью), демонстрирующих также наличие депрессии, что может увеличивать риски при приеме СИ;

Причины, по которым лечение изотретиноином не было проведено (завершено)

Практикующие врачи указали, что из числа больных, которым терапия изотретиноином была рекомендована, провели лечение только 10 – 50% больных

Причина	Процент больных
Отсутствие препарата	7,7
Боязнь побочных явлений и осложнений	30,7
Длительность и монотонность проведения лечения	7,7
Необходимость систематического обследования и визитов к врачу	0
Высокая стоимость препарата	53,8

Сочетание боязни побочных явлений и осложнений и высокой стоимости препарата отмечали 15,4% больных

- Биоэквивалентность препарата Сотрет с оригинатором (Hoffman LaRoche Inc) доказана
- Получен патент США на процесс приготовления (синтеза) изотретиноина
- Получен патент США на биодоступную форму изотретиноина в капсулах

- самые последние и статистически значимые исследования отрицают связь между изотретиноином и ВЗК;
- тяжелые акне наблюдаются при синдроме SAPHO и синдроме PAPA, когда имеется предрасположенность к ВЗК;
- высокие дозы СИ обеспечивают более длительный и полный эффект лечения.

Вывод, который провозгласила профессор М. М. Кохан, исходя из всех перечисленных данных и публикаций: препарат Сотрет эффективен, безопасен и не стоит бояться высоких доз, которые обеспечивают эффективность и отсутствие рецидивов, при том, что побочные явления контролируемы.

Фармакоэкономические исследования: практическая значимость завтра

М. М. Кохан рассказала о важности и необходимости учета значений клинко-экономических параметров для оптимизации выбора метода терапии больных акне различной степени тяжести заболевания. Профессор представила данные проведенных исследований, посвященных анализу клинической и фармакоэкономической эффективности различных вариантов лечения у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами акне.

По результатам приведенных М. М. Кохан исследований было установлено клинико-экономическое преимущество назначения изотретиноина для лечения тяжелых формы акне.

М. М. Кохан подчеркнула, что проведенный клинический мониторинг в течение 24 месяцев выявил, что терапия системным изотретиноином, проведенная на первом году наблюдения, приводит к продолжительному сохранению клинической ремиссии на более высоком уровне по сравнению с лечением традиционными средствами. Таким образом, несмотря на высокую стоимость системного изотретиноина, минимальная стоимость единицы эффективности зафиксирована именно при лечении пациентов с тяжелыми акне препаратом Сотрет, фармакоэкономическая результативность которого преобладает над проведением традиционной терапии у пациентов с тяжелыми формами акне.

В заключение Муза Михайловна Кохан еще раз подчеркнула ключевые моменты. Фармакоэкономика — это не поиск наиболее дешевых лекарственных средств и оправдание их использования, а расчет затрат, необходимых для достижения оптимальной (желаемой) эффективности, и соотнесение этих затрат с возможностями. Для больных тяжелыми акне установлена доказательная эффективность терапии системным изотретиноином, при этом использование препарата Сотрет снижает прямые затраты на лекарства, что повышает приверженность к терапии.

М. М. Кохан выразила надежду, что модернизация системы лекарственного обеспечения будет включать отбор препаратов, доминирующих по фармакоэкономическим параметрам, что позволит рационально расходовать ресурсы бюджетов и ОМС.

Третий доклад, «Принципы применения системного изотретиноина», был представлен кандидатом медицинских наук, доцентом **Кирой Брониславовной Ольховской**.

В начале выступления Кира Брониславовна подчеркнула, что на сегодняшний день системный изотретиноин — это основной препарат, препарат первой линии для лечения акне средней и тяжелой степеней, в то время как раньше имела место формулировка: «в случае неэффективности других лекарственных препаратов».

К. Б. Ольховская проиллюстрировала несколько клинических случаев с различными формами акне, обратив внимание аудитории на то, что особого внимания заслуживают пациенты, склонные к рубцеванию, вне зависимости от степени тяжести акне, так как было установлено, что в 26% случаев рубцы могут развиваться и при легкой степени акне.

Вероятность появления рубцов определяется, прежде всего, длительностью лечения заболевания и качеством помощи, оказанной на самых ранних этапах лечения.

К. Б. Ольховская перечислила основные факторы риска формирования упорного течения:

- возрастные факторы (раннее начало акне, поздние акне, наличие в анамнезе акне новорожденных);
- активное комедонообразование в период препубертата;
- гормональные факторы (раннее наступление менархе, повышение ДГЭА-С);
- выраженная себорея;
- наследственность по линии отца и матери;
- скарификация.

Также для практикующих врачей, отметила К. Б. Ольховская, важно определить прогноз результатов применения системного изотретиноина, целесообразность его назначения, для чего необходимо первичное обследование: сбор анамнеза, клинический анализ крови, биохимический анализ крови (АлАТ, АсАт, общий билирубин, холестерин, триацилглицериды, креатинин), тест на беременность (обязателен для женщин репродуктивного возраста), УЗИ органов брюшной полости и малого таза.

Сотрет — первый и единственный дженерик изотретиноина в России по доступной цене, идентичный по составу и эффективности оригинальному препарату. Согласно последним правилам, в странах ЕС все лекарственные препараты (включая дженерики) должны производиться только из субстанций, имеющих СЕР-сертификат, и именно субстанция Сотрета имеет СЕР-сертификат от Европейского управления по качеству лекарства и здравоохранения (EDQM), а также два патента на применение в США.



Существует корреляция между степенью тяжести акне и частотой рубцевания, но рубцы могут возникать с акне любой степени тяжести, включая среднюю

- Международное исследование, включающее более 6000 пациентов с рубцами выявило следующее:
 - ✓ 26,7 % пациентов имели рубцы с легкой степенью тяжести,
 - ✓ 51,3 % со средней степенью
 - ✓ 76,7 % имели тяжелую степень акне

1. Leyden A.M, Henderson CA, Cunliffe WJ. 1994;
2. Kandar Health Inc. 2013

Причины отказа от применения СИ

1. Высокая стоимость лечения с использованием СИ
2. Нет уверенности в эффективности СИ
3. Риск возникновения нежелательных явлений
4. Нет ясности в режиме дозирования СИ
5. Нет опыта использования СИ

РОССИЙСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА СОТРЕТ

	МГМСУ им. А.И. Ефимовича	УрНИИ, ЦИИП	ВМА им. С.М. Кирова
Количество больных	30	23	50
Возраст	22,14±4,09 лет	26,18±5,07	24 ± 4,16 года
Средняя степень тяжести	19 (63,33%)	10(43,48%)	12 (24%)
Тяжелая степень тяжести	11 (36,67%)	8(34,78%)	35(70,00%)
Конглобатные акне	-	2(8,70%)	3 (6%)
Другие формы акне	-	3(13,04%)	-
Терапия	Сотрет	Сотрет	Сотрет
Суточная доза	0,5-1,0мг/кг	0,3-1,0мг/кг	0,4-0,8мг/кг
Курсовая доза	120-150мг/кг	75-130мг/кг	120мг/кг
Ремиссия	93,33%	90,00%	100%

ТЕРАПИЯ СИ НА РАННИХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ АКНЕ СПОСОБНА СНИЗИТЬ РИСК РАЗВИТИЯ РУБЦОВ

Параметры	Системный изотретиноин	Системная антибиотикотерапия	Гормональная терапия*
Эффективность	+++	++	++
Долгосрочная ремиссия	++	-	?
Предупреждение развития рубцов	++	?	?
Самооценка	++	+	?

*Комбинированные оральные контрацептивы

Skin Therapy (ed. 2008/02) 1-4: Perspectives on Isotretinoin and the Canadian Consensus Guidelines on treatment of acne. Tan JH.

ПРАКТИКУЕМЫЕ РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ ИЗОТРЕТИНОИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АКНЕ

- Краткосрочный нисходящий курс (60мг-50мг-40мг-30мг)
- Интермиттирующий курс (20 мг 2 раза в неделю)
- Курс с использованием низких доз (0,1-0,2 мг/кг/сутки (10мг/сутки) 3-4 месяца)
- Стандартное дозирование: 0,5-1,0мг/кг/сутки с кумулятивной дозой 120-150 мг/кг (16-24 недели)

ПРИМЕРНЫЙ РАСЧЁТ ДОЗИРОВАНИЯ СИ

- Вес больного 60 кг
- Начальная суточная доза – 60:2=30мг/сутки
- Курсовая доза – 60х120=7200
- Если 0,5мг/кг – в месяц 30х30=900мг/мес. – 7200:900=8 месяцев
- Если 1мг/кг в месяц – 60мг/сутки – 60х30=1800мг/мес. – 7200:1800= 4 месяца

ИЗОТРЕТИНОИН ПРИ АКНЕ: СКОЛЬКО?

мг/кг/сут	0,1	0,5	1,0
Клиническая эффективность в течение 20 недель (n=349)		100%	
Необходимость повторного курса терапии СИ через 18 месяцев от начала терапии (n=50)*	42%	20%	10%
Необходимость повторного курса терапии СИ через 60 месяцев от начала терапии (n=299)**		88%	9,5%

*Strauss JS, Rapin RP, Shalita AR, et al. 1984
**Stainforth JM, Layton AM, Taylor JP, et al. 1993

- Низкие дозы СИ показали аналогичную клиническую эффективность стандартным дозировкам
- Дозирование 0,1 мг/кг/сутки способствовало высокой переносимости
- Процент случаев рецидивов также имеет достоверную корреляционную зависимость от суточной дозы

Leyden JJ, et al., 2014

Доцент К. Б. Ольховская особо отметила, что системный изотретиноин — единственный препарат, который влияет на все основные патогенетические факторы при акне. СИ взаимодействует с ядерными рецепторами, в результате чего уменьшается дифференцировка клеток сальных желез, что способствует выраженному уменьшению размеров и активности себоцитов. Также СИ приводит к значительному сокращению производства кожного сала, комедоногенеза и опосредованно снижает активность *P. acne*, обуславливая противовоспалительный эффект. Назначенный в дозе 0,5–1,0 мг/кг в день, он значительно сокращает выделение кожного сала (на 80 %) в течение шести недель после начала лечения.

СИ — единственный препарат, обеспечивающий формирование клинической ремиссии и излечение более чем в 80 % случаев.

Далее К. Б. Ольховская перечислила возможные нежелательные явления при применении изотретиноина:

- тератогенность (подобной тератогенностью обладают метотрексат, ингибиторы АПФ, антидепрессанты, антиконвульсанты);
- депрессивные расстройства (официально зарегистрированы только в исследованиях по применению ацитретина в больших дозах в 1 % случаев);
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит только в одном исследовании 2002 года);
- влияние на кости и суставы (только у детей до 10 лет и только при повышении суточных дозировок);
- токсическое воздействие на печень (при наблюдении за 13277 пациентами, пролеченными изотретиноином, зарегистрировано повышение триглицеридов у 44 %, повышение холестерина у 31 %, повышение печеночных трансаминаз у 11 %).

К. Б. Ольховская еще раз обратила внимание на Европейские рекомендации по применению системного изотретиноина при акне:

- высокий уровень доказательности рекомендаций;
- при средней и тяжелой степени тяжести папулезно-пустулезных акне (III и IV степени) — 0,3–0,5 мг/кг в сутки;

ИЗОТРЕТИНОИН ПРИ АКНЕ: КАК ДОЛГО?

Достоверная корреляционная зависимость процента рецидивов от величины кумулятивной дозы СИ

Кумулятивная доза	Число больных	Процент рецидива
<220 мг/кг*	N=38	26,9%
>220 мг/кг*	N=78	1,72%
<100 мг/кг**	N=179	65,4%
>100 мг/кг**		22,9%

*Dyball AA, Vora R, Gowerman AL, et al. 2012
**White GM, Chen W. 1988

- конглобатные акне — от 0,5 мг/кг и выше;
- длительность терапии должна быть по крайней мере шесть месяцев;
- в случае недостаточной эффективности период лечения может быть продлен.

Доцент К. Б. Ольховская также посоветовала коллегам рекомендовать пациентам вести дневник приема препарата Сотрет, в котором следует указывать ежедневные дозы и суммировать их в конце месяца. Это намного сократит длительность приема и позволит врачу быстро оценить эффективность лечения, проследить возможное появление нежелательных явлений и сразу увидеть дозу, которую в данном времени принял пациент.

Фармакодинамика СИ и планирование беременности

- Период полувыведения СИ — 19 часов.
- Эндогенная концентрация ретиноидов восстанавливается через 14 дней.
- Планирование беременности можно осуществлять через один месяц после окончания терапии СИ.
- СИ не оказывает влияния на сперматогенез, нет противопоказаний для репродуктивной деятельности у мужчин во время его приема.

Отмена системного изотретиноина

Резюмируя вышеизложенные факты, доцент К. Б. Ольховская подвела итоги обсуждаемой темы:

- выявлены новые звенья патогенеза акне;
- ограничено применение антибактериальных средств в терапии акне;
- усовершенствованы клинические рекомендации по ведению больных акне;
- расширены показания по применению системного изотретиноина;
- показаны фармакоэкономические преимущества терапии акне с использованием СИ;
- установлены клиническая эффективность и удовлетворительная безопасность применения препарата Сотрет в различных международных и трех российских клинических исследованиях.

КОЛИЧЕСТВО РЕЦИДИВОВ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ СИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ АКНЕ

Дозировка СИ	Рецидивы в течение 10 лет наблюдения (%)
1 мг/кг в сутки	22-30
Низкие дозы СИ	39-82

Пациенты, получившие дозировку изотретиноина 0,5 мг/кг в сутки и кумулятивную дозу менее 120 мг/кг, имели значительно выше частоту рецидивов по сравнению с пациентами, получившими 1,0 мг/кг в сутки.

Layton AM, Khashh H, Cunliffe WJ. Isotretinoin for the acne vulgaris - 10 years later: A safe and successful treatment. Br J Dermatol 1993; 129 : 292-6

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОТМЕНЕ СИ

1. Отмена СИ проводится при достижении кумулятивной дозы 120-150 мг/кг
2. Постепенная отмена СИ не обоснована
3. Нет необходимости в последующем назначении интермиттирующей схемы приема СИ при акне
4. Возможно назначение поддерживающей терапии с использованием топических ретиноидов
5. Нет необходимость в специальном уходе после отмены СИ
6. Косметические процедуры (пилинг, эпиляция, воздействие лазерного излучения) не ранее, чем через 6 месяцев

Таким образом, терапия средней и тяжелой степени тяжести акне с использованием препарата Сотрет обеспечивает формирование лечебного эффекта у практически 100 % больных на фоне хорошей переносимости и стойкого отсутствия системных нежелательных явлений.



Кожные проявления лекарственной аллергии

Е. В. Дворянкова, д.м.н.^{1,3}

З. А. Невозинская, к.м.н.²

И. М. Корсунская, д.м.н., проф.¹

¹ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, г. Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы

³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва

Skin manifestations of allergic reactions

E. V. Dvoryankova, Z. A. Nevozhinskaya, I. M. Korsunskaya

Centre for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow Scientific and Practical Centre for Dermatovenereology and Cosmetology, Federal Scientific and Clinical Centre for Otorhinolaryngology; Moscow, Russia

Резюме

В работе приводятся данные об эпидемиологии и патогенезе лекарственных аллергических реакций. Подробно рассмотрены и проиллюстрированы наиболее часто встречаемые кожные проявления аллергии на медикаментозные препараты. Обозначены основные принципы терапии лекарственной аллергии.

Ключевые слова: аллергия, лекарственная аллергия, аллергические дерматозы.

Summary

This paper presents data of the epidemiology and pathogenesis of medicinal allergic reactions. The most frequently observed skin manifestations of allergy to medications are described and illustrated. The basic principles of therapy of allergy to medications are outlined.

Key words: allergy, allergy to medications, allergic dermatosis.

Аллергические реакции, вызванные приемом лекарственных препаратов, в настоящее время являются важной и актуальной проблемой всех направлений современной медицины. Подсчитано, что неблагоприятные последствия медикаментозной терапии в виде различных аллергических проявлений возникают у 10–20 % больных, находящихся на стационарном лечении, и в 5 % случаев они сами являются причиной госпитализации [1]. Наиболее часто реакции гиперчувствительности на медикаменты развиваются у больных в возрасте старше 50 лет, из которых женщин около 63–70 % [2]. Кроме возраста и пола, фактором риска развития лекарственных аллергических реакций является прием антитромбоцитарных препаратов, антикоагулянтов, петлевых и тиазидовых диуретиков, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, противоэпилептических средств [3]. Также аллергические реакции, вызванные лекарственными препаратами, часто, в 20–80 % случаев наблюдаются у больных с ВИЧ и примерно у 30 % больных с муковисцидозом [4].

Наиболее часто лекарственные аллергические реакции развиваются на фоне приема антибиотиков, особенно β -лактамов [5]. При этом аллергия на антибиотики имеется в среднем у 2–3 % от общей популяции [6], которая наиболее часто появляется в виде кожных высыпаний. Системные анафилактические реакции довольно редки и возникают в среднем в 0,004–0,015 % случаев, однако примерно 10 % из них являются фатальными [7].

Побочные эффекты, развивающиеся на фоне приема лекарственных средств, условно можно разделить на иммунологические и неиммунологические. К неиммунологическим относятся реакции непереносимости того или иного лекарственного вещества, псевдоаллергия, идиосинкразия, которые часто вызываются нестероидными противовоспалительными препаратами, рентгенологическими контрастными веществами, опиатами и местными анестетиками. Аллергические лекарственные реакции являются более непредсказуемыми, и работа иммунной системы играет важную роль в их патогенезе [8].

Аллергические реакции на лекарства могут проявляться в виде как местных, так и системных реакций. Примерами системных аллергических реакций являются анафилаксия, сыпчатая болезнь, различные виды высыпаний на коже, сопровождающиеся эозинофилией и пр. [8]

Следует отметить, что развитию лекарственной аллергии способствует частое и продолжительное применение препарата, нарушение его выведения из организма в силу различных причин, наличие в составе лекарственного средства различных добавок и консервантов. Интересен тот факт, что у больных с атопией не наблюдается высокой частоты развития аллергических реакций на лекарственные средства, однако если таковая возникает, то протекает значительно тяжелее, чем у лиц без атопических проявлений и часто сопровождается развитием анафилаксии [5].

При развитии лекарственных аллергических реакций наиболее часто в качестве аллергенов выступают макромолекулярные вещества, такие как гормоны, ферменты и сыворотки.

Однако только некоторые из них, имеющие в своем составе белки и пептиды, являются полными аллергенами. Большинство лекарств представляют собой небольшие молекулы, которые снижают способность организма индуцировать иммунный ответ и выступают в качестве гаптенов.

Кожные аллергические реакции могут проявляться в виде крапивницы и ангиоотека, аллергического кожного васкулита, контактного аллергического дерматита, фиксированной эритемы и других фиксированных токсидермий, феномена Артюса-Сахарова, многоформной экссудативной эритемы, фотодерматитов, эксфолиативной эритродермии, узловатой эритемы, острого генерализованного экзантематозного пустулеза.

Причиной развития кожных проявлений лекарственных аллергий являются иммунокомплексные реакции, в большинстве случаев развивающиеся на 7–8-й день в виде крапивницы и на 7–21-й день после приема причинно-значимого препарата в виде васкулита. Другой причиной кожных аллергических реакций, вызванных приемом лекарственных средств, являются реакции гиперчувствительности замедленного типа. Так, при активации Th-1 и выработке ИФγ в течение трех недель могут развиваться экзема и контактный аллергический дерматит. При активации Th-2 и выработке ИЛ-4, ИЛ-5 в течение от одного до нескольких дней возникает макулопапулезная экзантема или спустя 2–6 недель DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) — лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами, сопровождающаяся макулопапулезными высыпаниями на коже. В случае активации цитотоксических Т-клеток могут возникнуть фиксированная эритема (через 1–2 дня), макулопапулезная экзантема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, пустулезная экзантема через 4–28 дней от начала лечения [12].

Клинически лекарственная аллергия наиболее часто проявляется в виде кожных высыпаний, которые



Фото 1. Макулопапулезная сыпь на БАД для похудения.



Фото 2. Крапивница на антибиотики.

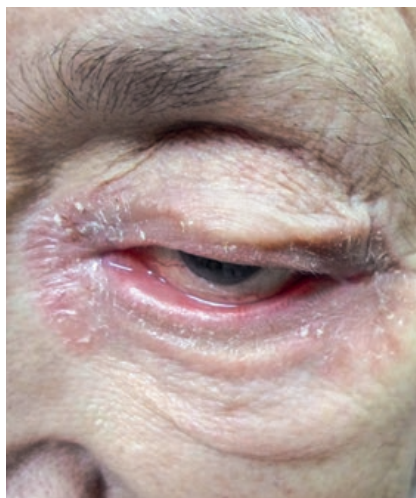


Фото 3. Контактный дерматит на тетрациклиновую мазь.

могут быть вызваны практически любым препаратом, вводимым перорально и парентерально [9], а также при накожном применении. Одним из частых дерматологических проявлений аллергии является лекарственно индуцированная макулопапулезная сыпь, сопровождающая около 75 % всех аллергических реакций, вызванных лекарственными препаратами [10], при этом нередко клиническая картина высыпаний напоминает корь или краснуху. На коже наблюдаются пятна, папулы, эритема, нередко расположенные симметрично. Макулопапулезные высыпания чаще всего локализуются на туловище и конечностях, могут сопровождаться повышением температуры, эозинофилией и сильным зудом (фото 1). Проявления на коже имеют склонность к распространению и инфильтрации, как правило, развиваются на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов АПФ, β-блокаторов, барбитуратов и антибиотиков [11]. Могут трансформироваться в синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз. Но в большинстве случаев они разрешаются спустя несколько дней после отмены препарата, что сопровождается обширной эксфолиацией эпидермиса.

Одной из наиболее тяжелых форм кожных проявлений лекарственной аллергии, описанных в последние годы, является острый генерализованный экзантематозный пустулез (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP), возникающий на фоне активации Т-лимфоцитов и выработки ИЛ-8 [13]. Его первые симптомы в виде генерализованной эритемы развиваются течение нескольких часов после приема лекарственного препарата и сопровождаются лихорадкой. Затем на фоне эритемы изначально на лице возникают множественные стерильные пустулы, распространяющиеся в дальнейшем на туловище и конечности, что сопровождается продолжающейся лихорадкой и лейкоцитозом в периферической крови, купирующимися через 10–15 дней после отмены причинно-значимого

лекарственного средства. Причиной данного заболевания в большинстве случаев являются аминопенициллины, сульфаниламиды, макролиды, блокаторы кальциевых каналов, карбамазепин, тербинафин.

Развитие крапивницы, проявляющейся в виде волдырей разного размера и различной локализации, единичных или множественных, сливных (фото 2), которые в дальнейшем исчезают бесследно, но могут и сопровождаться ангиоотекom, наиболее часто провоцируется приемом НПВС, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, рентгеноконтрастных веществ, витаминов группы В, наркотических анальгетиков, антибиотиков, сульфаниламидов.

Контактный аллергический дерматит, развивающийся под воздействием лекарственных средств, сопровождается эритемой, отеком, при этом возможно образование везикул и булл на месте воздействия лекарственного препарата (фото 3). Данные симптомы нередко возникают под воздействием неомидина, левомицетина, пенициллина и других антибиотиков, сульфаниламидов, эфиров бензойной кислоты, производных этилендиамина.

Аллергический васкулит на фоне приема сульфаниламидов, барбитуратов, солей золота и препаратов йода проявляется в виде симметричных петехиальных высыпаний, обычно локализующихся на голенях, лодыжках, ягодицах и верхних конечностях, оставляющих пигментацию после разрешения.

Фиксированная эритема проявляется в виде разнообразных рецидивирующих высыпаний (эритематозных, буллезных, в виде отечных бляшек) разных размеров с четкими границами (фото 4) на одном и том же месте после повторного применения лекарственного препарата, вызвавшего аллергию: барбитуратов, сульфаниламидов, тетрациклинов, НПВС. Симптомы заболевания возникают, как правило, спустя два часа после приема лекарства и сохраняются 2–3 недели, оставляя после разрешения длительно существующую поствоспалительную пигментацию.



Фото 4. Фиксированная эритема на НПВС.

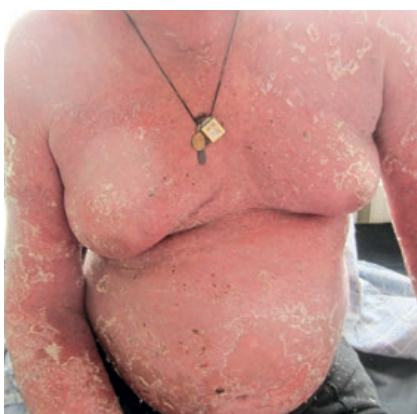


Фото 5. Эксфолиативная эритродермия на БАД с содержанием растительных компонентов.

Фотодерматиты на фоне местного воздействия некоторых лекарственных средств, содержащих галогенизированные фенольные соединения, ароматические вещества (мускат, мускус, 6-метилкумарин), а также при приеме внутрь НПВС, сульфаниламидов, фенотиазин, проявляются под воздействием ультрафиолета в виде эритематозных высыпаний на открытых частях тела с возможным образованием везикул и булл.

Другая местная аллергическая реакция — феномен Артюса-Сахарова возникает спустя 7–9 дней после введения гетерологичных сывороток, антибиотиков, инсулина в виде инфильтрата, абсцесса или фистулы.

Узловатая эритема в виде симметричных, болезненных при пальпации подкожных узлов красного цвета разного размера, чаще всего локализованных на передней поверхности голеней, которые могут результиро-

вать недомоганием, субфебрилитетом, артралгиями и миалгиями, может быть спровоцирована приемом сульфаниламидов, пенициллинов, оральных контрацептивов, барбитуратов, препаратов брома и йода.

Эксфолиативная эритродермия является жизнеугрожающим распространенным (более 50% поверхности кожного покрова) поражением кожи и проявляется в виде гиперемии, инфильтрации, обширного шелушения (фото 5). Это состояние могут вызывать препараты золота, мышьяка, ртути, а также пенициллины, барбитураты и сульфаниламиды.

Общими принципами терапии кожных проявлений лекарственной аллергии являются:

- отмена лекарственного средства, вызвавшего реакцию;
- назначение дезинтоксикационной терапии;
- назначение антигистаминных препаратов;
- назначение глюкокортикостероидов системно.

Целесообразно назначение антигистаминных препаратов блокаторов H1-гистаминовых рецепторов второго поколения, в частности, эбастина. Особенностью эбастина является очень быстрая метаболизация в фармакологически активный метаболит каребастин. Выраженное противоаллергическое действие препарата начинается через один час после однократного приема эбастина 10 или 20 мг (Кестина). Эбастин обладает высокой биодоступностью. Прием пищи не влияет на скорость наступления клинического эффекта, что позволяет принимать Эбастин независимо от приема пищи. Максимальная концентрация каребастина в плазме крови возрастает в зависимости от принятой дозы Эбастина, но время достижения максимальной концентрации и конечный период полувыведения остаются стабильными как у молодых, так и у пожилых лиц, что позволяет принимать этот препарат всем пациентам без коррекции дозы вне зависимости от возраста. Не обнаружено взаимодействия каребастина с этанолом и диазепамом, что избавляет от не-

Лети, лети, лепесток,
Найди аллергию исток,
Быстро симптомы сними
И долго эффект сохрани

Противоаллергическое
средство

НЕ
ТРЕБУЕТ
ЗАПИВАНИЯ
ВОДОЙ

КЕСТИН®

Действующее вещество: эбастин

ПОЯВЛЯЕТСЯ и АЛЛЕРГИЯ РАСТВОРЯЕТСЯ



- мгновенно растворяется во рту¹
- действует быстро¹
- после 5-дневного курса лечения антигистаминная активность сохраняется 72 часа^{2,3}
- совместим с алкоголем^{1,2,3}
- не вызывает седативный эффект^{1,2,3}
- детям с 12 лет^{1,2,3}



Alvogen

FROM  ICELAND

1. Инструкция по применению препарата Кестин® таблетки, лиофилизированные 20 мг №10 ЛП 000789-200314

2. Инструкция по применению препарата Кестин® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг №5 и 10 П №01154/01-200514

3. Инструкция по применению препарата Кестин® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг №10 ЛС - 001146-170214

ООО «АЛВОГЕН ФАРМА»
123610, г. Москва, Краснопресненская наб., д.12, ЦМТ, подъезд 6, офис 1347
тел.: +7 (499) 350-13-48; www.alvogen.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ У СПЕЦИАЛИСТА И ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

обходимости менять образ жизни или принимаемое по поводу других заболеваний лечение [14].

Ввиду того что эбастин (Кестин) — единственный препарат на российском рынке, разрешенный к применению в двойной дозе, терапию можно начинать с дозировки 20 мг с последующим переходом на 10 мг. Кроме того, прием эбастина может быть рекомендован пациентам, склонным к аллергическим реакциям, в виде лиофилизированных таблеток при первых проявлениях заболевания. Такая форма эбастина имеет наибольшее удобство применения: его не требуется запивать водой, можно применять в любое время в любом месте, что повышает комплаентность терапии [15].

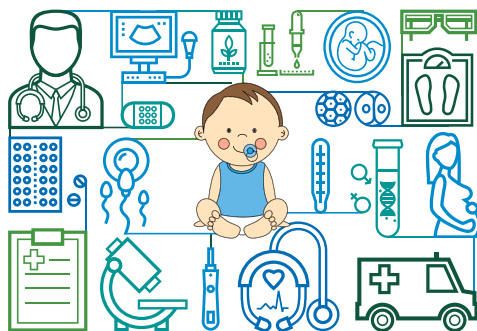
Топическая терапия должна назначаться в зависимости от выраженности клинических проявлений.

Важно помнить, что специалист любого направления может столкнуться с кожными проявлениями лекар-

ственной аллергии. Своевременная постановка диагноза поможет избежать тяжелых осложнений и летальных исходов.

Список литературы

1. Bogus-Buczyńska I, Kuna P. Allergy to drugs. A difficult problem for physicians, a danger to patients. *Terapia* 2005; 4: 12–9.
2. Anderson JA. Allergic reactions to drugs and biological agents. *JAMA* 1992; 20: 2845–57.
3. Kongkaew C, Hann M, Mandal J, et al. Risk factors for hospital admissions associated with adverse drug events. *Pharmacotherapy*. 2013 Aug; 33 (8): 827–37.
4. Gruchalla RC, Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 601–9.
5. Georgy M, Wickern M, William M, Nish A. Allergy to betalactams: a survey of current practices. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994; 94: 724–31.
6. Borch JE, Andersen KE, Bindselev-Jensen C. The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a university hospital population. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2006; 98: 357–62.
7. Rudzki E. Allergy to drugs. *Czelej, Lublin* 2002, 45–78.
8. Czarnobilska E, Czarnobilski K, Obtutowicz A, Obtutowicz K. Allergic diseases of the elderly. Part II. Allergic diseases of the skin, allergy to medicines. *Gerontol. Pol.* 2010; 18: 57–65.
9. Herstowska M, Komorowska O, Cubata WJ, et al. Severe skin complications in patients treated with antidepressants: a literature review. *Postep. Derm. Alergol.* 2014; 31: 92–97.
10. Finsenzon-Albala F, Auzeir V, Mahe E, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br. J. Dermatol.* 2003; 149: 1018–22.
11. Nedorost ST, Stevens SR. Diagnosis and treatment of allergic skin disorders in the elderly. *Drugs Aging* 2001; 18: 827–35.
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лекарственной аллергии. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). Москва, 2014, 20 с.
13. Jabłońska S, Chorzelski T. Drug rash. In: *Diseases of the skin*. Jabłońska S (ed.). PZWL, Warsaw 2002; 187: 441.
14. Курбачева О.М., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Патогенетически обоснованный подход к лечению аллергического ринита: выбор антигистаминного препарата. *РАЖ*. 2007; 2: 83–88.
15. Плиева К.Т., Мельниченко О.О., Невозинская З.А., Корсунская И.М. Возможности контроля кожных аллергических реакций. *Эффективная фармакотерапия*. 2016; 26: 6–10.



XII ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС СПЕЦИАЛИСТОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

СОВРЕМЕННАЯ ПЕРИНАТОЛОГИЯ: ОРГАНИЗАЦИЯ, ТЕХНОЛОГИИ, КАЧЕСТВО

24-25 СЕНТЯБРЯ 2017 ГОДА

г. Москва, Ленинградский пр-кт, 31а, стр.1
гостиница Ренессанс Москва Монарх Центр

Регистрация на сайте:
www.ormiz2raspm.ru

Трудности диагностики лангергансоклеточного гистиоцитоза

Ю. В. Шатохин, И. В. Снежко, Е. И. Кузуб, О. Н. Шатохина, А. Э. Мационис, П. Э. Павилайтите

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону; ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону; ГБУ РО «Ростовское областное патологоанатомическое бюро», г. Ростов-на-Дону

Difficulties of diagnosis of Langerhans cell histiocytosis

Yu. V. Shatokhin, I. V. Snezhko, E. I. Kuzub, O. N. Shatokhina, A. E. Matsionis, P. E. Pavilaitite

Rostov State Medical University, Rostov Research Institute for Oncology, Rostov Regional Pathoanatomical Bureau; Rostov-on-Don, Russia

Резюме

Лангергансоклеточный гистиоцитоз является заболеванием из группы гистиоцитозов и характеризуется пролиферацией клеток системы макрофагальных фагоцитов в коже, костях, костном мозге, печени, селезенке, легких, лимфатических узлах. В связи с этим возможны множественные поражения различных органов и систем с проявлениями интоксикационного синдрома. Разнообразная симптоматика значительно затрудняет диагностику заболевания. Это демонстрирует разбор истории болезни двух пациентов, которые наблюдаются в гематологическом отделении клиники Ростовского государственного медицинского университета. Ведущее место в диагностике заболевания занимают гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Приведенные примеры полиморфной картины заболевания позволят клиницистам улучшить диагностику гистиоцитоза из клеток Лангерганса на ранних стадиях.

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, поражения кожи, трудности диагностики.

Summary

The disease is Langerhans cell histiocytosis from the group characterized by proliferation of macrophage phagocytic system cells in the skin, bone, bone marrow, liver, spleen, lungs, lymph nodes. In this connection, multiple lesions of various organs and systems, with the manifestations of intoxication syndrome are possible. Diverse symptoms make it significantly difficult to diagnose the disease. This demonstrates the analysis of two case histories of patients who are seen in the hematology department of Rostov state medical university clinic. Histological and immunohistochemical studies take the leading role in the diagnosis of diseases. These examples from polymorphic picture of the disease will enable clinicians to improve the diagnosis of histiocytosis of Langerhans cells in the early stages.

Key words: histiocytosis from Langerhans cells, skin lesions, diagnostic difficulties.

Гистиоцитозы представляют гетерогенную группу заболеваний, патоморфологическим субстратом которых являются клетки гистиоцитарного ряда, к которым относятся тканевые макрофаги, моноциты, дендритные клетки и их предшественники. Согласно классификации ВОЗ и экспертов Международного общества по изучению гистиоцитозов (1997) выделяют следующие разновидности гистиоцитозов:

I. Гистиоцитозы разного биологического поведения

1) Связанные с дендритными гистиоцитами или происходящие из дендритных клеток:

- гистиоцитоз из клеток Лангерганса;
- вторичная пролиферация дендритных клеток;
- ювенильная ксантогранулема (фенотип дермальных гистиоцитов);
- солитарные гистиоцитомы с различным фенотипом дендритных клеток.

2) Связанные с макрофагами:

- гемофагоцитарный синдром (семейный и спорадический);
- вторичные лимфогистиоцитарные синдромы (связанные с инфекционным процессом, опухолью, другими хроническими заболеваниями);
- болезнь Розаи-Дорфмана (синус-гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией);
- солитарная гистиоцитома с фенотипом макрофагальных клеток.

II. Злокачественные гистиоцитозы

1) Связанные с моноцитами:

- лейкозы (M4, M5a, M5b, хронический миеломоноцитарный лейкоз);
- экстрамедуллярные моноцитоидные опухоли или саркомы;
- гистиоцитарные опухоли и саркомы (локализованные или диссеминированные) из дендритных клеток;
- макрофагальные опухоли и саркомы (локализованные или диссеминированные) из макрофагальных клеток.

Лангергансоклеточный гистиоцитоз (ЛГ). Это заболевание характеризуется пролиферацией клеток системы макрофагальных фагоцитов в коже, костях, костном мозге, печени, селезенке, легких, лимфатических узлах и в других органах и тканях. Частота этой патологии составляет 4,0–5,4 случая на один миллион человек и встречается как в детском, так и во взрослом возрасте. Чаще болеют лица мужского пола. Очаги поражения имеют гранулематозный характер с инфильтрацией гистиоцитами, вариабельным содержанием эозинофилов и лимфоцитов. По мере прогрессирования заболевания в гранулемах появляются очаги некроза, увеличивается эозинофильная инфильтрация. В терминальной стадии этого патологического процесса гистологически выявляются ксантомные изменения и фиброз с инфильтрацией многоядерными клетками. При электронной микроскопии с использованием

иммунохимических методов в цитоплазме лангергансовых клеток определяются гранулы Бирбека (органеллы в виде теннисной ракетки — результат инвагинации поверхностной мембраны). На поверхности этих клеток экспрессируются антигены CD101, CD1a. У этих пациентов повышено содержание в крови интерлейкинов третьего и восьмого, гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов (КСФ-ГМ), фактора некроза опухоли — α (ФНО α). При этом на поверхности лангергансовых клеток большое количество рецепторов к КСФ-ГМ, в связи с чем при высоком уровне в крови КСФ-ГМ отмечается значительная пролиферация клеток Лангерганса.

Клинические проявления ЛГ очень полиморфны, что в ряде случаев значительно затрудняет диагностику. При так называемых эозинофильных гранулемах отмечаются единичные очаговые поражения костей без системности поражения внутренних органов.

Частым проявлением ЛГ могут быть локализованный или распространенный себорейный дерматит, пиодермия, экзема, нодулярные поражения кожи с бронзовой окраской, ксантомы. Патологические изменения кожи чаще расположены на разгибательных поверхностях конечностей и волосистой части головы.

Серьезным проявлением ЛГ может быть поражение центральной нервной системы, которое обычно является следствием распространения патологического процесса из пораженных участков костей черепа на оболочки головного мозга или результатом возникновения гра-

нулем в веществе головного мозга в области гипоталамуса и мозжечка, глазниц, лобной доли, спинного мозга.

Часто при ЛГ встречаются эндокринные нарушения в виде несахарного диабета (следствие инфильтрации клетками Лангерганса гипоталамуса или гипофиза), дисфункции щитовидной железы. Если развивается несахарный диабет, то, к сожалению, он не поддается обратному развитию. В щитовидной железе могут формироваться гранулемы, что приводит к развитию гипотиреоза. Обычно поражение щитовидной железы сочетается с несахарным диабетом.

Патология легких при ЛГ часто клинически не проявляется и выявляется при компьютерной томографии в виде инфильтратов или диффузных нодулярных инфильтратов с образованием кист, локализованных по периферии легких или в верхних долях.

Инфильтрация печени клетками Лангерганса проявляется гепатомегалией с печеночной недостаточностью.

Спленомегалия у этих пациентов может приводить к синдрому гиперспленизма. Однако причиной цитопении в периферической крови может быть и поражение костного мозга.

О разнообразии клинической симптоматики при ЛГ свидетельствуют клинические случаи двух пациентов с этой патологией, которые наблюдаются в гематологическом отделении клиники Ростовского государственного медицинского университета.

Первый клинический случай

Пациент А. 34 года. Впервые обратился в клинику с жалобами на опухолевидные образования

на коже спины, волосистой части головы, поражение ногтевых пластинок пальцев рук и ног.

Считает себя больным с августа 2014 года, когда обратил внимание на ломкость и помутнение ногтевой пластинки на большом пальце левой стопы с серозным отделяемым из ногтевого ложа, затем в течение 3–4 месяцев аналогичные изменения ногтевых пластинок возникли на всех пальцах кистей и стоп. Обратился к дерматологу по месту жительства. Состояние пациента было расценено как грибковое поражение, лабораторные исследования микоз не подтвердили, но противогрибковая терапия пациенту проводилась в течение месяца. Через месяц антифунгального лечения улучшения не наступило, появились участки уплотнения кожи с опухолевидными разрастаниями диаметром от 3 до 7 см на коже спины в межлопаточной области и волосистой части головы. В течение 3–4 месяцев практически все опухолевидные изменения кожи подверглись изъязвлению.

В течение года пациент продолжал наблюдаться у дерматологов различных учреждений, состояние ухудшалось, появились умеренные проявления интоксикационного синдрома. В мае 2015 пациенту была произведена биопсия участка опухолевого поражения кожи. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата было выполнено в Ростовском областном патологоанатомическом бюро.

Гистологическое исследование № 1573–1620 от 24.07.2015.

В эпидермисе акантоз. Дистрофические изменения клеток базального и шиповатого слоев. Местами в шиповатом слое среди клеток встречаются немногочисленные зрелые лимфоциты. Есть участки, где в верхних слоях эпидермиса видны микроабсцессы. Есть участки, где эпидермис истончен до 3–5 слоев клеток шиповатого слоя. Сосочки рыхлые, сосуды полнокровные. В верхних отделах дермы периваскулярно располагаются множественные эпителиоидноклеточные гранулемы из гигантских многоядерных клеток с пенистой и зернистой цитоплазмой и зрелых лимфоцитов.



Рисунок 1. Поражение кожи у пациента А.



При электронной микроскопии в клетках Лангерганса выявляются гранулы Бербека.

Результат иммуногистохимического исследования:

CD20 — положительное в отдельных крупных В-клетках и их скоплениях;
CD3 — положительное в многочисленных Т-клетках;

Ki67 — положительное в 10–15% ядер;

CD56 — положительно в отдельных немногочисленных клетках;

CD2 — положительное в Т-клетках;

CD4 — положительное в Т-клетках;

CD5 — положительное в Т-клетках;

CD7 — положительное, часть Т-клеток;

CD8 — положительное в Т-клетках;

CD30 — в редких единичных клетках;

CD68 — положительное в большом числе макрофагов-гистиоцитов;

TB — отрицательно (есть отдельные зерна, но, возможно, это меланин);

EBV LMP — отрицательно;

GrB — положительное, часть клеток;

TIA — положительное в единичных клетках;

Perforin — отрицательно;

CD117 (c-kit) — отрицательно;

Результаты молекулярно-генетического исследования

Для выявления перестройки гена бета-цепей Т-клеточного рецептора человека анализ выполнен согласно протоколу BIOMED-2: ДНК для исследования выделена из 10 парафиновых срезов по 10 мкм набором QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (QIAGEN, Германия). Оценка качества полученной ДНК проведена постановкой ПЦР с праймерами к housekeeping genes человека (Specimen Control Size Ladder Master Mix, InVivoScribe Technologies, США). Разведение ДНК, давшее наилучший результат с размером амплифицированного продукта не менее 300 п.н., использовано для постановки мультиплексных ПЦР с семейство-специфичными праймерами к полной (Vb–Jb) и неполной (Db–Jb) перестройке TCRB-гена (использована тест-система IdentiClone TCRB Gene Clonality Assay, InVivoScribe Technologies, США).

Получены следующие результаты:

- выделенная ДНК хорошего качества. В реакции с контрольными генами удается получить ПЦР-продукты длиной до 400 п.н;

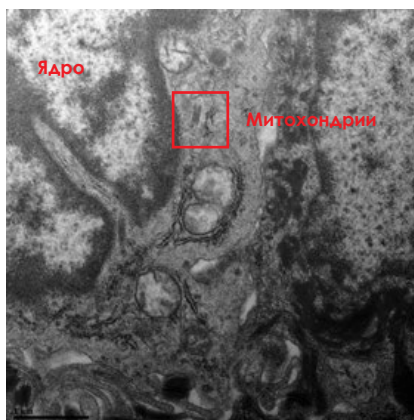


Рисунок 2. Клетки Лангерганса с гранулами Бербека.

- TubeA (Vb–Jb) — поликлональное распределение пиков на участке 240–285 п.н.;
- TubeB (Vb–Jb2) — поликлональное распределение пиков на участке 240–285 п.н.;
- TubeC (Db–Jb) — поликлональное распределение пиков на участке 170–210 п.н. и на участке 285–325 п.н.

Дополнительно проведено исследование перестройки гена гамма-цепей Т-клеточного рецептора. Для этого подготовленная вышеуказанным способом ДНК использована для постановки мультиплексных ПЦР с семейство-специфичными праймерами к Vg–Jg-перестройке TCRG-гена (использована тест-система IdentiClone TCRG Gene Clonality Assay, InVivoScribe Technologies, США). Детекция результатов проведена вышеуказанным способом.

Получены следующие результаты: TubeA (Vg–Jg) — поликлональное распределение пиков на участке 145–255 п.н.; TubeB (Vg–Jg) — поликлональное распределение пиков на участке 80–220 п.н.

Также проведено исследование перестройки гена тяжелых цепей иммуноглобулинов человека. Для этого подготовленная вышеуказанным способом ДНК использована для постановки мультиплексных ПЦР с семейство-специфичными праймерами к полной (Vh–Jh) перестройке IgH-гена (использована тест-система IdentiClone IGH Gene Clonality Assay, InVivoScribe Technologies, США). Детекция результатов проведена вышеуказанным способом.

Получены следующие результаты:

- TubeA (Vh–FR1–Jh) — слабое поликлональное распределение пиков на участке 310–360 п.н.;
- TubeB (Vh–FR2–Jh) — поликлональное распределение пиков на участке 250–295 п.н.;
- TubeC (Vh–FR3–Jh) — поликлональное распределение пиков на участке 100–170 п.н.

Резюме по молекулярно-генетическому исследованию

В доставленном на исследование материале не обнаружено клональной перестройки генов бета- и гамма-цепей Т-клеточного рецептора. Также не обнаружено клональной перестройки гена тяжелых цепей иммуноглобулинов. Полученный результат свидетельствует об отсутствии в представленном материале клональной клеточной популяции.

Пятый этап иммуногистохимического исследования:

- S100 — положительное в отдельных гистиоцитах-макрофагах;
- Langerin — положительное в клетках Лангерганса;
- CD1a — положительное в значительном числе клеток;
- CD34 — положительное в стенке сосудов;

Заключение морфологических исследований

Гранулематозное воспаление с формированием ангиоцентрических гранул из гигантских многоядерных клеток, опухолевые клетки положительны с S100, CD1a, CD68. Морфология и иммунофенотип более всего соответствуют гистиоцитозу из клеток Лангерганса.

Для исключения поражения костей пациенту 05.10.2015 выполнена остеосцинтиграфия, которая не выявила очагов патологической гиперфиксации препарата в костях.

При СРКТ органов грудной клетки и брюшной полости висцеральные поражения не обнаружены.

Таким образом, представленный нами клинический случай отражает сложности диагностики ЛГ при наличии только кожных поражений.



Рисунок 3. Поражение кожи у пациента Н. с гистиоцитозом.

Результаты морфологических исследований биоптата убедительно показывают, насколько сложна верификация гистиоцитозов.

Второй клинический случай

Пациент Н., 32 года. Обратился в клинику с жалобами на слабость, недомогание, высыпания на коже волосистой части головы, на лице, в области подмышечных впадин, паховой области, перианальной зоны.

Считает себя больным с весны 2008 года, когда впервые отметил появление сыпи на волосистой части головы. Обратился к дерматологу через четыре месяца, состояние было расценено как проявления себорейного дерматита, назначено местное лечение. Эффекта от терапии не было, через один месяц высыпания распространились на кожу спины и подмышечных впадин, паховую область, при соскобах были выявлены споры грибов рода *Mucor*. Проводилась антифунгальная терапия с незначительным положительным эффектом. В 2009 году в кожно-венерологическом учреждении г. Ростова-на-Дону решением консилиума состояние пациента было расценено как хроническая добокачественная пузырчатка Хейли-Хейли, и пациенту был проведен курс лечения преднизолоном в дозе 35 мг в сутки (семь таблеток по 5 мг) с положительным эффектом в виде уменьшения гиперемии, мокнутия кожных элементов. Однако после отмены преднизолона кожные поражения вновь стали прогрессировать. В 2012 году у пациента были диагностированы

несахарный диабет и аутоиммунный тиреоидит с гипотиреозом, по поводу которых пациент постоянно принимает минирин и эутирокс. В 2013 году у больного развился спонтанный пневмоторакс. По данным СРКТ от 28.03.2014 выявлен пневмосклероз с наличием буллезной эмфиземы от центрлобулярной до панлобулярной на всем протяжении легких. Лимфатические узлы средостения не увеличены. К 2014 году было зафиксировано папулезное, пиодермическое, себорейное поражения кожи лица в области подбородка.

В сентябре 2015 года пациент был направлен на консультацию к онкодерматологу, которым было заподозрено лимфомное поражение кожи. Пациент был направлен на консультацию к гематологу Ростовского государственного медицинского университета. По рекомендации гематолога была выполнена биопсия кожных поражений.

В Ростовском областном патологоанатомическом бюро были проведены гистологическое и иммуногистохимическое исследования (от 29.09.2015 № 2046–206: CD68 — положительное зернистое в немногочисленных клетках; S100 — положительное в значительном числе клеток; Langerin — положительное в значительной части клеток; CD20 — положительное в скоплениях немногочисленных В-клеток; CD3 — положительное в немногочисленных Т-клетках; Ki67 — отрицательно в двух повторях), которые позволили установить диагноз лангергансоподобного гистиоцитоза.

У пациента на момент обращения в клинику имелись следующие проявления заболевания: полиморфные кожные высыпания (локальные себорейные, инфильтративно-эрозивные, папулезные, пиодермические) на лице, волосистой части головы и в области кожных складок (подмышечные и паховые области, перианальная зона); несахарный диабет; гипотиреоз; гепатомегалия; множественные кистозные поражения ткани легких.

Приведенный клинический случай показывает малую информированность врачей о гистиоцитозах, что привело к поздней верификации диагноза (диагноз установлен через семь лет от клинической манифестации заболевания). Несомненно, такая поздняя диагностика привела к прогрессированию заболевания и множественным висцеральным поражениям, большинство из которых носят уже необратимый характер.

Таким образом, представленные нами данные свидетельствуют о необходимости морфологической верификации диагноза гистиоцитоза, которая базируется на гистологическом, гистохимическом исследовании и выполнении электронной микроскопии. Своевременная постановка диагноза и назначение базисной терапии позволят избежать развития необратимых висцеральных поражений.

Список литературы

1. Алексеев Н. А. Гематология и иммунология детского возраста / Н. А. Алексеев. СПб.: «Гипократ», 2009. — 1040 с.
2. Валиев Т. Т., Махонина А. А., Ковригина А. М. и др. Случай врожденного Лангергансоподобного гистиоцитоза у ребенка раннего возраста / «Онкогематология» М.: 2011. — № 3. — С. 19–22.
3. Горецкая М. В. Роль нейтрофилов, лимфоцитов, клеток ИТО, купферовских, дендритных, синусоидальных клеток в печени. Журнал Гродненского государственного медицинского университета: 2008. — № 1 (21). — С. 49–54.
4. Горланов И. А., Заславский Д. В., Минеева О. К. и др. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (гистиоцитоз X): клиническое наблюдение. Журнал «Вестник дерматологии и венерологии»: 2013. — № 1. — С. 51–55.
5. Степанян И. Э. Легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса: факты и гипотезы / Журнал «Практическая пульмонология»: 2014. — № 1. — С. 15–18.



Андрогенетическое поредение волос по женскому типу: обзор клинической картины, патофизиологии и зарубежного опыта лечения

В. С. Новоселов, д.м-т.н., доцент кафедры¹, член-корреспондент РАЕН, председатель Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова

А. А. Ковалева, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии²

¹Кафедра кожных и венерических болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Female hair loss: review of clinical picture, pathophysiology and foreign experience of treatment

V. S. Novosyolov, A. A. Kovalyova

First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov; Moscow, Russia

Резюме

Женский тип потери волос или женская андрогенная алопеция является основной причиной выпадения волос у взрослых женщин и оказывает значительное влияние на качество жизни пациенток. Она представляет собой безрубцовую алопецию с мультифакториальной этиологией, поражающую в большинстве случаев женщин в постменопаузе и характеризуется постепенной миниатюризацией фолликулов, приводя к последующему снижению количества волос. Несмотря на высокую частоту заболевания и значимость ее психологического влияния, патогенез данного процесса еще не до конца изучен, поскольку включает как генетические и гормональные, так и экологические факторы. Кроме того, ответ пациентов на лечение довольно variabelен. Цель лечения: уменьшение выпадения волос и стимуляция роста новых волос. В настоящее время имеются множество методов терапии, однако остается открытым вопрос, какой из них является наиболее эффективным. Раннее начало терапии и комбинация различных способов лечения дают наилучший результат.

Ключевые слова: алопеция, андрогены, женский тип потери волос, миноксидил, финастерид.

Summary

Female type of hair loss or female androgenic alopecia is the main cause of hair loss in adult women. It has a significant impact on the quality of life of these patients. It is a non-scarified alopecia with a multifactorial etiology, affecting in most cases postmenopausal women and is characterized by a gradual miniaturization of the follicles, leading to the subsequent increase in the amount of hair. Despite the high frequency of the disease and the importance of its psychological impact, the pathogenesis of this process has not yet been fully understood, since it includes both genetic and hormonal, and environmental factors. In addition, patients' response to treatment is quite variable. The goal of the treatment is to reduce hair loss and stimulate growth of new hair. Currently, there are many therapies, however, the question remains open, which of them is the most effective. Early start of therapy and combining different treatments give the best result.

Key words: alopecia, androgens, female hair loss type, minoxidil, finasteride.

Введение

Этимологически слово «алопеция» происходит от греческого ἀλώπηξ (*alōpēx*), что означает «лиса». Это аллюзия на постоянную потерю волос, которой страдают эти животные на протяжении жизни. Согласно бразильско-португальскому орфографическому словарю слово «алопеция» не должно быть с акцентом (ударение на предпоследнем слоге) в связи с влиянием латинского (*alopecia*) [1–3].

У мужчин описание классической клинической картины облысения известно с древности. В качестве примера можно назвать наблюдения Гипократа (400-й год до н.э.) о том, что у евнухов не развивалось облысения. Позже Джозеф Пленк (Joseph Plenck) в своей книге *Doctrina de Morbis Cutaneis* (Вена, 1776) выявил, что

в этих случаях происходит миниатюризация волосных фолликулов, которые он назвал алопециями. Он также разграничивал болезнь в двух направлениях в соответствии с ее развитием — *universalem* (повсеместная), *epartialem* (частичная) и в десяти направлениях согласно причине — *febrisequa* (лихорадочная), *puerperarum* (послеродовая), *morborum exantematicorum* (сыпная болезнь), *acrimoniosa* (желчная), *phthisicorum* (туберкулезная или чахоточная), *a debilitate nervosa* (нервная), *fenum* (сенная), *hereditaria* (наследственная), *a mercurii vapore* и *caufa externa* (жаркая среда или наружный жар) [4]. Однако процесс диффузного облысения (касающийся в основном женщин) на сегодняшний день до сих пор вызывает путаницу в номенклатуре [5].

Первоначально термин «диффузная алопеция у женщин» широко использовался для характеристики заболевания [6, 7]. После 1942 года, когда Гамильтон (Hamilton) продемонстрировал участие мужских гормонов в развитии классической облысения у мужчин, термин «андрогенетическая алопеция» был создан, чтобы подчеркнуть гормональные и генетические факторы, связанные с развитием этой болезни [8, 9]. Так как предполагалось, что диффузная алопеция (которой чаще всего страдают женщины) имеет то же происхождение, начали использовать термин «женская андрогенная алопеция», или «женское облысение» [7].

Несмотря на то что изменения в фолликулах, которые приводят к алопеции, схожи между мужчинами

и женщинами, клинические проявления и ответ на антиандрогенную терапию бывают разными. Кроме того, участие андрогенов в развитии женского облысения еще не выяснено. Учитывая эти различия в отношении мужского типа облысения, термин «женский тип потери волос» (*female pattern hair loss*, FPHL) был предпочтительнее, чем «женская андрогенная алопеция» [5]. В данной работе мы принимаем термин FPHL для обозначения облысения у женщин и мужской тип алопеции (*male pattern alopecia*, МРА) для обозначения облысения у мужчин. Несмотря на такое разделение, у женщин может быть облысение, похожее на мужской тип, и наоборот.

FPHL характеризуется как не оставляющая рубцов диффузная алопеция, развивающаяся из-за постепенной миниатюризации волосяных фолликулов и последующего сокращения количества волос, особенно в центральной, лобной и теменной областях волосистой части головы [10].

FPHL является состоянием, которое наиболее часто приводит к выпадению волос у взрослых женщин. Его распространенность увеличивается с возрастом, а заболевание демонстрирует непостоянный ответ на лечение [11]. Эти проявления изменяют внешний вид и сильно влияют на самооценку, негативно сказываясь на качестве жизни пациенток.

Эпидемиология

Выпадение волос и жалобы на их поредение часто встречаются в дерматологической практике. По данным переписи населения, проведенной бразильским обществом дерматологии в 2006 году среди 36253 пациенток, безрубцовая алопеция (неуточненная) была одним из десяти самых распространенных диагнозов [12].

Частота FPHL варьирует между различными группами населения и увеличивается с возрастом. Однако сравнение исследований распространенности затруднено из-за отсутствия общепринятых критериев диагностики для определения заболевания [10].

В целом FPHL начинается в репродуктивном возрасте. Более тяжелые случаи заболевания уже заметны

в период полового созревания. Однако имеется большой спрос на лечение среди пациентов в возрасте 25–40 лет. Второй пик заболеваемости приходится на период менопаузы, т.е. между 50 и 60 годами [10, 13, 14].

Поскольку болезнь имеет медленное прогрессирующее течение, исследования, учитывающие только клинические критерии, обычно выявляют случаи с заметным снижением объема волос и небольшой распространенностью среди молодежи. Тем не менее, если бы начали использовать более чувствительную диагностику, такую как дермоскопическая идентификация миниатюризации волос, распространенность FPHL могла бы увеличиться во всех возрастных группах [15].

В 2001 году в США провели исследование 1008 европеоидных женщин, которое выявило заболеваемость 3% на третьем десятилетии жизни. Распространенность постепенно увеличивалась с возрастом, достигая 32% на девятом десятилетии жизни. Общий показатель распространенности составил 19% [16].

В 2001 году исследование, проведенное в Англии на 377 пациентах, показало 6% преобладания среди женщин в возрасте до 50 лет. Самый высокий уровень распространенности был среди женщин старше 70 лет (38%) [17].

В 2005 году австралийское исследование, проведенное на 717 женщинах, выявило распространенность в 13% на третьем десятилетии жизни и распространенность в 54% на восьмом десятилетии жизни. Общий показатель распространенности составил 32% [18].

Исследование, проведенное на 4601 корейской женщине в 2001 году, предоставило общий показатель распространенности в 5,6% и прогрессивно более высокую распространенность с увеличением возраста [19].

В 2010 году исследование населения с участием 8446 китайских женщин обнаружило аналогичные показатели распространенности с теми, что были найдены в корейском исследовании [20].

Недавнее исследование, проведенное на Тайване на 26226 женщинах, показало снижение общей распростра-

ненности FPHL у европеоидов. Тем не менее распространенность FPHL у европеоидных женщин по-прежнему выше, чем у корейских или китайских женщин [21]. В дополнение к распространенности исследования также была осуществлена попытка определения возможных факторов риска, связанных с FPHL. Авторы обнаружили положительную связь между FPHL и индексом массы тела выше 26 кг/м (OR = 1,1), гликемией натощак выше 110 мг% (OR = 1,1), подростковым возрастом до 16 лет (OR = 1,2), низким (≤ 3) числом родов (OR = 1,2), использованием оральных контрацептивов в течение более одного года (OR = 1,2) и пребыванием на солнце в течение более чем 16 часов в неделю (OR = 1,2). Однако женщины, которые были на грудном вскармливании (OR = 0,9), избегали солнечного воздействия (OR = 0,8) или имели менструальный цикл короче 35 дней (OR = 0,9), были менее склонны к развитию заболевания. Эти данные свидетельствуют о том, что высокие уровни эстрогена могут положительно коррелировать с FPHL, что предполагает потенциальный эпигенетический контроль над FPHL [21].

На сегодняшний день нет исследований о распространенности FPHL среди африканских и бразильских женщин.

Хотя большинство пациентов с FPHL не имеют других признаков гиперандрогении, FPHL связана с гиперандрогенными состояниями, наиболее распространенным из которых является синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [22]. В исследовании, проведенном в Англии в 2003 году, оценивали 89 женщин с FPHL по сравнению с контрольной группой. Среди этих пациентов с FPHL у 67% был диагностирован СПКЯ по сравнению с 27% в контрольной группе.

Было установлено, что FPHL чаще проявляется в зрелом возрасте, однако может возникать в детском и подростковом. В 2004 году Tosti и коллеги сообщили о 20 случаях заболевания детей диффузным типом андрогенетической алопеции в возрасте 6–10 лет (12 из которых девочки). Никто из них не имел отклонений в лабораторных исследованиях, однако все имели отягощенный семейный анамнез [23]. Се-

рия случаев, включающая 43 ребенка (из которых 8 девочек) в возрасте от 12 до 18 лет, также описывала сильное значение семейного анамнеза. Только один испытуемый имел гормональные изменения [24].

Существуют доказательства того, что FPHL имеет фенотип, независимо ассоциированный с инсулинорезистентностью и атеросклерозом. Причина этих обнаружений пока не установлена, но это может быть связано с гиперандрогенным состоянием, вызванным инсулинорезистентностью, что также способствует развитию атеросклероза [25–27].

Исследование «случай — контроль», проведенное в Испании в 2011 году, оценивает 240 пациентов (60 мужчин и 60 женщин с потерей волос и 120 человек без алопеции в контрольной группе). Авторы обнаружили связь между ранним началом облысения (до 35 лет), гипергликемией, диабетом и низким уровнем ГСПГ. Также было показано, что ГСПГ является независимым предиктором развития гипергликемии у пациентов с алопецией даже после коррекции обхвата талии, пола и уровня тестостерона ($OR = 3,35$). Не было обнаружено связи между низким уровнем ГСПГ и гипергликемией в контрольной группе [28].

Для того чтобы изучить взаимосвязь между облысением и метаболическим синдромом, в Корее в 2012 году было проведено эпидемиологическое исследование. Были оценены 1 701 женщина и 1 707 мужчин. Женщины с метаболическим синдромом имели более высокую распространенность FPHL по сравнению с женщинами без FPHL ($OR = 1,7$). Однако такая связь не наблюдалась у мужской популяции, что подразумевает тот факт, что миниатюризация фолликулов при FPHL и при MPA возникает по разным причинам [29]. С другой стороны, у пациентов без метаболического синдрома не было обнаружено связи между FPHL и инсулинорезистентностью [30].

Эпидемиологическое исследование, проведенное в 2013 году на Тайване с участием 7 252 испытуемых обоих полов, показало, что FPHL и MPA являются независимыми факторами риска смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы ($HR = 2,3$) и сахарного диабета ($HR = 3,0$) [31].

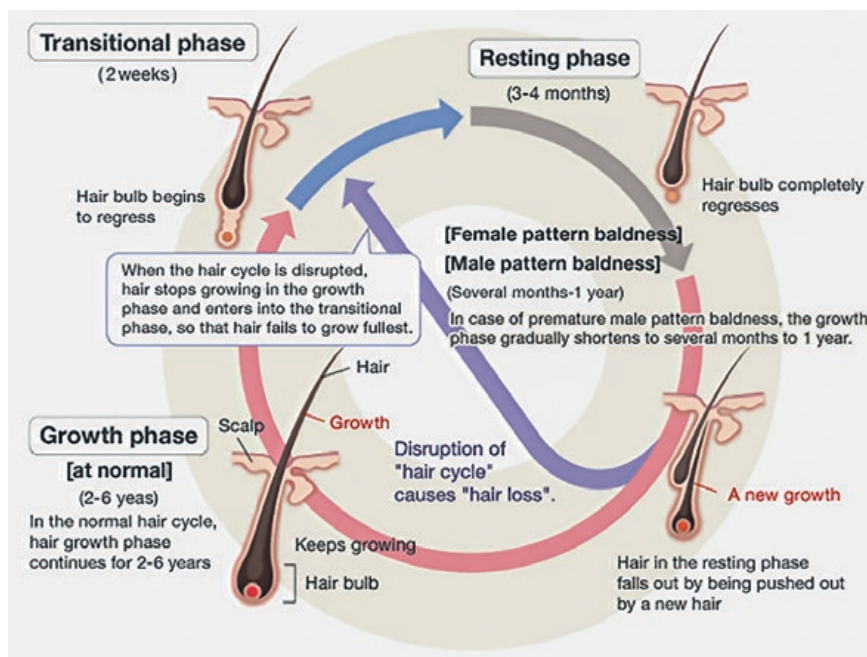


Рисунок 1. Когда цикл волос нарушается, фаза роста (анаген) останавливается и укорачивается, переходит в переходную фазу (катаген), так что волосы растут не в полной мере. Эти изменения могут возникать вместе или по отдельности как при FPHL, так и при MPA

Аналогичное исследование было проведено в 2005 году в Иране на 51 женщине с ишемической болезнью сердца (ИБС), 55 человек в группе контроля, которым провели коронарную ангиографию и выявили связь между FPHL и ИБС ($RR = 1,26$) [32].

Другое исследование «случай — контроль», проведенное в Испании на 37 пациентах с FPHL (37 человек в группе контроля), выявило более высокую распространенность атеросклероза сонной артерии ($OR = 4,2$) и метаболического синдрома ($OR = 10,7$) в исследуемой группе, чем в группе контроля [33].

Патофизиология

Патофизиология FPHL еще не полностью ясна. Есть доказательства того, что задействованы генетические, гормональные, а возможно, и экологические факторы [34].

Биологический цикл волосных фолликулов не синхронизирован между собой, что предполагает мозаичную картину кожи головы. Цикл разделяется на три фазы: анаген (фаза роста), катаген (регрессия) и телоген (фаза покоя). По окончании фазы телогена волос выпадает (экзогенная фаза) и заменяется новым волосом на ранней стадии роста. Как правило, фаза анагена длится от 2 до 8 лет; катаген длится от 2 до 3 недель, и фаза телогена длится около 3 месяцев [35].

На волосистой части головы взрослого человека, не имеющего патологических изменений, около 80–90% волос находятся в фазе анагена, 10–20% в фазе телогена и 1–2% — в катагене. Это можно подтвердить трихограммой или анатомо-патологической экспертизой [15].

При FPHL происходят сокращение продолжительности фазы анагена и миниатюризация дермального сосочка (истончение волос). Толстые пигментированные волосы постепенно сменяются миниатюрными волосками (рис. 1).

Кроме того, имеется задержка между концом фазы телогена и началом новой фазы анагена [36]. Эта фаза покоя, во время которой волосяной фолликул остается пустым, известна как фаза кеногена (при FPHL и MPA наблюдается удлинение латентного периода этой фазы и миниатюризация фолликулов) [37]. Происходит постепенное уменьшение количества капилляров в пораженных областях. Хотя FPHL и MPA имеют клинические проявления с различными типами, такие изменения также происходят при MPA.

Волосяной фолликул представляет собой сложную структуру, находящуюся в постоянной активности. Дисбаланс между различными факторами роста и цитокинами, которые

поддерживают фазу анагена (bFGF, FGF7, HGF, IGF-1, PGE2, VEGF, Wnt) и стимулируют апоптоз (FGF5, IL-1 α , PGD₂, TGF- β 1, TNF- α), может определить начало фазы катагена [38–45].

Диффузный апоптоз фолликулярных кератиноцитов приводит к регрессии фолликулов, наблюдаемой в фазе катагена. Преждевременное окончание фазы анагена — ключевой этап в развитии FPHL [36].

Апоптоз может быть инициирован двумя способами: через внешний путь с помощью специфической связи с группой мембранных рецепторов из надсемейства рецепторов фактора некроза или внутренний путь, который может привести к потере адгезии между кератиноцитами и снижению уровня факторов роста [46].

В волосяном фолликуле апоптоз начинается в меланогенной зоне (поздний анаген), распространяется на всю область (преждевременный катаген), а затем на внутреннюю и внешнюю корневые оболочки [47, 48].

Апоптоз в различных участках волосяного фолликула демонстрирует различные виды регулирования. До сих пор полностью не установлена прямая роль цитокинов и факторов роста в регуляции апоптоза фолликулярных кератиноцитов в этом процессе [47, 48].

Диаметр фолликулов напрямую зависит от размеров дермального сосочка [49]. Таким образом, процесс миниатюризации зависит от уменьшения объема сосочков. Поскольку волосы сохраняют одинаковую толщину от кончика до проксимальной части, пришли к выводу, что истончение происходит во время фазы анагена. Таким образом, понятно, что миниатюризация происходит где-то между фазой катагена и формированием новых волос [50, 51]. Факторы, которые непосредственно приводят к снижению объема сосочков, пока не известны и должны стать первоочередной целью в развитии методов лечения и профилактики FPHL.

Миниатюризованные волосы очень похожи на пушковые, но не являются ими. Хотя волос тонкий, он имеет развитую мышцу, поднимающую волос, в отличие от пушковых, в которых мышца не развита.

Возможный механизм миниатюризации фолликула — уменьшение

количества сосочковых клеток за счет апоптоза [52]. Хотя апоптоз может быть вызван в сосочковых фибробластах в экспериментальных условиях, сосочек является единственным компонентом фолликула, который постоянно экспрессирует высокий уровень антиапоптотических белков bcl-2, которые в теории придают устойчивость против проапоптотических стимулов [47, 48, 52, 53]. Срывы антиапоптотических механизмов должны быть исследованы в качестве ключевого элемента в патофизиологии FPHL.

Несмотря на значение гормональных факторов в развитии облысения, механизмы действия, через которые они приводят к укорочению фазы анагена и миниатюризации фолликулов, еще не выяснены.

Гормональные факторы

Общеизвестна со времен Гиппократа и Гамильтона (Hamilton) роль андрогенов в развитии облысения у мужчин. Однако наличие тестостерона (Т) вызывало алопецию у лиц с семейным анамнезом облысения [8]. Эти наблюдения в совокупности свидетельствуют о том, что Т или один из его метаболитов вовлечены в развитие МРА у лиц с генетической предрасположенностью.

Андрогены проходят через цитоплазматическую мембрану и соединяются со специфическими внутриклеточными рецепторами. Этот комплекс «гормон — рецептор» способствует транскрипции генов, которые отвечают за их воздействие на ткани [54].

Наличие того факта, что люди с генетической недостаточностью 5 α -редуктазы (5 α R) второго типа не становились лысыми, подразумевает, что дигидротестостерон (ДГТ) является основным андрогеном, участвующим в развитии МРА [55].

5 α R — это фермент, который преобразует Т в метаболит ДГТ. Существуют два типа 5 α R: тип 1 и тип 2. Тип-1 5 α R присутствует в сальных железах, тип-2 5 α R присутствует в мочеполовом тракте и в волосяных фолликулах [56].

Миниатюризация волосяного фолликула, вызываемая андрогенами, происходит в основном благодаря действию ДГТ, который имеет в пять раз

большую аффинность к рецептору андрогенов (AR), чем тестостерон [56]. Андроген, связываясь с AR, приводит к транскрипции генов, ответственных за его биологическое действие на клетки-мишени.

Кроме того, ДГТ может влиять на цикл фолликула путем взаимодействия с Wnt-сигнальным путем. Wnt-сигнальный путь индуцирует клетки дермального сосочка к поддержанию фазы анагена [42]. В дополнение к ДГТ, опосредуемому Wnt-3a, подавляет рост кератиноцитов в культуре клеток, полученных из дермального сосочка от пациента с облысением [57]. Взаимодействие этих путей может быть важной мишенью для лечения облысения. Недавняя I фаза клинических испытаний показала улучшение плотности и густоты волос у мужчин с МРА при инфильтрации комплекса, содержащего активность Wnt-сигнального пути [58].

Несмотря на то что доказательства, свидетельствующие об участии андрогенов в облысении, возникли из исследований мужчин, было предположено, что андрогены играют такую же роль в облысении женщин из-за идеи того, что, несмотря на клинические отличия, мужское и женское облысение являются одним и тем же.

Блокирование 5 α R второго типа доказало свою эффективность в лечении МРА, подтверждая значимость ДГТ в патофизиологии заболевания. Однако финастерид и дутастерид (даже в высоких дозах) показали менее стабильные результаты в лечении FPHL [59–65].

Ароматаза — это фермент, который конвертирует андростендион в эстрон и тестостерон в эстрадиол, оказывая антиандрогенное действие. В 1997 году в исследовании Sawaya с участием 12 мужчин и 12 женщин, страдающих от облысения, уровень ароматазы фолликулах лобной зоны у женщин с FPHL был вдвое меньше, чем в затылочной области. Сравнение с фолликулами лобной области мужчин показало, что эти уровни были в шесть раз больше, что может объяснять не такую сильную степень тяжести и относительно небольшое прореживание передней линии волос при FPHL [67]. Данные свидетельствуют о том, что ароматаза может

оказывать защитное действие против облысения путем преобразования андрогенов в эстрогены.

Роль эстрогенов в патогенезе FPHL также до сих пор не ясна. Эстрогены могут помочь при потере волос, ингибируя 5 α -редуктазу [68]. Стимулирующий эффект эстрогенов был продемонстрирован за счет большей встречаемости этого состояния у женщин в постменопаузе и выпадения волос, что происходило при снижении уровня эстрогенов после терапии ингибитором ароматазы [66, 69, 70]. Продление анагена во время беременности объясняется повышением эстрогенов, а повышенное выпадение волос после родов, как полагают, вызвано внезапной потерей эстрогенов [71]. Топические лосьоны с эстрогеном широко используются в качестве стимулятора роста волос с противоречивыми результатами [72]. И наоборот, было показано, что вариант гена ароматазы, CYP19A1, связанный с более высоким уровнем циркулирующих эстрогенов, приводит к развитию FPHL [73]. Другие предлагаемые параметры, которые могут повлиять на FPHL, включают резистентность к инсулину, микросудистую недостаточность и воспалительные нарушения [74].

Микровоспаление

При облысении процесс миниатюризации может сопровождаться от легкой до умеренной лимфогистиоцитарной воспалительной инфильтрацией в перифолликулярной области. Термин «микровоспаление» был использован для того, чтобы отличать его от воспаления, которое развивается при рубцовой алопеции [75, 76].

Частота этого процесса различна. В 1993 году Уитинг (Whiting) оценил наличие воспалительного инфильтрата у 106 мужчин с МРА, 22 в контрольной группе (13 мужчин и 9 женщин). Легкий воспалительный инфильтрат был найден в 30 % случаев и контроле. Однако умеренный воспалительный инфильтрат был обнаружен в 36 % случаев по сравнению с только 9,1 % в группе контроля [77].

Тот факт, что воспалительный процесс происходит в верхней части фолликула, говорит о том, что причинный фактор может влиять на этот регион. Внешние факторы,

такие как ультрафиолетовое излучение, загрязнение окружающей среды, микробиота кожи и фолликула (например, *Propionibacterium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Malassezia spp.*), в частности, могут быть задействованы в индукции процесса микровоспаления [75].

Значение этого микровоспалительного процесса в развитии FPHL, а также его возможная причастность к процессу миниатюризации и гормональные элементы, участвующие в FPHL, пока не установлены.

Генетика

Пациенты с FPHL часто сообщают о членах своей семьи, у которых тоже имеется данное заболевание (40–54 %), особенно в случаях ранней клинической манифестации (до 40 лет) [21]. Сравнительное исследование, в котором оценивали облысение у мужчин-близнецов, выявило в два раза более высокий уровень соответствия у монозиготных близнецов, чем у дизиготных близнецов [78].

Семейная сегрегация еще не полностью понятна, однако высокая распространенность FPHL и тот факт, что FPHL проявляется с разной степенью интенсивности и начинается в разном возрасте, предполагают полигенный тип с неполной пенетрантностью [79, 80]. Кроме того, влияние семейного анамнеза на развитие облысения может отличаться у мужчин и женщин по форме (классическая или диффузная) [81].

Несмотря на важное значение ДГТ в развитии МРА, не обнаружено корреляции между генами SRD 5A1 и SRD 5A2 (отвечающими за выработку первого и второго типов фермента 5 α -редуктазы), а также за развитие облысения [82].

Самое сильное доказательство участия генов в развитии облысения получено из исследований гена AR у мужчин. Однонуклеотидный полиморфизм в первом экзоне, известный как STUL, связан с облысением. Хотя это изменение встречается у 98 % мужчин с преждевременным облысением и у 92 % мужчин с поздним облысением, его также обнаружили у 77 % мужчин без облысения [83–85].

Эти данные предполагают наличие других изменений, необходимых

для развития МРА, что поддерживает гипотезу о полигенном происхождении и эпигенетическом контроле этого состояния, таких как гормональные изменения, лекарства и влияние среды.

Количество CAG-повторов в первом экзоне гена AR варьирует среди людей. Наблюдались обратная зависимость между числом CAG-повторов в amino-концевой части и активация AR. Это означает, что лица с меньшим количеством повторений имеют повышенный риск облысения [80].

Однако, так как ген AR находится на X-хромосоме, это не подтверждает соответствия фенотипов отцов и сыновей. Таким образом, существует либо прямая передача материнской, либо полигенное наследование (аутосомное). Другая гипотеза состоит в том, что в дополнение к этому гену другие элементы окружающей среды участвуют в развитии облысения.

Существует меньше доказательств участия гена AR в патофизиологии в FPHL, чем в МРА. Не было обнаружено никакой связи между наличием Stul-фрагмента и FPHL [86]. Однако как и у мужчин, количество CAG-повторов в первом экзоне гена AR обратно коррелирует с FPHL [87, 88]. Это наблюдение позволило разработать генетический тест, в котором обнаружение небольшого числа CAG-повторов связано с повышенным риском развития FPHL, в то время как большее количество повторов связано с более низким риском (www.hairdx.com).

У женщин с FPHL (особенно у молодых) был выявлен нефункционирующий однонуклеотидный полиморфизм (rs4646) в гене, который кодирует ароматазу (CYP19A1) [73].

Мета-анализ семи геном-ассоциированных исследований выявил шесть восприимчивых локусов, ассоциированных с МРА: 1p36.22, 2q37.3, 7p21.1, 7q11.22, 17q21.31 и 18q21.1 [89]. Однако исследование, проведенное Редлером (Redler) в 2013 году с участием 405 женщин, страдающих от облысения, 469 женщин в группе контроля, не обнаружило никакой связи между этими локусами и FPHL [90].

В последующих исследованиях четырех новых локусов, ассоциированных с МРА (2q35, 3q25.1, 5q33.3 и 12p12.1), не было выявлено связи

с FPHL [91, 92]. Все эти данные вместе предполагают, что МРА и FPHL имеют различные этиопатогенетические факторы.

Помимо генетики, для развития FPHL также могут быть важны внешние факторы. Американское исследование, проведенное в 2012 году на 98 женщинах — однойцевых близнецах, выявило ряд экологических факторов, возможно, связанных с FPHL. К ним относятся уровень тестостерона, психологический стресс, гипертония, сахарный диабет, курение, множественные браки, отсутствие защиты от солнца, более высокий доход и низкая физическая активность [93]. Однако роль этих факторов в причинно-следственной модели FPHL еще нужно определить.

Клиническая картина и классификация

Уменьшение толщины волос и плотности приводит к уменьшению объема волос (в среднем: толщина волоса × количество волос) [17, 83].

Это явление может быть замечено пациентом различными способами. Разделив волосы посередине, разделительная линия становится все более очевидной (линия входа), и когда волосы завязаны вместе (хвост), держатель хвоста разбалтывается или приходится чаще стягивать волосы резинкой [15]. По мере развития клинической картины кожа головы становится более заметной и может быть полностью видна в более запущенных случаях.

Клинически FPHL может проявляться тремя способами [94].

1. Диффузное поредение верхней бипариетальной и теменной областей с сохранением передней линии имплантации волос. Этот тип может быть классифицирован с использованием двух шкал. Шкала Людвиг (Ludwig) [7], которая подразделяет его на три степени от легкого истончения при первой степени до полного отсутствия волосков в зоне поражения при третьей. Хотя она широко используется, эта шкала имеет ряд ограничений, поскольку не позволяет классифицировать промежуточные стадии более точно. Кроме того, это не самый подходящий способ терапевтической оценки,

так как лечение — даже пересадка фолликулов — вряд ли поможет вернуться к полному восстановлению. Классификация Синклера (Sinclair) похожа, но в ней болезнь подразделяется на четыре уровня интенсивности на основе нормальной кожи головы, что делает ее более приспособляемой под каждого пациента [95].

2. Истончение верхней битемпоральной области и темени с фронтальной акцентуацией (тип «рождественская елка»). При этом типе, который был описан Олсеном (Olsen) в 1999 году [96, 97], в дополнение к процессу диффузного истончения имеется акцентуация на центральной линии, превращающая ее в треугольник с основанием на передней линии имплантации волос.

3. Истончение с битемпоральными выемками. Это считается классической клинической картиной. Этот тип был предложен Гамильтоном (Hamilton) в 1951 году и видоизменен Норвудом (Norwood) в 1975-м [9, 98]. Эта система главным образом используется для классификации мужского облысения, однако такой тип может иногда встречаться и у женщин.

В 2011 году Ли (Lee) разработал новую классификацию, известную как BASP (базовый и специфический). Целью Ли было разработать единую шкалу, которую легко запомнить, применять и использовать при различных видах облысения как у мужчин, так и у женщин [99–101].

Основные формы представляются по типу передней линии имплантации волос (L, M, C и U). К специфическим особенностям относятся плотность волос в разных областях (лобной и теменной). Данная классификация зависит от сочетания основных и специфических форм [101].

На медицинском осмотре тест натяжения (Sabouraud's sign) может выявить увеличение выпадения телогенных волос. Количество волос, которые выпадают, зависит от количества вытягиваемых волосков. Учитывая, что от 10 до 20 % волос находятся в стадии телогена, и многие из них до сих пор прочно удерживаются

в эпителиальном мешке, ожидается, что до 10 % от вытягиваемых волос могут выпасть [15].

Когда тест положительный при FPHL, он ограничен в зонах, пораженных этим заболеванием. Диффузно положительный тест указывает на выпадение волос в стадии телогена или диффузную очаговую алопецию [100]. Наличие телогенных волос короче 3 см представляет фазу телогена в миниатюризированных фолликулах и достоверно свидетельствует о диагнозе FPHL [13]. Тест показывает большую вариабельность и отсутствие стандартизации. Мытье волос перед тестом смывает телогенные волосы, что может повлиять на результаты теста.

Как правило, FPHL не сопровождается системными симптомами или клиническими находками, выходящими за пределы волосистой части головы.

Лабораторные исследования

FPHL не связано с характерными лабораторными изменениями. Исследование причин выпадения волос в стадии телогена (*telogen effluvium*) может принести терапевтическую пользу пациентам с сопутствующими состояниями.

Связь между возможным изменением уровня ферритина и FPHL является спорной. Некоторые исследования показали более низкий уровень ферритина у пациентов с FPHL по сравнению с контрольной группой и лучшую реакцию на антиандрогенную терапию у пациентов с уровнем ферритина более 40 мкг/л [102, 103].

Однако анализ, проведенный Тростом (Trost) и его коллегами в 2006 году, заключил, что нет никаких доказательств для рутинного определения уровня ферритина при исследовании выпадения волос, так же как нет никаких доказательств для применения препаратов железа у пациентов без анемии. Решения о выполнении или невыполнении лабораторных исследований и приеме препарата должны приниматься в индивидуальном порядке [104].

Трост (Trost) также отмечает, что, несмотря на отсутствие доказательств, он выполняет рутинные лабораторные тесты и пролечивает дефицит железа у пациентов независимо от наличия или отсутствия у них анемии. По его

мнению, больные показывают лучший терапевтический эффект, когда уровень ферритина в сыворотке крови превышает 20 мкг/мл [104].

У большинства женщин с PFA гиперандрогения не наблюдается. Наличие других признаков и симптомов, которые указывают на наличие гиперандрогении, такие как изменения менструального цикла, бесплодие, гипертрофия клитора, изменения либидо, гирсутизм, акне, жирная кожа и изменения тембра голоса, должны быть клинически оценены и представляют собой предупреждающий знак [105].

Европейский консенсус, состоявшийся в 2011 году, рекомендует индекс свободного андрогена (ИСА, FAI) и дозу пролактина в качестве скрининговых тестов. ИСА — это отношение между общим тестостероном и глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) (общий тестостерон [нмоль/Л] / ГСПГ [нмоль/Л] × 100). В зависимости от результатов и клинического контекста может быть выполнена дополнительная эндокринологическая оценка. ИСА ≥ 5 свидетельствует о синдроме поликистозных яичников. Использование гормональных контрацептивов приводит к изменениям уровня ГСПГ. Следовательно, лабораторные исследования должны выполняться только после отмены гормональной контрацепции не менее чем два месяца назад [94].

Кроме того, необходимо контролировать уровень ТТГ, так как дисфункция щитовидной железы может способствовать выпадению волос, связанному с FPHL [106].

Важность витамина D в дополнение к метаболизму кальция широко обсуждается в последние годы. Недавнее исследование с участием 80 женщин, больных выпадением волос в стадию телогена или FPHL, 40 в группе контроля, показало более низкие уровни витамина D при заболевании, чем в группе контроля [107]. Тем не менее его роль в цикле развития волоса и в развитии алопеции до сих пор не выяснена [108, 109].

Лечение

Несмотря на то что эта болезнь представляется лишь косметическим дефектом, она является хроническим процессом, оказывающим существен-

ное негативное психологическое воздействие на пациента. Поэтому крайне важны консультации о реалистичных ожиданиях и необходимости многолетнего лечения для сохранения ранее достигнутого результата. Лечение FPHL предполагает уменьшение выпадения волос и стимуляцию роста новых волос. Сегодня доступны различные методы лечения FPHL, но остается неясным, какие являются наиболее эффективными. В целом раннее начало лечения и сочетание различных форм представляется более эффективным, чем монотерапия.

Фармакологическое лечение

Топический миноксидил. Топический раствор миноксидила при ежедневном двухкратном применении 1 мл 2-процентного раствора является единственным методом лечения, которое в настоящее время одобрено Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration, FDA) при FPHL и рекомендуется для улучшения или предотвращения прогрессирования данного состояния у женщин старше 18 лет [110]. Миноксидил является единственным препаратом, который имеет показатель эффективности по результатам Кокрановского систематического обзора [111], однако его стимулирующее действие не изучено. Известно, что миноксидил стимулирует рост волос, утолщает диаметр волосяного фолликула и продлевает фазу анагена, при этом сокращая фазу телогена в цикле роста волос через дополнительное сосудорасширяющее, пролиферативное, антиандрогенное и противовоспалительное действия [112, 113]. Другие считают, что миноксидил действует как неспецифический биологический модификатор через преобразование тестостерона в менее активные андрогены [114]. Топические растворы или пены 2 или 5 % разрешены для лечения AGA и FPHL.

Ряд рандомизированных плацебо-контролируемых исследований доказывают эффективность и хороший профиль безопасности миноксидила при выпадении волос [115–118]. При ежедневном двухкратном применении более высокие концентрации (5 %), похоже, превосходят 2-процентные

препараты, но имеют больше связанных с лечением местных побочных эффектов, таких как гипертрихоз лица и контактный дерматит с зудом кожи головы и раздражением [119]. Пятипроцентную пену применяют один раз в день, что, как было показано, имеет такую же клиническую эффективность, но с меньшим количеством нежелательных побочных эффектов [120].

Антиандрогенная терапия (системная). Виды антиандрогенной терапии делятся на два типа: периферические антиандрогены и антагонисты AR.

А. Периферические антиандрогены — финастерид. Финастерид является специфическим ингибитором 5α-редуктазы второго типа и блокирует превращение тестостерона в ДГТ. Этот препарат одобрен FDA в дозе 1 мг в сутки для лечения МАГА и рекомендуется для улучшения или предотвращения прогрессирования слабой или умеренной степени заболевания у мужчин старше 18 лет [110, 120]. Однако финастерид не так эффективен для женщин; он не предоставил никаких преимуществ по сравнению с плацебо у женщин в постменопаузе в течение однолетнего периода лечения [121]. Кроме того, препарат противопоказан женщинам репродуктивного возраста из-за риска феминизации плодов мужского пола и поражения печени. Однако исследования по применению финастерида у женщин в пременопаузе показали противоречивые результаты [122–124], для которых более высокие дозы (2,5–5,0 мг в день) могут быть необходимы для лечения FPHL. Финастерид 0,05 % в виде геля был использован для лечения облысения и показал многообещающие результаты [125].

Дутастерид является более мощным ингибитором 5α-редуктазы типов I и II, который в настоящее время не одобрен для лечения облысения. Дутастерид может снизить уровни сывороточного ДГТ более чем на 90 %. Кроме того, он с успехом был использован в дозе 2,5 мг в сутки у мужчин с МАГА, и, как сообщается, он успешно лечит FPHL без побочных эффектов в дозах от 0,25 до 0,5 мг в сутки [126, 127]. Кроме того, было отмечено, что мезотерапия с дутастеридсодержащими препаратами увеличивает рост волос у женщин после

18 недель лечения [128]. Дугастерид не следует применять женщинам детородного возраста или с нарушенной функцией печени.

Б. Антагонисты андрогеновых рецепторов — спиронолактон. Спиронолактон понижает уровень общего тестостерона и блокирует AR в тканях-мишенях. Хотя он не одобрен FDA, его часто используют *off-label* для лечения гирсутизма и акне, а также FPHL [129]. Стандартная доза составляет 100–200 мг в сутки, которая делится на две части, но лечение следует начинать с дозы 50 мг в день. Сочетание спиронолактона и миноксидила 5 % также было опробовано с хорошими результатами [130]. Спиронолактон находится в категории D при беременности, а его общие побочные эффекты включают гипотензию, тошноту и меноррагии.

Ципротерона ацетат оказывает антиандрогенное свойство, конкурируя с ДГТ за связывание с AR и путем ингибирования гонадотропин-рилизинг-гормона; он одобрен к применению только в Европе и Канаде для лечения гирсутизма и акне и лучше всего используется в сочетании с оральными контрацептивами. Существующие данные поддерживают действие ципротерона ацетата при FPHL в одиночку (25–50 мг в день на 1–10-й дни менструального цикла) или в комбинации (2 мг в день) с этинилэстрадиолом или спиронолактоном, особенно в случаях гиперандрогении [131, 132].

Флутамид блокирует связывание андрогенов с их рецепторами и, как было найдено, эффективен для лечения FPHL со снижением дозы в течение года 250, 125 и 62,5 мг в сутки; максимальный результат от терапии и длительное сохранение эффекта от лечения — через два года приема [133]. Есть риск дозозависимого нарушения функции печени.

Топические эстрогены (Фулвострант, Альфатрадиол): нет достаточных доказательств для оценки использования топических эстрогенов при FPHL [134, 135].

Топические аналоги простагландина. Латанопрол, травопрол и биматопрост применяются местно для лечения глаукомы, способствуют росту ресниц, и биматопрост одобрен FDA

для лечения гипотрихоза ресниц [136]. Предварительные результаты по использованию этих препаратов для лечения MAGA и FPHL показали, что их благотворное влияние до сих пор остается неясным [137]. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения их вклада в способствование роста новых волос.

Топический кетоконазол. Использование шампуня с кетоконазолом привело к стимуляции роста волос особенно в сочетании с финастеридом и, возможно, через андрогензависимые пути [138, 139]. Также возможно хирургическое лечение (пересадка волос).

CG210TM является новым топическим растительным лосьоном для волос, безопасность и эффективность которого были продемонстрированы на более чем 400 мужчинах и женщинах добровольцах с MAGA и FPHL соответственно [140]. Оценка фототрихограммы показала эффективность этого продукта в нормализации доли волос в фазе катагена, которая, как известно, может быть следствием преждевременного апоптоза фолликулярных клеток. Предлагаемый трехуровневый механизм действия включает регуляцию апоптоза за счет нормализации уровня внутриклеточного антиапоптотического белка bcl-2, уменьшения воспаления и увеличения содержания коллагена и, возможно, представляет собой прорыв в лечении чрезмерного выпадения волос.

Stemoxydine®. Индукция сигнального пути гипоксии может иметь важную роль в поддержании функции стволовых клеток волосных фолликулов и способности стволовых клеток реагировать на внешние сигналы и генерировать новые волосы [141]. Новое соединение — пиридин-2,4-дикарбоновой кислоты диэтиловый эфир (Stemoxydine) был определен как конкурентный ингибитор гипоксия-индуцированного транскрипционного фактора (HIF1) и функционально способен вызывать гипоксия-подобный сигнальный путь *in vitro*, таким образом, укорачивая фазу кеногена волос и приводя к увеличению плотности волос. Stemoxydine 5 % в форме водно-спиртового лосьона для ежедневного применения представляется первой молекулой с биомиметическим дей-

ствием, которая имитирует эффект гипоксической среды, являющейся оптимальной для правильного функционирования стволовых клеток.

Пищевые добавки. Есть несколько витаминов, минералов и антиоксидантов, которые способствуют росту волос [142, 143]. Сюда входят биотин, цинк, железо, витамины группы B, витамины C, E и A, экстракты пальмы сереноа, экстракт зеленого чая и многое другое. Тем не менее имеется недостаточное количество рандомизированных контролируемых исследований, которые подтверждают их благотворное влияние при лечении MAGA и FPHL.

Терапия будущего

Существует необходимость в больших клинических исследованиях, чтобы подтвердить увеличение эффективности различных комбинированных схем. С целью лечения FPHL [144] в настоящее время ведутся научные исследования по изучению влияния ботулотоксина (150 единиц) для улучшения притока крови к луковице волоса.

Список литературы

1. Jmrezende.com.br [Internet]. Rezende JM. Linguagem médica: Alopecia, alopecia. 2011. [acesso 11 nov 2013]. Disponível em: <http://www.jmrezende.com.br/alopecia.htm>.
2. Academia.org.br [Internet]. Busca no vocabulário. Academia Brasileira de Letras, 2009. [acesso 11 nov 2013]. Disponível em: <http://www.academia.org.br/abl/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=23>.
3. Decs.bvs.br [Internet]. Descritores em ciências da saúde. Biblioteca Virtual em Saúde, 2013. [acesso 11 nov 2013]. Disponível em: <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decs/decserver/>.
4. Plenck JJ. Doctrina de Morbis Cutaneis. Qua hi morbi in suas classes, genera et species redingitur. Vienna: Van Overbeke; 1776.
5. Sinclair R. Winding the clock back on female androgenetic alopecia. Br J Dermatol. 2012; 166: 1157–8.
6. Sulzberger MB, Witten VH, Kopf AW. Diffuse alopecia in women. Its unexplained apparent increase in incidence. Arch Dermatol. 1960; 81:556–60.
7. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. Br J Dermatol. 1977; 97: 247–54.
8. Hamilton JB. Male hormone stimulation is prerequisite and an incitant in common baldness. Am J Anat. 1942; 71: 451–80.
9. Norwood OT. Male pattern baldness: classification and incidence. South Med J. 1975; 68: 1359–65.
10. Olsen EA. Female pattern hair loss. J Am Acad Dermatol. 2002; 45: S70–80.
11. Shapiro J. Clinical practice. Hair loss in women. N Engl J Med. 2007; 357:1620–30.
12. Sociedade Brasileira de Dermatologia SBD. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. An Bras Dermatol 2006; 81: 545–54.
13. Tosti A, Piraccini BM. Androgenetic alopecia. In: Tosti A, Piraccini BM, editors. Diagnosis and treatment of hair disorders: An evidence based atlas London: Taylor and Francis; 2006. P. 45–56.

14. Pereira JM. Propedêutica das doenças dos cabelos e do couro cabeludo. Rio de Janeiro: Atheneu; 2001.
15. Pereira JM. Alopecia Androgenética (Calvície) na Mulher. 2. São Paulo: Di Livros; 2007.
16. Norwood OT. Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia). *Dermatol Surg.* 2001; 27: 53–4.
17. Birch MP, Messenger JF, Messenger AG. Hair density, hair diameter and the prevalence of female pattern hair loss. *Br J Dermatol.* 2001; 144: 297–304.
18. Gan DC, Sinclair RD. Prevalence of male and female pattern hair loss in Maryborough. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2005; 10: 184–9.
19. Paik JH, Yoon JB, Sim WY, Kim BS, Kim NI. The prevalence and types of androgenetic alopecia in Korean men and women. *Br J Dermatol.* 2001; 145: 95–9.
20. Wang TL, Zhou C, Shen YW, Wang XY, Ding XL, Tian S, et al. Prevalence of androgenetic alopecia in China: a community-based study in six cities. *Br J Dermatol.* 2010; 162: 843–7.
21. Su LH, Chen LS, Chen HH. Factors associated with female pattern hair loss and its prevalence in Taiwanese women: a community-based survey. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69: 556–77.
22. Lee AT, Zane LT. Dermatologic manifestations of polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Dermatol.* 2007; 8: 201–19.
23. Tosti A, Pazzaglia M, Soli M, Rossi A, Rebora A, Atzori L, et al. Evaluation of sexual function with an international index of erectile function in subjects taking finasteride for androgenetic alopecia. *Arch Dermatol.* 2004; 140: 857–8.
24. Kim BJ, Kim JY, Eun HC, Kwon OS, Kim MN, Ro BI. Androgenetic alopecia in adolescents: a report of 43 cases. *J Dermatol.* 2006; 33: 696–9.
25. Madhani N, Khan K, Chauhan P, Parmar G. Polycystic ovarian syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013; 79: 310–21.
26. Dalamaga M, Papadavid E, Basios G, Vagopoulou V, Rigopoulos D, Kassanos D, et al. Ovarian SAHA syndrome is associated with a more insulin-resistant profile and represents an independent risk factor for glucose abnormalities in women with polycystic ovary syndrome: A prospective controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69: 922–30.
27. Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1152–63.
28. Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Buendía-Eisman A, Girón-Prieto MS, Naranjo-Sintes R. Sex hormone-binding globulin and risk of hyperglycemia in patients with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65: 48–53.
29. Yi SM, Son SW, Lee KG, Kim SH, Lee SK, Cho ER, et al. Gender-specific association of androgenetic alopecia with metabolic syndrome in a middle-aged Korean population. *Br J Dermatol.* 2012; 167: 306–13.
30. Abdel Fattah NS, Darwish YW. Androgenetic alopecia and insulin resistance: are they truly associated? *Int J Dermatol.* 2011; 50: 417–22.
31. Su LH, Chen LS, Lin SC, Chen HH. Association of androgenetic alopecia with mortality from diabetes mellitus and heart disease. *JAMA Dermatol.* 2013; 149: 601–6.
32. Mansouri P, Mortazavi M, Eslami M, Mazinani M. Androgenetic alopecia and coronary artery disease in women. *Dermatol Online J.* 2005; 11:2.
33. Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Buendía-Eisman A, Naranjo-Sintes R. Androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors in men and women: a comparative study. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63: 420–9.
34. Messenger AG. Hair through the female life cycle. *Br J Dermatol.* 2011; 165: 2–6.
35. Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med.* 1999; 341: 491–7.
36. Cotsarelis G, Millar SE. Towards a molecular understanding of hair loss and its treatment. *Trends Mol Med.* 2001; 7: 293–301.
37. Rebora A, Guarrera M. Kenogen. A new phase of the hair cycle? *Dermatology.* 2002; 205: 108–10.
38. Garza LA, Liu Y, Yang Z, Alagesan B, Lawson JA, Norberg SM, et al. Prostaglandin D2 inhibits hair growth and is elevated in bald scalp of men with androgenetic alopecia. *Sci Transl Med.* 2012; 4: 126ra34.
39. Trueb RM. Molecular mechanisms of androgenetic alopecia. *Exp Gerontol.* 2002; 37: 981–90.
40. Milner Y, Sudnik J, Filippi M, Kizoulis M, Kashgarian M, Stenn K. Exogen, shedding phase of the hair growth cycle: characterization of a mouse model. *J Invest Dermatol.* 2002; 119: 639–44.
41. Kishimoto J, Ehama R, Ge Y, Kobayashi T, Nishiyama T, Detmar M, Burgeson RE. In vivo detection of human vascular endothelial growth factor promoter activity in transgenic mouse skin. *Am J Pathol.* 2000; 157: 103–10.
42. Kishimoto J, Burgeson RE, Morgan BA. Wnt signaling maintains the hair-inducing activity of the dermal papilla. *Genes Dev.* 2000; 14: 1181–5.
43. Stenn KS, Paus R. Controls of hair follicle cycling. *Physiol Rev.* 2001; 81: 449–94.
44. Randall VA, Jenner TJ, Hibberts NA, De Oliveira IO, Vafaee T. Stem cell factor/cKit signalling in normal and androgenetic alopecia hair follicles. *J Endocrinol.* 2008; 197: 11–23.
45. Hébert JM, Rosenquist T, Götz J, Martin GR. FGF5 as a regulator of the hair growth cycle: evidence from targeted and spontaneous mutations. *Cell.* 1994; 78: 1017–25.
46. Sawaya ME, Blume-Peytavi U, Mullins DL, Nusbbaum BP, Whiting D, Nicholson DW, et al. Effects of finasteride on apoptosis and regulation of the human hair cycle. *J Cutan Med Surg.* 2002; 6: 1–9.
47. Botchkareva NV, Kahn M, Ahluwalia G, Shander D. Survival in the human hair follicle. *J Invest Dermatol.* 2007; 127: 479–82.
48. Botchkareva NV, Ahluwalia G, Shander D. Apoptosis in the hair follicle. *J Invest Dermatol.* 2007; 127: 479–82.
49. van Scott EJ, Ekel TM. Geometric Relationships Between the Matrix of the Hair Bulb and its Dermal Papilla in Normal and Alopecic Scalp. *J Invest Dermatol.* 1958; 31: 281–7.
50. Whiting DA. Possible mechanisms of miniaturization during androgenetic alopecia or pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45: S81–6.
51. Whiting DA. Advances in the treatment of male androgenetic alopecia: a brief review of finasteride studies. *Eur J Dermatol.* 2001; 11: 332–4.
52. Jahoda CA. Cellular and developmental aspects of androgenetic alopecia. *Exp Dermatol.* 1998; 7: 235–48.
53. Seiberg M, Wisniewski S, Cauwenbergh G, Shapiro SS. Trypsin-induced follicular papilla apoptosis results in delayed hair growth and pigmentation. *Dev Dyn.* 1997; 208: 553–64.
54. Randall VA. Androgens and hair growth. *Dermatol Ther.* 2008; 21: 314–28.
55. Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5 α -reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science.* 1974; 186: 1213–5.
56. Kaufman KD. Androgens and alopecia. *Mol Cell Endocrinol.* 2002; 198: 89–95.
57. Kitagawa T, Matsuda K, Inui S, Takenaka H, Katoh N, Itami S, et al. Keratinocyte growth inhibition through the modification of Wnt signaling by androgen in balding dermal papilla cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 1288–94.
58. Zimmer MP1, Ziering C, Zeigler F, Hubka M, Mansbridge JN, Baumgartner M, et al. Hair regrowth following a Wnt- and follistatin containing treatment: safety and efficacy in a first-in-man phase I clinical trial. *J Drugs Dermatol.* 2011; 10: 1308–12.
59. Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, Savin R, DeVillez R, Bergfeld W, et al. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39: 578–89.
60. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. Long-term (5-year) multinational experience with finasteride 1 mg in the treatment of men with androgenetic alopecia. *Eur J Dermatol.* 2002; 12: 38–49.
61. Yeon JH, Jung JY, Choi JW, Kim BJ, Youn SW, Park KC. 5 mg/day finasteride treatment for normoandrogenic Asian women with female pattern hair loss. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25: 211–4.
62. Iorizzo M, Vincenzi C, Voudouris S, Piraccini BM, Tosti A. Finasteride treatment of female pattern hair loss. *Arch Dermatol.* 2006; 142: 298–302.
63. Gupta AK, Charette A. The efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors in androgenetic alopecia: a network meta-analysis and benefit-risk assessment of finasteride and dutasteride. *J Dermatolog Treat.* 2014; 25: 156–61.
64. Eun HC, Kwon OS, Yeon JH, Shin HS, Kim BY, Ro BI, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dutasteride 0.5 mg once daily in male patients with male pattern hair loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63: 252–8.
65. Olszewska M, Rudnicka L. Effective treatment of female androgenic alopecia with dutasteride. *J Drugs Dermatol.* 2005; 4: 637–40.
66. Yip L, Rufaut N, Sinclair R. Role of genetics and sex steroid hormones in male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: an update of what we now know. *Australas J Dermatol.* 2011; 52: 81–88.
67. Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5 α -reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 1997; 109: 296–300.
68. Nijima S, Happle R, Hoffmann R. Influence of estrogens on the androgen metabolism in different subunits of human hair follicles. *Eur J Dermatol.* 2001; 11: 195–198.
69. Conrad F, Paus R. Estrogens and the hair follicle. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2004; 2: 412–423.
70. Mirmirani P. Hormonal changes in menopause: do they contribute to a 'midlife hair crisis' in women? *Br J Dermatol.* 2011; 165 (suppl. 3): 7–11.
71. Muallem MM, Rubeiz NG. Physiological and biological skin changes in pregnancy. *Clin Dermatol.* 2006; 24: 80–83.
72. Georgala S, Katoulis AC, Georgala C, Moussatou V, Bozi E, Stavrianas NG. Topical estrogen therapy for androgenetic alopecia in menopausal females. *Dermatology.* 2004; 208: 178–189.
73. Yip L, Zaloumis S, Irwin D, Severi G, Hopper J, Giles G, Harrap S, Sinclair R, Ellis J. Gene-wide association study between the aromatase gene (CYP19A1) and female pattern hair loss. *Br J Dermatol.* 2009; 161: 289–294.
74. Atanaskova Mesinkovska N, Bergfeld WF. Hair: what is new in diagnosis and management? Female pattern hair loss update: diagnosis and treatment. *Dermatol Clin.* 2013; 31: 119–127.
75. Mahé YF, Michelet JF, Billoni N, Jarrousse F, Buan B, Commo S, et al. Androgenetic alopecia and microinflammation. *Int J Dermatol.* 2000; 39: 576–84.
76. Stefanato CM. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology.* 2010; 56: 24–38.
77. Whiting DA. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28: 755–63.
78. Nyholt DR, Gillespie NA, Heath AC, Martin NG. Genetic basis of male pattern baldness. *J Invest Dermatol.* 2003; 121: 1561–4.
79. Bergfeld WF. Androgenetic alopecia: an autosomal dominant disorder. *Am J Med.* 1995; 98: 95S–98S.
80. Yazdan P. Update on the genetics of androgenetic alopecia, female pattern hair loss, and alopecia areata: implications for molecular diagnostic testing. *Semin Cutan Med Surg.* 2012; 31: 258–66.
81. Lee R, Chang SY, Trinh H, Tu Y, White AC, Davies BS, et al. Genetic studies on the functional relevance of the protein prenyltransferases in skin keratinocytes. *Hum Mol Genet.* 2010; 19: 1603–17.
82. Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Genetic analysis of male pattern baldness and the 5 α -reductase genes. *J Invest Dermatol.* 1998; 110: 849–53.
83. Birch MP, Messenger AG. Genetic factors predispose to balding and non-balding in men. *Eur J Dermatol.* 2001; 11: 309–14.

84. Ellis JA, Harrap SB. The genetics of androgenetic alopecia. *Clin Dermatol Clin Dermatol*. 2001; 19: 149–54.
85. Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. *J Invest Dermatol*. 2001; 116: 452–5.
86. el-Samahy MH, Shaheen MA, Saddik DE, Abdel-Fattah NS, el-Sawi MA, Mahrar MZ, et al. Evaluation of androgen receptor gene as a candidate gene in female androgenetic alopecia. *Int J Dermatol*. 2009; 48: 584–7.
87. Sawaya ME, Shalita AR. Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism, and acne. *J Cutan Med Surg*. 1998; 3: 9–15.
88. Calvo RM, Asunción M, Sancho J, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. The role of the CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene and of skewed X-chromosome inactivation, in the pathogenesis of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 1735–40.
89. Li R, Brockschmidt FF, Kiefer AK, Stefansson H, Nyholt DR, Song K, et al. Six novel susceptibility loci for early-onset androgenetic alopecia and their unexpected association with common diseases. *PLoS Genet*. 2012; 8: e1002746.
90. Redler S, Dobson K, Drichel D, Heilmann S, Wolf S, Brockschmidt FF, et al. Investigation of six novel susceptibility loci for male androgenetic alopecia in women with female pattern hair loss. *J Dermatol Sci*. 2013; 72: 186–8.
91. Heilmann S, Kiefer AK, Fricker N, Drichel D, Hillmer AM, Herold C, et al. Androgenetic alopecia: identification of four genetic risk loci and evidence for the contribution of WNT signaling to its etiology. *J Invest Dermatol*. 2013; 133: 1489–96.
92. Nuwaihry R, Redler S, Heilmann S, Drichel D, Wolf S, Birch P, et al. Investigation of four novel male androgenetic alopecia susceptibility loci: no association with female pattern hair loss. *Arch Dermatol Res*. 2014; 306: 413–8.
93. Gatherwright J, Liu MT, Gliniak C, Totonchi A, Guyuron B. The contribution of endogenous and exogenous factors to female alopecia: a study of identical twins. *Plast Reconstr Surg*. 2012; 130: 1219–26.
94. Blume-Peytavi U, Blumeyer A, Tosti A, Finner A, Marmol V, Trakatelli M, et al. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. *Br J Dermatol*. 2011; 164: 5–15.
95. Sinclair R, Wewerinke M, Jolley D. Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 466–73.
96. Olsen EA. The midline part: an important physical clue to the clinical diagnosis of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40: 106–9.
97. Olsen EA. Current and novel methods for assessing efficacy of hair growth promoters in pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48: 253–62.
98. Hamilton JB. Patterned loss of hair in man: types and incidence. *Ann NY Acad Sci*. 1951; 53: 708–28.
99. Lee WS, Oh Y, Ji JH, Park JK, Kim do W, Sim WY, et al. Analysis of familial factors using the basic and specific (BASP) classification in Korean patients with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65: 40–7.
100. Lee WS, Lee HJ, Choi GS, Cheong WK, Chow SK, Gabriel MT, et al. Guidelines for management of androgenetic alopecia based on BASP classification — the Asian Consensus Committee guideline. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27: 1026–34.
101. Lee WS, Ro BI, Hong SP, Bak H, Sim WY, Kim do W, et al. A new classification of pattern hair loss that is universal for men and women: basic and specific (BASP) classification. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57: 37–46.
102. Kantor J, Kessler LJ, Brooks DG, Cotsarelis G. Decreased serum ferritin is associated with alopecia in women. *J Invest Dermatol*. 2003; 121: 985–8.
103. Rushon DH, Ramsay ID. The importance of adequate serum ferritin levels during oral cyproterone acetate and ethinyl oestradiol treatment of diffuse androgen-dependent alopecia in women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992; 36: 421–7.
104. Trost LB, Bergfeld WF, Calogeras E. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54: 824–44.
105. Futterweit W, Dunaif A, Yeh HC, Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1988; 19: 831–6.
106. Freinkel RK, Freinkel N. Hair growth and alopecia in hypothyroidism. *Arch Dermatol*. 1972; 106: 349–52.
107. Rasheed H, Mahgoub D, Hegazy R, El-Komy M, Abdel Hay R, Hamid MA, et al. Serum ferritin and vitamin D in female hair loss: do they play a role? *Skin Pharmacol Physiol*. 2013; 26: 101–7.
108. Amor KT, Rashid RM, Mirmirani P, Does D matter? The role of vitamin D in hair disorders and hair follicle cycling. *Dermatol Online J*. 2010; 16: 3.
109. Malloy PJ, Feldman D. The role of vitamin D receptor mutations in the development of alopecia. *Mol Cell Endocrinol*. 2011; 347: 90–6.
110. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, Reygagne P, del Marmol V, Spuls PI, Trakatelli M, Finner A, Kiesewetter F, Trüeb R, Rzyany B, Blume-Peytavi U; European Dermatology Forum (EDF). Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and men. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9 (suppl 6): S1–S57.
111. Rogers NE, Avram MR. Medical treatments for male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59: 547–566.
112. Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol*. 2004; 150: 186–194.
113. Haber RS. Pharmacologic management of pattern hair loss. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2004; 12: 181–189.
114. Whiting DA, Jacobson C. Treatment of female androgenetic alopecia with minoxidil 2%. *Int J Dermatol*. 1992; 31: 800–804.
115. Jacobs JP, Szpunar CA, Warner ML. Use of topical minoxidil therapy for androgenetic alopecia in women. *Int J Dermatol*. 1993; 32: 758–762.
116. Tsuboi R, Tanaka T, Nishikawa T, Ueki R, Yamada H, Katsukawa K, Ogawa H, Takeda K. A randomized, placebo-controlled trial of 1% topical minoxidil solution in the treatment of androgenetic alopecia in Japanese women. *Eur J Dermatol*. 2007; 17: 37–44.
117. Olsen E, Whiting D, Bergfeld W, Miller J, Hordinsky M, Wanser R, Zhang P, Kohut B. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57: 767–774.
118. Lucky AW, Picquadio DJ, Ditre CM, Dunlap F, Kantor I, Pandya AG, Savin RC, Tharp MD. A randomized, placebo-controlled trial of 5 and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50: 541–553.
119. Blume-Peytavi U, Hillmann K, Dietz E, Canfield D, Garcia Bartels N. A randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65: 1126–1134.
120. Leyden J, Dunlap F, Miller B, Winters P, Lebowitz M, Hecker D, Kraus S, Baldwin H, Shalita A, Draelos Z, Markou M, Thiboutot D, Rapaport M, Kang S, Kelly T, Parisse D, Webster G, Hordinsky M, Rietschel R, Katz HI, Terranova L, Best S, Round E, Waldstreicher J. Finasteride in the treatment of men with frontal male pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40: 930–937.
121. Price VH, Roberts JL, Hordinsky M, Olsen EA, Savin R, Bergfeld W, Fiedler V, Lucky A, Whiting DA, Pappas F, Culbertson J, Kotey P, Meehan A, Waldstreicher J. Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43: 768–776.
122. Shum K, Cullen D, Messenger A. Hair loss in women with hyperandrogenism: four cases responding to finasteride. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47: 733–739.
123. Yeon JH, Jung JY, Choi JW, Kim BJ, Youn SW, Park KC, Huh CH. 5 mg/day finasteride treatment for normoandrogenic Asian women with female pattern hair loss. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25: 211–214.
124. Iorizzo M, Vincenzi C, Voudouris S, Piraccini BM, Tosti A. Finasteride treatment of female pattern hair loss. *Arch Dermatol*. 2006; 142: 298–302.
125. Hajheydari Z, Akbari J, Saeedi M, Shokohi L. Comparing the therapeutic effects of finasteride gel and tablet in treatment of the androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009; 75: 47–51.
126. Olsen EA, Hordinsky M, Whiting D, Stough D, Hobbs S, Ellis ML, Wilson T, Rittmaster RS; Dutasteride Alopecia Research Team. The importance of dual 5 α -reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55: 1014–1023.
127. Olszewska M, Rudnicka L. Effective treatment of female androgenic alopecia with dutasteride. *J Drugs Dermatol*. 2005; 4: 637–640.
128. Moffah N, Moffah N, Abd-Elaziz G, Ahmed N, Hamed Y, Ghannam B, Ibrahim M. Mesotherapy using dutasteride-containing preparation in treatment of female pattern hair loss: photographic, morphometric and ultrastructural evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27: 686–693.
129. Camacho-Martinez FM. Hair loss in women. *Semin Cutan Med Surg*. 2009; 28: 19–32.
130. Hoedemacker C, van Egmond S, Sinclair R. Treatment of female pattern hair loss with a combination of spironolactone and minoxidil. *Australas J Dermatol*. 2007; 48: 43–45.
131. Sinclair R, Wewerinke M, Jolley D. Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 466–473.
132. Rogers NE, Avram MR. Medical treatments for male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59: 547–566.
133. Paradisi R, Porcu E, Fabbri R, Seracchioli R, Battaglia C, Venturoli S. Prospective cohort study on the effects and tolerability of flutamide in patients with female pattern hair loss. *Ann Pharmacother*. 2011; 45: 469–575.
134. Gassmueler J, Hoffmann R, Webster A. Topical fulvestrant solution has no effect on male and postmenopausal female androgenetic alopecia: results from two randomized, proof-of-concept studies. *Br J Dermatol*. 2008; 158: 109–115.
135. Levy LL, Emer JJ. Female pattern alopecia: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2013; 5: 541–556.
136. Cohen JL. Enhancing the growth of natural eyelashes: the mechanism of bimatoprost-induced eyelash growth. *Dermatol Surg*. 2010; 36: 1361–1371.
137. Blume-Peytavi U, Lönnfors S, Hillmann K, Garcia Bartels N. A randomized double-blind placebo-controlled pilot study to assess the efficacy of a 24-week topical treatment by latanoprost 0.1% on hair growth and pigmentation in healthy volunteers with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 66: 794–800.
138. Hugo Perez BS. Ketoconazole as an adjunct to finasteride in the treatment of androgenetic alopecia in men. *Med Hypotheses*. 2004; 62: 112–115.
139. McElwee KJ, Shapiro JS. Promising therapies for treating and/or preventing androgenic alopecia. *Skin Therapy Lett*. 2012; 17: 1–4.
140. Cucé L, Consuelo JR, Régia CRP. Cellium® GC: evaluation of a new natural active ingredient in 210 mg/ml topical solution, through scalp biopsy. *Surg Cosmet Dermatol*. 2011; 3: 123–128.
141. Bernard BA. The human hair follicle, a bistable organ? *Exp Dermatol*. 2012; 21: 401–403.
142. Finner AM. Nutrition and hair: deficiencies and supplements. *Dermatol Clin*. 2013; 31: 167–172.
143. Rajput RJ. Controversy: is there a role for adjuvants in the management of male pattern hair loss? *J Cutan Aesthet Surg*. 2010; 3: 82–86.
144. Freund B, Schwartz M. Treatment of male pattern baldness with botulinum toxin: a pilot study. *Plast Reconstr Surg*. 2010; 126: 246e–248e.



Современные лабораторные технологии в изучении остеопороза у лиц опасных профессий и его коррекция

Л. Б. Дрыгина, д.б.н., проф., зав. лабораторией¹

А. Э. Лычкова, д.м.н., зав. отделом²

Н. А. Дорофейчик-Дрыгина, врач-ортодонт¹

А. М. Пузиков, сотрудник отдела²

¹ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, г. Санкт-Петербург

²ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Modern laboratory techniques in study of osteoporosis in persons of hazardous occupations and its correction

L. B. Drygina, A. E. Lychkova, N. A. Dorofeichik-Drygina, A. M. Puzikov

All-Russian Centre for Emergency and Radiation Medicine n.a. A. M. Nikiforov, Saint Petersburg; Moscow Clinical Scientific and Practical Center n.a. A. S. Loginov, Moscow; Russia

Резюме

Были обследованы специалисты МЧС России в возрасте от 21 до 45 лет (200 пожарных), характер работы которых отличается высоким психоэмоциональным напряжением. Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в различных регионах скелета было неравномерно, преимущественно наблюдалось в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, в меньшей степени в регионе предплечья. Показана зависимость изменения лабораторных показателей от скорости и направленности метаболических процессов в костной ткани обследованных пациентов. Снижение МПКТ сопровождается высоким уровнем маркера резорбции Dpyr/Cr и ремоделирования — остеокальцина. Повышение маркера резорбции Dpyr/Cr было связано со снижением МПКТ скелета и патологией твердых тканей зубов. Показано, что специфические костные биомаркеры дополняют имеющиеся технологии определения минеральной плотности костной ткани и на раннем этапе обследования и дают информацию о фазах ремоделирования костной ткани. Остеопороз при стрессе моделировали введением серотонина экспериментальным животным. Показана возможность коррекции остеопороза введением препаратов витамина D.

Ключевые слова: пожарные, МЧС России, лабораторные клинические технологии, минеральная плотность кости, метаболические болезни костей, биологические маркеры.

Summary

The specialists of EMERCOM of Russia in the age from 21 to 45 years (200 firefighters), the nature of which is characterized by high psycho-emotional stress were investigated. The decrease in mineral bone density (BMD) in different regions of the skeleton was uneven, mainly observed in the lumbar spine and proximal femur; to a lesser extent, in the region of the forearm. The dependence of the changes of laboratory parameters of the speed and direction of metabolic processes in the bone tissue of the examined patients was shown. Reduced BMD is accompanied by a high level of marker of bone resorption Dpyr/Cr and the remodeling by osteocalcin. The increase in a marker of bone resorption Dpyr/Cr was associated with decreased BMD of the skeleton and pathology of hard tissues of teeth. It is shown that specific bone biomarkers complement existing technologies determination of the mineral density of bone tissue and at an early stage of the survey give information about the phases of bone remodeling. Osteoporosis was modeled by the introduction of serotonin to experimental animals. The possibility of correction of osteoporosis the introduction of products of vitamin D was shown.

Key words: fire, EMERCOM of Russia, clinical laboratory technology, bone mineral density, metabolic bone disease, biological markers.

Введение

Хорошо известно, что в современном мире наблюдается рост соматической патологии населения в ответ на социальное, экологическое и психологическое напряжение. Проблема адаптационного перенапряжения и соматической патологии актуальна и для лиц, подверженных воздействию экстремальных условий труда, к числу которых относятся пожарные МЧС России [6].

При длительном стрессе обнаруживаются признаки гиперактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. На уровне соматического здоровья такая активация

проявляется развитием артериальной гипертензии [12], нарушением углеводного обмена [8, 9], повышением уровня серотонина [18] и остеопеническим синдромом [5].

Остеопения или остеопенический синдром (ОПС) — это собирательные понятия, используемые для обозначения сниженной массы костной ткани. Остеопороз характеризуется прогрессирующим снижением костной массы в единице объема кости по отношению к нормальному показателю у лиц

соответствующего пола и возраста. Остеопороз сопровождается нарушением микроархитектоники костной ткани, которое приводит к повышенной хрупкости костей и увеличению риска нарушения целостности костей.

Это патология, которую в настоящее время стали относить к заболеваниям, инициированным стрессом в результате выхода в кровоток костного кальция. В условиях эмоционального стресса и интенсивных физических нагрузок активируется секреция гормональных медиаторов адреналина

и норадреналина, происходит сокращение гладкомышечных клеток в стенках сосудов, сосудистое русло уменьшается, и возрастает артериальное давление [3, 12]. Высокий уровень альдостерона способствует задержке натрия и воды. Потеря калия и задержка натрия приводят к нарушению оптимального соотношения содержания этих ионов в организме и их перераспределению во внутри- и внеклеточной среде. В ответ на повышение артериального давления происходит активация ренина и ангиотензина, и избыток H^+ выводится с мочой. Нейтрализация избытка H^+ осуществляется карбонатом костной ткани, что сопровождается выходом кальция из кости во внеклеточную жидкость [7]. Потеря кальция костной тканью способствует развитию остеопороза, а его диффузия во внеклеточное пространство — образованию кальцинатов. Существует связь серотонина и МПКТ [15]. В костной ткани присутствуют серотонин и его рецепторы, а также серотониновый транспортер и ферменты синтеза (триптофангидроксилаза) и окисления индоламина (МАО-А). Остеобласты и остециты могут синтезировать и захватывать серотонин, экспрессируют серотониновый транспортер (5-НТТ) и функциональные рецепторы серотонина [14]. Установлено содействие серотонина пролиферации первичных остеобластов [17]. Серотонин усиливает регуляцию паратгормоном активности с-Jun (AP-1) транскрипционного фактора в остеобластах [16]; повышает уровень остеопротегерина, принадлежащего к суперсемейству трансформирующих факторов роста, тормозящих остеокластогенез. Одновременно серотонин тормозит секрецию остеобластами нуклеарного фактора NF-kB, что указывает на блокирующую роль индоламина в торможении дифференцировки остеокластов [17]. Помимо изменения МПКТ скелета, аналогичные изменения декальцификации могут развиваться и в тканях зубов [1]. Согласно современным представлениям остеопороз, особенно у молодых лиц опасных профессий, подверженных высокому психоэмоциональному воздействию, можно рассматривать как стресс-индуцированную патологию. Серотонин и паратгормон являются

функциональными синергистами в отношении кальциевого обмена, усиливая резорбцию костной ткани. Паратгормон стимулирует синтез серотонина тучными клетками и наряду с соматостатином и гастрином усиливает антигениндуцированное высвобождение серотонина тучными клетками. Можно предположить, что блокада серотонинемии будет способствовать процессам остеогенеза при экспериментальном остеопорозе. Практический интерес для коррекции остеопороза представляют ряд препаратов, одним из которых является альфакальцитол — регулятор обмена кальция и фосфора, предшественник активного метаболита витамина D_3 [11, 13].

Проводя клинико-лабораторное обследование лиц, работающих в экстремальных ситуациях при воздействии профессиональных повреждающих факторов, в целях прогнозирования развития возможной соматической патологии традиционно обращают внимание на состояние адаптационных систем. Изучаются параметры гормональной регуляции [2, 4], состояние периферической крови [10], антиоксидантный и витаминный статус для оценки резервных возможностей организма [8, 9]. С другой стороны, появились современные лабораторные технологии: оценка биохимических маркеров ремоделирования костной ткани, которые позволяют формировать группы риска развития стресс-индуцированной соматической патологии — остеопении и остеопороза.

Цель работы — показать перспективность альфакальцитолола и изучения серотонина в коррекции остеопороза у лиц экстремальных профессий (на примере пожарных МЧС России) по амбулаторным данным и материалам экспериментальных исследований.

Материалы и методы

В клинике № 1 Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова (ВЦЭРМ) МЧС России за период 2013–2015 годов амбулаторно обследовали 200 пожарных Государственной противопожарной службы МЧС России в возрасте от 21 до 45 лет (средний возраст — 30 лет [25; 39]).

Исследование МПКТ, как эквивалента костной ткани, проводили методом рентгеновской абсорбциометрии DEXA на денситометре Lunar DPX-L (США) в отделе лучевой диагностики (заведующий — кандидат медицинских наук, доцент И. Д. Никифорова). МПКТ выражали в стандартных отклонениях (SD) от нормативных возрастных показателей костной массы (Z-критерий) по критериям Всемирной организации здравоохранения для мужчин моложе 50 лет. В зависимости от изменения МПКТ все обследованные были разделены на группы:

- I ($n = 85$) — с нормальными значениями МПКТ от $+2,5$ до $-1,5$ SD (контрольная группа);
- II ($n = 100$) — со снижением плотности кости от $-1,5$ до $-2,5$ SD с проявлениями остеопении;
- III ($n = 15$) — со снижением плотности кости от $-2,5$ SD и ниже с проявлениями остеопороза.

При стоматологическом осмотре провели сбор анамнестических данных, детализацию жалоб, ортопантомографию и рассчитали папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) в модификации Parma, пародонтальный индекс (PI) и индекс гигиены (CI).

Для оценки состояния костного обмена у пожарных проводили хемилюминесцентное определение остеокальцина (нг/мл) в сыворотке крови, дезоксипиридинолина в моче (Immulite 2000, фирма Siemens, Германия) и биохимическое определение креатинина (Synchron CX9 PRO, фирма Beckman Coulter, США) в моче с расчетом соотношения Друг/Cr (нмоль/мкмоль).

Эксперименты с введением серотонина выполнены на 15 белых крысах-самках линии «Вистар» весом 220–250 г, содержащихся на стандартном рационе питания и свободном доступе к пище и воде в условиях вивария. Остеопороз моделировали введением серотонина в дозе 50 мкг/кг в течение шести месяцев (I группа). Коррекцию остеопороза проводили препаратом альфакальцитол в дозе 0,0025–0,003 мг/кг еженедельно в течение шести месяцев (II группа). Контролем служили пять крыс-са-

Таблица 1
Маркеры резорбции у пожарных в зависимости от МПКТ, Ме [q25; q75]

Параметр	Группа			p
	I	II	III	
Друг/Сr, нмоль/мкмоль	2,8 [0,6; 3,8]	3,2 [1,1; 4,8]	4,8 [0,9; 6,1]	1/3 – 0,037
Z-критерий поясничного отдела позвоночного столба (LII – LIV)	1,1 [0,2; 1,6]	–1,8 [0,6; 2,6]	–2,9 [1,6; 4,0]	1/3 – 0,042
Z-критерий, проксимальный отдел бедра	1,0 [0,1; 1,5]	–1,5 [0,4; 2,8]	–	1/2 – 0,054
Z-критерий, предплечье	1,5 [0,7; 2,0]	–1,8 [0,6; 2,6]	–2,9 [1,6; 4,0]	1/3 – 0,037

мок того же возраста, находившихся на стандартном рационе питания в течение полугода.

В сыворотке крови экспериментальных животных определяли фосфор, кальций, альбумины, АЛТ, АСТ, щелочную фосфатазу; в костной ткани определяли фосфор, кальций и магний на анализаторе Olimpus с помощью стандартных наборов.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.0. Для проверки согласия с нормальным типом распределения применяли критерий Шапиро-Уилка (W). Использовали метод описательной статистики с определением медианы (Ме) и интерквартильного размаха показателей Ме [q25; q75]. Различия (сходство) признаков в группах определяли при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни. При сравнении нескольких групп проводили дисперсионный анализ Краскелла-Уоллиса, медианный тест и сравнение средних рангов для групп.

Результаты и их анализ

Среди пожарных в возрасте 21–45 лет снижение МПКТ до остеопении по Z-оценке диагностируется по методике DEXA в 50 % случаев (100 человек). У 7,5 % пациентов (15 человек) был выявлен остеопороз. Неизменная МПКТ оказалась у 85 человек, что составляло 42,5 % от всех обследованных пожарных.

Снижение МПКТ в различных регионах скелета было неравномерно, преимущественно наблюдалось в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, в меньшей степени в регионе предплечья.

Определение МПКТ является стандартом для установления диагноза «остеопороз», однако низкая чувствительность при высокой чувствитель-

ности часто применяемой для этих целей методики DEXA не позволяет только по определению МПКТ предсказать в будущем возникновение остеопоротических переломов. Для предсказания выраженности потерь МПКТ в дополнение к остеоденситометрии в клинической практике рекомендовано исследование специфических костных биомаркеров в биологических жидкостях пациентов.

Для оценки состояния костного обмена были определены биохимические маркеры костного метаболизма: индекс Друг/Сr, показывающий величину резорбции кости по количеству продуктов деградации коллагена I типа в моче и остеокальцин в сыворотке крови. Остеокальцин (нг/мл) — неколлагенный белок, связывающий кальций с образованным гидроксипапитом, является основным показателем направленности процесса обновления кости или костеобразования.

В табл. 1 представлены результаты определения индекса Друг/Сr у обследованных мужчин и значения Z-критерия изменения МПКТ различных регионов скелета. Как видно из представленных в табл. 1 данных, имеется значимая взаимосвязь снижения МПКТ с повышением уровня маркера резорбции Друг/Сr.

Во многих случаях прослеживалась связь между повышением концентрации Друг/Сr и наличием патологии твердых тканей зубов. При этом чем выше была концентрация маркера резорбции, тем больше выявлялось удаленных зубов ($r = 0,346$; $p < 0,05$). Обратную зависимость имело состояние тканей пародонта, которое характеризовалось нарастанием признаков воспаления в тканях десны по мере снижения показателей МПКТ обследованных участков скелета и PI ($r = -0,547$; $p < 0,01$), МПКТ и CI ($r = -0,551$; $p < 0,01$). Отмечена высокая степень корреляции подвижности зубов

со сниженной МПКТ ($r = -0,479$; $p < 0,05$). Корреляционный анализ позволил выявить достоверную связь Друг/Сr и индекса РМА ($r = 0,382$; $p < 0,05$). Можно заключить, что уровень Друг/Сr отражает активность патологического процесса не только в костной ткани скелета, но и в минерализованных тканях зубов и тканях десны — мягких тканях, состоящих из коллагеновых волокон, и альвеолярной кости.

Нормальный уровень маркера формирования костной ткани остеокальцина в сыворотке крови у мужчин составляет 8,8–37,6 нг/мл. Результаты определения остеокальцина в зависимости от изменения МПКТ представлены в табл. 2.

Показатель костного формирования — остеокальцин у молодых пожарных с ОПС (остеопения и остеопороз) был достоверно выше, чем в группе пожарных с нормальной МПКТ. Это указывает на то, что процессы восстановления костной массы достаточно активны.

Результаты исследования фосфорно-кальциевого обмена у животных с хроническим введением серотонина приведены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, хроническое введение серотонина увеличивает уровень сывороточного фосфора на 118,7 %, кальция — на 34,2 %. Уровень щелочной фосфатазы увеличивается на 30,4 % по сравнению с нормой при стабильной функции почек и белоксинтезирующей функции печени.

Воздействие альфакальцитолом в течение шести месяцев у крыс с остеопорозом, вызванным полугодовым введением серотонина (табл. 3), приводит к нормализации содержания кальция и фосфора, их соотношение составило 1,12 : 1, уровень магния в костной ткани данной группы животных резко снижен, что свидетельствует о неполной минерализации костной ткани.

Таблица 2
Маркеры формирования костной ткани у пожарных в зависимости от МПКТ, Ме [q25; q75]

Параметр	Группа пожарных			p
	I	II	III	
Остеокальцин, нг/мл	6,0 [0,6; 3,8]	10,2 [8,9; 20,1]	10,4 [6,6; 13,5]	1/2 – 0,043 1/3 – 0,045
Z-критерий поясничного отдела позвоночного столба (LII — LIV)	1,1 [0,2; 1,6]	–1,8 [0,6; 2,6]	–2,9 [1,6; 4,0]	1/3 – 0,042
Z-критерий, проксимальный отдел бедра	1,0 [0,1; 1,5]	–1,5 [0,4; 2,8]	–	1/2 – 0,054
Z-критерий, предплечье	1,5 [0,7; 2,0]	–1,8 [0,6; 2,6]	–2,9 [1,6; 4,0]	1/2 – 0,050 1/3 – 0,043

Таблица 3
Динамика биохимических показателей крови у крыс при различных условиях

Исследуемая группа	Альбумин, г/л	Фосфор, Ммоль/л	Креатинин, Ммоль/л	Кальций, Ммоль/л	Щелочная фосфатаза, Е/л
Введение серотонина	35,0 ± 3,8	3,5 ± 0,4	56,9 ± 5,0	2,90 ± 0,21	61,3 ± 7,2
Введение серотонина на фоне альфакальцидола	34,4 ± 5,2	2,32 ± 1,10	55,5 ± 5,6	2,36 ± 0,39	47,2 ± 4,5*
Контроль	35,0 ± 3,2	1,6 ± 0,3	72,4 ± 2,0	2,16 ± 0,08	45,5 ± 5,3
p	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Заключение

При комплексном исследовании метаболических процессов на основании оценки уровней маркеров костной резорбции и костного формирования у молодых пожарных МЧС России в большинстве случаев выявляется высокий уровень Друг/Сг и остеокальцина. Такие показатели характерны для повышения ремоделирования костной ткани.

Показано, что специфические костные биомаркеры дополняют имеющиеся технологии определения минеральной плотности костной ткани и уже на раннем этапе обследования дают информацию о фазах ремоделирования костной ткани. Это обстоятельство особенно важно, так как до возникновения переломов клинические проявления остеопороза носят неспецифический характер, в частности, связаны с изменением состояния зубо-челюстной системы: нарастанием признаков воспаления в тканях десны, увеличенной подвижностью зубов и снижением МПКТ в нескольких регионах скелета.

В костной ткани, как отмечено выше, представлены основные элементы серотонинергической системы: серотонин, серотонинорецепторы, фермент синтеза индоламина триптофангидроксилаза; фермент, разрушающий серотонин (МАО). На экспериментальной модели показаны возможные механизмы действия серотонина как патогенного фактора развития остеопороза: нарушение абсорбции и баланса кальция, фосфора и магния. Серотонинемия

способствует развитию остеопороза у интактных животных. Можно допустить, что блокада серотонинемии будет способствовать процессам остеогенеза при экспериментальном остеопорозе.

Список литературы

- Бузунов А. Ф. Формирование соматических последствий адаптационного синдрома: цена цивилизации. М.: Практ. медицина, 2010. 352 с.
- Дрыгина Л. Б. Клинико-лабораторные критерии оценки состояния адаптационно-регуляторных систем у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // 25 лет после Чернобыля: состояние здоровья, патогенетические механизмы, опыт медицинского сопровождения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. СПб.: Медкнига: ЭЛБИ-СПб, 2011. С. 461–476.
- Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы общей патологии. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 1999. 376 с.
- Иваницкая Н. Ф. Нейроэндокринные нарушения у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения после аварии на Чернобыльской АЭС, в отдаленные сроки // Лікарська справа. 1992. № 1. С. 35–37.
- Лычкова А. Э. Нервная регуляция метаболизма костной ткани. Вестник РАМН, 2011; 3: 42–47.
- Матюшин А. В., Порошин А. А., Шишков М. В. [и др.]. Оценка профессионального риска и обоснование необходимого резерва численности пожарных // Пробл. анализа риска. 2009. Т. 6, № 2. С. 6–13.
- Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы): справочник / под ред. А. И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 2001. 530 с.
- Новицкий А. А. Синдром хронического эколого-профессионального перенапряжения и проблемы сохранения здоровья личного состава в процессе военно-профессиональной деятельности // Тр. Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова. СПб., 1993. Т. 235. С. 8–17.

- Новицкий А. А., Алексанин С. С., Дударенко С. В. Механизм развития патологии внутренних органов в условиях экологического и профессионального перенапряжения регуляторных систем организма человека // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2010. № 1. С. 5–9.
- Подколзин А. А. Патолофизиологические механизмы синдрома хронической усталости. М.: Биоинформсервис, 2000. 124 с.
- Телюшенко М. В., Попов А. А. Оценка риска падения женщин с постменопаузальным остеопорозом, получающих альфакальцидол. Остеопороз и остеопатии. — 2010; № 3.
- Титов В. Н., Дмитриев В. А. Ожирение-патология адипоцитов: число клеток, объем артериального русла, локальные пулы циркуляции in vivo, натрийуретические пептиды и артериальная гипертензия // Клин. лаб. диагностика. 2015. № 3. С. 4–13.
- Шварц Г. Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция // РМЖ. 2009. № 7. С. 499.
- Czekanska E. M., Stoddart M. J., Richards R. G., Hayes J. S. In search of an administration leads to higher bone mineral density, affects bone architecture, and leads to higher femoral bone stiffness in rats // Eur. Cell. Mater. 2012. Vol. 9. № 24. P. 1–17.
- Sen Gupta P., Grozinsky-Glasberg S., Drake W. M. et al. Are serotonin metabolite levels related to bone mineral density in patients with neuroendocrine tumours? // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2014. Vol. 80. № 2. P. 246–252.
- Bliziotis M. M., Eshleman A. J., Zhang X. W., Wren K. M. Neurotransmitter action in osteoblast cell model for in vitro research // J. Cell. Biochem. 2006. Vol. 15. Т. 97. № 6. P. 1283–1291.
- Gustafsson B. I., Westbroek I., Waarsing J. H. et al. Long-term serotonin osteoblasts: expression of a functional system for serotonin receptor activation and reuptake // Bone. 2001. Vol. 29. № 5. P. 477–486.
- Chaouloff F., Berton O., Mormède P. Serotonin and stress // Neuropsychopharmacology. 1999. Vol. 21. (2 Suppl.). S. 28–32.



Влияние ожирения на содержание витамина D в сыворотке крови беременных

Н. А. Терехина, д.м.н., проф., зав. кафедрой биохимии¹

М. М. Падруль, д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии¹

Е. А. Макарова, к.м.н., врач акушер-гинеколог²

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

²ГБУЗ ПК «Медсанчасть № 9 имени М. А. Тверье», г. Пермь

Influence of obesity on content of vitamin D in blood serum of pregnant women

N. A. Teryokhina, M. M. Padrul, E. L. Makarova

Perm State Medical University n.a. E. A. Wagner, the Medical and Sanitary Unit No. 9 n.a. M. A. Tverye; Perm, Russia



Н. А. Терехина



М. М. Падруль



Е. А. Макарова

Резюме

В сыворотке крови 65 беременных выявлен низкий уровень витамина D при ожирении. Самое значимое снижение наблюдалось при андроидном типе III степени ожирения в зимнее время года. Уменьшение биодоступности гормона D при увеличении жирового депо способствует развитию инсулинорезистентности, гестационного сахарного диабета и формированию значимых осложнений для матери и плода в результате срыва компенсаторных возможностей организма. Определение содержания витамина D в сыворотке крови беременных с ожирением имеет значение для прогнозирования осложнений матери и плода.

Ключевые слова: витамин D, беременность, ожирение.

Summary

In the blood serum of 65 pregnant women a low level of vitamin D in obesity was revealed. The most significant decrease was observed in the android type of grade 3 obesity in a winter season. Reduction of D hormone bioavailability with an increase in fat depot promotes the development of insulin resistance, gestational diabetes and the formation of significant complications for mother and fetus as a result of failure of the compensatory capacity of the organism. Determination of vitamin D in the blood serum of pregnant women with obesity is important for predicting complications of mother and fetus.

Key words: vitamin D, pregnancy, obesity.

По данным Всемирной организации здравоохранения, ожирение считается неинфекционной эпидемией в связи с широкой распространенностью во всем мире. Нарушения липидного обмена у беременных — фактор риска возникновения заболеваний матери и плода. [1, 2]. Увеличение числа лиц с избыточной массой тела приводит к повышению распространенности дефицита витамина D, что связывают с его депонированием в подкожно-жировой клетчатке и недоступностью для центрального кровотока [3, 4, 9]. Дефицит витамина D у беременных женщин связан с повышенным риском преэклампсии [5], гестационного диабета, кесарева сечения [7], остеопении и остеопороза [8]. Материнский дефицит витамина D может привести к повышенной воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции, которая характеризует преэклампсию [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния ожирения на содержание витамина D в сыворотке крови беременных женщин.

Материалы и методы

Основную группу составили 65 беременных женщин ($10,7 \pm 0,65$ недель гестации) с нарушением жирового обмена. Дизайн исследования: контролируемое, открытое, рандомизированное. Время проведения исследования: февраль — ноябрь 2015 года. Диагноз нарушения жирового обмена уста-

навливали на основании вычисления индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывался как отношение массы тела женщины (кг) в I триместре беременности к росту (m^2). Все беременные с ожирением (основная группа) были разделены на три подгруппы по степени ожирения: первая подгруппа А (ИМТ $28,40 \pm 1,26$ kg/m^2) — 27 человек, подгруппа В (ИМТ до $32,30 \pm 1,09$ kg/m^2) — 23 человека, подгруппа С (ИМТ $39,90 \pm 3,51$ kg/m^2) — 15 человек. Всем пациенткам основной группы проводился расчет коэффи-

Таблица
Содержание 25-гидроксиколекальциферола (нг/мл) в сыворотке крови беременных с ожирением

Группа обследуемых	$M \pm m$	p	Дефицит витамина D, %	Недостаток витамина D, %
Беременные с ожирением	$20,76 \pm 0,16$	$< 0,05$	47	94
Беременные без ожирения	$25,45 \pm 0,22$	$< 0,05$	31	61
Здоровые небеременные женщины	$28 \pm 0,41$		22	39

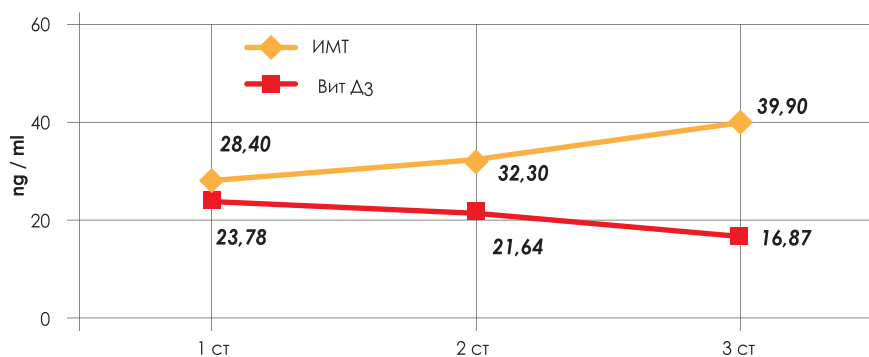


Рисунок 1. Содержание витамина D₃ в сыворотке крови беременных с различными степенями ожирения. I степень: ИМТ до 30 кг/м²; II степень: 35–40 кг/м²; III степень: более 40 кг/м².

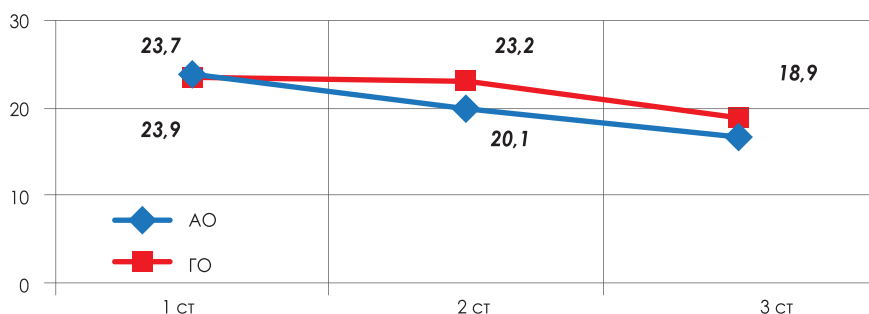


Рисунок 2. Содержание витамина D₃ (нг/мл) в сыворотке крови беременных с различными степенями ожирения. I степень: ИМТ до 30 кг/м²; II степень: 35–40 кг/м²; III степень: более 40 кг/м² в зависимости от вида ожирения АО (андроидное ожирение), ГО (гиноидное ожирение).

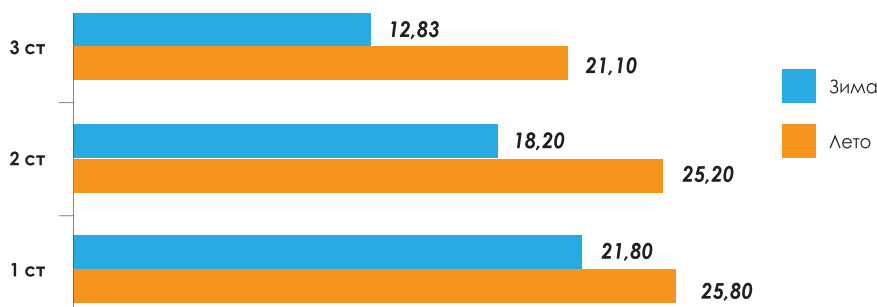


Рисунок 3. Содержание витамина D₃ (нг/мл) в сыворотке крови беременных с ожирением по степеням ожирения и сезону (зима — лето).

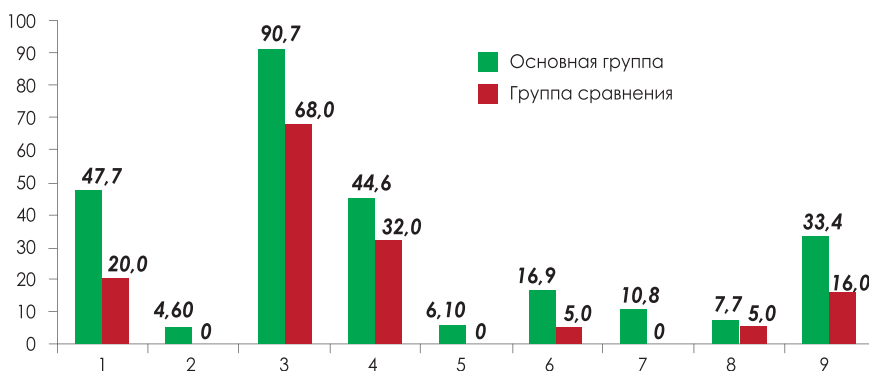


Рисунок 4. Количество осложнений беременности в группе сравнения и основной группе (в процентах). 1 — угроза прерывания; 2 — самопроизвольный выкидыш; 3 — ранний токсикоз; 4 — патологическая прибавка веса; 5 — гестационный сахарный диабет; 6 — преэклампсия умеренной степени; 7 — преэклампсия тяжелой степени; 8 — холестаз; 9 — фето-плацентарная недостаточность. Примечание: * — $p < 0,05$.

циента К — отношения окружности талии к окружности бедер в сантиметрах. При К менее 0,8 был установлен гиноидный тип ожирения (38 человек), при К более 0,8 был выставлен диагноз андроидного (висцерального) типа ожирения (27 человек). В группу сравнения вошли 20 здоровых беременных женщин ($10,43 \pm 0,23$ недель гестации) в первом триместре с нормальной массой тела (ИМТ $22,9 \pm 1,19$ кг/м²). Контролем служила сыворотка крови 120 здоровых небеременных женщин. Все обследуемые были сопоставимы по возрасту. Содержание 25-гидроксихолекальциферола (25-[ОН]-D₃) определяли в сыворотке крови иммуноэлектрохемилюминесцентным методом. При содержании в сыворотке крови 25-[ОН]-D₃ от 20 до 32 нг/мл диагностировали недостаток витамина D, при уровне 20 нг/мл и ниже — дефицит. Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 6.1 и Excel 2007.

Результаты и обсуждение

Дефицит витамина D был выявлен у 47% беременных с ожирением, 31% беременных без ожирения, 22% небеременных женщин. Недостаток витамина D был установлен почти у всех беременных с ожирением (см. табл.).

При делении беременных женщин на подгруппы по степени ожирения выявлена обратная корреляционная зависимость: при увеличении массы тела происходило снижение уровня витамина D₃ в сыворотке крови (рис. 1).

Обнаружено более низкое содержание витамина D₃ в сыворотке крови беременных при андроидном типе ожирения (рис. 2).

Выявлены дефицит витамина D₃ у всех беременных с ожирением зимой (период с ноября по апрель включительно) и недостаток этого витамина летом (с мая по октябрь включительно). Сезонные закономерности свидетельствуют о роли витамина D и солнечного света в развитии преэклампсии беременных. Более высокая частота преэклампсии отмечена в зимнее время [5]. Выявлена обратная корреляционная зависимость массы тела и содержания витамина D₃ в сыворотке крови беременных по сезонам (рис. 3).

Снижение витамина D₃ в сыворотке крови беременных связано и с географическим расположением Пермского края. Пермский край — территория с низкой инсоляцией (65–69 солнечных дней в году), острым углом падения солнечных лучей даже в летнее время, недостаточным употреблением продуктов, носителей витамина D (рыба жирных сортов, икра), нахождением людей длительное время в закрытых помещениях, использованием солнцезащитных кремов в летнее время.

При недостатке и дефиците содержания витамина D₃ в организме беременных с ожирением возможно развитие таких серьезных осложнений, как невынашивание, преэклампсия, развитие плацентарных нарушений. Количество осложнений течения беременности и родов у женщин с ожирением было больше, чем у беременных с нормальной массой тела (рис. 4). Только в группе женщин с ожирением выявлены гестационный сахарный диабет (6,1 %) и преэклампсия тяжелой степени (10,8 %).

Осложнения течения родов чаще наблюдались у женщин с андронидным ожирением: в три раза чаще прежде-

временные роды и аномалии родовой деятельности, в два раза чаще оперативное родоразрешение путем кесарева сечения. Только при андронидном ожирении наблюдались следующие осложнения: дистония плечиков (1,5 %), послеродовое гипотоническое кровотечение (4,5 %), дистресс плода (4,5 %), вакуум-экстракция плода (6 %).

Таким образом, при сочетании беременности и ожирения нами выявлено значимое снижение содержания витамина D₃ в сыворотке крови женщин. Обнаружена обратная корреляционная зависимость массы тела и содержания витамина D₃.

Выводы

Определение содержания витамина D в сыворотке крови беременных с ожирением имеет значение для прогнозирования осложнений течения беременности и родов.

Список литературы

1. Макарова Е. А., Терехина Н. А., Падруль М. М. Статус адипокинов в сыворотке крови беременных с ожирением / Клиническая лабораторная диагностика. — 2015. — № 9. — С. 61–62.

- Макаров И. О., Боровкова Е. И. Течение беременности и родов у пациенток с ожирением / Акушерство и гинекология. — 2011. — № 1. — С. 23–28.
- Chen T. C., Holick M. F. et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D / Arch. Biochem. Biophys. — 2007. — Apr 15. — V. 460 (2). — P. 213–217.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D / Washington, DC. — National Academy Press. — 2010.
- Lewis S., Lucas R. M., Halliday J., Ponsonby A. L. Vitamin D deficiency and pregnancy: From preconception to birth / Molecular Nutrition and Food Research. — 2010. — V. 54. — № 8. — P. 1092–1102.
- Liu N. Q., Kaplan A. T., Lagishetty V. et al. Vitamin D and the regulation of placental inflammation / Journal of Immunology. — 2011. — Vol. 186. — V. 10. — P. 5968–5974.
- Merewood A., Mehta S. D., Chen T. C., Bauchner H., Holick M. F. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section / Journal Clin. Endocrinol. Metab. — 2009. — V. 94 (3). — P. 940–945.
- Ozturk C., Atamaz F. C., Akkurt H., Akkoc Y. Pregnancy-associated osteoporosis presenting severe vertebral fractures / Journal Obstet. Gynaecol. Res. — 2014. — Jan. — V. 40 (1). — P. 288–292.
- Wortsman J., Matsuoka L. Y., Chen T. C., Lu Z., Holick M. F. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity / American Journal of Clinical Nutrition. — 2000. — V. 72 (3). — P. 690–693.

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия" УД Президента РФ

Ежегодная научно-практическая конференция

**Персонализированный подход к лечению
и профилактике социально значимых заболеваний
в терапевтической и общей врачебной практике**

26 октября, Москва

Председатели:

Академик РАН **А. И. Мартынов** - главный внештатный консультант по терапии Управления делами Президента РФ, президент Российского научного медицинского общества терапевтов, профессор, доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный врач РСФСР.

Профессор **С. А. Чорбинская** - профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой семейной медицины с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ.

Место проведения

Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9.

Проезд до ст. метро Смоленская, Краснопресненская, Баррикадная.

Регистрация и начало работы выставки в 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00



Р. С. Тишенина

Содержание холестерина в эритроцитах у больных гиперкортицизмом и метаболическим синдромом

Р. С. Тишенина, д.м.н., проф., рук. биохимической лаборатории

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», г. Москва

Content of cholesterol in erythrocytes in patients with hypercorticism and metabolic syndrome

R. S. Tishenina

Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

Резюме

Целью работы явилось изучение содержания холестерина в эритроцитах и чувствительности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на прием малых доз дексаметазона у больных с двумя патогенетически разными формами ожирения: хроническим гиперкортицизмом, обусловленным болезнью Иценко-Кушинга и синдромом Кушинга, гиперинсулинизмом при метаболическом синдроме в период пубертата и у взрослых.

Ключевые слова: гиперкортицизм, болезнь Иценко-Кушинга, синдром Кушинга, холестерин в эритроцитах.

Summary

The aim of this work study was to study the cholesterol content in erythrocytes and the sensitivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system to the administration of small doses of dexamethasone in patients with two pathogenetically different forms of obesity: chronic hypercortisolism due to Itsenko-Cushing's disease and Cushing's syndrome, hyperinsulinism in metabolic syndrome during puberty and in adults.

Key words: hypercorticism, Itsenko-Cushing's disease, Cushing's syndrome, cholesterol in erythrocytes.

Введение

К гиперкортицизму относятся хронические заболевания, протекающие с избыточной секрецией гормонов коркового слоя одного или обоих надпочечников. Избыточная секреция глюкокортикостероидных гормонов (ГКС) одним из надпочечников наблюдается при доброкачественной или злокачественной аденоме, двумя надпочечниками — при их гиперплазии. Опухоль, секретирующая преимущественно кортизол, получила название глюкокортикостерома или синдром Кушинга (СИК). Гиперплазия надпочечников, секретирующих преимущественно кортизол, чаще проявляется болезнью Иценко-Кушинга (БИК), реже АКГГ-эктопическим синдромом Кушинга. Симптомы этих тяжелых заболеваний очень схожие. Ведущие симптомы: диспластическое перераспределение подкожного жирового слоя как при ожирении, так без ожирения; лунообразное лицо; розово-багровые стрии на животе, поясничной области, предплечье; артериальная гипертензия; гипергликемия; дислипотеинемия, сопровождающаяся гиперхолестеринемией; гипокалиемия и гипернатриемия; остеопороз.

У пациентов с метаболическим синдромом в период пубертата и у взрослых наблюдается ожирение со стриями бледно-розового цвета, гипергликемия, гипертензия, дислипотеинемия. Дифференциальная диагностика между здоровыми, пациентами с метаболическим синдромом и гиперкортицизмом основана на приеме малых доз дексаметазона (1 мг препарата в 23–24 часа) [11], у которых уровень кортизола снижается ниже 50 нмоль/л, тогда как у пациентов с БИК, СИК, АКГГ-эктопическим синдромом подавление секреции кортизола до этой величины не наблюдается. Применение больших доз дексаметазона (8 мг) позволяет провести дифференциальный диагноз между СИК и БИК.

К настоящему времени сложилось представление, что ожирение при гиперкортицизме — вторичное, основным патогенетическим фактором является хроническая гиперкортизолемиа. Развитие ожирения при метаболическом синдроме рассматривается с точки зрения хронической гиперинсулинемии.

Жировая ткань человека является основным местом хранения холесте-

рина (ХС). Все классы липопротеинов могут обеспечивать поступление эстерифицированного ХС из плазмы крови в жировую ткань. В жировой ткани синтез ХС осуществляется из ацетил-КоА и лейцина. Жировая ткань человека содержит 1–2 мг ХС на грамм сырого веса и соответствует его количеству в скелетной мускулатуре и несколько меньше при пересчете на сухой вес. Около 90% ХС жировой ткани находится в свободной, неэстерифицированной форме. В отличие от других органов и тканей большая часть свободного ХС связана не с мембраной клетки, а накапливается в жировой капле [7]. С помощью изотопного анализа удалось выяснить, что содержание ХС в жировой ткани прямо пропорционально объему жировой клетки. При ожирении примерно половина всего ХС организма может откладываться в этой ткани, а медленно обменивающийся фонд ХС плазмы в значительной мере пропорционален степени ожирения. Представляется, что жировая ткань выполняет роль буфера, нормализуя уровень ХС в крови [4, 7, 9].

ХС синтезируется во всех органах и клетках организма, за исключением

зрелых эритроцитов. Далее с помощью акцепторных свойств ЛПВП из органов и тканей ХС, включая жировую, транспортируется в печень, в которой из него синтезируются желчные кислоты. Несмотря на постоянный обмен плазменного и клеточного ХС между собой, содержание ХС в плазме и в липопротеидах далеко не всегда отражает его содержание в тканях. В мембранах клеток ХС находится в свободной форме, и это составляет структурный фонд ХС организма. Перенос ХС между плазмой и эритроцитами — двухсторонний физико-химический процесс, не требующий затрат энергии. Скорость обмена ХС между липопротеидами плазмы и гепатоцитами выше, чем между липопротеидами плазмы и эритроцитами [7]. При инкубации эритроцитов с ЛПВП происходит превращение двояковогнутых дисков в сфероциты и ехиноциты, тогда как при инкубации с ЛПВП такого рода изменения с эритроцитами не происходит. Показано тормозящее влияние ЛПВП в отношении прикрепления ЛПНП к мембране эритроцитов. Гиперхолестеринемия не всегда сопровождается повышением ХС в эритроцитах, описано избыточное накопление ХС в эритроцитах при гипохолестеринемиях [3]. В результате дополнительного встраивания ХС в мембрану эритроцитов размеры последних увеличиваются. Было установлено, что при прогрессировании БИК общее количество морфологически измененных эритроцитов выше, чем у здоровых, в период ремиссии заболевания их количество достоверно уменьшалось [5]. Кроме того, многочисленными исследованиями установлено, что повышение содержания ХС в плазматических мембранах клеток при их старении, бластной трансформации сопровождается снижением интенсивности ответных реакций этих клеток на различные внешние воздействия [1, 4 и др.].

Учитывая вышесказанное, **целью работы** явилось изучение содержания холестерина в эритроцитах и чувствительности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на прием малых доз дексаметазона у больных с двумя патогенетически

разными формами ожирения: хроническим гиперкортицизмом при болезни Иценко-Кушинга, синдроме Кушинга и хронической гиперинсулинемией при метаболическом синдроме в период пубертата и у взрослых.

Материалы и методы

Обследованы 24 лица обоего пола в возрасте от 17 до 53 лет с нормальной массой тела (контрольная группа). Под наблюдением находились больные с метаболическим синдромом (17 подростков, избыток массы тела $28,3 \pm 3,7$ кг; 27 взрослых обоего пола, избыток массы тела $47,6 \pm 3,7$ кг). У 41 пациента с болезнью Иценко-Кушинга (БИК) избыток массы тела составил $31,3 \pm 2,1$ кг. Из них с тяжелым течением заболевания было 19, с рецидивом — 23, в период ремиссии — 43, после односторонней адреналэктомии — 23, после двухсторонней адреналэктомии — 17 больных. У шести больных с синдромом Кушинга (СИК), обусловленным доброкачественной глюкокортикостеромой, избыток массы тела по сравнению с вышеназванными группами больных меньше и составил $16,3 \pm 3,4$ кг.

Дизайн исследования. Кровь на исследования получали у пациентов строго натощак венопункцией из локтевой вены. Кровь забирали в пробирки с ЭДТА, после легкого перемешивания и центрифугирования в плазме определяли концентрацию кортизола и инсулина. После взятия крови пациенты принимали 0,5 мг дексаметазона, затем в этот же день в 12, 18, 24 часа. На следующий день эта доза дексаметазона принималась в 6, 12, 18, 24 часа. На третий день до девяти часов утра производили повторный забор крови для определения кортизола.

Методы. Определение ХС в эритроцитах осуществляли по методу А. Н. Климова и соавт. [3]. После двукратного промывания в физиологическом растворе и после центрифугирования 200 мкл «упакованных» эритроцитов помещали в пробирки, куда вносили 1,8 мл изопропилового спирта, затем смесь экстрагировали в течение одной минуты на вихревом смесителе (Retsh, LKB). Супернатант полностью переносили в другие пробирки и выпаривали его. К осадку до-

бавляли 2,1 мл реактива Илька и химическим методом определяли общий ХС, калориметрируя при длине волны 440 нм против реактива Илька. Расчет производили по калибровочному графику, используя в качестве стандарта раствор ХС фирмы Boehniger.

Для сопоставления с данными литературных источников результаты определения ХС в эритроцитах у лиц контрольной группы выражали в мг, мкмоль на 1 мл «упакованных» эритроцитов и в мкмоль $\times 10^{-10}$ эритроцитов. Фракции липидов определяли на биохимическом анализаторе Hitachi 911, кортизол, инсулин — РИА-методом на тест-наборах International CIS.

Результаты и их обсуждение

У лиц контрольной группы без избытка массы тела содержание ХС в эритроцитах составило $0,990 \pm 0,034$ мг/мл «упакованных эритроцитов», $2,560 \pm 0,101$ мкмоль/мл «упакованных» эритроцитов и на эритроцит $5,34 \pm 0,138$ мкмоль $\times 10^{-10}$. Полученные результаты сопоставимы с данными литературы, определяемыми аналогичными методами (табл. 1).

У пациентов с метаболическим синдромом (подростков и взрослых) не выявлено статистически значимых различий содержания ХС в эритроцитах при сопоставлении с контрольной группой ($1,070 \pm 0,045$ и $1,06 \pm 0,036$ мкмоль/мл соответственно).

У больных БИК с впервые установленным диагнозом и при рецидиве заболевания уровень ХС в эритроцитах достоверно выше, чем в контрольной группе (соответственно $1,250 \pm 0,063$ и $1,260 \pm 0,057$ мг/мл; $P < 0,05$). Наиболее высокие показатели зарегистрированы у больных БИК с тяжелым течением заболевания $1,460 \pm 0,074$ мг/мл.

У большинства больных БИК при неоднократном обследовании в первые шесть месяцев после односторонней адреналэктомии уровень ХС в эритроцитах оставался повышенным, особенно при расчете на эритроцит (табл. 1). В этот период гиперхолестеринемия, дислипидемия, избыток массы тела сохранялись.

В группе больных, перенесших тотальную двухстороннюю адреналэк-

Таблица 1
Содержание холестерина в эритроцитах у здоровых, у больных с метаболическим синдромом, с болезнью Иценко-Кушинга, с синдромом Кушинга

Группы обследованных	n	Холестерин		
		На 1 мл эритроцитарной взвеси		На 1 эритроцит
		мг/мл	мкмоль/л	мкмоль 10–10
Здоровые — контрольная группа 1	35	0,990 ± 0,034	2,560 ± 0,101	5,340 ± 0,138
Метаболический синдром, юноши	20	1,070 ± 0,045	2,830 ± 0,118	6,37 ± 0,26
Метаболический синдром, взрослые	29	1,060 ± 0,036	2,690 ± 0,095	6,29 ± 0,12
Болезнь Иценко-Кушинга: БИК — до лечения	41	1,250 ± 0,063 ^x	3,220 ± 0,167 ^x	7,59 ± 0,38 ^x
БИК — тяжелое течение, до лечения	19	1,460 ± 0,074 ^x	3,63 ± 0,196 ^x	8,33 ± 0,47 ^x
БИК после односторонней адреналэктомии	17	1,330 ± 0,100	3,430 ± 0,257	6,12 ± 0,61
БИК после двусторонней адреналэктомии	9	1,18 ± 0,12	3,05 ± 0,09	5,49 ± 0,19
БИК — рецидив	26	1,290 ± 0,059 ^x	3,250 ± 0,169 ^x	7,59 ± 0,41 ^x
БИК — ремиссия	43	1,13 ± 0,03	2,930 ± 0,091	5,26 ± 0,21
Глюкокортикостерома, СИК — до лечения	6	1,390 ± 0,133 ^x	3,590 ± 0,341 ^x	8,23 ± 0,78 ^x
СИК — ранний срок после адреналэктомии	5	1,370 ± 0,132 ^x	3,53 ± 0,33 ^x	8,49 ± 0,82 ^x
СИК — отдаленный срок после адреналэктомии	6	1,060 ± 0,098	2,740 ± 0,231	5,92 ± 0,51

Примечание: ^x — достоверность различий (P < 0,05) по сравнению с контрольной группой.

томию, показатели содержания ХС в эритроцитах у пяти пациентов были в пределах нормальных колебаний (0,952 ± 0,050 мг/мл), у четырех оказались повышенными (1,46 ± 0,19 мг/мл). Вероятно, этот разброс показателей можно объяснить степенью компенсации первичной надпочечниковой недостаточности под воздействием принимаемых доз экзогенных глюкокортикостероидов (ГКС).

В период рецидива БИК содержание ХС в эритроцитах повышалось, в период клинической ремиссии снижалось (1,130 ± 0,035 мг/мл) (табл. 1). Дислипотеинемия и ожирение у отдельных пациентов сохранялись, при этом частота выявления Иа- и Иб-фенотипов дислипотеинемии снизилась по сравнению с липидограммой до лечения (табл. 3).

Из данных, представленных в табл. 1, в группе больных СИК, обусловленным глюкокортикостеромой одного надпочечника, до операции уровень ХС в эритроцитах наиболее высокий, практически не менялся при обследовании в ранний срок после адреналэктомии. При обследовании этих больных в отдаленные сроки после операции показатели ХС в эритроцитах практически не отличались

Таблица 2
Содержание кортизола в крови у здоровых, у больных с метаболическим синдромом, с болезнью Иценко-Кушинга, с синдромом Кушинга

Группы обследованных	n	Кортизол, нмоль/л		
		До приема дексаметазона	После приема малых доз дексаметазона	
		А	Б	А — Б
Здоровые — контрольная группа	39	355,6 ± 21,8	49,6 ± 4,6*	306 ± 17,2
Метаболический синдром, юноши	75	493,1 ± 43,8	49,2 ± 5,7*	443,9 ± 38,0
Метаболический синдром, взрослые	107	402,0 ± 31,4	61,9 ± 9,6*	340,1 ± 21,8
Болезнь Иценко-Кушинга: БИК — до лечения	128	709,3 ± 72,1*	262,1 ± 75,4**	447,2 ± 3,3**
БИК — тяжелое течение, до лечения	19	916,3 ± 109,7*	397,9 ± 89,4**	518,7 ± 26,4**
После односторонней адреналэктомии	23	522,2 ± 76,2***	267,9 ± 52,1**	254,3 ± 24,1
После двусторонней адреналэктомии	19	95,4 ± 8,6***		
БИК — рецидив	99	574,7 ± 32,5*	262,8 ± 28,6**	311,9 ± 3,9
БИК — ремиссия	43	369,6 ± 17,4	53,8 ± 5,8**	315,8 ± 11,6
СИК — до лечения	17	920,9 ± 50,8*	401,2 ± 101,7**	519,7 ± 50,9**
СИК — ранний срок после адреналэктомии	5	443,9 ± 88,38***		
СИК — отдаленный срок после адреналэктомии	7	429,2 ± 39,6***	50,7 ± 11,2***	429,2 ± 39,6**

Примечание: * — достоверность различий (P < 0,05) до приема дексаметазона в группах пациентов по сравнению с контрольной группой; ** — после приема дексаметазона; *** — до операции.

Таблица 3

Содержание холестерина в крови у здоровых, у больных с метаболическим синдромом, с болезнью Иценко-Кушинга, с миндромом Кушинга

Группы обследованных	n	Холестерин, моль/л	Достоверность, $P < 0,05$
Контрольная группа	68	$4,78 \pm 0,11$	
Метаболический синдром, юноши	20	$4,71 \pm 0,17$	$P > 0,05$
Метаболический синдром, взрослые	29	$5,47 \pm 0,14$	$P < 0,05$
Болезнь Иценко-Кушинга: БИК — до лечения	41	$7,85 \pm 0,34$	$P < 0,05$
БИК — тяжелое течение, до лечения	19	$8,18 \pm 0,27$	$P < 0,05$
После односторонней адреналэктомии	23	$5,78 \pm 0,22$	$P < 0,05$
БИК — после двусторонней адреналэктомии	19	$4,99 \pm 0,25$	$P < 0,05$
БИК — рецидив	26	$7,35 \pm 0,13$	$P < 0,05$
БИК — ремиссия	43	$6,39 \pm 0,11$	$P < 0,05$
Глюкокортикостерома, СИК — до лечения	6	$7,68 \pm 0,41$	$P < 0,05$
СИК — ранний срок после адреналэктомии	5	$5,9 \pm 0,16$	$P < 0,05$
СИК — отдаленный срок после адреналэктомии	7	$5,34 \pm 0,28$	$P < 0,05$

от здоровых. Степень ожирения, как правило, снижалась, дислипидемия у отдельных больных сохранялась, у других нормализовалась.

Благодаря холестеринацепторным и холестеринтранспортным свойствам ЛПВП у здоровых поддерживается оптимальный уровень ХС в ЛПВП и в эритроцитах, который нарушается при гиперлипидемиях или, как видно из данных, полученных нами и представленных в табл. 1, 3, и при повышении уровня кортизола в крови (табл. 2). Действительно, проведенный нами анализ этих взаимоотношений показал, что у здоровых между содержанием ХС в ЛПВП и в эритроцитах существует обратная довольно тесная корреляционная связь ($r \geq -0,608$). Наличие такого рода связи означает, что при снижении уровня ЛПВП отток ХС с плазматических мембран уменьшается, а при их повышении увеличивается. Что касается взаимозависимости между содержанием ХС в ЛПВП и в эритроцитах в группах больных метаболическим синдромом, БИК, СИК, корреляционной связи не установлено (метаболический синдром: юноши — $r = +0,160$; взрослые — $r = +0,207$; у больных БИК до лечения — $r = -0,204$; в период рецидива — $r = -0,154$; в период ремиссии — $r = -0,096$).

Для установления более четкой связи между уровнями ХС в ЛПВП и в эритроцитах у больных БИК было проведено распределение величин каждого из этих параметров в зависимости

от высокого, нормального или пониженного уровня другого. Оказалось, что при высоком уровне ХС в эритроцитах ($3,90 \pm 0,09$ ммоль/л) содержание ХС-ЛПВП ниже ($1,41 \pm 0,051$), чем у больных с более низким содержанием ХС в эритроцитах (уровень ХС в эритроцитах $2,88 \pm 0,08$ ммоль/л, ЛПВП $1,63 \pm 0,09$ ммоль/л). Различия между группами достоверно ($P < 0,5$). При распределении же результатов исследования содержания ХС в эритроцитах в период гиперкортизолизма в соответствии с высоким ($1,940 \pm 0,042$ ммоль/л), нормальным ($1,30 \pm 0,02$ ммоль/л), пониженным ($0,80 \pm 0,03$ ммоль/л) уровнем ЛПВП корреляционной связи не выявлено (соответственно $r = -0,199$; $r = +0,029$; $r = +0,273$). При этом также не установлено существенных различий в подгруппах между величинами содержания ХС в эритроцитах. Полученные нами результаты согласуются с данными [3]. По-видимому, при гиперлипидемии имеет значение не только процесс абсорбции ХС на эритроцитах, но и уменьшение его оттока с мембран клеток, в том числе с эритроцитарной в печень. Можно предположить, что установленное нами при БИК и СИК повышение уровня ХС в ЛПВП, в ЛПОНП, в ЛПНП, наряду с повышением его содержания в эритроцитах отражает нарушение реципрокных отношений между различными органами, включая жировую ткань, печень и ацепторных свойств ЛПВП в отношении холестерина обмена.

Механизм избыточного накопления ХС в эритроцитах при гиперкортизолизме, вероятно, можно сопоставить с данными Dimitrios et al. [6], показавших повышение ХС в эритроцитах при остром коронарном синдроме, при котором, как известно, имеет место повышение содержания кортизола в крови. В отличие от пациентов с острым коронарным синдромом у больных со стенокардией повышения уровня ХС в эритроцитах не выявлено.

Сопоставление результатов определения ХС в эритроцитах с уровнем кортизола в крови и ответной реакцией на прием малых доз дексаметазона представлено в табл. 2. Установлено, что у больных БИК при прогрессировании заболевания и в период рецидива повышенный уровень кортизола в крови синхронно сочетался с повышенным уровнем содержания ХС в эритроцитах и более высоким содержанием кортизола в крови после двухдневного приема малых доз дексаметазона по сравнению с контрольной группой и пациентами с метаболическим синдромом. Эти результаты, как известно, свидетельствуют о нарушении принципа обратной связи регуляции кортизола в крови и о снижении чувствительности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на прием малых доз дексаметазона.

В период ремиссии БИК наряду со снижением содержания кортизола в крови выявлен нормальный уровень ХС в эритроцитах, сочетающийся

ся с нормальной ответной реакцией на прием малых доз дексаметазона. Такого рода динамика исследуемых показателей кортизола в крови на прием малых доз дексаметазона доказывает восстановление принципа обратной связи регуляции уровня кортизола в крови, то есть восстановление чувствительности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Аналогичная закономерность установлена и у больных с синдромом Кушинга. До удаления глюкокортикостеромы выявлено увеличение содержания ХС в эритроцитах и уровня кортизола в крови до и после приема малых дозы дексаметазона, что отражало резкое снижение и даже отсутствие чувствительности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у отдельных пациентов. После удаления глюкокортикостеромы снижение уровня кортизола в крови, сочетающееся с нормальной ответной реакцией на прием малых доз дексаметазона, подтверждает восстановление чувствительности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

При анализе данных литературы обращают на себя внимание практически равные величины, отражающие верхнюю границу уровня ХС в эритроцитах при исследовании ХС аналогичными методами при разных заболеваниях. Возможно, это обусловлено количеством мест связывания ХС на плазматической мембране эритроцитов, которое, вероятно, довольно постоянное. Можно предположить, что при гиперлипидемиях какое-то количество ЛПНП может фиксироваться и вне зоны рецепции, но оно довольно ограничено. Следовательно, повышение уровня ХС в эритроцитах при прогрессировании адреногиперкортицизма не является исключением. На этом основании можно думать, что между вышеназванными параметрами существует физиологически обусловленная функциональная взаимосвязь. Возможным проявлением такой связи являются конкурентные отношения за связывание с мембраной эритроцитов глюкокортикостероидов и ХС. Имеются указания на то, что связывание стероидных гормонов с мембранами лимитируется количеством ХС в липидной капле коркового слоя

надпочечников. Учитывая общность строения плазматических мембран разных клеток, можно предположить, что повышение уровня ХС в эритроцитах при эндогенном гиперкортицизме в какой-то мере отражает аналогичные изменения в цитоплазматической мембране гипоталамуса, что приводит к нарушению адекватных реакций на любые воздействия, в том числе и на прием малых доз дексаметазона.

Не исключены конкурентные отношения между встраиванием ХС и кортизола в мембраны клеток, что предполагает защиту клеток от избыточной стимуляции внутриклеточных процессов глюкокортикостероидами [1]. Логично предположить, что следствием повышенного содержания ХС в мембранах клеток при длительно существующем гиперкортицизме является снижение проникновения кортизола через цитоплазматическую мембрану клеток гипоталамуса и других клеток организма, что предохраняет организм от избыточной регуляции внутриклеточных процессов глюкокортикостероидами. Подтверждением этого предположения могут служить ранее опубликованные данные об уменьшении количества цитозольных рецепторов в печени, мышцах у больных в активной стадии БИК, СИК, что выявлено исследованиями И. В. Давыдовой [4].

Выводы

1. Содержание холестерина в эритроцитах повышается у больных с болезнью Иценко-Кушинга и с синдромом Кушинга в период гиперкортицизма, тогда как у больных метаболическим синдромом в период пубертата и у взрослых показатели содержания холестерина в эритроцитах не отличались от здоровых.
2. У больных с болезнью Иценко-Кушинга в период клинической ремиссии и у больных с синдромом Кушинга в отдаленные сроки после удаления глюкокортикостеромы содержание холестерина в эритроцитах нормализовалось.
3. Увеличение содержания холестерина в эритроцитах у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и с синдромом Кушинга в период гиперкортицизма сочеталось

со снижением чувствительности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на прием малых доз дексаметазона.

4. Нормализация уровня кортизола в крови в период ремиссии болезни Иценко-Кушинга и в отдаленные сроки после удаления глюкокортикостеромы надпочечника сопровождалась нормализацией содержания холестерина в эритроцитах и восстановлением чувствительности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на прием малых доз дексаметазона.

Список литературы

1. Арчаков А. И., Бородин И. А. Холестерин биологических мембран и пути его выведения из организма. // Биомембраны: Структура. Функции. Медицинские аспекты. Рига: Зинатне 1981, с. 167–184.
2. Давыдова И. В., Николаева Н. Ю. // Дексаметазоновые рецепторы печени и скелетных мышц при болезни Иценко-Кушинга и кортикостероме. — Вопросы эндокринологии. — Республиканский сборник научных трудов. — М., 1986. — с. 12. — 17.
3. Климов А. И., Алконис Е. Г., Лозовский В. Т. Содержание холестерина в эритроцитах людей с различным уровнем холестерина плазмы крови. // Вопр. мед. химии. 1983. — Т. 30, № 4. — С. 71–74.
4. Лопухин Ю. М., Рачков А. И., Владимиров Ю. А. и др. Холестериноз. — М., 1983. 352 с.
5. Макеев С. А., Мороз Л. А., Шерстнева В. Н. — Вопросы эндокринологии. — Республиканский сборник научных трудов. — М., 1986. — С. 29–37.
6. Dimitrios N. Tziakas, Juan Carlos Kaski, Georgios K. Chalikias, Carlos Romeo, Salim Fredericks, Ioannis K. Tentis, Alexandros X. Kortsaris, Dimitrios I. Hatzeras, David W. Holt. Total Cholesterol Content of Erythrocyte Membranes Is Increased in Patients With Acute Coronary Syndrome. 2007. Vol. 49, No. 21. 2081–2089.
7. Fielding C.J., Fielding P.E. Intracellular cholesterol transport. J. Lipid Res. 1997; 38: 1503–1521.
8. Gottlieb M. Rates of cholesterol exchange between human erythrocytes and plasma lipoproteins. Biochim. Biophys. Acta. 1980; 600: 530–541.
9. Krause B. R., Hartman A. D. Adipose tissue and cholesterol metabolism // J. of Lipid Research — 1984. — V. 25. — № 2. — P. 97–110.
10. Nestel P., Miller N. Mobilization of adipose tissue cholesterol in high density lipoprotein during weight reduction in man. — High density lipoproteins and atherosclerosis. — New York. 1978. — P. 51–54.
11. Nugent O. A., Nicnols T., Tyler F. H. Diagnosis of Cushing syndrome. Single dose dexamethasone suppression test. // Arch. Inter. Med. — 1965. — V. 116, No. 2. — P. 172–176.
12. Yeagle P.L. Cholesterol and the cell membrane. // Biochim. Biophys. Acta 1985. S822: 267–87. 2007. Vol. 21. 2081–2089.



Организационно-методическая работа главных специалистов Министерства здравоохранения Пермского края в современных условиях

О. Б. Мелехова, гл. специалист по первичной медико-санитарной помощи Минздрава Пермского края

Н. А. Корягина, д.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, гл. терапевт Минздрава Пермского края

С. А. Наумов, главный внештатный кардиолог Минздрава Пермского края

С. А. Пономарев, зам. гл. врача по организационно-методической работе Пермской краевой клинической больницы

Р. Е. Энгаус, гл. внештатный ангионевролог Минздрава Пермского края

А. М. Онянов, гл. внештатный судебно-медицинский эксперт Минздрава Пермского края

В. В. Лесников, зам. начальника бюро судебно-медицинской экспертизы

А. Д. Малков, гл. внештатный патологоанатом Минздрава Пермского края

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

Work of main specialists of Ministry of Health of Perm Region in current conditions

O. B. Melekhova, N. A. Koriagina, S. A. Naumov, S. A. Ponomarev, R. E. Engaus, A. M. Onyanov, V. V. Lesnikov, A. D. Malkov
Perm State Medical University n.a. E. A. Wagner, Perm, Russia

Резюме

Организационно-методическая работа главных внештатных специалистов (ГВС) представляет собой творческую практическую, организаторскую и образовательную деятельность, направленную на разработку и внедрение современных медицинских и организационных технологий в систему здравоохранения Пермского края по диагностике и лечению пациентов, анализу заболеваемости и смертности населения, проведению научных конференций по профилям медицинской деятельности. Для планирования, контроля и оценки эффективности работы ГВС в Пермском крае ведется специальная система мониторинга.

Ключевые слова: организационно-методическая работа, главные внештатные специалисты органа управления здравоохранением.

Summary

The organizational and methodical work of the main non-staff specialists is a creative practical, organizational and educational activity aimed at the development and implementation of modern medical and organizational technologies in the healthcare system of the Perm region for diagnosing and treating patients, analyzing the morbidity and mortality of the population, conducting scientific conferences on profiles Medical activity. For planning, monitoring and evaluation of the efficiency of the work of the main specialists in the Perm region, a special monitoring system is being conducted.

Key words: organizational and methodical work, main freelance specialists of ministry of health.

Значение организационно-методической работы главных внештатных специалистов органа управления здравоохранением для экономической стабильности медицинской организации нами рассматривается при анализе работы главных внештатных специалистов (ГВС) Министерства здравоохранения (МЗ) Пермского края (ПК) по выполнению территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018-го и 2019 годов [1].

Организация работы ГВС в Министерстве здравоохранения Пермского края строится в соответствии с приказом Минздрава РФ от 25 октября

2012 года № 444 «О главных внештатных специалистах Министерства здравоохранения Российской Федерации» и приказа от 25 ноября 2015 года N СЭД-34-01-06-1012 «О главных внештатных специалистах Министерства здравоохранения Пермского края».

Для координации работы привлекается заместитель главного врача по организационно-методической работе Пермской краевой клинической больницы (ПМКБ) С. А. Пономарев. В настоящий момент в рабочую группу (РГ) входят главный внештатный специалист по терапии Н. А. Корягина, главный внештатный специалист по организации первичной медико-санитарной помощи О. Б. Ме-

лехова, главный внештатный кардиолог С. А. Наумов, главный внештатный ангионевролог Р. Е. Энгаус, главный внештатный патологоанатом А. Д. Малков, главный судебно-медицинский эксперт А. М. Онянов и его заместитель В. В. Лесников под общим руководством С. А. Пономарева.

Организационно-методическая работа ГВС представляет собой творческую практическую, организаторскую и образовательную деятельность ГВС, направленную на разработку и внедрение современных медицинских и организационных технологий в систему здравоохранения региона по диагностике и лечению пациентов, анализу заболеваемости и смертности населения, проведению научных форумов

и различных занятий по конкретным профилям и видам медицинской деятельности.

Работа РГ включает:

- сбор необходимой исходной информации о состоянии здоровья населения по профилю своей специальности, работе медицинских организаций (МО);
- всесторонний анализ о состоянии профильных служб и видах медицинской деятельности;
- разработку и реализацию программ развития здравоохранения и укрепления здоровья населения Пермского края, а также соответствующих разделов федеральных программ;
- организацию работы по разработке современных медицинских технологий, обеспечивающих высокое качество лечебно-диагностической работы;
- логистику и внедрение новых доказанных медицинских технологий в работу медицинских организаций региона и оценку эффективности результатов внедрения;
- проведение работы по обеспечению преемственности и маршрутизации в оказании лечебно-профилактической помощи пациентам на всех уровнях;
- руководство работой научно-практических обществ и выполнение прикладных научно-исследовательских работ по актуальным вопросам здравоохранения;
- участие в независимом общественно-государственном, ведомственном и внутреннем контроле качества медицинской помощи, оказываемой в медицинских организациях региона, на основе клинических рекомендаций, федеральных порядков, протоколов и стандартов.

Особенностью организационно-методической работы ГВС Минздрава ПК в 2016 году являлись:

- анализ хода реализации мероприятий, обеспечивающих достижение показателей, включенных в указы Президента РФ от 07.05.2012 [2];

- работа главных внештатных специалистов Минздрава ПК по разработке и внедрению в работу МО Пермского края клинико-статистических групп и схем современных схем ведения;
- совершенствование оказания медицинской помощи жителям села ПК на основе работы выездной поликлиники ПМКБ;
- совершенствование системы доступности в оказании высокотехнологичной медицинской помощи для жителей Пермского края;
- углубленный всесторонний анализ эффективности результатов клинической и организационно-методической работы специалистов в медицинских организациях и органах управления здравоохранением Пермского края, включая территориальные управления;

В марте 2017 года прошло выездное заседание РГ ГВС Минздрава ПК в г. Березники, на которое приглашались руководители территориального органа управления (ТУ) здравоохранением Минздрава ПК, руководство МО в г. Березники. Целью выезда была практическая работа ГВС Минздрава ПК по изучению причин летальности от болезней системы кровообращения (БСК) в г. Березники в 2016 году. Проводился разбор конкретных случаев летальности в г. Березники от БСК, сочетающихся с заболеваниями эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта и других заболеваний. Главные специалисты заполнили общий акт, в которых отразили результаты своей работы. В процессе коллективного обсуждения причин летальности от БСК были выработаны предложения: по оптимизации системы маршрутизации пациентов из других муниципальных образований в г. Березники (с острыми нарушениями сердечно-сосудистой системы), которые должны получить лечение на третьем уровне здравоохранения Пермского края; работы регионально-сосудистого центра, который уже более двух лет функционирует на базе ГБУЗ ПК «Городская больница имени Е. А. Вагнера», а также подготовке специалистов клинического профиля

первичного звена, участвующих в лечении пациентов с БСК, по вопросам диагностики, лечения и формулировке диагнозов.

В ходе практической работы главных специалистов МЗ ПК в медицинских организациях МО уделяется большое внимание работе по оказанию медицинской помощи лицам трудоспособного возраста, особенно работающим на крупных предприятиях Пермского края.

Объем плановой выездной работы РГ в МО Пермского края остается стабильно высоким: в 2016 году более 20 выездов, в 2017-м — шесть выездов. Помимо этого, за 2016–2017 годы были выполнены 12 выездов в составе проекта «Здоровые районы Прикамья», когда в составе врачебных бригад работали главные специалисты Минздрава ПК, сотрудники клинического кардиодиспансера и центра медицинской профилактики, а ГВС проводили обучение первичного звена по диспансерному наблюдению пациентов с ХНИЗ [3].

В 2017 году работа по внедрению передовых технологий лечения и достижений медицинской науки в практическое здравоохранение продолжена на амбулаторно-поликлиническом звене г. Перми, а именно в ГБУЗ ПК «Городская поликлиника № 2», где идет выполнение научно-исследовательской работы сотрудников кафедры поликлинической терапии Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера. Выполнение поставленных задач в поликлинике ведется на уровне, соответствующем мировым стандартам.

Главные специалисты Минздрава ПК в процессе работы на профильных кафедрах ПГМУ имени академика Е. А. Вагнера занимаются инновациями в образовательной деятельности по своей специальности. В настоящий момент проводится работа по разработке компьютерных программ, созданию лекционных курсов и методических материалов на современных электронных носителях для первичного звена. Главными внештатными специалистами по первичной медико-санитарной помощи и терапии ведется отработка

модели основных принципов непрерывного медицинского образования по специальности «врач-терапевт». Всего за 2016-й и 2017 годы проведены семь мероприятий по 6–12 кредитных единиц совместно с Российским научно-медицинским обществом терапевтов под руководством академика А. И. Мартынова.

Основным предложением на данный момент является создание членами РГ модулей учебных программ с ситуационными задачами, содержащими примеры их решения. Под модулем в процессе обучения понимается набор подлежащих освоению умений, знаний и навыков, нацеленных на подготовку организаторов здравоохранения Пермского края в современных условиях, обладающих (или не обладающих) определенным уровнем профессионального опыта и составленных в форме деловых игр. Необходимым элементом модульного обучения является система оценки знаний по результатам изучения каждого модуля. Основные акценты требуется расставить на стратегическое планирование и прогнозирование; технологии принятия управленческих решений (бизнес-планирование); экономические отношения в системе здравоохранения; правовое и законодательное обеспечение потребностей населения в сфере охраны здоровья и работы медицинских организаций; психологию и этику менеджмента, управление мотивацией и стимулирование персонала; организацию медицинской помощи населению (взрослым и детям); медицинскую статистику и информатизацию в процессе управления здравоохранением.

При решении проблем качества оказания медицинской помощи шире использовать принятые и рекомендованные ВОЗ количественные показатели оценки результатов медицинской деятельности, характеризующие адекватность, доступность, преемственность и непрерывность, действенность, результативность, эффективность, безопасность, своевременность, способность удовлетворять ожидания и потребности, стабильность процесса и результата, постоянное совершенствование и улучшение. При этом могут быть

использованы показатели QALY (количество приобретенных в результате медицинского вмешательства лет качественной жизни), DALY (показатель потерянных лет здоровой жизни) и др.

В процессе коллективного обсуждения ПДРГ причин летальности от БСК в Пермском крае были выработаны предложения, на основе которых могут быть приняты управленческие решения:

- по системе маршрутизации жителей Пермского края с острыми нарушениями сердечно-сосудистой системы, которые должны получить лечение в региональных сосудистых центрах и первичных сосудистых отделениях;
- по работе региональных сосудистых центров Пермского края, а также по плановому проведению коронароангиографии для пациентов с тяжелыми, но стабильными формами ишемической болезни сердца [4];
- по подготовке специалистов клинического профиля, участвующих в лечении пациентов с БСК, по вопросам диагностики, лечения и формулировке диагнозов при терминальных состояниях (основного, сопутствующего и фонового заболеваний) на уровне терапевтических или паллиативных отделений, а также при сочетаниях острого коронарного синдрома с сахарным диабетом, нарушениями мозгового кровообращения, заболеваниями желудочно-кишечного тракта и др.;

- по оценке в каждом медицинском учреждении Пермского края, являющимся МО-фондодержателем плана диспансерного наблюдения пациентов с ХНИЗ, дающих основной вклад в смертность [3].

Результатом проводимой организационно-методической работы главных специалистов МЗ ПК в современных условиях являются показатели, включенные в известные указы Президента РФ [2], в том числе: показатель смертности от болезней системы кровообращения в 2016 году в Пермском крае достиг 692,1 случая на 100 тысяч человек (в 2015 году он был равен 725,4 на 100 тысяч человек); показатель смертности от новообразований в 2016 году — до 197,0 случая на 100 тысяч человек (в 2015 году — 203,1 на 100 тысяч человек); показатель смертности от внешних причин в ПК составил в 2016 году 144,6 случая на 100 тысяч человек, в том числе от дорожно-транспортных происшествий — до 11,5 на 100 тысяч человек.

Список литературы

1. <http://www.pofoms.ru/CompMedIns/PGG/20161230-PP-1191-p.pdf>.
2. Указ Президента России от 07 мая 2012 года № 606 «О мерах по реализации демографической политики Российской Федерации».
3. Приказ Минздрава РФ № 1344н от 21.12.2012. «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения».
4. Приказ Министерства здравоохранения Пермского края от 28 мая 2013 г. N СЭД-34-01-06-298 «О порядке направления больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями на обследование методом ангиографии (коронарографии) в медицинские организации г. Перми».



Как помочь детям пережить начало учебного года

А. С. Боткина, к.м.н., врач высшей категории по специальности «педиатрия»

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

How to help children survive school year beginning

A. S. Botkina

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Резюме

В статье рассматриваются вопросы адаптации ребенка к школе, описываются основные проблемы, подстерегающие детей в начале учебного года. Подробно рассматриваются способы коррекции психоэмоционального напряжения. Основной акцент делается на диетической поддержке ребенка в условиях острой стрессовой реакции, даются рекомендации по подбору лечебного питания.

Ключевые слова: дети, школа, стресс, адаптация, дезадаптация, лечебное питание.

Summary

The article discusses the issues of adaptation of a child to the school, describes the main problems that lie in wait for children at the beginning of the academic year. Methods of correction of psychoemotional tension are considered in detail. The main emphasis is on the dietary support of the child in conditions of acute stress reaction, recommendations on the selection of therapeutic nutrition are given.

Keywords: children, school, stress, adaptation, disadaptation, therapeutic nutrition.

Осень... Вот и закончилась вольная жизнь, закончилась свобода, и начались регламентированные будни. Зачастую дети ждут начало учебного года, с удовольствием встречают своих одноклассников, школьных друзей и новичков, делятся новостями, накопленными за лето, приступают к изучению нового материала. Тем не менее в первый месяц учебы существенно меняется режим жизни. Сокращается свободное время, перестраиваются режим питания и весь дневной распорядок. В течение первого месяца учебы постепенно накапливается усталость и то, что в первые дни дарило радость, превращается в каждодневную работу с возрастающим объемом нагрузки. Чем может быть чревато для ребенка такое напряжение? В первую очередь проблемами со здоровьем, и задача грамотного педиатра их избежать или минимизировать.

Процесс приспособления ребенка к школе, к новым условиям существования, новому коллективу, новому виду деятельности и новым нагрузкам называется адаптацией (лат. *adapto* — приспособляю). Способность приспосабливаться к меняющейся обстановке является одним из самых замечательных свойств живого организма. Отсутствие способности к адаптации сделало бы невозможным само суще-

ствование индивидуума и привело бы к быстрой его гибели. Однако неверно рассматривать процессы адаптации как абсолютно безопасные, так как нередко адаптация к измененным условиям существования приобретает цену значительных морфологических и функциональных сдвигов, приводящих организм к болезни.

Формирование устойчивой адаптации, по своей сути, является реакцией стресса для организма и связано со значительным напряжением всех органов и систем [1]. Это процесс довольно длительный, занимающий обычно не менее 5–6 недель, а иногда затягивающийся до полугода. Длительность и безопасность адаптационного периода зависят от индивидуальных особенностей организма ребенка, уровня сложности школьной программы и степени подготовленности ребенка, особенностей коллектива [2]. Выделяют три фазы адаптации:

1. острая фаза — длится 2–4 недели и является *острой стрессовой реакцией*, сопровождающейся максимальным напряжением всех систем организма, особенно нервной и иммунной. В этот период отмечаются нарушения сна, повышенная тревожность, плаксивость, снижается аппетит, дети худеют и становятся более восприимчи-

выми к инфекциям. В особо тяжелых случаях ребенок начинает болеть длительно и тяжело, одно заболевание перетекает в другое, развиваются логоневроз, энурез и депрессия;

2. подострая фаза — длится 3–6 месяцев и характеризуется постепенным уменьшением всех сдвигов, ребенок постепенно успокаивается, втягивается в учебный процесс, однако, может сохраняться некоторая неуверенность и нервозность;

3. фаза компенсации — крайне вариабельна по длительности и характеризуется полным восстановлением всех психических и физиологических функций, нормализацией взаимоотношений в коллективе и хорошими результатами в учебе.

В случае воздействия чрезмерного по силе или длительности неблагоприятного фактора происходит нарушение процесса приспособления к новым условиям жизни и возникает дезадаптация, являющаяся, по своей сути, затянувшимся, *хроническим стрессом* [3]. В развитии хронической стрессовой реакции можно выделить две стадии: начальную — эрготропную и последующую — трофотропную. Относи-

тельная целесообразность эрготропной стадии заключается в энергетическом обеспечении механизмов адаптации за счет усиления катаболических процессов, а целесообразность трофотропной стадии — в накоплении энергии за счет усиления анаболических процессов. Клиническими маркерами эрготропной стадии являются снижение аппетита и уменьшение массы тела, повышенная тревожность, головные боли, нарушения сна, логоневрозы, тахикардия и кардиалгии, сниженная сопротивляемость инфекциям. Клиническими маркерами трофотропной стадии являются различные аллергические заболевания, усиление аппетита вплоть до булимии, увеличение массы тела, патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (гастриты, гастродуодениты, язвенная болезнь).

Причин школьной дезадаптации много [4]:

- невозможность построить отношения с коллективом и (или) учителем;
- недостаточная подготовка к школе и, как следствие, невозможность справиться с программой обучения;
- физиологические особенности (медлительные по природе дети), обуславливающие несоответствие моторики ребенка темпу обучения;
- особенности здоровья, не дающие ребенку возможность выдержать спокойно целый урок.

В зависимости от проявлений выделяют несколько уровней дезадаптации:

- поведенческий — проявляется неадекватным или измененным поведением от заторможенности до вандализма и открытой агрессии [5];
- эмоциональный — проявляется в негативном отношении к учебе вообще, школе, коллективу. Обычно ребенок отказывается идти на занятия, не может (не хочет) заводить друзей [6];
- познавательный — оборачивается невозможностью усвоить школьную программу;
- физиологический — выливается в различные заболевания. Одни жалуются на постоянные головные

боли, повышенную утомляемость, боли в животе и понос, нарушение сна и тики, немотивированные подъемы температуры и частые инфекционные заболевания.

При нарушении процесса адаптации необходимо индивидуально и комплексно подходить к решению проблемы [7]. В первую очередь необходима поддержка семьи. Родители должны быть чутки и внимательны к ребенку, не ругать его за неуспеваемость и плохое поведение, вместе пытаться преодолевать сложности. Сохранив дружеские отношения между родителем и ребенком, можно добиться больших результатов. Также рекомендуется обеспечить детям дополнительный выходной день, отвлекающие занятия для коррекции эмоционального состояния (рисование, пение в хоре, лечебная физкультура). В особо трудных ситуациях рекомендуются индивидуальные занятия с психологом.

Медикаментозная коррекция включает в себя назначение растительных адаптогенов, комплексов витаминов и микроэлементов, в ряде случаев седативные препараты.

Большое значение придается грамотному питанию ребенка в этот сложный для него период жизни. Оно должно быть полноценным и соответствовать основным принципам рационального сбалансированного питания. К числу таких принципов относятся:

- адекватная энергетическая ценность рациона, соответствующая энергозатратам ребенка;
- сбалансированность рациона по всем ингредиентам питания (белкам, жирам, углеводам, микроэлементам и витаминам);
- максимальное разнообразие рациона;
- оптимальный и строго соблюдаемый режим питания;
- адекватная кулинарная обработка продуктов, обеспечивающая сохранность исходной пищевой ценности и высокие вкусовые качества;
- учет индивидуальных вкусовых предпочтений ребенка и пищевой непереносимости.

В соответствии с указанными принципами рацион активно растущего школьника должен содержать максимально широкий и разнообразный ассортимент мяса и мясных изделий, рыбы, продуктов моря, круп, овощей, фруктов, зелени, соков, молочных продуктов и яиц. В меню обязательно должны присутствовать натуральные соки и витаминизированные продукты. Также рекомендуется в условиях стрессовой реакции увеличить дотацию белка, витаминов и микроэлементов в рационе школьников, так как именно в них возрастает потребность в условиях острого и хронического стресса. Чрезвычайно важно соблюдать строгий режим питания с включением горячих блюд. Рекомендуется обязательное четырех-, а иногда и пятиразовое питание (завтрак, второй завтрак, обед, полдник, ужин) с интервалами между приемами пищи в 3–4 часа. Если интервал между приемами пищи более четырех часов, у детей возрастает риск транзиторной гипогликемии, сопровождающейся ухудшением самочувствия и снижением работоспособности. Чрезмерно частый же прием пищи чреват ухудшением аппетита и снижением усвоения пищевых веществ. Завтрак должен состоять из закуски, горячего блюда и горячего напитка. Обед должен включать закуску, первое, основное горячее блюдо и сладкое. В качестве закуски следует использовать салат, порционные овощи. Полдник обычно состоит из молочных или кисломолочных продуктов, фруктов и сладостей. Ужин обязательно должен включать горячее блюдо, закуску и напиток.

В периоде адаптации, а тем более дезадаптации, аппетит ребенка существенно меняется в сторону снижения вплоть до полного отказа принимать пищу и развития анорексии или резко выраженной избирательности с употреблением большого количества сладких продуктов и фастфуда. Неправильное питание ребенка, находящегося в стрессовой ситуации, способствует формированию алиментарного дефицита, ведет к риску развития инфекционных осложнений и обо-

Таблица
Состав смесей Клинутрен

Состав	Клинутрен Юниор (на 100 г)	Ресурс Оптимум (на 100 г)
Белки	14,0	18,4
Жиры	18,0	17,5
Углеводы	62,0	58,2
Энергетическая ценность	467 ккал 1 ккал/мл 12% белков, 35% жиров, 53% углеводов	461 ккал 1 ккал/мл 16% белков, 33% жиров, 51% углеводов
Осмолярность	300 мОсм/л	300 мОсм/л

стрению хронической патологии, замедляет процессы репарации тканей. В этих условиях обеспечить полноценное и сбалансированное питание становится крайне трудно и на помощь приходят продукты лечебно-профилактического питания. Основными показаниями для применения лечебных смесей являются такие серьезные медицинские показания, как снижение аппетита, дефицит массы тела и истощение, все виды пищевой непереносимости, пред- и послеоперационный период, травмы, ожоги, тяжелые инфекции (острый и восстановительный период), острые и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, заболевания почек, заболевания эндокринной системы, анорексия, заболевания нервной системы и т.д.

Однако ныне лечебно-профилактические смеси — не только неотъемлемая часть терапии различных заболеваний, но и эффективный метод коррекции питания в периоды повышенных физических, умственных и психоэмоциональных нагрузок.

Современные лечебно-профилактические смеси должны отвечать следующим требованиям:

- полностью усваиваться;
- не усиливать перистальтику ЖКТ;
- минимально стимулировать секрецию желез ЖКТ;
- иметь низкую осмолярность;
- быть сбалансированными, то есть иметь оптимальный состав и наличие всех необходимых нутриентов;
- содержать полный комплекс витаминов и микроэлементов;
- не содержать грубой клетчатки, лактозы и глютенa.

В настоящее время в России зарегистрированы и применяются несколько десятков современных питательных смесей для лечебно-профилактического питания. Примером такого питания является смесь Клинутрен Юниор для детей от 1 до 10 лет, а для детей более старшего возраста — Ресурс Оптимум. Смеси полностью сбалансированы, содержат полный комплект витаминов, минералов, про- и пребиотиков, а также омега-3 и омега-6 жирных кислот, стимулирующих нормальную работу головного мозга. Кроме того, смеси отличаются высокой калорийностью (табл.), что позволяет обеспечить необходимую нутритивную поддержку меньшим объемом.

Белковый компонент представлен смесью казеинов и сывороточных белков (50 : 50), которые легко расщепляются и всасываются в ЖКТ, что обеспечивает необходимый уровень эссенциальных аминокислот. Сывороточный протеин богат цистеином, способствующим синтезу глутатиона, важнейшего антиоксиданта организма. Сывороточный белок способствует восстановлению моторики ЖКТ, полностью усваивается в кишечнике, является источником лактоферина, обладающего иммуномодулирующим эффектом за счет антимикробного и антиоксидантного действий. Жировой компонент смесей содержит среднецепочечные триглицериды, что повышает усвояемость смесей и быстро восполняет энергетический запас организма. Углеводный компонент представлен смесью мальтодекстринов с различным декстрозным эквивалентом (степенью гидролиза). Соотношение углеводных компонентов обеспечивает низкую осмолярность (300 мОсм/л) и хорошие органолептические свойства

продукта. Помимо полного набора необходимых питательных веществ, уникальностью данных смесей является наличие в составе L-карнитина, обеспечивающего транспорт жирных кислот в митохондрии клеток и абсолютно незаменимого при истощениях любого происхождения. Помимо сбалансированного состава, Клинутрен Юниор и Ресурс Оптимум отличаются приятными органолептическими свойствами, что становится особенно важным при снижении аппетита.

Применение современных сбалансированных лечебно-профилактических смесей позволяет адекватно обеспечить организм ребенка белками, углеводами, жирами, энергией, необходимыми для поддержания базового энергетического уровня, физической активности, роста и коррекции нутритивной недостаточности.

Таким образом, комплексный подход к проблеме, грамотно выстроенная программа питания помогут преодолеть все трудности и начать наслаждаться процессом познания нового!

Список литературы

1. Гадельшина Т. Г. Структурно-уровневая концепция психической адаптации // Вестн. Томского гос. пед. ун-та (Tomsk State Pedagogical University Bulletin). 2011. Вып. 6 (108). С. 161–164.
2. Макарова М. В., Потупчик Т. В., Прахин Е. И., Эвэрт Л. С., Бакшеева С. С. Прогнозирование типа адаптации детей в условиях интенсификации учебного процесса. Сибирский медицинский журнал. 2012; 2: 46–8.
3. Вострокнутов Н. В. Школьная дезадаптация: Основные понятия, пути и средства комплексного сопровождения детей с проблемами развития и поведения. — М.: НОТА, 2000. — 264 с
4. Вострокнутов Н. В. Школьная дезадаптация: ключевые проблемы диагностики и реабилитации // Школьная дезадаптация. Эмоциональные и стрессовые расстройства у детей и подростков. М., 1995, с. 8–11.
5. Гончарова Г. А. Особенности нервно-психических нарушений у младших школьников в динамике обучения. Российский педиатрический журнал. 2009; 2: 23–7.
6. Зорина И. Г. Особенности психоэмоционального состояния школьников в течение учебного года. Российский педиатрический журнал. 2013; 2: 47–50.
7. Баранов А. А., Кучма В. Р., Сухарева Л. М. Оценка состояния здоровья детей. Новые подходы к профилактической и оздоровительной работе в образовательных учреждениях. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.



Сбалансированное лечебно-профилактическое питание

Clinutren®
JUNIOR

**ВКУСНЫЙ
БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО
КОКТЕЙЛЬ С ВИТАМИНАМИ,
МИНЕРАЛАМИ, ПРОБИОТИКАМИ
И ПРЕБИОТИКАМИ**



**ПОЛЕЗНОЕ И ВКУСНОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ РЕБЕНКА!**

Узнайте больше www.nestlehealthscience.ru

Товар зарегистрирован. Перед применением проконсультируйтесь со специалистом.

© Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S.A. (Швейцария).

Звоните и пишите: contact@ru.nestle.com 8 800 200 20 55 Звонки по России



Nestl HealthScience

Полипрагмазия или ЭСТ? Сравнительная характеристика побочных эффектов у больных с резистентной шизофренией

Д. С. Зубов, врач-психиатр, м.н.с. отделения биологической терапии психически больных

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Polypharmacy or ECT? Side effects profile comparison in patients with resistant schizophrenia

D.S. Zubov

National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Работа посвящена анализу выраженности и частоты встречаемости побочных эффектов у пациентов, страдающих терапевтически резистентной шизофренией. При помощи шкалы UKU проведено сравнение спектра и степени выраженности побочных эффектов между двумя группами пациентов: получающих комплексную электросудорожную терапию (ЭСТ) и антипсихотики и только медикаментозное лечение. Выявлено, что у пациентов, получающих комплексную терапию ЭСТ и антипсихотиками, определенные группы побочных эффектов имеют меньшую степень выраженности и большую степень редукции в процессе терапии по сравнению с пациентами, получающими только медикаментозное лечение.

Ключевые слова: электросудорожная терапия, антипсихотические средства, побочные эффекты, переносимость, безопасность.

Summary

The data about treatment resistant paranoid schizophrenia patients getting electroconvulsive therapy (ECT) together with antipsychotic agents and about the patients receiving combined antipsychotics treatment only is observed in the article. The side effects spectrum is analyzed with the help of UKU standardized scale. Patients getting combined ECT and antipsychotics treatment have less intensity and greater reduction of some specific side effects groups during the course of antipsychotic treatment.

Key words: electroconvulsive therapy, antipsychotic agents, side effects, tolerability, safety.

Введение

На сегодняшний день шизофрения остается одним из основных инвалидирующих заболеваний среди всех психических расстройств, на лечение которого расходуется почти 3 % ресурсов мирового здравоохранения. Согласно современным данным Всемирной организации здравоохранения 1,1 % случаев нетрудоспособности по всем нозологиям приходится именно на шизофрению [1, 2, 3].

Внедрение в 1959 году в клиническую практику хлорпромазина, открывшего эру психофармакотерапии, постоянный рост количества антипсихотических средств нового поколения, купирующих различные симптомы шизофренического процесса, не только вывели психиатрию на новый уровень, значительно улучшив качество жизни пациентов, но и привели к появлению ряда проблем, которые остаются актуальными почти 60 лет. Перед психиатрами по-прежнему стоит задача поиска более безопасных, эффективных и одновременно экономически менее затратных схем терапии.

Безопасность психотропной терапии традиционно определяется отсутствием или незначительной выраженностью побочных эффектов, свойственных определенной группе антипсихотиков, появляющихся в процессе их длительного приема. К наиболее распространенным и выраженным побочным эффектам антипсихотической терапии относятся экстрапирамидная симптоматика, проявляющаяся в ригидности скелетной мускулатуры и различных двигательных расстройствах, нередко приводящая к таким тяжелым неврологическим нарушениям, как поздняя дискинезия. Появление ЭПС связано с широким спектром дофаминоблокирующей активности, что дало основание к использованию в отношении данных лекарственных препаратов термина «нейролептики» или «типичные антипсихотические средства» [4]. Во многом именно развитие экстрапирамидной симптоматики привело к внедрению в терапевтическую практику атипичных антипсихотических средств.

В большинстве современных исследований описывается весьма высокая эффективность атипичных антипсихотиков в отношении как психопродуктивной, так и негативной симптоматики шизофрении, лучшая их переносимость [4, 5]. Частота применения препаратов данной группы неуклонно растет: так, в США три четверти выписываемых антипсихотических средств относятся именно к ААС [6]. Изначально рассматриваемые как более безопасные, ААС, однако, оказались не лишены побочных явлений, а наиболее диагностируемыми из них стали увеличение массы тела, сахарный диабет второго типа, гиперпролактин- и гиперлипидемия, пролонгация интервала QT, миокардиты, снижение либидо и эректильная дисфункция, повышение внутриглазного давления, а также экстрапирамидные побочные эффекты, ранее приписываемые только ТАС [7].

Вместе с проблемой безопасности актуальными остаются вопросы, связанные с эффективностью антипсихотических лекарственных средств

Список использованных сокращений: ЭСТ — электросудорожная терапия; ПФТ — психофармакотерапия; ЛС — лекарственные средства; ТАС — типичные антипсихотические средства; ААС — атипичные антипсихотические средства; ТР — терапевтическая резистентность; ЭПС — экстрапирамидная симптоматика.

различных фармакологических групп. На начальных этапах использования антипсихотиков количество больных шизофренией, не реагирующих на проводимое лечение, достигало 60% [8]. По современным оценкам, число пациентов, не реагирующих на терапию, по-прежнему держится на высоком уровне и составляет от 5 до 60%, в среднем около 30% [9, 10]. Открытым остается вопрос отсутствия долгосрочной редукции психопродуктивной и негативной симптоматики в процессе лечения в соответствии с имеющимися терапевтическими тактиками [4, 11].

Состояние, характеризующееся незначительным терапевтическим ответом или его полным отсутствием в ходе последовательного использования как минимум двух антипсихотических ЛС в максимально допустимых терапевтических дозировках в течение 1,0–1,5 месяца, оценивается как терапевтическая резистентность [9].

Методом, наиболее часто используемым для преодоления терапевтической резистентности у больных шизофренией, в частности, параноидной формой, является назначение клозапина в качестве монотерапии или применение антипсихотиков нескольких фармакологических групп в различной комбинации. Частота использования подобной тактики достигает 40% среди всех назначений ААС, причем около 70% пациентов получают антипсихотические средства в сочетании с другими психотропными препаратами [12, 13]. Эффективность монотерапии клозапином, как и сочетанного применения антипсихотиков различных групп, остается довольно спорной: так, при первом терапевтическом «подходе» доля пациентов, не реагирующих на данную терапию, составляет 40–70% [14]. Стоит учитывать также и то, что сочетанное применение лекарственных средств нередко оказывается эффективным лишь на короткий период [15]. Много вопросов вызывает безопасность полипрагмазии по сравнению с монотерапией антипсихотиками в связи с тем, что одновременное назначение нескольких антипсихотических средств нередко приводит к развитию и потенцированию побочных эффектов, в особенности таких, как ЭПС

и метаболические нарушения, при этом полипрагмазия в 6,5 раза экономически более затратна [13, 15].

В связи с имеющимися проблемами преодоления терапевтической резистентности психофармакологическими средствами все большее внимание клиницистов направлено в сторону традиционной противорезистентной методики — электросудорожной терапии (ЭСТ). Эффективность ЭСТ в качестве метода терапии шизофрении может достигать 60% [16], а положительный ответ отсутствует только у 10% пациентов [17]. Данная методика характеризуется низким риском развития побочных эффектов, летальность составляет всего 0,001% [18, 19]. Проведенные клинические исследования позволяют рассматривать ЭСТ как один из самых безопасных методов противорезистентной терапии, не имеющей абсолютных противопоказаний для применения и обладающей хорошей переносимостью [19].

Несмотря на высокие показатели эффективности и безопасности, применение ЭСТ остается крайне ограниченным. Так, в США лишь 8% психиатров используют этот метод в своей практике [20]. Во многом это связано с высокой стигматизацией электросудорожной терапии: около 30% студентов-медиков из США и Великобритании и около 20% врачей из РФ считают метод ЭСТ болезненным и опасным [21, 22].

Опасения врачей-психиатров перед усилением выраженности и появлением новых побочных явлений при присоединении к лечению психотропными средствами электросудорожной терапии, необоснованное применение тактик полипрагмазии, нередко ведущих к потенцированию побочных эффектов от ЛС, обладающих спорной эффективностью у больных, страдающих резистентной шизофренией, явились основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования

Оценка спектра и степени выраженности побочных эффектов комбинированного применения ЭСТ и психофармакотерапии у больных, страдающих параноидной шизофренией, осложненной терапевтической резистентностью.

Материалы и методы исследования

Набор клинического материала осуществлялся в отделении биологической терапии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт имени В. М. Бехтерева» Минздрава России с 2013-го по 2016 год.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст 18–60 лет; диагноз «параноидная шизофрения» в соответствии с критериями F20.0 по МКБ 10; наличие терапевтической резистентности к психотропным лекарственным методам лечения. Критериями исключения служили: возраст до 18 лет и старше 60 лет; отказ пациента от участия в исследовании и проведении курса сеансов ЭСТ; пароксизмальная активность, выявленная при помощи ЭЭГ; наличие серьезных тяжелых хронических заболеваний в стадии обострения; наличие органического заболевания головного мозга.

Основанием для диагностики терапевтической резистентности являлось: полное отсутствие редукции или незначительная редукция продуктивной психопатологической симптоматики после последовательных курсов терапии двумя и более антипсихотиками различных генераций в течение 6–8 недель с их применением в средне- или максимально допустимых терапевтических дозах [23].

В соответствии с задачами исследования все пациенты (98 человек, 64 мужчины и 34 женщины) были разделены на сопоставимые по демографическим показателям группы. Основную группу составили больные, получавшие сочетанную электросудорожную и психофармакологическую терапию (ЭСТ + ПФТ), — 66 человек; контрольная группа была представлена пациентами, получавшими только медикаментозную терапию психотропными средствами (ПФТ), — 32 человека. Средний возраст пациентов составлял $33,2 \pm 8,7$ года, средняя длительность заболевания — $6,6 \pm 5,1$ года.

Из типичных антипсихотических средств в обеих группах наблюдения наиболее часто применялись галоперидол и клопиксол, из препаратов атипичного ряда у больных основной и контрольной групп — оланзапин, кветиапин, арипипразол, палиперидон, клозапин. У пациентов основной

группы наблюдения лекарственная нагрузка на фоне проведения процедур ЭСТ согласно современным рекомендациям снижалась.

ЭСТ назначали решением клинико-экспертной комиссии. Процедуру проводили с согласия пациента по современной модифицированной методике в присутствии врача-реаниматолога, с предшествующей премедикацией, в процедурном кабинете, оборудованном средствами для оказания реанимационной помощи. Больной оставался под наблюдением врача-реаниматолога до стабилизации общего состояния. При процедуре ЭСТ использовался аппарат «ЭСТЕР». Параметры стимуляции в каждом конкретном случае подбирались индивидуально. Состоявшимся считался припадок, моторные проявления которого длились не менее 20 секунд. Общее количество процедур ЭСТ у пациентов основной группы составляли 3–6 процедур у 21,2%, 7–11 у 63,6% больных, 12 и более процедур получили 15,2% пациентов.

Для оценки клинического состояния больных использовались катamnестический метод и метод клинко-шкальной оценки с использованием шкалы PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) для оценки актуального психического состояния пациентов и выделения характерных патопсихологических паттернов и групп [24]. Данные шкалы PANSS, определяемые в динамике, позволяли оценить эффективность проводимой терапии в группах наблюдения.

Применение в исследовании шкалы оценки побочных эффектов UKU Side Effects Rating Scale позволило оценить спектр возникающих побочных эффектов и безопасность проводимой терапии [25].

Обработка клинического материала проводилась с использованием программного пакета Microsoft Excel 2013, пакета статистических программ IBM SPSS Statistics версии 20.0.

Результаты

Показатели клинической эффективности сочетанного применения лекарственной и электросудорожной терапии у больных с резистентной ишиофренией

При поступлении в стационар пациенты обеих групп находились

в остром психотическом состоянии, причем значение общего балла по шкале PANSS у больных основной группы наблюдения было выше и составило $117,42 \pm 17,83$ балла для группы ЭСТ + ПФТ и $108,98 \pm 15,57$ балла для группы больных, получавших только ПФТ. Выраженность позитивной (П), негативной (Н) и общей психопатологической (О) симптоматики у больных контрольной группы при поступлении была выше. Так, позитивная симптоматика по шкале PANSS имела значения $26,55 \pm 1,47$ и $25,67 \pm 1,63$, негативная — $31,33 \pm 0,60$ и $29,11 \pm 0,21$, а общая психопатологическая — $59,54 \pm 0,81$ и $54,2 \pm 0,69$ балла для группы ЭСТ + ПФТ и ПФТ соответственно.

При выписке из стационара у пациентов основной группы наблюдения отмечалась более выраженная редукция позитивной, негативной и общей психопатологической симптоматики в отличие от больных группы контроля. Данные показатели имели следующие значения: $15,97 \pm 0,76$ и $18,97 \pm 1,50$ балла (П), $21,57 \pm 0,29$ и $24,68 \pm 0,15$ балла (Н), $42,84 \pm 0,65$ и $53,89 \pm 0,92$ балла (О) соответственно. В целом группа пациентов, получавших комбинированную терапию ЭСТ + ПФТ, продемонстрировала более выраженный положительный ответ на проводимое лечение. Так, общий балл по шкале PANSS на момент выписки у больных основной группы составил $80,38 \pm 14,18$ в отличие от группы контроля, где эти значения оставались довольно высокими и были равны $97,54 \pm 18,73$ балла. У больных, получавших ЭСТ + ПФТ, редукция позитивной симптоматики по шкале PANSS составила 39,5%, негативной — 31,2%, общей психопатологической — 28,1%, общего балла — 31,6%, в то время как аналогичные показатели для группы больных, получавших ПФТ, равнялись 26,1, 15,2, 0,5 и 10,6% соответственно.

Профиль и динамика побочных эффектов как критерий безопасности проводимой терапии

Пациенты, включенные в исследование, как правило, имели довольно богатый опыт приема психотропных средств, которые вызывали различные по структуре и степени выраженности побочные эффекты, зависящие от фармакологической группы препаратов,

их дозировок, конституциональных особенностей больного и активности его метаболизма. Общий профиль и выраженность побочных эффектов оценивались при помощи шкалы UKU.

Психические побочные эффекты

При поступлении в стационар у больных основной и контрольной групп наблюдения профиль психических побочных эффектов имел наибольшую степень выраженности по таким параметрам, как «напряжение», «эмоциональная индифферентность», «астения», «нарушение внимания», отличия между группами были незначительными и статистически недостоверными. Обращает на себя внимание имеющаяся тенденция к более выраженным нарушениям когнитивной сферы у больных, получавших только ПФТ: памяти ($0,46 \pm 0,66$ балла — основная группа, $0,75 \pm 0,84$ — контрольная) и внимания ($1,56 \pm 0,96$ и $1,75 \pm 0,95$ соответственно), табл. 1.

Статистически значимые различия между группами на первом этапе исследования были обнаружены по параметру «сонливость». При поступлении у пациентов группы ЭСТ + ПФТ отмечались более высокие значения данного показателя, чем у больных, получавших только ПФТ ($p < 0,05$). Однако в ходе наблюдения в результате проведенной терапии степень выраженности параметра «сонливость» по шкале UKU в основной группе наблюдения снизилась в 4,2 раза, в то время как в контрольной группе данный показатель остался без изменений ($p < 0,001$), табл. 1.

Проведенная терапия привела к снижению практически всех показателей профиля психических побочных эффектов у больных, получавших ЭСТ в сочетании с ПФТ. Исключение составил показатель «нарушение памяти», который в процессе терапии вырос с $0,46 \pm 0,66$ до $0,62 \pm 0,67$ балла. Однако повышение уровня показателя находилось в границах нормы, не достигая даже легкой степени выраженности и результатов аналогичного критерия у больных, получавших лечение только ПФТ, определяемого при поступлении ($0,75 \pm 0,84$ балла), а выявленные изменения были статистически недостоверными ($p > 0,05$), табл. 1.

Присоединение ЭСТ к ПФТ, сопровождавшееся одновременно уменьшением лекарственной нагрузки, в четыре раза снизило рейтинговую шкалу таких показателей, как «сонливость», «напряжение» ($p < 0,001$); в три раза — «нарушение внимания» ($p < 0,001$), «астения» ($p < 0,001$), «депрессия» ($p < 0,05$), «изменение сна» как в сторону увеличения, так и уменьшения ($p < 0,001$); «эмоциональная индифферентность» снизилась на 36,9%, табл. 1.

Лечение только психотропными препаратами не привело к столь значительной редукции побочных психических эффектов, более того, по таким показателям, как «сонливость», «нарушения памяти», «увеличение сна» и «сновидения», балльная оценка по шкале UKU увеличилась или не изменилась, табл. 1.

Достоверные различия между группами ЭСТ + ПФТ и ПФТ при выписке обнаруживались по таким нежелательным явлениям, как нарушения внимания ($p < 0,001$), астения ($p < 0,001$), депрессивная симптоматика ($p < 0,05$), напряжение ($p < 0,001$), расстройства сна в виде гиперсомнии ($p < 0,001$) и усиление яркости сновидений ($p < 0,05$), а также эмоциональная индифферентность ($p < 0,05$), табл. 1. Выраженность психических побочных явлений у пациентов группы контроля, вероятно, была связана с большей психофармакологической нагрузкой, необходимой для поддержания относительно стабильного состояния пациентов.

Неврологические побочные эффекты

У больных основной и контрольной групп при поступлении побочные эффекты, относимые к профилю неврологических, имели выраженность, приближающуюся к легкой степени тяжести. Наиболее высокие показатели по шкале UKU у пациентов, получавших ЭСТ и ПФТ, имели (в порядке уменьшения балльного рейтинга критерия) «гипокинезия / акинезия», «тремор», «дистония», «ригидность». Профиль лидирующих неврологических побочных эффектов у больных, получавших только ПФТ, был несколько иным: наибольшую выраженность так же, как и у больных основной группы, имела «гипо-

Таблица 1
Психические побочные эффекты по шкале UKU (выраженность в баллах)

Показатели	ЭСТ + ПФТ при поступлении	ПФТ при поступлении	ЭСТ + ПФТ при выписке	ПФТ при выписке
Нарушение внимания	1,56 ± 0,96	1,75 ± 0,95	0,47 ± 0,61**	1,31 ± 0,86**
Астения	1,76 ± 0,90	1,5 ± 1,05	0,61 ± 0,76**	1,44 ± 0,88**
Сонливость	1,26 ± 0,98*	0,72 ± 0,68*	0,3 ± 0,55**	0,72 ± 0,58**
Нарушения памяти	0,46 ± 0,66	0,75 ± 0,84	0,62 ± 0,67	0,78 ± 0,83
Депрессия	1,26 ± 0,97	1,06 ± 0,98	0,39 ± 0,60*	0,81 ± 0,78*
Напряжение	2,0 ± 0,93	1,91 ± 1,09	0,5 ± 0,71**	1,41 ± 1,01**
Увеличение сна	0,94 ± 1,11	0,63 ± 0,94	0,29 ± 0,55**	0,84 ± 0,88**
Уменьшение сна	0,62 ± 0,96	0,56 ± 0,84	0,2 ± 0,50	0,44 ± 0,76
Сновидения	0,76 ± 0,99	0,94 ± 1,05	0,61 ± 0,82*	1,19 ± 1,03*
Эмоциональная индифферентность	1,98 ± 0,67	1,71 ± 0,73	1,25 ± 0,54*	1,56 ± 0,67*

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.

Таблица 2
Неврологические побочные эффекты по шкале UKU (выраженность в баллах)

Показатели	ЭСТ + ПФТ при поступлении	ПФТ при поступлении	ЭСТ + ПФТ при выписке	ПФТ при выписке
Дистония	0,8 ± 0,81*	0,59 ± 0,71*	0,38 ± 0,60*	0,63 ± 0,61*
Ригидность	0,66 ± 0,78*	0,53 ± 0,67*	0,32 ± 0,50*	0,56 ± 0,56*
Гипокинезия / акинезия	1,39 ± 0,91	1,19 ± 0,78	0,52 ± 0,56	1,03 ± 0,59
Гиперкинезия	0,38 ± 0,72*	0,63 ± 0,79*	0,26 ± 0,54*	0,47 ± 0,62*
Тремор	0,94 ± 0,84	0,78 ± 0,83	0,53 ± 0,56	0,94 ± 0,76
Акатизия	0,59 ± 0,88*	0,97 ± 0,97*	0,27 ± 0,45*	0,81 ± 0,82*
Парестезии	0,39 ± 0,72	0,31 ± 0,78	0,18 ± 0,39	0,34 ± 0,79

кинезия / акинезия», затем «акатизия», «тремор» и «гиперкинезия». Причем, гиперкинезия у больных основной группы диагностировалась достоверно реже ($p < 0,05$), чем у больных контрольной группы, в то время как дистония и ригидность — достоверно чаще, табл. 2.

У больных основной группы наблюдения в результате проведенного лечения и присоединения к психотропной терапии электросудорожной отмечалось уменьшение степени выраженности всех неврологических побочных эффектов, причем в два раза, согласно шкале UKU, уменьшилась балльная оценка таких побочных эффектов, как дистония ($p < 0,05$), мышечная ригидность ($p < 0,05$), акатизия ($p < 0,05$), гипокинезия / акинезия ($p > 0,05$) и парестезии ($p > 0,05$); гиперкинезия уменьшилась на 31,6% ($p < 0,05$), тремор на 43,6% ($p > 0,05$). У больных контрольной группы, получавших терапию только психотропными средствами, в процессе лечения отмечалась тенденция к усилению таких неврологических побочных эффектов, как дистония, ригидность, тремор и парестезии; гипокинезия / акинезия снизилась на 13%, гиперкинезия на 25,4%, акатизия на 15,5%, табл. 2.

Сравнительный анализ результатов терапевтических тактик, направленных на преодоление резистентных состояний, у больных основной и контрольной групп выявил следующие различия: присоединение ЭСТ к психофармакотерапии приводило к достоверному снижению степени выраженности таких неврологических побочных эффектов, как дистония ($p < 0,05$), ригидность ($p < 0,05$), гиперкинезия ($p < 0,05$), акатизия ($p < 0,05$); степень выраженности гипокинезии / акинезии, тремора и парестезий у больных основной группы была почти в два раза меньше, чем у пациентов группы контроля, но выявленные различия были недостоверны ($p > 0,05$), табл. 2.

Вегетативные побочные эффекты

При поступлении в стационар вегетативные побочные явления у большей части исследованных пациентов не диагностировались либо их выраженность не выходила за пределы легкой степени. По шкале UKU лидирующие позиции у больных основной группы занимали следующие показатели: «ортостатизм», «тахикардия», «сухость во рту», «нарушения аккомодации» и «гиперсаливация». У больных контрольной группы наибольшую

Таблица 3
Вегетативные побочные эффекты по шкале UKU (выраженность в баллах)

Показатели	ЭСТ + ПФТ при поступлении	ПФТ при поступлении	ЭСТ + ПФТ при выписке	ПФТ при выписке
Нарушения аккомодации	0,38 ± 0,67	0,22 ± 0,49	0,26 ± 0,56	0,31 ± 0,59
Гиперсаливация	0,38 ± 0,72	0,31 ± 0,69	0,27 ± 0,54	0,5 ± 0,92
Сухость во рту	0,42 ± 0,80	0,34 ± 0,75	0,21 ± 0,48	0,41 ± 0,76
Тошнота / рвота	0,3 ± 0,66	0,16 ± 0,37	0,09 ± 0,29*	0,31 ± 0,54*
Диарея	0,2 ± 0,47	0,16 ± 0,45	0,03 ± 0,17	0 ± 0,0
Запоры	0,33 ± 0,71	0,47 ± 0,80	0,21 ± 0,48*	0,72 ± 0,89*
Задержка мочеиспускания	0,17 ± 0,48	0,16 ± 0,37	0,11 ± 0,43	0,19 ± 0,47
Усиление мочеиспускания	0,14 ± 0,43	0,09 ± 0,30	0,12 ± 0,41	0,13 ± 0,34
Ортостатизм	0,7 ± 0,84	0,66 ± 0,70	0,41 ± 0,61*	0,75 ± 0,76*
Тахикардия	0,58 ± 0,70	0,53 ± 0,67	0,36 ± 0,54	0,5 ± 0,57
Гипергидроз	0,26 ± 0,47	0,13 ± 0,34	0,18 ± 0,43	0,06 ± 0,25

Таблица 4
Автономные побочные эффекты по шкале UKU (выраженность в баллах)

Показатели	ЭСТ + ПФТ при поступлении	ПФТ при поступлении	ЭСТ + ПФТ при выписке	ПФТ при выписке
Кожные высыпания	0,27 ± 0,54	0,31 ± 0,59	0,26 ± 0,51	0,38 ± 0,66
Характер высыпаний	0,62 ± 1,24	0,53 ± 0,95	0,61 ± 1,24	0,63 ± 1,04
Зуд	0,16 ± 0,37	0,12 ± 0,45	0,12 ± 0,24	0,16 ± 0,47
Светочувствительность	0,08 ± 0,32	0 ± 0,0	0,08 ± 0,32	0 ± 0,0
Гиперпигментация	0,13 ± 0,24	0,06 ± 0,34	0,06 ± 0,24	0,13 ± 0,34
Прибавка в весе	0,14 ± 0,43*	0,47 ± 0,72*	0,42 ± 0,66**	1,22 ± 0,79**
Потеря в весе	0,09 ± 0,34	0,06 ± 0,25	0,17 ± 0,41	0,09 ± 0,30
Менорагия	0,06 ± 0,39	0 ± 0,0	0,05 ± 0,37	0 ± 0,0
Гипоменорея	0,27 ± 0,71	0,38 ± 0,83	0,24 ± 0,68	0,22 ± 0,71
Галакторея	0,02 ± 0,12	0 ± 0,0	0,02 ± 0,12	0 ± 0,0
Гинекомастия	0,06 ± 0,24	0,19 ± 0,64	0,06 ± 0,24	0,19 ± 0,64
Усиление сексуального влечения	0,21 ± 0,64	0,34 ± 0,75	0,12 ± 0,38	0,25 ± 0,67
Ослабление сексуального влечения	1,44 ± 1,28	1,78 ± 1,13	0,98 ± 1,14*	1,72 ± 1,14*
Эректильная дисфункция	0,52 ± 0,96	0,75 ± 1,08	0,43 ± 0,85	0,78 ± 1,01
Нарушения эякуляции	0,03 ± 0,25	0 ± 0,0	0,02 ± 0,12	0 ± 0,0
Нарушения оргазма	0 ± 0,0	0,03 ± 0,18	0 ± 0,0	0,03 ± 0,18
Вагинальная сухость	0 ± 0,0	0 ± 0,0	0 ± 0,0	0 ± 0,0
Головные боли	0,62 ± 0,84	0,5 ± 0,88	0,59 ± 0,58	0,3 ± 0,87
Характер головной боли	0,53 ± 0,68	0,31 ± 0,47	0,29 ± 0,58	0,41 ± 0,56

выраженность имели «ортостатизм», «тахикардия», «запоры» и «сухость во рту»; выявленные незначительные различия между группами были недостоверны ($p > 0,05$), табл. 3.

В результате проведенной терапии у больных, получавших курсы ЭСТ на фоне ПФТ, снизились все показатели вегетативных побочных эффектов, диагностируемых по шкале UKU: наиболее значительно, в 6,7 раза — диарея ($p > 0,05$); в 3,3 раза — тошнота / рвота ($p < 0,05$); в два раза — сухость во рту ($p > 0,05$); достоверно ($p < 0,05$), на 41,4% — ортостатизм и на 36,4% — запоры, табл. 3.

У больных, получавших только психофармакотерапию, в процессе лечения, напротив, вегетативные побочные эффекты имели тенден-

цию к нарастанию, за исключением тахикардии, диареи и гипергидроза. Более интенсивно клинически стали проявляться запоры, тошнота / рвота и гиперсаливация, табл. 3.

В результате проведенной терапии перед выпиской пациентов из стационара значимые различия ($p < 0,05$) между группами наблюдались по таким параметрам, как «запоры», «симптомы ортостатизма», «тошнота и рвота», которые появлялись при лечении больных резистентной шизофренией высокими дозами психотропных препаратов или одновременно несколькими антипсихотиками, табл. 3. Такие симптомы, как тахикардия, гиперсаливация, расстройство мочеиспускания и диарея, не имели достоверных различий между группами. Снижение риска развития ве-

гетативных побочных эффектов от приема антипсихотиков при применении электросудорожной терапии совместно с ПФТ свидетельствует также о ее хорошей переносимости.

Автономные побочные эффекты

При поступлении в стационар у большинства пациентов обеих групп клинические проявления автономных побочных эффектов не достигали даже легкой степени выраженности. Профиль наиболее значимых, согласно данным шкалы UKU, автономных побочных эффектов для больных основной группы был представлен следующими показателями: «ослабление сексуального влечения», «головные боли» и «характер высыпаний», «характер головной боли» и «эректильная дисфункция». Для больных контрольной группы лидирующие позиции балльного рейтинга также занимали «ослабление сексуального влечения» и «эректильная дисфункция», однако эти показатели были выше, чем в основной группе наблюдения ($p > 0,05$). Среди автономных побочных эффектов значимые различия между группами на начальном этапе исследования были выявлены по параметру «прибавка в весе» ($p < 0,05$), табл. 4.

Согласно показателям шкалы UKU, автономные побочные эффекты, в отличие от психических, неврологических и вегетативных, оказались наименее чувствительны к воздействию электросудорожной терапии: только по 8 параметрам из 19 отмечалось снижение балльной оценки, по 2 — увеличение, 9 остались практически без изменений. Достоверно снизился показатель «ослабление сексуального влечения» ($p < 0,05$); в 1,7–2,0 раза ($p > 0,05$) — «гиперпигментация», «характер головной боли», «усиление сексуального влечения»; на 11–25% ($p > 0,05$) — «зуд», «гипоменорея» и «эректильная дисфункция». Как прибавка ($p < 0,001$), так и потеря веса ($p > 0,05$) привели к увеличению значений данных показателей по шкале UKU при выписке, табл. 4.

У больных, получавших только психофармакотерапию, в процессе лечения, напротив, по 8 параметрам из 19 отмечалось нарастание автономных побочных эффектов при выписке («кожные высыпания», «характер высыпаний», «зуд», «гиперпигментация», «прибавка

в весе», «потеря в весе», «эректильная дисфункция», «характер головной боли»), 7 показателей остались без изменений и только 4 снизились («гипоменорея», «усиление сексуального влечения», «головные боли», «ослабление сексуального влечения»), табл. 4.

Хотя на момент выписки из стационара увеличение показателя «прибавка в весе» отмечалось в обеих группах наблюдения, однако у больных основной группы он составил $0,42 \pm 0,66$ балла, что было ниже того значения, которое определялось у пациентов группы контроля при поступлении ($0,47 \pm 0,72$ балла). У больных, получавших только ПФТ, нарушения веса были более выражены и клинически достигали легкой степени тяжести ($1,22 \pm 0,79$ балла; $p < 0,001$), что объясняется сохранением высокой лекарственной нагрузки атипичными психотропными средствами, табл. 4.

Пациенты, получавшие терапию антипсихотическими средствами (ПФТ), на завершающем этапе предъявляли жалобы на ослабление сексуального влечения, доходившего до умеренной степени выраженности ($1,72 \pm 1,14$ балла), которое не купировалось в процессе лечения. У пациентов, получавших комбинированную электросудорожную и психофармакотерапию, либидо, напротив, усилилось, а имеющиеся нарушения расценивались как легкие ($0,98 \pm 1,14$ балла), данные различия были статистически значимы ($p < 0,05$), табл. 4.

Выводы

Сочетанное применение электросудорожной и психофармакотерапии на фоне сниженной лекарственной нагрузки у больных, страдающих параноидной шизофренией, осложненной терапевтической резистентностью, приводит к более выраженному улучшению общего психического состояния пациентов и редукции психопатологической симптоматики, что подтверждается клинически и при помощи рейтинговых шкал.

Присоединение электросудорожной терапии к лечению психотропными средствами у больных с резистентной шизофренией не приводит к усилению степени выраженности побочных эффектов, сформировавшихся у пациентов в процессе психофармакотерапии.

Электросудорожная терапия, которая проводится в сочетании с психофармакотерапией, способствует снятию у больных чрезмерного напряжения, выравниванию аффективного фона, нормализует сон и когнитивные функции (внимание), оказывает стимулирующий эффект, уменьшая выраженность негативной симптоматики (астении и эмоционального снижения) и психических побочных эффектов в целом.

Проведение электросудорожной терапии в сочетании с психофармакотерапией приводит к уменьшению интенсивности всего профиля неврологических побочных эффектов, при том, что лечение больных с резистентной шизофренией только психотропными препаратами ведет к нарастанию дистонии, ригидности, тремора и парестезий, диагностируемых клинически и посредством рейтинговых шкал.

Сочетанное применение электросудорожной и психофармакотерапии снижает риск развития вегетативных побочных эффектов, в то время как тактика лечения больных резистентной шизофренией одновременно несколькими антипсихотиками, напротив, его достоверно увеличивает по таким показателям шкалы UKU, как «тошнота / рвота», «запоры», «ортостатизм».

Комплексное лечение больных, страдающих резистентной шизофренией, электросудорожной и психофармакотерапией, приводит к редукции автономных побочных эффектов, связанных с половой функцией, нормализуя у больных сексуальное влечение и эректильную функцию.

Использование электросудорожной терапии у больных, страдающих параноидной шизофренией, осложненной терапевтической резистентностью, способствует более выраженной редукции всех групп побочных эффектов (психических, неврологических, автономных, вегетативных), чем длительная психофармакотерапия.

Список литературы

- McGrath J., Saha S., Chant D. et al. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. // *Epidemiologic Reviews*.— 2008.— Vol. 30.— P. 67–76.
- Bayley R. First person account: schizophrenia. // *Schizophrenia Bulletin*.— 1996.— Vol. 22 (4).— P. 727–729.
- Altamura C., Fagioli A., Galderisi S. et al. Schizophrenia today: epidemiology, diagnosis, course and models of care // *Journal of Psychopathology*.— 2014.— Vol. 20.— P. 223–243.

- Caccia S., Invernizzi R. W., Nobili A. et al. A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia. // *Ther Clin Risk Manag.*— 2013.— Vol. 9.— P. 319–328.
- Abbott C. C., Jaramilla A., Wilcox C. E. et al. Antipsychotic Drug Effects in Schizophrenia: A Review of Longitudinal fMRI Investigations and Neural Interpretations. // *Curr Med Chem.*— 2013.— Vol. 20 (3).— P. 428–437.
- Gallini A., Huskamp H. A., Donohue J. M. Technology diffusion in the antipsychotic market: a comparison of France and the USA between 1998 and 2008. // *Psychiatric Services*.— 2013.— Vol. 64 (7).— P. 680–687.
- Hirsch L., Yang J., Bressee L. et al. Second-Generation Antipsychotics and Metabolic Side Effects: A Systematic Review of Population-Based Studies. // *Drug Safety*.— 2017.
- Seong S. Shim. Treatment-Resistant Schizophrenia. // *Psychiatric times*.— 2009.
- Kane J., Honigfeld G., Singer J. et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. // *Archives of General Psychiatry*.— 1988.— Vol. 45 (9).— P. 789–796.
- Молосов С. Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы её преодоления. // *Психиатрия и психофармакотерапия*.— 2002.— Том 4, № 4.
- Nasrallah H. A. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. // *Molecular Psychiatry*.— 2008.— Vol. 13 (1).— P. 27–35.
- Englisch S., Zink M. Treatment-resistant Schizophrenia: Evidence-based Strategies. // *Mens Sana Monographs*.— 2012.— Vol. 10 (1).— P. 20–32.
- Combination and High-Dose Atypical Antipsychotic Therapy in Patients with Schizophrenia: Systematic Review. // *CADTH Technol Overv.*— 2012.— Vol. 2 (3).
- Mossaheb N., Kaufmann R. M. Role of aripiprazole in treatment-resistant schizophrenia. // *Neuropsychiatr Dis Treat.*— 2012.— Vol. 8.— P. 235–244.
- Ortiz-Orendain J., Castiello-de Obeso S., Colunga-Lozano L. E. et al. Antipsychotic combinations for schizophrenia. // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*.— 2017.
- Greenhalgh J., Knight C., Hind D. et al. Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: systematic reviews and economic modelling studies.— 2005.
- Dabrowski M., Parnowski M. Clinical analysis of safety and effectiveness of electroconvulsive therapy. // *Psychiatria Polska*.— 2012.— Vol. 46 (3).— P. 345–360.
- Watts B. V., Groff A., Bagian J. P. et al. An examination of mortality and other adverse events related to electroconvulsive therapy using a national adverse event report system. // *The Journal of ECT*.— 2011.— Vol. 27 (2).— P. 105–108.
- Andrade C., Arumugham S. S., Thirithalli J. Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy. // *The Psychiatric Clinics of North America*.— 2016.— Vol. 39 (3).— P. 513–530.
- Payne N. A., Prudic J. Electroconvulsive Therapy Part I: A Perspective on the Evolution and Current Practice of ECT. // *J Psychiatr Pract.*— 2009.— Vol. 15 (5).— P. 346–368.
- McFarquhar T. F., Thompson J. Knowledge and attitudes regarding electroconvulsive therapy among medical students and the general public. // *The Journal of ECT*.— 2008.— Vol. 24 (4).— P. 244–253.
- Голенков А. В. Отношение разных групп населения к электросудорожной терапии. // *Медицинская психология в России*.— 2011.— № 5 (10).
- American Psychiatric Association Practice and Guidelines for the Psychiatric Evaluation for Adults.— 2004.
- Kay S. R., Fiszbein A., Opler L. A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. // *Schizophrenia Bulletin*.— 1987.— 13 (2).— 261–76.
- Lingjaerde O., Ahlfors U. G., Bech P., et al. UKU Side Effects Rating Scale // *Acta Psychiatr Scand.*— 1987.— 76; Suppl. 334.



БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2017 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____
 Адрес (с почтовым индексом) _____
 Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология и гигиена» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Больница — все для ЛПУ» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Артериальная гипертензия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2017 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2017 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию.
3. Отправить бланк-заказ и квитанцию (или их копии) по почте по адресу: 129344, Москва, ул. Верхоянская, д.18 к. 2; или по факсу: (495) 616-48-00, 221-76-48, или по e-mail: medalfavit@mail.ru



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ RUSSIAN HEALTH CARE WEEK

4–8 декабря 2017



За здоровую жизнь

VIII Международный форум по профилактике
неинфекционных заболеваний и формированию
здорового образа жизни



Здравоохранение

27-я международная выставка
«Здравоохранение, медицинская техника
и лекарственные препараты»



Здоровый образ жизни

11-я международная выставка «Средства
реабилитации и профилактики, эстетическая
медицина, оздоровительные технологии
и товары для здорового образа жизни»



MedTravelExpo

Санатории. Курорты. Медицинские центры

1-я международная выставка медицинских
и оздоровительных услуг, технологий оздоровления
и лечения в России и за рубежом



www.rnz-expo.ru

www.zdravo-expo.ru

www.health-expo.ru

www.mte-expo.ru

Реклама 12+



Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «Экспоцентр»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Российской академии наук
- ТПП РФ
- Всемирной организации здравоохранения



ЭКСПОЦЕНТР

Капсулы 10 мг №30 и 20 мг №30
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ АКНЕ:

- **УЗЕЛКОВО-КИСТОЗНЫЕ И КОНГЛОБАТНЫЕ АКНЕ**
- **АКНЕ С РИСКОМ ОБРАЗОВАНИЯ РУБЦОВ**
- **АКНЕ НЕ ПОДДАЮЩИЕСЯ ДРУГИМ ВИДАМ ТЕРАПИИ¹⁻²**

- ✓ Является первой линией терапии тяжелых форм акне согласно российским и европейским рекомендациям (РОДВК 2015, JEADV 2016)
- ✓ Уменьшает воспаление и предотвращает возникновение рубцов, улучшая качество жизни пациента^{1-3,7}
- ✓ Обеспечивает клиническое выздоровление до 90% пациентов и формирует длительную ремиссию^{4-8,*}
- ✓ Снижает риск рецидивов акне (более 60% пациентов не требовался повторный курс терапии)⁴
- ✓ Имеет мировой опыт применения: более 10 лет в США и странах Европы⁶⁻⁹



**Сотрет
изъяны!***

* уменьшает количество элементов акне и воспаление на коже

** при достижении кумулятивной дозы 120 мг/кг и дозировке 0,5-1,0 мг/кг в сутки

1. Инструкция к медицинскому применению препарата Сотрет; 2. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Деловой экспресс, 2016. – 768 с.; JEADV 2016; 30, 1261–1268 European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016; 3. Skin Therapy Lett. 2000;6(2):1-4. Perspectives on isotretinoin and the Canadian Consensus Guidelines on treatment of acne. Tan JK1. 4. Ten years' experience of oral isotretinoin for the treatment of acne vulgaris/Am Layton, Jm Stainforth & Wj Cunliffe; 5. Br J Dermatol. 2014 Dec;171(6):1508-16. doi: 10.1111/bjd.13191. Epub 2014 Oct 28. A treatment for severe nodular acne: a randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene/benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin. Tan J1, Humphrey S, Vender R, Barankin B, Gooderham M, Kerrouche N, Audibert F, Lynde C; POWER study group. Pages S2-S5 | Published online: 12 Jul 2009; 6. Клиническая дерматология и венерология 2, 2014/Опыт терапии больных различными формами акне препаратом системного изотретиноина/М.М. Кохан и соавт.; 7. Российский журнал кожных и венерических болезней № 5, 2014/Современные аспекты эффективной терапии акне vulgaris/Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б.; 8. Эффективная фармакотерапия. 4/2014/ Клинический опыт применения изотретиноина в терапии тяжелых форм акне А.В. Стаценко, В.Р. Хайрутдинов и соавт.; 9. <http://www.medicines.org.uk/http://www.accessdata.fda.gov/>; 10. Инструкция к медицинскому применению препарата Азиск-Дерм; 11. Инструкция к медицинскому применению препарата Адаклин; 12. Инструкция по применению субстанции комбинированного адапалена: адапален + клиндамицин, адапален + бензоил пероксид; 13. Духанин А.С. «Современные критерии рациональной фармакотерапии акне у женщин. Взгляд клинического фармаколога»/Клиническая дерматология и венерология №2-2012, с. 1001-109; 14. Karsambas A., Graupe K., Stratigos J./Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris/Acta Derm Venereol (Stockh) 1989; 143:35-39; 15. А.В. Самцов «Акне и акнеформные заболевания» Москва 2014; 1.10.2.2 «Наружное лечение», стр.121.

Возможные побочные явления дозозависимы, являются обратимыми, и как правило, не требуют отмены препарата¹⁻²

Претензии потребителей направлять в представительство компании с ограниченной ответственностью «Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед» (Индия) г. Москва; 129223, г. Москва, Проспект Мира, д. 119, корп. 537/2; тел.: +7 (495) 234-56-11, факс +7 (495) 234-56-19; www.sunpharma.com. При возникновении возможных нежелательных реакций (НР) просим информировать об этом регионального представителя, а также медицинский отдел компании в России по телефону: +7 (495) 234-56-11 (доб. 4) или по электронной почте: drugsafety.russia@sunpharma.com

За дополнительной информацией обращаться в представительство компании с ограниченной ответственностью «Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед» (Индия) г. Москва
 Адрес: 129223, г. Москва, просп. Мира, д.119, стр.537/2
 Телефон: (495) 234-56-11
www.sunpharma.com

