

СТРЕСС ПОД КОНТРОЛЕМ



Научно-практический журнал
2019 год №1



Содержание:

- ✓ Тревога и ее соматические проявления у амбулаторных пациентов. Результаты Всероссийского эпидемиологического исследования ВЕГА
- ✓ Расстройства сна, связанные с циркадным ритмом
- ✓ Базовые принципы диагностики, лечения и реабилитации пациентов с болью в спине в амбулаторных условиях
- ✓ Остеопороз и неврологические осложнения
- ✓ Персонализированный подход в современной диагностике и лечении аллергии: молекулярные аспекты
- ✓ Микро-РНК: новые возможности повышения эффективности адоптивной Т-клеточной терапии



Главный редактор

Акарачкова Е.С., Президент Международного общества «Стресс под контролем»
член-корр. РАЕН, д.м.н.

Зам. главного редактора

Замерград М.В., д.м.н., профессор Кафедры неврологии ГБОУ ДПО РМАПО

Редакционная коллегия

Артеменко Ада Равильевна
Байдаулетова Алия Иманалиевна
Блинов Дмитрий Владиславович
Борисов Владимир Викторович
Головкова-Кучерявая Мария Сергеевна
Громова Ольга Алексеевна
Джобава Элисо Мурманова
Исайкин Алексей Иванович
Кадырова Лидия Ринадовна
Клименко Алеся Александровна
Кондрашов Артем Александрович
Косивцова Ольга Владимировна
Котова Ольга Владимировна
Кулуа Тасо Карловна
Курушина Ольга Викторовна
Лебедева Джинна Ивановна
Мельникова Ирина Михайловна
Остроушко Надежда Игоревна
Преображенская Ирина Сергеевна
Радченко Ирина Александровна
Сюняков Тимур Сергеевич
Царева Елена Вячеславовна
Шавкута Галина Владимировна

СОДЕРЖАНИЕ:

Тревога и ее соматические проявления у амбулаторных пациентов. Результаты Всероссийского эпидемиологического исследования ВЕГА Е.С. Акарачкова, О.В. Котова, Д.И. Лебедева, И.А. Радченко, Е.В. Царева	03-08
Расстройства сна, связанные с циркадным ритмом Е.С. Акарачкова, Е.В. Царева	09-19
Базовые принципы диагностики, лечения и реабилитации пациентов с болью в спине в амбулаторных условиях Е.С. Акарачкова, Л.Р. Кадырова, К. С. Керимова, О.В. Котова, Д.И. Лебедева, И.А.Радченко, А.М. Ткачев, Е.В. Травникова	20-31
Остеопороз и неврологические осложнения Л.Р. Кадырова, Е.С. Акарачкова	32-37
Персонализированный подход в современной диагностике и лечении аллергии: молекулярные аспекты Ю.А. Коваленко, А.Д. Казанцев, К.С. Иванова, К.Д. Латышева	38-44
Микро-РНК: новые возможности повышения эффективности адоптивной Т-клеточной терапии В.В.Яковлев, М.Н.Ковалева, Н.А. Сушенцев	45-51

ТРЕВОГА И ЕЕ СОМАТИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ. РЕЗУЛЬТАТЫ ВСЕРОССИЙСКОГО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВЕГА

Е.С. Акарачкова (1), О.В. Котова (2), Д.И. Лебедева (3), И.А. Радченко (4), Е.В. Царева (5)

1 Международное общество «Стресс под контролем»

2 ФГБУ НМИЦ Кардиологии

3 ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

4 Клиника «GLMED», г. Москва

5 Клиника «Унисон»

Резюме. И результаты эпидемиологических исследований, и клинический опыт показывают, что пациенты с тревожными расстройствами предпочитают обращаться к врачам интернистам, предъявляя множество соматических жалоб. Результаты программы ВЕГА позволили выявить: 1) высокую частоту встречаемости этих пациентов на амбулаторном приеме (76%), 2) наиболее предпочтительный диагноз «G90.8» (97%), 3) значимую корреляционную связь между уровнем тревоги и выраженностью соматических жалоб и симптомов ($r=0,4734$, $p<0,001$).

Ключевые слова: тревога, психовегетативный синдром, вегетативная дисфункция.

Abstract. The epidemiologic and clinical studies show that patients with anxiety and with many somatic complains prefer to go to primary care. The results of VEGA's program allowed to identify: 1) the prevalence of this patients in primary care is high (76%), 2) the internists prefer more likely diagnosis "G90.8" (97%), 3) the correlation between level of anxiety and somatic symptoms is significant ($r=0,4734$, $p<0,001$).

Keys words: anxiety, medically unexplained symptoms.

Распространенность психических расстройств среди пациентов общей медицинской практики в России выше, чем в популяции и составляет 30-45%. Среди них преобладают депрессивные, тревожные и соматоформные расстройства. [1]. В отношении последних, начиная с 2017 года, рекомендуется применять термин - психические расстройства с преобладанием соматических симптомов, другими словами, привычный российскому врачу термин «Психовегетативный синдром».

Эпидемиологические исследования, проводимые в новом тысячелетии, показали, что 2/3 тревожных расстройств остаются без лечения. И только 26% от общего числа больных получает минимальную лечебную помощь, которая на самом деле не является адекватной и заключается всего лишь в разъяснительной консультации врача общей практики без назначения адекватной терапии [2].

В свою очередь, высокая представленность тревожных расстройств, особенно субклинических с выраженными соматическими проявлениями, в практике врачей непсихиатрических специальностей оказывает негативное медико-социальное влияние. Пациенты накапливаются в учреждениях общесоматического профиля. Искажается клиническая реальность [1]. По сути, сложность диагностики тревоги у соматических больных является глобальной проблемой современной медицины, среди основных причин которой можно выделить:

1) обращение к врачам общей практики,

На протяжении многих десятилетий в российской практике сохраняется приверженность самих пациентов с тревогой обращаться к врачам общей практики, так и большая доступность терапевта для пациента, чем психиатра (рис. 1).

Рисунок 1. Численность врачей по отдельным специальностям на 100 000 населения (1) [3]

	1980	1990	2000	2005	2010	2014	2015
Терапевтического профиля	92	114	110	112	115	111	109
Акушеры-гинекологи	45	52	54	56	57	55	54
Педиатры (2)	212	245	282	324	316	231	225
Неврологи	10	12	16	18	19	19	19
Психиатры и наркологи	10	15	16	17	17	16	14

1) Численность акушеров-гинекологов рассчитана на 100000 женщин, педиатров - на 100000 детей в возрасте 0-14 лет, с 2012 года - на 100000 детей в возрасте 0-17 лет

2). С 2000 г. в составе педиатров учитываются детские хирурги, детские эндокринологи и детские онкологи

- 2) алекситимию,
- 3) неосознание своих психологических проблем или нежелание их обсуждать,
- 4) стертый, маскированный характер психопатологии.

Все выше перечисленное определяет сложившийся клинический парадокс. С одной стороны, пациенты с тревогой фиксированы на своих соматических симптомах и многие предпочитают соматический (даже тяжелый) диагноз, чем психиатрический. Термин «психосоматика» не популярен, оскорбляет больного, и для него эквивалентен душевному расстройству. Пациенты продолжают активно искать причины своих болезней на физическом уровне. С другой стороны, у врача нет времени оценивать психическую сферу больного, а также нет возможности, а порой и желания, ставить психиатрический диагноз. В итоге, происходит подмена психиатрического диагноза синдромальными: например, инсомния, астения и др. [4-5].

Однако игнорировать имеющиеся тревожные расстройства у пациентов нельзя. Это связано в первую очередь с негативным коморбидным влиянием тревоги на течение соматической патологии (рис. 2).

Рисунок 2. Влияние тревоги и депрессии на течение соматических заболеваний



Механизмы влияния тревоги на течение соматических заболеваний разнообразны, но важно отметить, что они универсальны и оказывают крайне негативное влияние, как биологическое, так и психологическое и поведенческое. Тревога сопряжена с изменением активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, симпатoadреналовой гиперактивностью, активация свертывающей системы крови и воспалительных механизмов, нарушением регуляции просвета сосудов, усугублением гиперкоагуляции с последующими соматическими последствиями. Также нарушается альянс врач-пациент, ухудшается соблюдение режима терапии, снижается мотивации на выполнение задания,

страдает уровень внимания, усугубляется злоупотребление алкоголем и табакокурением, в итоге, нарушается социальная адаптация и снижается качество жизни [6-7]

В сложившихся условиях назначение противотревожной психотропной терапии является неотъемлемой частью работы современного врача-интерниста. При этом все еще остаются актуальными вопросы:

«Как поставить правильный диагноз и какие коды МКБ-10 для этого применять?»

«Врач какой специальности может и должен лечить этих пациентов?»

«Какое лечение выбрать?» и «Какова должна быть его длительность?».

В России, благодаря сохранившемуся от медицины СССР подходу, ориентированному на пациента, был разработан унифицированный перечень кодов МКБ-10 для диагностических терминов, кодирование которых вызывало наибольшие трудности (таблица 1). В настоящее время ведение пациентов с психопатологией возможно в рамках общетерапевтической практики. При этом вместо кода F45.3 (соматоформная дисфункция ВНС) можно использовать код R45.8 или G 90.8 или G 90.9.

Таблица 1. Синдромальные диагнозы, адаптированные к ним коды МКБ-10 и рекомендации [8-9].

Синдромальный диагноз	Код МКБ-10	Рекомендации
Астено-невротический синдром Астенический синдром Церебрастения Невротические реакции	Неврастения» (F48.0) или другие невротических расстройств (F48.8)	Необходима консультация психиатра для постановки соответствующего уточненного диагноза При невозможности такой консультации для кодирования имеющегося у пациента состояния следует использовать: Недомогание и утомляемость (R53) или Симптомы и признаки, относящиеся к эмоциональному состоянию (R45.-)
НЦД ВСД	Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (F45.3)	Необходима консультация психиатра для постановки соответствующего уточненного диагноза. При невозможности такой консультации для кодирования вышеуказанного симптомокомплекса следует использовать код R45.8.
СВД или его частные варианты	Другие расстройства вегетативной (автономной) нервной системы» (G90.8) или Расстройство вегетативной нервной системы неуточненное (G90.9)	Большинство больных обращается непосредственно к врачам неврологам и терапевтам, которые в силу административных ограничений не имеют право выставлять «несоматические» диагнозы

В 2015-2016 годах проведено всероссийское эпидемиологическое исследование «ВЕГА», основная цель которого состояла в изучении особенностей течения соматических и вегетативных проявлений тревоги различной степени выраженности у больных в амбулаторных условиях и рамках рутинной практики врача.

Результаты программы ВЕГА показали, что врачи используют диагноз G 90.8 у 97% пациентов, пришедших в плановом порядке на амбулаторный прием и испытывающих эмоциональный стресс и/или страдающих невротическими расстройствами, сопровождающиеся выраженными симптомами вегетативной дисфункции.

Набор пациентов с соматическими проявлениями тревоги в этой программе проводился равномерно по всей территории РФ. Всем центрам, принимавшим участие в программе, настоятельно было рекомендовано включать в программу пациентов, последовательно приходящих на прием, и удовлетворяющих критериям включения, во избежание ошибок выборки. Исследование «ВЕГА» охватило 4250 пациентов по всем Федеральным округам. Уровень тревоги оценивался с помощью Шкалы тревоги Гамильтона [10], представленность и выраженность соматических проявлений – с помощью Вопросника для выявления признаков вегетативных изменений [11].

Критерии включения в программу:

1. Возраст от 18 до 60 лет.
2. Наличие тревожного/соматовегетативного расстройства на фоне соматических заболеваний.

Критерии исключения:

1. Возраст менее 18 или более 60 лет.
2. Беременность, лактация.
3. Прием психотропных препаратов.
4. Почечная недостаточность.
5. Индивидуальная непереносимость одного из компонентов препарата.
6. Наличие сопутствующих (дополнительных) тяжелых или нестабильных соматических заболеваний, которые могут привести к смерти, угрозе жизни или значимому снижению физической, умственной и социальной активности в течение периода наблюдения.

Анализ результатов показал, что в среднем амбулаторные пациенты имели умеренно выраженную тревогу, которая сочеталась с выраженными соматовегетативными нарушениями. При этом результаты корреляционного анализа показали наличие связи между показателями тревоги и вегетативной дисфункции ($r = 0,4734$, $p < 0,001$).

Таблица 1. Динамика показателей тревоги (по шкале Гамильтона, баллы) и вегетативной дисфункции (по опроснику для выявления признаков вегетативных нарушений, баллы) по данным программы «ВЕГА»

	Исходно
Тревога	21,25±10,7
Вегетативная дисфункция	39,37±11,9

Таблица 2. Представленность соматовегетативных жалоб пациентов по данным программы «ВЕГА» (данные представлены в процентах).

	Исходно
Потливость	46
Сердце	58
Дыхание	52
ЖКТ	55
Головные боли	45
Астения	83
Нарушения сна	64

Результаты программы ВЕГА еще раз продемонстрировали, что пациенты с тревогой, которая имеет более выраженный соматический компонент, нежели психический,

обращаются к врачам терапевтических специальностей. Учитывая, что под маской соматовегетативных расстройств часто скрываются невротические тревожные расстройства, пациенту необходимо разъяснить причины соматических расстройств и обоснованно назначить лекарственные средств.

Врач имеет право назначить адекватное психотропное лечение в рамках показаний к назначению конкретных препаратов [12]. При определении круга лиц, правомочных выписывать психотропные вещества в качестве лекарственных средств, не упоминается специальность врача. Иными словами, дозволения и запреты в сфере назначения психотропных веществ и выписывания рецептов на них распространяются в равной мере, как на врачей-психиатров, так и врачей-неврологов и терапевтов.

Врач-терапевт или невролог может наблюдать и назначать лечение пациенту с субпороговой, легкой или умеренной степенью выраженности психопатологии. Но при наличии тяжелой психопатологии (о чем свидетельствуют наличие суицидальных идей, наличие продуктивной симптоматики, психические заболевания в анамнезе) врач не имеет права назначать терапию и обязан направить его к психиатру [13-14].

И в заключении хотелось бы отметить, что традиционная медицина, основанная на научных методах и доказательной базе, нуждается в более эффективной интеграции психосоциальных факторов в диагностику и лечение целого ряда пациентов («биопсихосоциальная модель болезни»). До сих пор для врачей общей практики существуют трудности в выявлении психопатологии, особенно субпороговых ее проявлений с яркими соматическими проявлениями [15]. Но, несмотря на субклиническую выраженность, купировать и лечить тревогу необходимо. Это связано с тем, что имеющиеся нейроэндокринные нарушения у пациентов (гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, симпатoadреналовая активация и др.) повышают риск развития серьезных соматических заболеваний, усугубляя вплоть до смертельного исхода. Вот несколько примеров. Установлено, что наличие повышенной тревожности повышает вероятность внезапной смерти в 4,5 раза.

Своевременное купирование тревоги, особенно у лиц молодого возраста, позволяет предотвратить развитие более 40% всех депрессивных эпизодов во взрослой жизни. Тревожные расстройства, предшествуя депрессии, повышают риск ее развития примерно в 3 раза. Тревога - мощный причинный фактор для развития вторичной депрессии и ее более тяжелого течения [16]. В итоге формируются психологические и поведенческие изменения: нарушается альянс врач-пациент, ухудшается соблюдение режима терапии, снижается мотивация на выполнение задания, страдает уровень внимания, усугубляется злоупотребление алкоголем и табакокурение, нарушается социальная адаптация, снижается качество жизни [7]. Недооценка важности и игнорирование психотропной терапии способствует хронизации тревоги и депрессии и переходу в более тяжелое течение, включая высокий риск суицидальных мыслей и попыток, а также большую продолжительность последующих депрессивных эпизодов [17].

Список литературы

1. Андриющенко А.В. «Психические и психосоматические расстройства в учреждениях общесоматической сети (клинико-эпидемиологические аспекты, психосоматические соотношения, терапия)» 2011, автореф. дисс. д.м.н., 50с.
2. Wittchen H-U, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe--a critical review and appraisal of 27 studies. //Eur Neuropsychopharmacol. 2005 Aug;15(4):357-76.

3. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#
4. Акарачкова Е.С. К вопросу диагностики и лечения психовегетативных расстройств в общесоматической практике.//Лечащий врач №10 2010 с.60-64.
5. Котова О.В., Максимова Л.Н. Пациент с психовегетативным синдромом: помогает врач общей практики. Фарматека. 2012. № 19 (252). С. 36-41.
6. Ballas CA, Staab JP. Medically unexplained physical symptoms: toward an alternative paradigm for diagnosis and treatment.// CNS Spectr. 2003 Dec;8(12 Suppl 3):20-6.
7. Гуров В.А., Медведев В.Э., «Тревожные расстройства в общей врачебной практике: аспекты клиники и терапии», Архивъ внутренней медицины, 2011;2:15-9.
8. Информационно - методическое письмо использование международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) в практике отечественной медицины.
9. Приложение №1 к Приказу комитета здравоохранения правительства Москвы от 22.03.2000 №110 «О московских городских стандартах консультативно-диагностической помощи для взрослого населения».
10. Hamilton M. Assessment of anxiety states by rating Br. J. Med Psychol., 1959, 32. 50-55
11. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика./под ред. А.М. Вейна. - М.: 1998. - 752 с.
12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20.12.2012 г. N 1175н г. Москва «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».
13. Руководство по первичной медико-санитарной помощи. Коллектив авторов. Национальный проект «Здоровье» ГЭОТАР.- 2006.-1000с.
14. Закон РФ от 02.07.1992 N 3185-1 (ред. от 28.11.2015) «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании».
15. Salawu FK, Wakil MA, Danburam A. Overview of somatization-diagnosis and management.// Niger J Med. 2009 Oct-Dec;18(4):349-53.
16. Wittchen H-U., Beesdo K., Bittner A., Goodwin R.D. Depressive episodes—evidence for a causal role of primary anxiety disorders?// European Psychiatry 18 (2003) 384–39.
17. Wittchen H-U, Kessler RC, Beesdo K, Krause P, Höfler M, Hoyer J. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition and management. J Clin Psychiatry 2002;63:24–34.

РАССТРОЙСТВА СНА, СВЯЗАННЫЕ С ЦИРКАДИАННЫМ РИТМОМ

Акарачкова Е.С. (1), Царева Е.В. (2)

- 1 Международное общество «Стресс под контролем»
- 2 Сомнологическая служба «Унисон»

Резюме. Нарушения сна, связанные с циркадными ритмами, являются распространенной проблемой в клинической практике. В статье рассматриваются особенности нарушений сна у подростков и пожилых пациентов с соматическими нарушениями, а также людей со сменным графиком работы и путешественников. В данной статье рассматриваются виды нарушений циркадного ритма, а также рекомендации по их диагностике и лечению

Ключевые слова: циркадный ритм, синдром смены часовых поясов, мелатонин, расстройства сна, нарушения засыпания и поддержания сна, сонливость.

Abstract. Sleep disorders associated with circadian rhythms is a common problem in clinical practice. The article discusses the features of sleep disorders in adolescents and elderly patients with somatic disorders, as well as people with shift work schedules and travelers. This article discusses the types of circadian rhythm disorders, as well as recommendations for their diagnosis and treatment

Keys words: circadian rhythm, jet lag, melatonin, sleep disorders, sleepiness.

Введение.

В результате нарушений в механизме внутренних часов появляется рассогласование между периодом сна и физическим/социальным 24-часовым циклом окружающей среды, что нередко может проявляться субъективными симптомами бессонницы [1] и сонливости и быть связано с нарушениями циркадного ритма [2-4]. Клинически выделяют две типичных картины: первая чаще встречается у подростков и заключается в запаздывании фазы наступления сна, а вторая в виде раннего наступления сна характерна для пожилых людей.

Проблемы подростков могут походить на бессонницу, когда они ложатся спать в обычное время, но не могут часами уснуть. С другой стороны, они могут напоминать сонливость, когда они с трудом просыпаются по утрам.

У пожилых людей может показаться, что они страдают сонливостью, когда они засыпают перед телевизором в 8 часов вечера, но у них же могут проявляться черты бессонницы, когда просыпаются посреди ночи и не могут заснуть снова.

Подобные случаи псевдобессонницы или псевдосонливости являются, на самом деле, наиболее распространенными формами циркадианных нарушений сна и негативно влияют на качество жизни.

Сон и механизм внутренних часов

Человек адаптирован к активной деятельности в течение светлой фазы суток и ко сну в темную фазу [5] Работу системы, определяющей поведение, связанное со сном, контролирует супрахиазматическое ядро (СХЯ) [6]. Располагаясь рядом со зрительным нервом, этот отдел гипоталамуса связан особыми волокнами с сетчаткой глаза и получает от нее информацию о наличии света. Мелатонин [7] секретируется эпифизом после получения стимула от СХЯ при отсутствии света, переводя оптическую информацию в химический стимул для всех клеток организма. Яркий свет переводит внутренние часы вперед или назад в зависимости от фазы цикла, на которую он падает [8-9]. Световое воздействие в вечернее время отодвигает, а рано утром – прерывает секрецию мелатонина.

Механизмы, отвечающие за постоянство цикла сна-бодрствования, подвержены мутациям [10]. Кроме генетических причин, хронобиологические расстройства могут

вызываться и другими факторами, такими, как старение [11], стресс [12], хронотип (утренний «жаворонок» или вечерний «сова») [13], а также органические заболевания [14].

Людям свойственно поддержание 24-часового циркадного цикла сна-бодрствования. График сна, обычно, нарушается по выходным. Предполагают, что могут существовать также циркасептанные (около 7 дней) и циркасемисептанные (около половины недели) часы, которые позволяют организму адаптироваться к событиям, происходящим один или два раза в неделю. Все эти ритмы управляют разными параметрами различным образом. Например, амплитуда колебаний отрицательных эмоций больше для циркасемисептанных и циркасептанных циклов, чем для циркадианных, тогда как положительные эмоции имеют более высокую амплитуду циркадных колебаниях [15]. Несмотря на достаточную гибкость и существование многочисленных механизмов адаптации, некоторые нарушения циркадианного цикла могут выходить за пределы компенсаторных возможностей организма (Рис. 1). Эти нарушения могут достигать степени циркадных нарушений сна, что требует корректной диагностики и специфического лечения. По Международной классификации расстройств сна для постановки диагноза циркадного нарушения сна требуется соблюдение определенных условий. Во-первых, расстройство должно вызывать бессонницу, чрезмерную сонливость или их сочетание, а также социальную дезадаптацию и нарушения работоспособности. Во-вторых, расстройство должно быть постоянным или рецидивирующим. В-третьих, причина расстройства должна быть связана с циркадными часами через нарушения механизма установки времени, либо через потерю синхронизации между эндогенными и экзогенными циркадианными факторами, влияющими на ход часов и (или) длительность сна [2-3]. Данные соображения важно иметь в виду при постановке диагноза циркадного нарушения сна. При встрече с пациентом врач должен стремиться к постановке конкретного диагноза, такого, как описанные ниже.

Расстройство с запаздыванием фазы сна характеризуется поздним засыпанием и пробуждением в большинство ночей, причем запаздывание обычно превышает два часа по сравнению с обычным или социально принятым временем. Пациент предъявляет жалобы на трудности засыпания и желание проснуться попозже. Одной из важных характеристик этого расстройства является то, что, если пациент может следовать желаемому режиму сна, его циркадианный ритм неизбежно приобретает постоянное запаздывание. Но в этом случае пациент перестает предъявлять жалобы, поскольку в целом его сон нормален. Некоторые пациенты перестают предъявлять жалобы, перейдя на ночную работу. Примерно у 40% пациентов расстройство прослеживается в семейном анамнезе. Распространенность данного состояния среди населения составляет 7-16%. Чаще всего этому расстройству подвержены подростки и лица в возрасте около 20 лет [16-17]. Среди всех пациентов с хронической бессонницей, посещающих сомнологические клиники, 10% приходится на расстройство с запаздыванием фазы сна [2-3].

Механизм развития подобного расстройства неизвестен. С данным синдромом связывают генетические факторы, такие как полиморфизм механизма контроля времени, прежде всего, гена *Per3* у человека [18]. Кроме этого всегда надо учитывать и факторы окружающей среды. Большое значение имеют условия освещения. Уменьшение интенсивности освещения по утрам и увеличение вечером может спровоцировать циркадное нарушение сна. С другой стороны, отказ от просмотра поздно вечером телевизора и игр на гаджетах может способствовать облегчению симптомов. Изменения режима труда и путешествия с пересечением нескольких часовых поясов могут спровоцировать возникновение данного расстройства.

Основой лечения, как и для всех циркадных нарушений сна, является строгое соблюдение гигиены сна (Таблица 1). Несмотря на очевидность этих мер, многие пациенты их полностью игнорируют, делая лечение бесполезным. Некоторые укоренившиеся привычки, такие, как прием высоких доз кофеина по вечерам, не поддаются коррекции у большинства больных. Практическим способом лечения является еще большая отсрочка засыпания с шагом по 2-3 часа каждые 2 дня до достижения желаемой длительности сна, в

идеале с 11 часов ночи до 7 часов утра. Этот метод вполне применим, поскольку проще продлить бодрствование, чем пытаться раньше заснуть. Однако, на практике, необходимость следовать строгому режиму и неудобные промежуточные интервалы времени снижают эффективность лечения. Фототерапия (воздействие ярким светом) в течение 1-2 часов в желаемое время пробуждения перенастроит биологические часы через несколько дней, но одновременно имеет практические ограничения. Можно установить таймер, включающий яркое освещение в желаемое время пробуждения, но использование симулятора рассвета будет переноситься легче. Для удобства перемещения может потребоваться портативное осветительное оборудование. Прием мелатонина 3 мг ближе к вечеру сдвигает фазу сна на более раннее время [3].

Расстройство с опережением фазы сна характеризуется ранним засыпанием и пробуждением в большинство ночей на несколько часов раньше привычного или социально приемлемого времени. Пациенты жалуются на сонливость и приступы сна в поздние дневные или ранние вечерние часы, раннее спонтанное пробуждение по утрам, что может быть принято за бессонницу, в том числе при депрессии. При разрешении спать в любое время по желанию часы сна смещаются на более раннее время, тогда как период сна остается нормальным. Распространенность этого расстройства в популяции растет с возрастом. Считается, что оно встречается у 1% лиц среднего возраста и пожилых. Заболеваемость обоих полов одинакова [2-3]. Одним из осложнений данного типа расстройства является употребление алкоголя, седативных или снотворных препаратов, а также стимуляторов для борьбы с бессонницей, или сонливостью, что может приводить к злоупотреблению перечисленными веществами.

Механизм формирования расстройства остается неясным, хотя известно, что в нем участвуют как генетические, так и средовые факторы. У членов одной семьи, страдающих от данного синдрома, были обнаружены полиморфизм человеческого гена *Per2* и мутация казеинкиназы I [19-20]. Ген *Per2* также ассоциирован с развитием депрессии [21].

Простейшим методом лечения является смещение времени засыпания на более позднее время с шагом 1-3 часа каждые 2 дня до момента достижения желаемого периода сна. Данный метод легче принимается больными, по сравнению с пациентами, страдающими от запаздывающей фазы сна, поскольку промежуточные часы не включают желаемый период пробуждения. Сложности, которые встречаются у пожилых пациентов, включают недостаточность физической, интеллектуальной или социальной активности, которая могла бы помочь им бодрствовать до достижения желаемого времени засыпания. Фототерапевтические процедуры, проведенные в конце дня в течение 1-2 часов, могут адаптировать биологические часы за несколько дней. Сезонные колебания длительности периодов света/темноты в регионах с высокой географической широтой могут потребовать дополнительного искусственного освещения в зимние месяцы [3].

Пациенты, страдающие **нерегулярным циклом сна-бодрствования**, предъявляют жалобы, как на хроническую бессонницу, так и на сонливость. При данном синдроме сон состоит не из одного единого периода, а, по большей части, из кратких эпизодов, случающихся в любое время дня и ночи. Подобный режим сна может наблюдаться в комбинации с неврологическими расстройствами, такими, как деменция, а также у детей с умственной отсталостью. Связь деменции с неупорядоченным режимом сна наблюдается у животных с разрушенным СХЯ [22], что указывает на то, что анатомические или функциональные аномалии СХЯ являются вероятными причинами развития синдрома нерегулярного цикла. Среди предрасполагающих факторов можно перечислить нарушения гигиены сна, особенно среди пожилых пациентов, находящихся в учреждениях по уходу, отсутствие воздействия внешних синхронизирующих факторов, таких как солнечный свет, физическая или социальная активность. Ведение дневника сна и актиграфия¹ могут помочь

¹ Актиграфия - объективное графическое отображение двигательной активности.

объективно подтвердить отсутствие регулярности цикла сна-бодрствования. Для демонстрации неупорядоченности цикла, данные процедуры следует проводить в течение не менее 7 дней. Более сложные диагностические инструменты, такие как полисомнография и циркадианный мониторинг температуры тела также могут указать на потерю нормального ритма, но с клинической точки зрения необязательны. Дифференциальную диагностику следует проводить с другими расстройствами сна, общими или неврологическими заболеваниями, а также использованием или злоупотреблением лекарств или наркотиков.

Расстройство можно скорректировать, жестко следуя режиму засыпания и заполняя период бодрствования физической или социальной деятельностью. Синхронизировать внутренние часы может помочь интенсивное световое воздействие в течение 1-2 часов в желаемое время пробуждения. Прием 3 мг мелатонина в позднедневные часы может помочь справиться с симптомами у детей с психомоторным расстройством, но будет бесполезным у больных с деменцией [3].

Не 24-часовой (свободно текущий) цикл сна-бодрствования. Данное расстройство характеризуется симптомами, возникающими в результате более длинного циркадианного цикла (приблизительно 25 часов). Симптомы зависят от несовпадения фазы эндогенного цикла сна-бодрствования и суточного ритма день-ночь. Бессонница и сонливость сменяют друг друга в течение 23 дней, когда наблюдается десинхронизация, до момента, когда 25-часовые внутренние часы синхронизируются с 24-часовыми внешними факторами синхронизации. Расстройство наблюдается у лиц, неспособных воспринимать внешние сигналы о смене дня и ночи. Расстройство также может быть вызвано определенными условиями окружающей среды, например, изоляцией. У слепых пациентов начало расстройства совпадает с моментом потери зрения и является врожденным у слепых детей. При отсутствии лечения данное расстройство может стать хроническим. Примерно у 70% полностью слепых отмечаются расстройства сна, а у 40% из них диагностируется циклическое хроническое расстройство сна [23]. Злоупотребление алкоголем, снотворными, седативными препаратами или стимуляторами может вызывать обострение данного синдрома. При этом сами эти вещества используются пациентами в попытке отрегулировать цикл сна. Причина расстройства связана с отсутствием светового сигнала, синхронизирующего циркадную систему. Ценными диагностическими инструментами являются дневники сна или актиграфия. При длительном наблюдении, в идеале в течение месяца, но не менее 7 дней, можно безошибочно выявить цикл сна-бодрствования, отстающий на 1 час в день от суточного ритма, поскольку внутренний цикл длится около 25 часов. Следует дифференцировать данное расстройство с другими расстройствами сна, а также с терапевтическими и неврологическими заболеваниями. При диагностике любого расстройства сна следует исключить злоупотребление алкоголем, лекарственными препаратами или наркотиками.

Единственным научно обоснованным методом регуляции фазы сна является назначение низких физиологических доз мелатонина (около 0,5 мг) в позднедневные часы [23].

Синдром смены часовых поясов (джет лаг) вызывается расхождением во времени между естественным ритмом сна-бодрствования, обусловленным условиями среды, и эндогенным циклом, генерируемым внутренними часами, развивающимся обычно после перелета, как минимум через два часовых пояса. Этот синдром проходит самостоятельно, но может обостряться нехваткой сна. Расстройство длится несколько дней, начинаясь через 1-2 дня после прибытия, и спонтанно сходит на нет в течение недели. Типичными жалобами являются бессонница и/или сонливость, когнитивные расстройства, нарушение концентрации внимания, беспокойство, головные боли и расстройство желудочно-кишечного тракта. Выраженность данных симптомов может варьировать от минимальной,

до тяжелой. Перелеты на восток, требующие сдвига циркадианных часов вперед, чаще вызывают расстройства сна. Развитию данного синдрома подвержены любые возрастные группы, однако в группе пожилых симптомы могут проявляться сильнее. Применение специальных методов диагностики, в том числе полисомнографии, не показано [24].

Лечение показано с целью предотвратить производственные риски у сотрудников авиакомпаний или качество жизни путешественников. Световая стимуляция или наоборот, избегание света может помочь синхронизировать внутренние и местные часы. Таким образом, воздействие света может, как способствовать излечению, так и продлевать течение расстройства. Кривая зависимости реакции на свет от фазы цикла содержит 6-часовой промежуток, в который следует избегать освещения, и 6-часовое окно, когда световая стимуляция должна быть максимальной. В первые дни после перелета на восток пациенту следует избегать освещения в период между 9 часами вечера и 3 часами утра по часовому поясу вылета, т.е. в то время, когда мелатонин достигает максимальной концентрации по внутренним часам. Путешественники должны получать яркую световую стимуляцию между 5 и 11 часами утра по часовому поясу вылета. Лица, совершившие перелет на запад, должны избегать освещения между 5 и 11 часами утра по часовому поясу вылета, и наоборот, получать световое воздействие между 9 часами вечера и 3 часами утра по этому же часовому поясу. По мере адаптации внутренних часов к местному времени, период световой стимуляции должен меняться на 1-2 часа [25]. Может потребоваться назначение лекарственных препаратов. Назначение мелатонина в дозе 3 мг перед сном в первые несколько ночей после прибытия может предотвратить или уменьшить симптоматику [26]. Рекомендации, основанные на метаанализе, также предписывают прием мелатонина лицам, пересекающим более 4 часовых поясов [27]. Кроме этого, рекомендуется соблюдать питьевой режим, употреблять в пищу фрукты, не принимать алкоголь и организовать дневной сон [28]. В течение нескольких дней после перелета следует избегать опасных ситуаций, требующих быстрой реакции [2]. Кофеин может помочь уменьшить утомляемость [29].

Социальный джет лаг (синдром понедельника, бессонница выходного дня) имеет схожие проявления с джет лагом, но развивается без изменения часового пояса. Как правило, дневная сонливость, слабость и снижение работоспособности, развиваются при несоответствии биологических часов с социальной активностью вследствие более позднего засыпания и пробуждения в конце недели [30] и/или накопленного дефицита сна в течение рабочей недели [31]. Это состояние может наблюдаться в сочетании с синдромом задержки фазы сна, особенно до 20 лет [32]. Наибольшая выраженность симптомов наблюдается в начале недели при возврате к режиму сна будних дней. Адаптация к рабочему графику может составлять от одного до пяти дней, что зависит от воздействия света, хронотипа и, отчасти, активности казеинкиназы 1ε [33]. С синдромом понедельника также связаны повышенные риски дорожно-транспортных происшествий на фоне сонливости и сниженной скорости реакции, увеличение употребления стимуляторов (в том числе кофеина и энергетиков), курения в дневное время, алкоголя в вечернее время суток, и рост рисков депрессии пропорционально числу часов смещения периода сна (рис.2) [30]. Регулярное изменение режима сна в выходные способствует хронизации социального джет лага и формированию бессонницы, росту рисков ожирения [34], эндокринных и сердечно-сосудистых осложнений [35].

Для профилактики и коррекции синдрома понедельника достаточно соблюдать режим сна в будни и выходные, не меняя время засыпания и пробуждения в конце недели. Светотерапия с ограничением светового воздействия (естественного света или освещения белого или голубого спектра) за 2-3 часа до сна и интенсивным воздействием этого фактора при пробуждении помогает справиться с симптомами социального джет лага. Прием мелатонина в дозировке 3 мг в желаемое время засыпания рекомендуется при сложностях с отходом ко сну в течение 3-5 дней, либо курсом до 1 месяца (при хронической бессоннице выходного дня).

Расстройство сна, вызванное нерегулярным графиком труда, характеризуется жалобами на бессонницу или сонливость в случае, когда рабочее время совпадает с фазой сна внутреннего цикла, что приводит к сокращению общего времени сна и нарушению его качества. В данном случае бессонница или сонливость связаны по времени с режимом труда, который постоянно пересекается с фазой сна, и проявляется не реже 1 раза в месяц. Жалобы на расстройство сна чаще предъявляются работающими в ночную смену или в ранние утренние часы. Данный синдром кроме снижения производительности труда приводит также к повышению вероятности несчастных случаев из-за снижения внимательности [36]. Расстройство сохраняется, пока продолжается беспорядочный режим труда. Однако у некоторых пациентов симптомы сохраняются даже после возвращения режима труда к норме. Поскольку не существует однозначно эффективного метода лечения данного расстройства, пациенты вынуждены терпеть симптомы или отказаться от повышенного дохода, получаемого при работе в ночную смену. Заболеваемость данным синдромом зависит от распространенности смещенного графика труда в данной популяции. В развитых странах до 20% работающих трудятся со смещенным графиком и 2-5% из них страдают от той или иной формы расстройства сна [2-3]. Хотя недостаточно известно о поздних осложнениях данного расстройства, считается, что оно предрасполагает к развитию артериальной гипертензии [37], рака молочной железы и шейки матки [38].

Подтвердить связь по времени симптомов с нерегулярным графиком труда можно, используя актиграфию и дневники сна в течение, как минимум, 7 дней. Применения полисомнографии показано в случаях тяжелого или сомнительного расстройства сна.

Яркое освещение в рабочее время и ношение темных солнечных очков после ее окончания может предотвратить секрецию мелатонина ночью и стимулировать ее в течение дня, что помогает синхронизировать сон с секрецией мелатонина. Для борьбы с бессонницей может помочь кратковременное использование снотворных препаратов или мелатонина перед сном [2-3]. Сонливость можно предотвратить, если немного поспать перед ночной сменой или в перерыв, а также при употреблении кофеина во время ночной смены [39].

Циркадное нарушение сна, вызванное другим заболеванием, возникает в результате соматической патологии или травмы [40] и его симптоматика зависит от основного заболевания, которое может вызвать потерю синхронизации, ведущую к циркадному нарушению сна. В свою очередь плохое качество сна приводит к появлению нейрокогнитивных симптомов и нарушает физическое функционирование, обостряя таким образом течение основного заболевания. Ведение дневников сна или актиграфия, проводящиеся в течение как минимум 7 дней, могут подтвердить связь циркадного нарушения сна с соматическим расстройством. При проведении дифференциальной диагностики необходимо исключить первичные циркадные нарушения сна, а также употребление лекарственных препаратов, влияющих на сон и циркадный ритм. Считается, что применение мелатонина может помочь улучшить качество сна у пациентов с бронхиальной астмой [41], ХОБЛ [42], болезнью Паркинсона [43] и находящихся на гемодиализе [44].

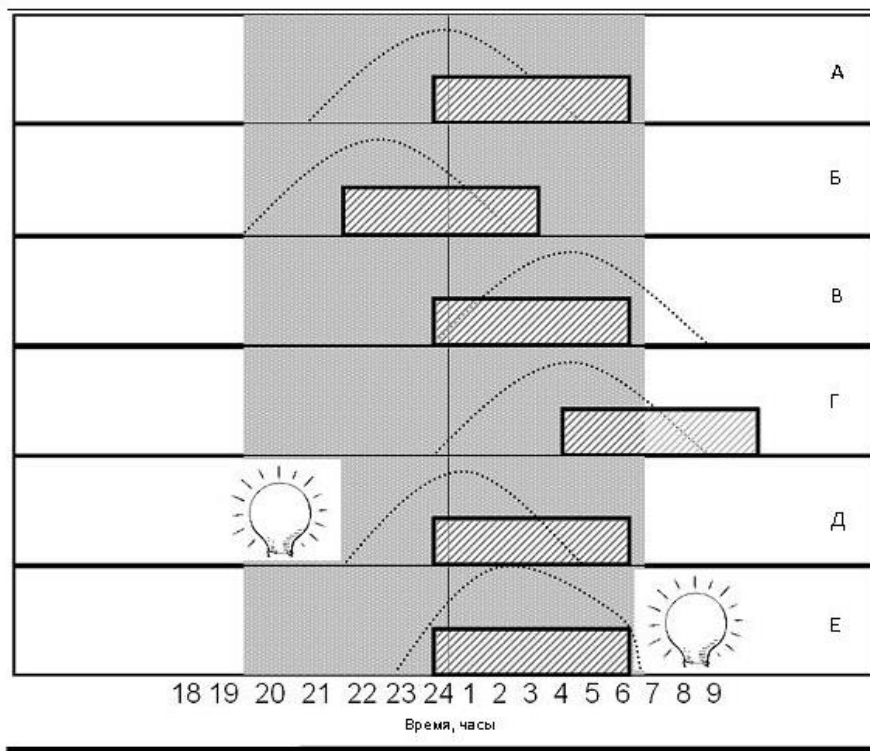
Циркадное нарушение сна, вызванное употреблением лекарственных препаратов или наркотиков, должно соответствовать общим критериям циркадных нарушений сна и должны вызываться применением лекарств или наркотиков [2-3].

Категория **прочие циркадные нарушения сна** была создана для того, чтобы объединить случаи, соответствующие общим критериям циркадных нарушений сна, но не совпадающие с конкретными категориями [2-3].

Таким образом, постановка точного диагноза крайне важна для достижения наилучшего исхода, при котором пациенты, страдающие циркадными нарушениями сна, смогут избежать избыточной терапии и несчастных случаев. В некоторых ситуациях при неверном диагнозе больным на всю жизнь прописываются снотворные препараты без корректных показаний [45-46]. В большинстве случаев циркадных нарушений сна

адекватная гигиена сна, фототерапия (воздействие ярким светом по расписанию, соответствующему расстройству) [47], а также применение мелатонина [48-49] являются ведущими терапевтическими методами, способными помочь пациенту уменьшить проявления нарушений сна и тем самым улучшить качество его жизни [50].

Рис. 1. Диаграмма, представляющая секрецию мелатонина (пунктирная линия) и период сна (заштрихованный прямоугольник) у здоровых лиц и у пациентов с циркадианными нарушениями сна [2-3].



А- здоровые лица

Б - больных с опережающей фазой сна

В и Г - пациенты с запаздывающей фазой сна

Д и Е – результаты влияния фототерапии на секрецию мелатонина

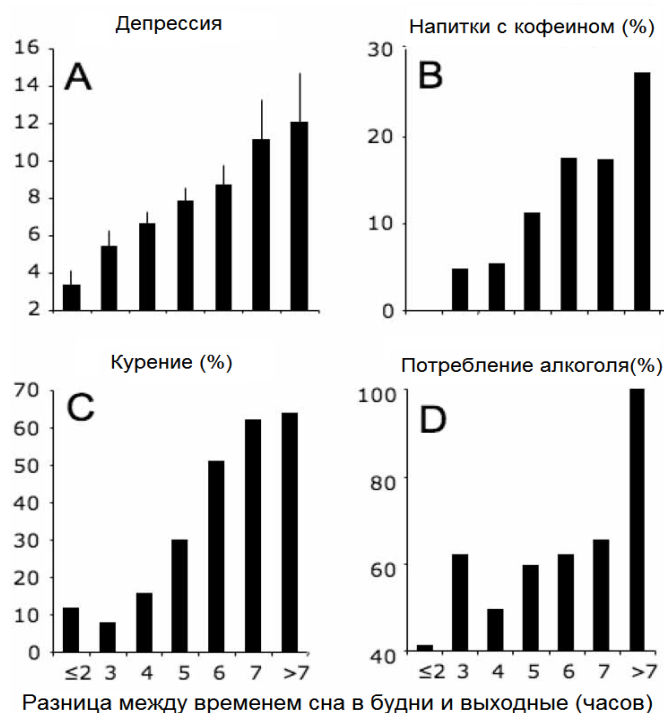
У здоровых людей секреция мелатонина начинается ранним вечером, пик приходится на середину ночи, когда человек ложится и легко засыпает; утром секреция мелатонина прекращается и человек просыпается без чувства сонливости (А).

При опережающей фазе сна пик секреции мелатонина приходится на 10 часов вечера, вызывая непреодолимую сонливость и этот эффект прекращается к 4 часа утра, что приводит к раннему просыпанию (Б). При запаздывании фазы сна если пациент старается поддержать нормальный режим и ложится спать в 11 часов ночи, ему будет трудно заснуть, поскольку уровень мелатонина у него еще не начал повышаться; а при утреннем пробуждении секреция мелатонина будет около пиковых значений и сонливость будет максимальной (В). Но если пациенту будет позволено лечь и встать в более поздние часы, качество его сна будет нормальным (Г). Процедура фототерапии в начале ночи сдвигает секрецию мелатонина на более позднее время при расстройстве с опережением фазы сна (Д), а сразу после пробуждения – прерывает секрецию мелатонина при запаздывании фазы сна (Е).

Рис. 2. Уровень настроения и употребления стимуляторов в зависимости от смещения фазы сна (час) [2-3]:

А: депрессия по опроснику POMS психологического самочувствия за последнюю неделю;

В: процент людей, употребляющих кофеинсодержащие напитки;



С: процент людей, курящих сигареты;

Д: процент людей, употребляющих алкоголь (пиво, вино и крепкие спиртные напитки).

Таблица 1. Процедуры гигиены сна для пациентов с расстройствами сна, связанными с циркадным ритмом.

Следовать биологическим часам	Соблюдать регулярность засыпания и пробуждения с помощью будильника Избегать отклонения времени пробуждения по выходным дням более 2 часов Стараться не спать более 7,5 часов, включая дневной сон Давать интенсивную физическую нагрузку не позже, чем за 6 часов до сна
Расслабляться и спать	Избегать возбуждающей или волнующей активности незадолго до сна Избегать деятельности, требующей высокого уровня концентрации непосредственно перед сном Находясь в постели, избегать интеллектуальной деятельности (размышления, планирования, воспоминания) Выполнять низко интенсивные аэробные нагрузки или расслабляющие упражнения (прогулка, йога) за 2-3 часа перед сном
Остерегаться сильнодействующих веществ и агрессивного окружения	Избегать приема таких продуктов, как алкоголь, табак, кофеин и любых других веществ, действующих на центральную нервную систему

	Сделать так, чтобы кровать и подушка были удобными, а матрас, простыня и одеяло соответствовали температуре окружающей среды Обеспечить темноту и тишину в спальне, а также температуру воздуха около 20°C (от 17 до 23 °C) Устранить воздействие аллергенов в спальне (шерсть, животные, цветущие растения, пыль)
--	---

Список литературы

1. Pigeon WR. Diagnosis, prevalence, pathways, consequences & treatment of insomnia. *Indian J Med Res* 2010; 131 : 321-32.
2. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP Jr, Vitiello MV, *et al.* American Academy of Sleep Medicine. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2007; 30 : 1460-83.
3. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP Jr, Vitiello MV, *et al.* American Academy of Sleep Medicine. Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2007; 30 : 1484-501.
4. Bjorvatn B, Pallesen S. A practical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2009; 13 : 47-60.
5. Arendt J. Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int* 2006; 23 : 21-37
6. Hastings MH, Herzog ED. Clock genes, oscillators, and cellular networks in the suprachiasmatic nuclei. *J Biol Rhythms* 2004; 19 : 400-13
7. Scheer FA, Czeisler CA. Melatonin, sleep, and circadian rhythms. *Sleep Med Rev* 2005; 9 : 5-9.
8. Cajochen C. Alerting effects of light. *Sleep Med Rev* 2007; 11 : 453-64.
9. Horowitz TS, Cade BE, Wolfe JM, Czeisler CA. Efficacy of bright light and sleep/darkness scheduling in alleviating circadian maladaptation to night work. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281 : E384-91.
10. Xu Y, Toh KL, Jones CR, Shin JY, Fu YH, Ptáček LJ. Modeling of a human circadian mutation yields insights into clock regulation by PER2. *Cell* 2007; 128: 59-70.
11. Hofman MA. The human circadian clock and aging. *Chronobiol Int* 2000; 17 : 245-59.
12. Grandin LD, Alloy LB, Abramson LY. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: review and evaluation. *Clin Psychol Rev* 2006; 26 : 679-94.
13. Taillard J, Philip P, Chastang JF, Diefenbach K, Bioulac B. Is self-reported morbidity related to the circadian clock? *J Biol Rhythms* 2001; 16 : 183-90.
14. Copinschi G, Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Pathophysiology of human circadian rhythms. *Novartis Found Symp* 2000; 227 : 143-57.
15. Cornélissen G, Watson D, Mitsutake G, Fišer B, Siegelová J, Dušek J, *et al.* Mapping of circaseptan and circadian changes in mood. *Scr Med (Brno)* 2005; 78 : 89-98.
16. Duffy JF, Czeisler CA. Age-related change in the relationship between circadian period, circadian phase, and diurnal preference in humans. *Neurosci Lett* 2002; 318 : 117-20.
17. Garcia J, Rosen G, Mahowald M. Circadian rhythms and circadian rhythm disorders in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol* 2001; 8 : 229-40.
18. Lamont EW, James FO, Boivin DB, Cermakian N. From circadian clock gene expression to pathologies. *Sleep Med* 2007; 8 : 547-56.

19. Carpen JD, Archer SN, Skene DJ, Smits M, von Schantz M. A single-nucleotide polymorphism in the 5'-untranslated region of the hPER2 gene is associated with diurnal preference. *J Sleep Res* 2005; 14 : 293-7.
20. Xu Y, Padiath QS, Shapiro RE, Jones CR, Wu SC, Saigoh N, *et al.* Functional consequences of a CK1delta mutation causing familial advanced sleep phase syndrome. *Nature* 2005; 434 : 640-4.
21. Lavebratt C, Sjöholm LK, Partonen T, Schalling M, Forsell Y. PER2 variation is associated with depression vulnerability. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009
22. Mistlberger, RE. Circadian regulation of sleep in mammals: role of the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res Brain Res Rev* 2005; 49 : 429-54.
23. Skene DJ, Arendt J. Circadian rhythm sleep disorders in the blind and their treatment with melatonin. *Sleep Med* 2007; 8 : 651-5
24. Martinez D., Maria do Carmo Sfreddo Lenz Circadian rhythm sleep disorders //Indian J Med Res 131, February 2010, pp 141-149.
25. Chesson AL Jr, Littner M, Davila D, Anderson WM, Grigg-Damberger M, Hartse K, *et al.* Practice parameters for the use of light therapy in the treatment of sleep disorders. Standards of Practice Committee, American Academy of Sleep Medicine. *Sleep* 1999; 22 : 641-60.
26. Herxheimer A, Petrie K. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst* 2002, 2 CD001520
27. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, *et al.* Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ* 2006; 332 : 385-93.
28. Waterhouse J, Reilly T, Atkinson G, Edwards B. Jet lag: trends and coping strategies. *Lancet* 2007; 369 : 1117-29.
29. Beaumont M, Batéjat D, Piérard C, Van Beers P, Denis JB, Coste O, *et al.* Caffeine or melatonin effects on sleep and sleepiness after rapid eastward transmeridian travel. *J Appl Physiol* 2004; 96 : 50-8.
30. Wittmann M, Dinich J, Merrow M, Roenneberg T. *et al.* Social jetlag: misalignment of biological and social time.: *Chronobiol Int.* 2006;23(1-2):497-509
31. Jankowski, Konrad S. Social jet lag: Sleep-corrected formula. *Chronobiology International*, 2017, Volume 34, 2017 - Issue 4. DOI: 10.1080/07420528.2017.1299162.
32. Roenneberg T, Kuehnle T, Pramstaller PP, *et al.* A marker for the end of adolescence. *Curr Biol.* 2004, 14:1038–1039.
33. Piorz V, Cunningham PS, Jackson A, West AC, Wager TT, Loudon AS, Bechtold DA. A novel mechanism controlling resetting speed of the circadian clock to environmental stimuli. *Curr Biol.* 2014 Mar 31;24(7):766-73. doi: 10.1016/j.cub.2014.02.027. Epub 2014 Mar 20.
34. Roenneberg T, Allebrandt KV, Merrow M, Vetter C. Social jetlag and obesity. *Curr Biol.* 22:939–943.
35. Rutters F, Lemmens SG, Adam TC, *et al.* Is social jetlag associated with an adverse endocrine, behavioral and cardiovascular risk profile? *J Biol Rhythms.* 29:377–383.
36. Schwartz JRL, Roth T. Shift work sleep disorder: burden of illness and approaches to management. *Drugs* 2006; 66 :2357-70
37. Pickering TG. Could hypertension be a consequence of the 24/7 society? The effects of sleep deprivation and shift work. *J Clin Hypertens* 2006; 8 : 819-22.
38. Haus E, Smolensky M. Biological clocks and shift work: circadian dysregulation and potential long-term effects. *Cancer Causes Control* 2006; 17 : 489-500.
39. Wyatt JK, Cajochen C, Ritz-De Cecco A, Czeisler CA, Dijk D. Low-dose repeated caffeine administration for circadianphase-dependent performance degradation during extended wakefulness. *Sleep* 2004; 27 : 374-81.

40. Ayalon L, Borodkin K, Dishon L, Kanety H, Dagan Y. Circadian rhythm sleep disorders following mild traumatic brain injury. *Neurology* 2007; 68 : 1136-40.
41. Campos FL, da Silva-Júnior FP, de Bruin VMS, de Bruin PFC. Melatonin improves sleep in asthma: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170 : 947-51.
42. Nunes DM, Mota RMS, Machado MO, Pereira EDB, de Bruin VMS, de Bruin PFC. Effect of melatonin administration on subjective sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41 : 926-31.
43. Medeiros CAM, de Bruin PFC, Lopes LA, Magalhães MC, de Lourdes Seabra M, de Bruin VMS. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Neurol* 2007; 254 : 459-64.
44. Koch BCP, Nagtegaal JE, Hagen EC, van der Westerlaken MML, Boringa JBS, Kerkhof GA, *et al.* The effects of melatonin on sleep-wake rhythm of daytime haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, cross-over study (EMSCAP study). *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67 : 68-75.
45. Dagan Y, Abadi J. Sleep-wake schedule disorder disability: a lifelong untreatable pathology of the circadian time structure. *Chronobiol Int* 2001; 18 : 1019-27.
46. Martinez D, Lenz MC, Menna-Barreto L. Diagnosis of circadian rhythm sleep disorders. *J Bras Pneumol* 2008; 34 : 173-80.
47. Fahey CD, Zee PC. Circadian rhythm sleep disorders and phototherapy. *Psychiatr Clin North Am* 2006; 29 : 989-1007.
48. Van Reeth O, Weibel L, Olivares E, Maccari S, Mocaer E, Turek FW. Melatonin or a melatonin agonist corrects age-related changes in circadian response to environmental stimulus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280 : R1582-91.
49. Lewy AJ, Emens J, Jackman A, Yuhas K. Circadian uses of melatonin in humans. *Chronobiol Int* 2006; 23 : 403-12.
50. Turek FW, Gillette MU. Melatonin, sleep, and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists. *Sleep Med* 2004; 5 : 523-32.

БАЗОВЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЬЮ В СПИНЕ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Е.С. Акарачкова(1), Л.Р. Кадырова(2), К.С. Керимова(3), О.В. Котова(4), Д.И. Лебедева(5)
И.А. Радченко, А.М. Ткачев (7), Е.В. Травникова (8)

1 Международное общество «Стресс под контролем», г. Москва

2 ИКГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедра неврологии и мануальной терапии

3 ООО «МедиСпа», г. Москва

4 ФГБУ НМИЦ Кардиологии

5 ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», г. Тюмень.

6 Клиника «GLMED», г. Москва

7 ЛДЦ МИБС им. С. Березина, г. Санкт-Петербург

8 РАНХ и ГС при президенте РФ, г. Москва

Резюме. Раннее начало реабилитации у пациентов с неспецифической болью в спине – залог успешной профилактики последующих обострений. Клинический осмотр, сбор анамнеза и адекватное обезболивание являются основой эффективного ведения пациентов. В статье большое внимание уделяется принципам диагностики боли в спине и основам реабилитации этих пациентов.

Ключевые слова: боль в спине, диагностика, реабилитация, качество жизни

Abstract. The early start of rehabilitation of patients with non-specific back pain is important for the successful prognosis. This paper includes the diagnostic principles and the rehabilitation approaches, as well as the basics of lifestyle modification in patients of the non-specific back pain.

Ключевые слова: back pain, diagnosys, rehabilitation, quality of life.

В арсенале современного врача есть разнообразные методы как фармакологического, так и немедикаментозного лечения болевых синдромов. В случае с болью в спине в первую очередь необходимо правильно поставить диагноз. Поэтому клиническая оценка пациента до сих пор остается актуальной и позволяет:

- не пропустить так называемые «красные флаги» - набор клинических признаков, которые позволяют заподозрить, что боль в спине не является механической и может быть вызвана: травмой, злокачественной опухолью, инфекцией, системным воспалительным заболеванием (таблица 1);

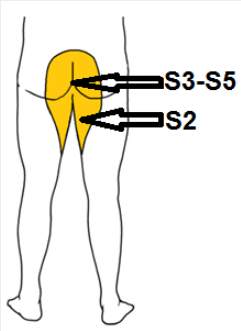
- определить интенсивность и локализацию боли;

- выявить движения и позы, вызывающие, усиливающие и облегчающие боль (эргономика);

- провести пальпацию и неврологические тесты.

Таблица 1. «Красные флаги» при боли в спине и их клиническая интерпретация.

Данные анамнеза	Результаты обследования
Вероятность перелома	
Большая травма, например, автоавария или падение с высоты Маленькая травма или даже напряжение у пожилых пациентов или лиц с вероятным остеопорозом	Локальная болезненность при пальпации
Вероятность опухоли или инфекции	

Возраст >50 или <20 лет Рак в анамнезе Соматические симптомы, такие как недавняя лихорадка или озноб или снижение веса Факторы риска спинальной инфекции, перенесенной бактериальной инфекции (например, инфекция мочевого тракта), иммуносупрессия (применение кортикостероидов, установка трансплантатов, ВИЧ-инфекция) Усиление боли в положении лежа, особенно в ночное время	Сильная боль при незначительных движениях поврежденными частями позвоночника
Вероятность синдрома сдавления конского хвоста	
Седловидная анестезия Недавнее начало дисфункции мочевого пузыря, такие как задержка или увеличение частоты мочеиспускания Прогрессирующий неврологический дефицит в ногах 	Случайно обнаруженная слабость анального сфинктера Снижение чувствительности в перианальной области или промежности Выраженная двигательная слабость: квадрицепса (слабость при разгибании колена) подошвенных сгибателей стопы, пронаторов и супинаторов (свисающая, падающая стопа) 
Вероятность спондилоартропатии	
Утренняя скованность Положительный семейный анамнез Увеит Положительный тест на HLA-B27	Ненормальный тест Шобера на нарушение сгибания вперед в поясничном отделе позвоночника: при наклоне больного вперед измеряют увеличение расстояния между двумя заранее отмеченными точками (первая из них соответствует месту пересечения оси позвоночника с линией, соединяющей боковые углы ромба Михаэлиса, вторая - располагается на 10 см выше первой). В норме при полном сгибании это расстояние увеличивается не менее, чем на 4-5 см, при анкилозирующем спондилоартрите - значительно меньше



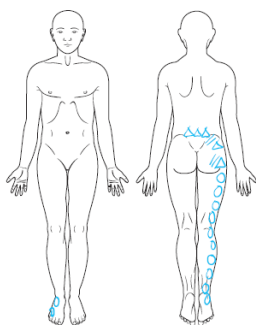
Интенсивность боли на практике удобно оценивать по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), которая понятна для пациента (рисунок 1).

Рисунок 1. Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) и интерпретация силы боли.



Также может быть полезным изображение локализации боли – это простой способ для пациента указать область боли и часто предопределяет диагноз. Классический пример: гиперестезия в области паха вероятнее отражает патологию тазобедренного сустава, а не заболевания спины. Правосторонняя люмбоишиалгия при грыже м/п L5-S1 тоже имеет характерное изображение пациентом (рисунок 2).

Рисунок 2. Изображение пациентом болевых ощущений при правосторонней люмбоишиалгии при грыже м/п L5-S1.



Для установления диагноза важно оценивать эргономичные факторы, что легко сделать, наблюдая за движениями пациента в кабинете и во время осмотра, например:

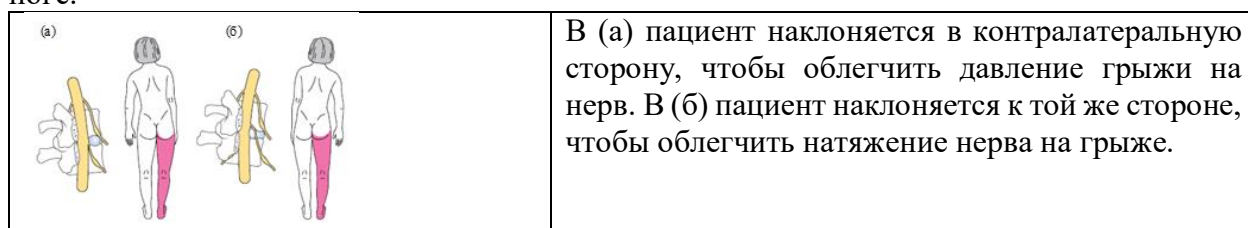
- испытывает ли пациент трудности в положении сидя или вставая с кресла или кушетки, как наклоняется, может ли поднимать и носить свои вещи (портфель, портмоне, пальто);
- какие движения вызывают боль, а какие приносят облегчение, например, отметил ли пациент, как ему можно безболезненно одеться и раздеться, обуться и разуться, возможность использования приспособлений (например, обувной рожек с длиной ручкой);
- также нужно спросить о положении пациента в постели, какой матрас и подушку он использует;

- нарушение осанки и движений в позвоночнике также может быть результатом постуральной адаптации, чтобы избежать болезненного дискомфорта в ногах, например, при артрите тазобедренного или коленного сустава;

- оценка походки и движений тела пациента могут быть полезными для обнаружения сколиоза, укороченной ноги, артроза тазобедренного или коленного сустава, слабости стопы в виде падающей стопы при подозрении на сдавление конского хвоста.

Причиной боли в спине могут быть сколиоз или разная длина ног. Появление или усиление боли при наклонах свидетельствует о сколиозе, кифозе или переломе при остеопорозе. Пояснично-крестцовый сколиоз может быть результатом анталгической позы (позы избегания боли): при протрузии м/п диска когда тело наклоняется в сторону ущемленного корешка (рисунок 3).

Рисунок 3. Пояснично-крестцовый сколиоз при грыже м/п диска вызывает боль в ноге.



Диффузная боль может отражать вообще низкую толерантность человека к боли (например, фибромиалгия) или быть индикатором болезни Бехтерева или возможного перелома, инфекции или опухоли.

Пальпация ключевых болезненных участков позвоночника (области фасеточных суставов, подвздошных гребней, ягодич (выход седалищного нерва - грушевидная область) и суставных сумок больших вертелов) часто указывают на характер боли и / или значительные площади отраженной боли, которые могут реагировать на различные формы терапии.

Рутинные неврологические тесты до сих пор не потеряли свою актуальность и позволяют выявить двигательные, чувствительные и рефлекторные нарушения: поза Ромберга (рис. 4), тест Бабинского (рис. 5), тест подъема прямой ноги (рис. 6), тест Лассега (рис. 7), тест растяжения бедренного нерва (рис. 8), чувствительные нарушения (гипер- и гипестезия) (рис. 9), отсутствие, снижение или усиление рефлексов (рис. 10), оценка силы и работы мышц.

Рисунок 4. Тест Ромберга для выявления периферической нейропатии и нарушения баланса (схема проведения и интерпретация).

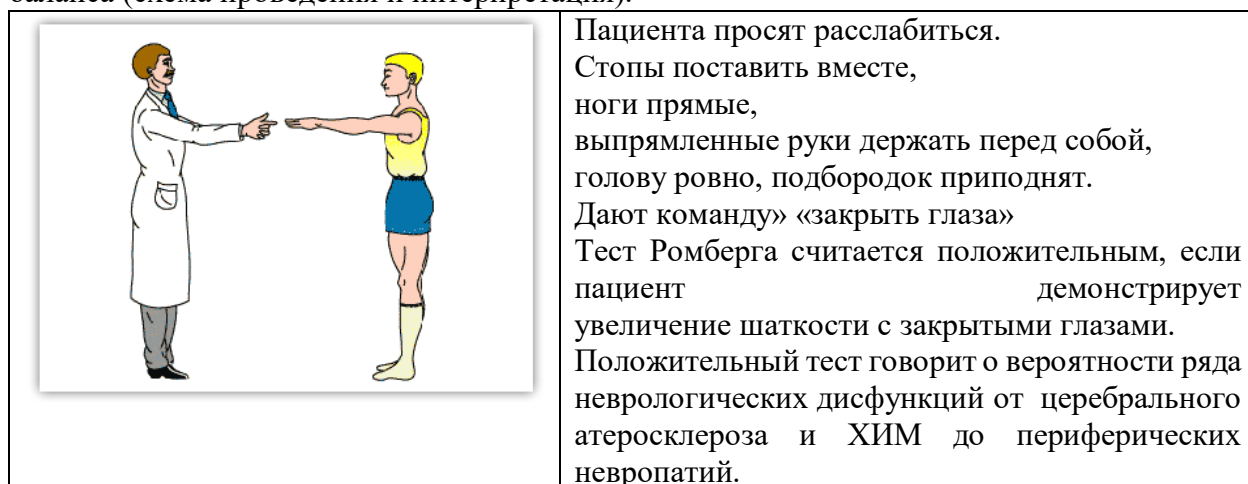
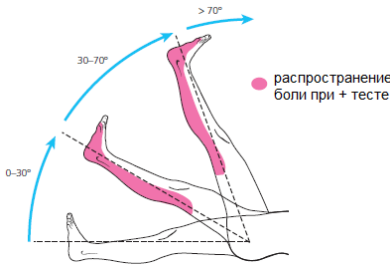


Рисунок 5. Тест Бабинского для выявления поражения верхнего мотонейрона (от коры головного мозга до передних рогов спинного мозга) (схема проведения и интерпретация).

	Пациент сидит или лежит на спине без носков, чулок и т.д. Используют тупой предмет (ручка неврологического молоточка) Провести по наружной части подошвенной поверхности стопы от пятки к мизинцу и большому пальцу В норме пальцы сгибаются в стороны подошвы. Разгибание пальцев (дорсифлексия) (положительный тест Бабинского) свидетельствует о патологии верхнего мотонейрона При проведении теста также есть возможность выявить атрофию и отек нижних конечностей, отечность суставов при артрите, болезненность тканей контрактуры, варикоз, флебит, ишемию и недостаточность кровоснабжения стопы.
---	---

Рисунок 6. Тест подъема прямой ноги типичен для исследования корешков L5 и S1 (схема проведения и интерпретация).

	Пациент лежит на спине, «здоровая» нога максимально выпрямлена. «Болезная» нога медленно поднимается, колено должно быть выпрямлено. Седалищная боль провоцируется на 30 °, это угол, на который смещается нервный корешок в позвоночном канале. Если боль появляется в контрлатеральной ноге – это еще более значимый признак вовлечения спинального нерва. Важно: - когда пациент выздоравливает, то угол, при котором возникает боль, увеличивается - то же имеет место у больных с мягкой формой радикулопатии, когда боль возникает на 50-70 ° - спазм подколенной мышцы может имитировать положительный тест
--	---

и с у н о к 7 	Позволяет обследовать пациентов, которые не могут лежать на спине с выпрямленными ногами из-за их боли в спине. Пациент лежит на спине, колени согнуты, стопы упираются в кушетку. Врач медленно разгибает ногу до ощущения распространения боли в ноге.
--	---

Рисунок 8. Тест растяжения бедренного нерва для выявления повреждений нервных корешков L2-L4 (схема проведения и интерпретация).

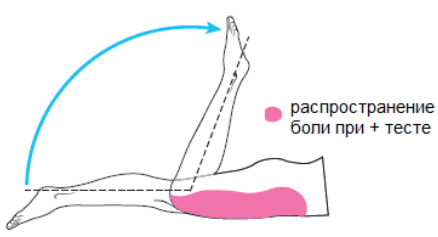
	Пациент лежит на животе (подушки под животом снимут ощущение дискомфорта). Нога медленно сгибается в колене. Боль и / или дизестезия возникает в передней части бедра, что отражает повреждение нервных корешков. Перекрестный положительный тест отражает еще большую вовлеченность корешков
---	--

Рисунок 9. Чувствительные нарушения (схема проведения и интерпретация).

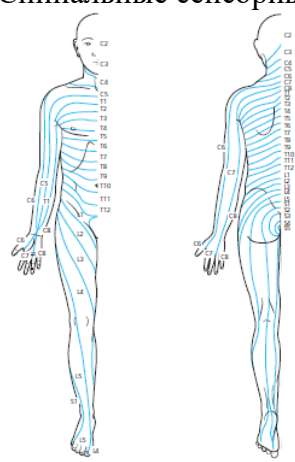
Спинальные сенсорные дерматомы 	Тактильная чувствительность оценивается кисточкой (ваткой) Дискриминационная чувствительность – булавкой наносятся уколы в 2-3 мм. Вибрационная чувствительность – камертон ставится на костные выступы, например, боковая лодыжка или проксимальная фаланга большого пальца стопы (снижение вибрационной чувствительности – маркер периферической невропатии, часто диабетической). В тех случаях, когда чувствительные нарушения нечеткие или отсутствуют, полезно исследовать двигательные рефлексы и / или тестировать мышечную силу, а также проводить электродиагностические исследования (вызванные потенциалы ССВП, ЭМГ).
--	--

Рисунок 10. Рефлексы (схема проведения и интерпретация).

L2-L4 (преимущественно L4) – коленный рефлекс 	L5-S2 (преимущественно S1) – ахиллов рефлекс 
--	--

Общее представление о силе мышц и координации можно получить, если попросить пациента присесть глубоко (насколько это возможно) и встать без помощи рук (можно выявить также повреждения четырехглавой мышцы бедра и корешков L2, L3 и L4).

Тонус мышц определяется пальпацией, атрофия мышц выявляется при измерении по окружности в самом широком месте мышцы.

После теста Ромберга и оценки походки попросить пациента пройти на пятках, что невозможно при поражении корешков L4-L5 и S1, а также передней большеберцовой мышцы, длинного разгибателя пальцев, малоберцовой мышцы.

А затем попросить встать на носки обеих ног и пройти, что сложно при поражении корешков L4 и S1-S2, а также икроножной / камбаловидной мышцы, мышцы сгибателей пальцев.

При оценке результатов инструментального обследования важно помнить, что:

- рентгенологические находки (дегенерация дисков, протрузии дисков, остеофиты) часто встречаются у лиц старше 40 лет и почти всегда у тех, кто старше 50, но без соответствующих клинических проявлений;

- у лиц старше 50 лет рентгенологическое исследование важно для выявления опухоли, остеопоротического перелома, инфекции или тяжелого стеноза позвоночного канала;

- МРТ является наиболее чувствительным методом для идентификации анатомических повреждений спинальных структур;

- дискография – мало информативный метод и в настоящее время не применяется;

- если КТ/МРТ обследования не определяют патологию, можно применить электромиографию (ЭМГ) для обнаружения повреждения спинномозговых корешков;

- лабораторные тесты, как правило, не нужны при острой боли в спине, если нет «красных флагов». Исследования проводят для мониторинга пациентов, чтобы избежать возможных осложнений терапии со стороны органов крови, печени, почек или ятрогении.

Таким образом, на основании данных клинического обследования и результатов лабораторно-инструментальной диагностики становится возможным определить диагноз и разработать тактику лечения. И здесь важно помнить, что все боли в спине "психосоматические", потому что любая соматическая боль, которую переживает человек, должна быть оценена в ЦНС, а затем обрабатывается личностью, что в свою очередь влияет на боль. Поэтому острая боль (или очередное обострение) должна быть купирована как можно быстрее, чтобы предотвратить изменения в ЦНС и переходу в хроническую боль.

В первые 4 недели острой боли пациенту рекомендуется постепенное расширение активности, очень мягкие движения сгибания и разгибания до ощущения дискомфорта. Основу терапии составляет медикаментозное лечение (НПВП, миорелаксанты + ранняя реабилитация). Важно помнить о наличии коморбидных заболеваний при выборе НПВП. Например, довольно часто в клинической практике врачи сталкиваются с пациентами, у которых боль в спине сочетается с различными соматическими заболеваниями (артериальная гипертензия, ИБС, цереброваскулярные заболевания, болезни печени, почек и т.д.). При необходимости купирования болевого синдрома у данных лиц на первый план выходят вопросы частоты системных осложнений НПВП-терапии и взаимодействие НПВП с препаратами, которые принимает пациент.

Наряду с медикаментозным лечением при острой боли могут быть полезными мануальная терапия и другие спинальные манипуляции с частотой 1 или 2 раза в неделю в течение 4 недель. При хронической боли эффективность спинальных манипуляций не доказана.

К лечению могут добавляться блокады триггерных точек, введение кортикостероидов эпидурально или корешковые блокады. Также показано иглоукалывание от 6 до 8 процедур.

Длительный постельный режим и неподвижность (корсеты) не рекомендуются, так как они дезадаптируют спинальную мускулатуру и тем самым ухудшают прогноз.

Консультация специалистов рекомендована по мере необходимости (5-12 недель) консервативного лечения.

Если нехирургические методы лечения не приносят улучшение, рассматривается вопрос о хирургическом лечении. Для пациентов с хронической неразрешимой болью в пояснице и / или болью в ноге, возможна стимуляция спинного мозга с помощью имплантируемых интраспинально электродов.

Для пациентов со стойкой хронической болью или неудачным хирургическим лечением в терапевтический комплекс необходимо включать когнитивно-поведенческую терапию, психотропные препараты (трициклические антидепрессанты или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина).

Реабилитация является ключевым моментом в терапии и профилактике боли в спине. Реабилитация должна быть начата в возможно ранние сроки и направлена на

Реабилитация может проводиться как персонально, так и в рамках групповых занятий под контролем реабилитолога. Цель занятий - обучение безопасному движению и самообслуживанию дома, на работе и других социальных местах. Для этого важно обучить пациента держать правильную осанку и соблюдать эргономичные (оптимальные) условия для совершения движений (рис. 11-12), а также обучить пациента элементарным бытовым движениям без усугубления боли (рис. 13-15).



1) Спина всегда ровная и плоская, избегать изгибы, скручивания;
 2) Не делать резких движений, не провоцировать возникновение боли;
 3) Живот втянут, ягодицы направлены кпереди еще до начала любого движения;
 4) Активно использовать руки, ноги, любые приспособления, чтобы избежать напряжения в спине;
 5) Колени расслаблены
 6) ягодицы мягко сжаты вместе
 движение копчика к животу
 7) Все тело должно стремиться от ног вверх без скручивания туловища

	1) Совмещать линию глаза с линией предметов, на которые смотрит пациент
	2) Подбородок чуть опущен и направляется немного кнутри
	3) При этом возникает ощущение растяжения по задней поверхности шеи
	4) Надавите 2-4 пальцами на макушку, должно возникнуть ощущение сопротивления

27

	1) Встать спиной к кровати, ноги контактируют с ее краем. Используйте свои руки, чтобы помочь поддержать себя, а также чтобы приподнять ягодицы и сесть удобно 2) Положите обе руки на кровать к подушке. Аккуратно оторвите ноги от пола и качните их вверх, это позволит лечь на бок 3) Колени согнуты и держите их вместе. Руки на бедрах, копчик направьте к животу и поверните спину вместе с плечами и ногами одно целое 4) Лежа на спине с согнутыми коленями, удерживайте копчик в направлении живота и повернитесь на бок. 5) Поднимите плечи от отталкиваясь от кровати локтями с руки и одновременно осторожно свешивайте обе ноги с кровати. 6) Используйте руки, чтобы помочь встать и сядьте ягодицами на край кровати. Поставьте одну ногу немного впереди другой под кроватью, если это возможно. Отталкивайтесь ягодицами, спина прямая, помогайте себе встать руками и ногами.
---	--

Рисунок 14. Как встать, сесть (стул) (схема и интерпретация).

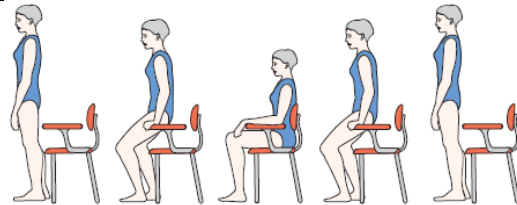
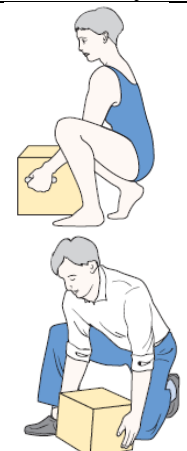
	Сесть - Встать спиной к стулу. Ногами чувствовать сидение стула - Одну ногу заведите под край стула, если это возможно. Направляя копчик к животу, согните колени, чтобы опустить себя на стул. Используйте руки для поддержки и перемещения ягодиц к спинке стула Встать - С помощью рук пододвинуться к краю стула, спину держать прямо. Поставьте одну ногу немного впереди другой, если это возможно. Копчик направляется к животу, ягодицы мягко сжаты, отталкивайтесь руками и ногами
--	--

Рисунок 15. Подъем тяжестей (схема и интерпретация).

	Подготовиться для подъема, предмет должен быть максимально приближен к телу и к коленям перед подъемом. Согните ваши колени и держите ваши руки близко к телу. Диагональный подъем обеспечивает хорошую поддерживающую базу при подъеме тяжелых или неудобных по форме предметов
---	--

Пациента также важно обучить основам бытовой защиты спины:

1) Одевание

- Одежда должна быть рядом, до нее легко добраться и легко надеть. Одежда должна быть такой, чтобы ее легко можно было одеть и снять,
- Не по размеру подобранная обувь может создать проблемы с поддержанием баланса,
- Высокие каблуки и изношенные каблуки и подошвы могут добавить дискомфорт в спине при ходьбе,
- Плоскостопие и девиации стопы и артрит голеностопного сустава могут также нарушать походку,
- Необходимо носить ортопедически модифицированную обувь,
- Длинный обувной рожек может свести к минимуму наклон при обувании,
- По возможности отказаться от завязывания шнурков,
- Пациентам следует избегать держать свой бумажник в заднем кармане, доставание которого из положения сидя, может вызвать боль,
- Громоздкие и тяжелые личные вещи (кошельки, портмоне) лучше держать в карманах верхней одежды или под подушкой сиденья, что снизит нагрузку на спину.

2) Использовать очки и слуховые аппараты, чтобы уменьшить напряжение в шее

3) Организация быта

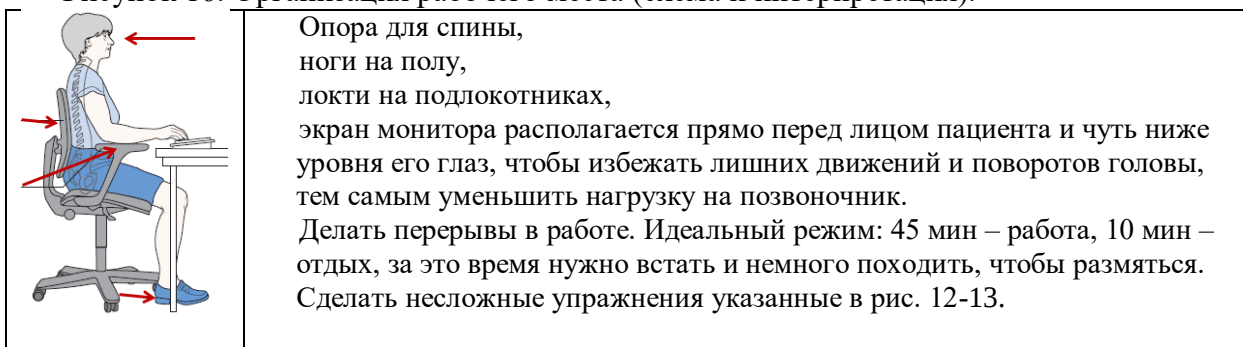
- Сиденье туалета должно быть удобно высоким
- Необходимо установить перила или опору в душе или ванной
- Гибкий шланг, чтобы чистить зубы, умываться

4) Кровать

- Ортопедический умеренно твердый матрас на жесткой основе должен обеспечить равномерное давление для головы, плеч и вдоль позвоночника лежа на спине или на боку. Положение на животе лучше избегать или рекомендовать размещать подушку под живот, чтобы уменьшить чрезмерный поясничный лордоз.
- Подушка должна быть достаточно мягкой, чтобы на ней было удобно лежать на спине. Можно использовать подушки, предназначенные для поддержки шеи.
- Стул должен стоять рядом с кроватью, это может помочь лечь и встать

5) Рабочее место (рисунок 16)

Рисунок 16. Организация рабочего места (схема и интерпретация).



6) Длительное стояние

Использовать небольшое подножие, чтобы согнуть одну ногу.

Движение копчика к животу с мягким сжатием ягодич снижает давление на поясничные позвонки.

Для пациентов со стенозом позвоночного канала опора руками к стене или спинке стула может принести облегчение в случаях, когда невозможно сидеть.

Трость со складной скамеечкой обеспечивает больше личной свободы как на прогулках, так и при стоянии в очереди.

7) Езда в автомобиле и автоприспособления

Автокресло твердое с хорошей опорой для грудного и поддержкой для поясничного отдела

Избегать ковшеобразные и мягкие сидения.

Желательно, чтобы была индивидуальная регулировка сидения.

Длинные автопоездки лучше избегать, каждый час выходить из машины и разминаться, посидеть с прямыми ногами слегка согнутыми в коленях

Если возможно при загрузке автомобиля пакеты должны быть размещены на пассажирском сиденье или на заднем сиденье рядом с дверью.

Использование широкоугольного зеркала заднего вида поможет свести к минимуму болезненное скручивание при движении, особенно при парковке.

Если тяжелые пакеты должны быть загружены или выгружены, пациент должен обратиться за помощью и использовать колесные приспособления.

8) Питание

Специальной диеты при боли в спине нет. Тем не менее, сбалансированное питание с необходимым объемом жидкости помогает избежать запоров и может свести к минимуму напряжение в туалете.

9) Ортезы и вспомогательные устройства

Корсеты могут обеспечить облегчение при острой и обострении хронической боли в спине. Однако корсет можно носить первые несколько дней обострения боли. Его длительное применение корсета может ослабить параспинальные, что способствует усугублению боли. Пациенты, носящие корсеты, должны укреплять мышцы брюшного пресса, чтобы сохранить поддерживающую функцию мышц живота.

Корсеты трудно использовать у беременных и при ожирении

Учитывая, что пациент с болью любой тяжести должен ходить, в том числе с артритом бедра, колена, стопы и голеностопного сустава, можно рекомендовать использование трости и фиксаторов. Например, палки для скандинавской ходьбы, трости и т.д. для облегчения ходьбы. Их длина должна соответствовать росту пациента, длине рук и ног. Резинка на конце трости не должна быть гладкой и не скользить по мокрой поверхности.

10) Переносные устройства

Если возможно, пациент не должен переносить в руках тяжелые кошельки, книги, портфели, сумки, инструменты или багаж.

Нужно использовать колесные устройства.

Груз можно разделить на более мелкие пакеты, когда это возможно.

В некоторых случаях, особенно с детьми, использование рюкзака на обоих плечах и не ниже талии на спине может быть эффективным способом для переноса вещей с меньшим напряжением на структуры позвоночника.

Таким образом, лечение пациента с болью в спине всегда является персонализированным и включает весь доступный арсенал лекарственных и немедикаментозных методов с учетом возраста и сопутствующих заболеваний, по поводу которых пациент принимает несколько лекарственных средств. Как правило, это ацетилсалициловая кислота, антикоагулянты, а также препараты, обладающие гепатотоксичными свойствами, например, парацетамол и алкоголь, принимаемый даже в небольших количествах. При назначении лекарственной терапии следует придерживаться принципа: минимальная доза НПВП на минимально возможный короткий срок [1].

В дополнение к медикаментозной терапии и реабилитации можно назначать физиотерапевтические методы лечения. Например, применение тепла и/или холода, массаж, ультразвуковые методики, электростимуляционные методы, мануальная терапия, аккупунктура и упражнения на растяжку. Но единственное, что обеспечивает благоприятный прогноз при боли в спине - продолжение нормальной деятельности. Доказано, что несложные упражнения полезны при хронических, подострых и послеоперационных болевых синдромах в спине. И в то же время, у остальных физиотерапевтических методов к настоящему времени нет убедительных доказательств их эффективности. Тем не менее, следует помнить, что отсутствие доказательств не означает

отсутствие пользы. И при условии, что лечение является безопасным, недорогим и комфортным для пациента, его стоит проводить.

Также важно помнить, что огромное влияние на благоприятный прогноз в лечении пациента с болью в спине оказывает его образование и уровень интеллекта. Пациент приходит на прием к врачу в первую очередь за облегчением страданий и, возможно, разобраться в ситуации, узнать точный диагноз. Понимание того, что с болью в спине надо жить и работать, приведет к изменению образа жизни больного, в котором двигательная активность должна разумно сочетаться с режимом разгрузки мышечно-связочных структур.

Список литературы

1. Public health advisory: FDA announces important changes and additional warnings for COX-2 selective and non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). US Food and Drug Administration website.
2. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm150314.htm>. Published April 7, 2005. Accessed September 20, 2013

ОСТЕОПОРОЗ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Л.Р.Кадырова (1), Е.С. Акарачкова (2)

1 ИКГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедра неврологии и мануальной терапии

2 Международное общество «Стресс под контролем»

Резюме. В статье представлены основные тренды современных зарубежных исследований взаимосвязи нервных болезней, депрессии и остеопороза, а также предпринята попытка обосновать включение неврологических расстройств в перечень факторов риска остеопороза.

Ключевые слова: остеопороз, минеральная плотность костной ткани, депрессия, антидепрессанты, неврологические осложнения

Abstract In the present article we show the leading trends of modern foreign studies of relationship between nervous diseases, depression and osteoporosis, as well as to have an attempt to justify the inclusion of neurological disorders in the list of risk factors for osteoporosis.

Keywords: osteoporosis, bone mineral density (BMD), depression, antidepressants, neurological disorders.

Принято считать, что основным клиническим проявлением остеопороза (уровень доказательности А) служат переломы костей, развившиеся при минимальной травме. Наиболее типичными из них являются переломы грудных и поясничных позвонков, дистального отдела лучевой кости и проксимального отдела бедренной кости.

При постановке диагноза рутинным методом, фиксирующим наличие остеопороза, наиболее достоверным является метод рентгеновской денситометрии. При этом пациентов с переломами позвонков, выявленными случайно или развившимися при минимальной травме, надо рассматривать как больных с остеопорозом даже в том случае, если значения минеральной плотности костной ткани не соответствуют критериям диагноза остеопороза. А снижение роста на 2 см и более за 1 – 3 года наблюдения и/или на 4 см в сравнении с ростом в 25 лет, является поводом для рентгенографии позвоночника с целью выявления переломов позвонков, поскольку визуально, эти переломы именно так и проявляются - увеличением грудного кифоза, уменьшением расстояния между реберными дугами и гребнями подвздошных костей, появлением расстояния между стеной и затылком при измерении роста [1]. Необходимо учитывать, что боль в спине при переломах позвонков не имеет специфичных характеристик, а также то, что низкая минеральная плотность костной ткани, сама по себе, не ассоциируется с конкретными клиническими симптомами.

У женщин старше 70 лет, перенесших перелом вследствие минимальной травмы, диагноз остеопороза можно выставить и без денситометрического исследования.

Во всех остальных случаях, клиническая диагностика остеопоротических переломов должна быть основана на совокупности симптомов, включая жалобы, анамнез, данные объективного исследования и оценку факторов риска.

Принимая во внимание прогноз Всемирной организации здравоохранения, что к 2020 году депрессия станет второй после болезней сердца причиной инвалидности и преждевременной смерти в странах с развитой рыночной экономикой [2], следует определить целесообразность включения неврологических расстройств в перечень остеопоротических факторов риска.

По сей день, патогенез потери костной массы при неврологических расстройствах является предметом дискуссий. Исследования немецких профессоров Кёля, Рудольфа и др. из мюнхенского института психиатрии им. Макса Планка, изучавших такие потери при непсихиатрических медицинских заболеваниях (в основном, депрессивных расстройствах)

нашли связь между активацией остеокластов клеток и дисбалансом про-и противовоспалительных цитокинов. Поскольку обширные депрессии связаны также с изменениями в концентрации цитокинов сыворотки, авторы предположили, что потеря костной массы у больных с обширным депрессивным расстройством и сопутствующим пограничным расстройством личности могут быть связаны со способностью цитокинов активировать клетки остеокластов. Методологически, двадцать два пациента с пограничным расстройством личности и сопутствующим текущим или испытанным в течение жизни обширным депрессивным расстройством были сравнены с 16 пациентами с пограничным расстройством личности, которые не имели депрессивного расстройства и с 20 здоровыми добровольцами. Минеральную плотность костной ткани оценивали с помощью двойной рентгеновской абсорбциометрии. Были определены маркеры костной ткани, а также эндокринный и иммунный статусы. В результате, было обнаружено, что минеральная плотность костной ткани у 10 пациентов с пограничным расстройством плюс текущим обширным депрессивным эпизодом была значительно ниже, чем у здоровых людей и пациентов с пограничным расстройством личности без депрессии. Значения уровней остеокальцина, кортизола в сыворотке, фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-6 были значительно выше у пациентов с пограничным расстройством плюс текущим обширным депрессивным эпизодом, чем у здоровых людей. Эти значения положительно коррелируют с ФНО, но обратно-пропорциональны показателям минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника. Пациенты с пограничным расстройством личности, которые не имеют текущей или испытанной в жизни депрессии не показывают изменений ни в минеральной плотности костной ткани, ни в иммунологическом или гормональном статусе. Исследователи сделали вывод, что молодые женщины с пограничным расстройством личности и сопутствующим обширным депрессивным расстройством имеют повышенный риск развития остеопороза. При этом, пограничное расстройство личности, как таковое, не связано с низкой минеральной плотностью костной ткани. Эти данные позволяют предположить, что иммунные и эндокринные нарушения, связанные с депрессивными расстройствами в рамках пограничного расстройства личности, могут играть роль в патофизиологических процессах, лежащих в основе потери костной массы у обследованных пациентов [3].

В том же институте Макса Планка, профессора Швейгер, Дойчель и др., обнаружили, что депрессия связана с гиперкортицизмом, фактором риска остеопороза. Однако, они не смогли до конца выяснить, насколько связаны депрессивные расстройства с изменениями в минеральной плотности кости. Авторы измеряли компьютерным томографом плотность губчатой кости с первого до третьего поясничного позвонка у 80 стационарных больных депрессией старше 40 лет и сравнивали результаты с данными 57 здоровых испытуемых. Регрессионный анализ (с регрессом возраста) показал значительное влияние диагноза на минеральную плотность костной ткани позвонков: у пациентов с депрессией значения были ниже. Авторы приходят к выводу, что депрессия является важным фактором риска развития остеопороза [4].

Это подтверждают доктора Итай Баб и Раз Ярмия в своём исследовании связи депрессии и остеопороза при назначениях селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. При этом они специально отмечают возросшее, в последнее время, количество исследований взаимозависимости депрессии и остеопороза [5]. Более того, из года в год увеличивается доказательная база прямой зависимости прогрессирования остеопороза от дозы и длительности назначения антидепрессантов. Из последних исследований, подтверждающих этот тезис, можно отметить работу Ван дер Бранда, Самсона и др., которые убедительно ($n = 6763$ против $n = 26341$ группы контроля на основе национальной базы данных Dutch PHARMO-RLS) показали увеличение риска остеопороза при назначении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRIs) и трициклических антидепрессантов (TCAs). Они сфокусировали внимание на уровень ингибирования переносчика 5 гидрокситриптамина (5-hydroxytryptamine transporter (5-HTT) и обнаружили,

что назначение SSRI и TCA антидепрессантов увеличивает риск остеопороза и наоборот – прекращение их назначения приводит к быстрому снижению такого риска [6].

В конце 2010 года, в Университете Хиросимы, японские исследователи Ишизаки, Кояма и др. ввели соотношение между изменением в кости и неврологическими нарушениями у больных с цереброваскулярной болезнью (CVD), болезнью Паркинсона (PD) и боковым амиотрофическим склерозом (ALS). При всех этих заболеваниях, с небольшой разницей, была выявлена высокая степень остеопороза. Пациенты с CVD и PD с асимметричной остеопенией показали связь между клиническими периферическими симптомами и выявленной остеопенией. Наиболее серьезные побочные симптомы PD и вегетативные симптомы совпадали с наличием в организме выраженной остеопении, хотя при этом, сила мышц больных PD была нормальной. У пациентов с ALS было обнаружено увеличение костной резорбции. Авторы предположили, что неврологические нарушения влияют на реконструкцию кости, поэтому для предотвращения переломов, они рекомендуют начинать лечение остеопороза на ранних стадиях неврологических заболеваний [7].

Финские исследователи Патти, Хелиёваара и др. из Национального Института Здоровья Финляндии и университетской клиники Хельсинки, сравнивали скелетный статус субъектов с первичными психотическими расстройствами с данными в популяции в целом с помощью ультразвукового исследования костной ткани. Методологически, в национальной репрезентативной выборке, у пациентов с шизофренией ($n = 48$), с другими неаффективными психозами ($n = 56$), с аффективными психозами ($n = 37$) и у 6100 человек контрольной группы, были измерены количественные значения ультразвука в пятке (широкополосное затухание ультразвука (BUA) и скорость звука). В основу разработки структуры как клинического опроса, так и историй болезни, были приняты описания клинических случаев из книги «Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам». Информация о наиболее распространенных факторах риска хрупкости костей была получена из историй болезни, медицинских обследований и опросов. Кроме того, измерялся уровень сыворотки 25-гидроксивитамина D. В результате, было обнаружено, что у женщин с шизофренией и мужчин с аффективными психозами, ультразвуковые значения костей были значительно ниже, чем у контрольного населения с такими же возрастными и половыми характеристиками ($Z\text{-BUA} = -0,54$, $p = 0,001$ и $Z\text{-BUA} = -0,37$, $p = 0,04$). К тому же, в сравнении с общей популяцией, у пациентов с шизофренией наблюдалось значительное снижение уровня витамина D ($p = 0,006$).

Исследователи отмечают, что при шизофрении, скелетный статус женщин скуден сам по себе, даже с учетом контроля общих факторов риска развития остеопороза, уровня витамина D и назначения антипсихотических (стабилизирующих настроение) препаратов ($Z\text{-BUA} = -0,54$, $p = .002$). Учёные делают вывод, что шизофрении сопутствует низкая минеральная плотность костной ткани через невыясненный механизм, особо подчёркивая при этом, что для понимания этого механизма слишком скудна информация, собранная при других психических расстройствах [8].

Справедливости ради следует сделать оговорку, что ультразвуковые приборы для исследования кости в настоящее время не стандартизированы. Нормативные данные разнятся в зависимости от производителя и интерпретируются весьма вариабельно[9]. При этом точность и воспроизводимость измерений у ультразвуковых приборов ниже, чем у двойной рентгеновской абсорциометрии (DXA) [10]. При анализе соотношения затраты/эффективность для ультразвукового исследования пяточной кости, оказалось, что при одинаковых затратах оно позволяет определить остеопороз всего в 56% случаев[11]. Современные костные ультразвуковые аппараты не рекомендованы в качестве инструмента для количественной диагностики остеопороза, тем более в качестве альтернативы DXA скринингу[12].

Резюмируя обзор магистральных векторов исследований механизмов патогенеза потери костной массы, связанных с неврологическими синдромами, можно предположить, что основные неврологические расстройства являются фактором риска развития остеопороза.

Но в таком случае, необходимо понять причинно-следственную связь: развивается ли остеопороз вследствие неврологических нарушений, либо наоборот – является ли остеопороз причиной развития неврологических расстройств? На наш взгляд, такое тесное переплетение является результатом сочетанных нарушений жизнедеятельности организма под влиянием различных неблагоприятных факторов.

Прежде, чем вычленивать эти факторы, постараемся понять, что их объединяет.

Боль.

Рассуждая о дисфункциях нервной системы, характерных для пациентов с остеопорозом, необходимо отметить клинические и патофизиологические особенности болевого синдрома. Человек, страдающий от одного или нескольких переломов может испытывать значительные боли, деформации, функциональные ограничения и снижение качества жизни [13]. Ноцицептивный посттравматический болевой синдром, как правило, возникает практически сразу, в результате активации ноцицепторов непосредственно в прилегающих к перелому поврежденных тканях. При этом впоследствии, в месте повреждения, могут сформироваться зоны постоянной болезненности и повышения болевой чувствительности. Нередко, как прямое следствие повреждения околопозвоночных тканей, действующее на соматосенсорную систему, возникает нейропатическая боль [20]. Остеопоротические переломы позвонков увеличивают грудной кифоз, вызывают острую или хроническую боль в спине, уменьшают объем брюшной полости, снижают трудоспособность и способность к самообслуживанию, повышают смертность [14]. При этом появляется висцеральная боль, возникающая в результате дисфункций сдавленных внутренних органов. В биомеханическом рассмотрении, основной причиной продолжающейся боли, называют изменение сагиттального баланса позвоночника [15], приводящее к нарушению биомеханики и двигательных стереотипов.

Качество жизни.

Для пациентов с остеопорозом, весьма характерны проявления психофизиологических нарушений, затрагивающих каждого человека по-разному и в разной степени. Влияние остеопороза на качество жизни может включать в себя тревоги и депрессии, снижение самооценки, ограничения в способности работать и наслаждаться досугом, трудности в выполнении повседневной деятельности, потерю независимости, а также изменения в отношениях с семьей и близкими. Большинство таких страхов и неудобств пациенты связывают с боязнью переломов своих хрупких позвонков [16]. При этом наблюдается определённый порочный круг: ведь наиболее эффективно депрессии и тревожные состояния лечатся трициклическими антидепрессантами и ингибиторами обратного захвата серотонина/норадреналина, назначение которых, в свою очередь, усугубляют течение остеопороза [17].

Рассматривая неврологические расстройства в качестве факторов риска развития остеопороза, мы должны понимать, что с точностью до наоборот, остеопороз и сам может вызвать дисфункции нервной системы за счёт, например, переломов позвонков груднопоясничного отдела. При повторных переломах, может прогрессировать кифоз, который приводит к формированию характерного «вдовьего горба» и усугублению риска разрушения смежных позвоночных сегментов груднопоясничной области. Кроме того, с ростом кифоза, ребра могут примыкать к подвздошным гребням, сжимая органы брюшной полости, что помимо появления чувства раннего насыщения и последующего недоедания, может привести к нарушению их вегетативных функций. Такое сжатие может повлиять и на диафрагмальную экскурсию, ведь от каждого грудного сжатия вследствие перелома позвонка, форсированная жизненная емкость лёгких уменьшается на 9% [18]. По

статистике, с переломами хрупких позвонков связаны от 23% до 43% смертей пожилых женщин [19].

Таким образом, существуют научные исследования, позволяющие считать, что неврологические расстройства являются фактором риска развития остеопороза, однако подтверждение данного посыла требует дальнейших научных изысканий.

Список литературы

3. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И.. ОСТЕОПОРОЗ. 2-е изд. Клинические рекомендации, М.:ГЭОТАР-Медиа, 2012.-272 с.
4. Murray CJ, Lopez AD. The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability From Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
5. Kai G. Kahl, M.D., Sebastian Rudolf, M.D., Beate M. Stoeckelhuber et al. Bone Mineral Density, Markers of Bone Turnover, and Cytokines in Young Women With Borderline Personality Disorder With and Without Comorbid Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry* 162:168-174, January 2005.
6. U Schweiger, M Deuschle, A Korner, CH Lammers et al. Low lumbar bone mineral density in patients with major depression. *Am J Psychiatry* 151:1691-1693, 2004.
7. Itai Bab, Raz Yirmiya. Depression, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, and Osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports*, Volume 8, Number 4, 185-191, DOI: 10.1007/s11914-010-0026-z, 2010.
8. M. W. M. van den Brand, M. M. Samson, S. Pouwels et al. Use of anti-depressants and the risk of fracture of the hip or femur. *Osteoporosis International*, Volume 20, Number 10, 1705-1713, DOI: 10.1007/s00198-009-0849-6, 2010.
9. Ishizaki F, Koyama T, Sunayashiki T et al. Control of bone remodeling by nervous system. Bone metabolic changes in neurological diseases. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21123936>, "Clinical calcium." *Clin Calcium*. 20(12):1841-9, Dec 2010.
10. Krista Partti, MD, Markku Heliövaara, MD, PhD, Olli Impivaara, MD, PhD, et al. Skeletal Status in Psychotic Disorders: A Population-Based Study. *Psychosomatic Medicine* 72:933-940, 2010.
11. Gluer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, et al. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. *J Bone Miner Res*, 19(5):782-93, May 2004.
12. Krieg MA, Cornuz J, Hartl F, et al. Quality controls for two heel bone ultrasounds used in the Swiss Evaluation of the Methods of Measurement of Osteoporotic Fracture Risk Study. *J Clin Densitom*. Winter, 5(4):335-41, 2002.
13. Marin F, Lopez-Bastida J, Diez-Perez A, Sacristan JA. Bone mineral density refeOPal for dual-energy X-ray absorptiometry using quantitative ultrasound as a prescreening tool in postmenopausal women from the general population: a cost-effectiveness analysis. *Calcif Tissue Int.*, 74(3):277-83. 2004.
14. Bachman DM, Crewson PE, Lewis RS. Comparison of heel ultrasound and finger DXA to central DXA in the detection of osteoporosis. Implications for patient management. *J Clin Densitom*, 5(2):131-41, 2002.
15. American association of endocrinologists (AACE). Medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis, selected updates for 2003, *Endocrine Practice*, vol. 9, No 6, p. 544-564, 2003.
16. Institute for Clinical Systems Improvement. Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, 3rd edition. www.icsi.org, 2006.

17. Yuan HA, Brown CB, Phillips FM. Osteoporotic spinal deformity. A biomechanical rationale for the clinical consequences and treatment of vertebral body compression fractures. *J Spinal Disord Tech.*, 17:236-242, 2004.
18. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*, 285:785-795, 2001.
19. Takkouche B. et al. Psychotropic medications and the risk of fractures: a meta-analysis. *Drug Saf.*, 30(2):171-84, 2007.
20. Leech JA, Dulberg C, Kellie S, et al. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am Rev Respir Dis*, 141:68-71, 1990.
21. Kado DM, Browner WS, Palermo L, et al. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med*, 159:1215-1220, 1999.
22. Есин Р.Г., Кадырова Л.Р., Ахмадеева Г.Д., и др. Постулаты диагностики и лечения боли. Руководство для врачей, Казанская Государственная медицинская академия, ИИЦ УДП РТ, 2011.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В СОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИИ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ

Ю.А. Коваленко (1), А.Д. Казанцев (1), К.С. Иванова, К.Д. Латышева (2)

1. Дирекция образовательных программ «Медицина будущего» ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ
2. Лечебный факультет ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ

Резюме. Статья освещает актуальные вопросы, касающиеся персонализированного подхода к современной диагностике и лечению аллергических заболеваний. Описаны методы современной молекулярной диагностики аллергии: мультиплексный и одноплексный анализы, дана характеристика аллергенам, используемым в последних. Раскрыты основные понятия, касающиеся современного лечения аллергических заболеваний: пассивная иммунизация IgG, использование антиген-содержащих рекомбинантных вакцин и блокаторов IgE при IgE-ассоциированных аллергических заболеваниях. Освещены аспекты контроля проводимой болезнь-модифицирующей терапии в его связи с персонализированным подходом к каждому конкретному пациенту.

Ключевые слова: аллергия, персонализированная медицина, иммунотерапия, сенситизация, молекулярная диагностика

Abstract. The article covers issues of personalized approach to up-to-date diagnostics and treatment of allergic diseases. Methods of current molecular diagnostics are described, including singleplex and multiplex molecular assays and allergens that are mostly used in molecular assays. Such up-to-date methods of treatment of allergic diseases as passive IgG immunization, antigen-containing recombinant vaccine administration, and IgE-blocking therapy in patients with IgE-associated allergic diseases are described. Personalized approach to disease-modifying therapy for each patient suffering from allergic disease is discussed.

Key words: allergy, precision medicine, immunotherapy, sensitization, molecular diagnostics

Термин «персонализированная медицина», непосредственно связанный с понятиями о генотипе и фенотипе, постепенно становится неотъемлемой частью каждой медицинской специальности. Данная структурная модель медицины подразумевает индивидуальный подход к диагностике и лечению каждого пациента, основанный на детализированном анализе молекулярно-генетических аспектов физиологии определенного человека [1, 23].

Аллергология, претерпевшая в последние годы настоящую «молекулярную революцию», перерастающую в «клиническую эволюцию» диагностики и лечения аллергических заболеваний, оказалось в самом эпицентре развития персонализированного компонента современной медицины [2]. Обнаруженный в 1960 году IgE, отражающий общую неспецифическую сенситизацию организма, в настоящее время потерял свое самостоятельное значение в дифференцированном подходе к диагностике аллергических заболеваний, когда еще в 1980-х была освоена технология молекулярного клонирования на основе ДНК, позволяющая создавать рекомбинантные химические субстанции, способные выявлять гиперчувствительность к каждому конкретному компоненту аллергена. Данный метод, получивший название молекулярная диагностика, позволяет избежать зачастую нецелесообразного недифференцированного подхода к диагностике и так называемой иммуно-терапии пациентов, единственном болезнь-модифицирующем варианте лечения, требующем наличия детализированных диагностических результатов [3, 12].

Основы современной молекулярной диагностики аллергии

“Мультиплексная” и “одноплексная” методики: различия, практическое применение

В настоящее время существует два принципиально разных подхода молекулярной диагностики аллергии: «одноплексный» (singleplex assay) и «мультиплексный»

(multiplexassay). Первый подразумевает под собой определение сенсibilизации организма с помощью ИФА (иммуно-ферментный анализ), оцениваемой по уровню сывороточного IgE, с использованием набора аллергенов (к которым предполагается наличие аллергической реакции: пищевые, респираторные), связанных с помощью специальных молекулярных «мостиков» и фиксированных на определенном веществе-носителе [20, 36]. Практически используемые «одноплексные» технологии представлены в таблице 1.

Таблица 1. Одноплексные технологии молекулярной диагностики аллергии

Метод	Аллерген	Используемая реакция	Техника
Allercoat™ 6 ELISA	Цельный/ Молекулярные компоненты	Фермент/ Субстрат	Полуавтоматич.
Human Allergen Specific IgE	Цельный	Фермент/ Субстрат	Полуавтоматич.
Immulite 2000	Цельный/ Молекулярные компоненты	Люминисценция	Автоматич.
ImmunoCAP Systems	Цельный/ Молекулярные компоненты	Фермент/ Субстрат	Автоматич.

«Мультиплексный» (параллельный) анализ подразумевает под собой использование так называемых микрочипов с фиксированными на них рекомбинантными или высокоочищенными натуральными аллергенами с определением IgE и IgG (блокирующих или усиливающих действие IgE), специфически связывающих данные молекулы [10]. Данный метод позволяет выявить детализированную сенсibilизацию организма к каждому конкретному аллергену, определить перекрестную сенсibilизацию (связывание одних и тех же антител (АТ) с эпитопами (участки молекулы аллергена, с которыми связывается АТ) разных молекул), ко-сенсibilизацию (одновременную сенсibilизацию, не относящуюся к перекрестной) и их дифференциальную диагностику. Преимуществом такой технологии является использование малых объемов плазмы с определением широкого спектра необходимых аллерген-специфических реакций организма [6, 22, 25, 35]. Практически используемые «мультиплексные» технологии представлены в таблице 2.

Таблица 2. Мультиплексные технологии молекулярной диагностики аллергии

Метод	Аллерген	Используемая реакция	Количество аллергенов
Allergen Epitope Microarray	Молекулярные компоненты	Микрочип	Вариабельно
Allergenex	Цельный	Микрочип	37
Arrayit	Цельный	Микрочип	123
BioIC System	Цельный	Микрочип с использованием микрофлюидов	40
CLA® Allergen-Specific IgE Assay	Цельный	Микрополоска	Вариабельно
Euroimmun	Цельный/ Молекулярные компоненты	Микрополоски	Вариабельно
Human Allergen Protein Array G1	Цельный	Микрочип	48
ImmunoCAP ISAC	Цельный/	Микрочип	112

	Молекулярные компоненты		
MedALL (EC project)	Цельный/ Молекулярные компоненты	Микрочип	170
Microtest DX	Цельный/ Молекулярные компоненты	Микрочип	Вариабельно
OPTIGEN® Allergen-Specific IgE Assay	Цельный	Микрополоски	36

Рекомбинантные аллергены и компоненты натуральных экстрактов: использование и трактовка результатов

Для проведения иммунологических тестов используются два вида аллергенов: натуральные экстракты и рекомбинантные молекулы (при этом большинство аллергенов, существующих в природе и используемых в диагностике аллергии – пептиды: исключение составляют молекулы, являющиеся гаптенами (например, пенициллин). В диагностических панелях молекулы имеют особую номенклатуру: обозначения веществ состоят из первых трех букв латинского названия семейства аллергена (например, аллерген березы Betv 1,2,3,4,5- Betulavirtuosa). При этом аллергены, вызывающие перекрестную сенсибилизацию, обозначаются одинаковой цифрой (например Betv 1 и Coa 1 – пищевой аллерген фундука). Оценка результатов практически врачом заключается в сопоставлении клинических проявлений аллергии и лабораторных данных, полученных вышеуказанными методами с использованием рекомендаций Европейской ассоциации аллергологов по трактовке данных, полученных при применении рекомбинантных молекул и натуральных экстрактов, когда они оказываются противоречивыми [4, 16, 27, 37].

Клинико-эпидемиологический подход к молекулярной диагностике аллергии

Переоценить методы молекулярной диагностики аллергии относительно понятия «персонализированная медицина невозможно»: в настоящее время трактовка результатов последних приобрела принципиально новое, клинико-эпидемиологическое значение. В феврале 2017 года разработчики мультиплексной технологии молекулярной диагностики аллергии MeDALL (от англ. Mechanism of the development of allergy – механизм развития аллергии) анонсировали данные, свидетельствующие о прогностическом характере результатов, полученных таким методом, связанном с возможностью определения двух фенотипов пациентов, страдающих аллергией: моносенсибилизированные и полисенсибилизированные. Компания провела молекулярно-биологическое, генетическое, клиническое и эпидемиологическое исследование, в результате которого было обнаружено, что основываясь на данных о фенотипе, связанном с гиперчувствительностью к набору определенных аллергенов, можно спрогнозировать риск развития бронхиальной астмы у пациентов (что особенно актуально у детей раннего возраста) и скорректировать в связи с этим режим иммунотерапии пациента. Алгоритмы трактовки результатов, полученных методом MeDALL отражены в соответствующих рекомендациях Европейской ассоциации аллергологов относительно данной технологии [5, 31].

Современные методы лечения аллергии: персонализированный подход

Молекулярная революция в аллергологии затронула и методы лечения аллергии. Давно известно, что традиционно применяющаяся базовая терапия (H1-гистаминоблокаторы, мембраностабилизаторы, ГКС и др.) является симптом-нивелирующей и не воздействует непосредственно на причину возникновения клинических проявлений. Единственным методом болезнь-модифицирующей терапии является иммунотерапия аллергических заболеваний, появившаяся следом за разработкой методов молекулярной

дифференцированной диагностики и требующая индивидуального, персонализированного подхода к своему использованию[13, 21].

Пассивная иммунизация IgG

В настоящее время известно, что АТ класса G (IgG) способны конкурентно связываться с эпитопами аллергенов, вызывающих клинические проявления аллергии при их связывании с IgE (рис. 1). В связи с этим был разработан метод пассивной иммунизации - введение IgG, связывающих конкретные аллергены (гиперчувствительность к которым была выявлена при мультиплексном молекулярном анализе), и предотвращающих развитие симптомов[6]. Таким образом, используя результаты методов молекулярной диагностики аллергии вкупе с индивидуально подобранным набором вводимых IgG, можно добиться своеобразной «иррадиации» лежащих в основе патогенеза аллергии IgEв каждом конкретном клиническом случае [28, 33, 34].

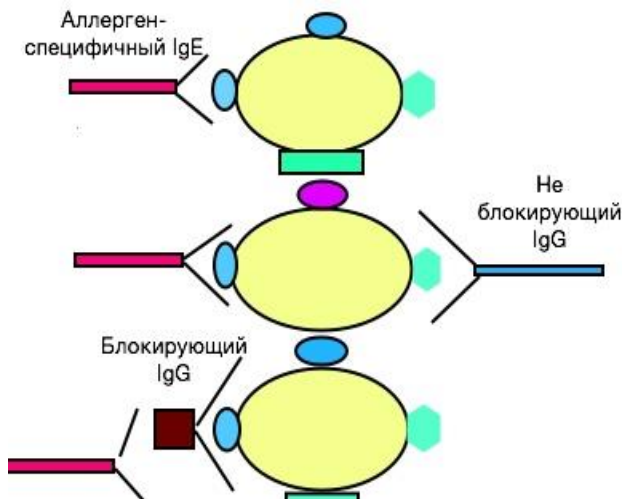


Рисунок 1.Механизм действия IgG, блокирующих IgE
Использование рекомбинантных аллерген-содержащих вакцин

Появление методов молекулярной диагностики аллергии и синтеза рекомбинантных аллергенов позволило использовать последние в качестве рекомбинантных вакцин, действие которых основано на подкожном введении молекул, идентичных аллергенам, но не способных вызвать полноценную иммунную реакцию, а призванным лишь индуцировать специфические IgG, блокирующие соответствующие IgE, выступающие в качестве главного патогенетического звена в развитии клинических проявлений аллергии. Подавляя действие IgE, IgGтаким образом становятся главным эффекторным звеном данного вида иммунотерапии[17]. Патогенетическоедействие таких вакцин аналогично использованию блокирующих IgGв качестве альтернативной иммунотерапии аллергических заболеваний. Примером служит вакцина под названием BM32, содержащая аллергены пыльцы Phlp 1, Phlp 2, Phlp 5 и Phlp 6 (grasspollenallergy)[7,14,18, 19, 29, 30].

Ig-Eассоциированный и IgE-неассоциированный механизм: диагностическое значение

Еще одним методом болезнь-модифицирующей иммунотерапии является применение моноклональных антител к IgE(омализумаб) и Т-лимфоцитам (циклоспорин, таклоримус). Применение данных препаратов основано на предшествующей лечению тщательной дифференциальной диагностике IgE-ассоциированных и IgE-неассоциированных вариантов развития аллергии, для чего используются реакции взаимодействия рекомбинантных антигенов со специфическими IgE, а также CD8 и CD4 лимфоцитами *in vivo*, выявляющие патогенез развития аллергии у данного пациента. При этом обнаружено, что наиболее часто IgE-неассоциированный механизм является ведущим в возникновении атопического дерматита, что свидетельствует о необходимости использования молекулярных методов диагностики перед началом иммунотерапии

последнего[8, 18, 24, 26, 32].

Контроль иммунотерапии аллергических заболеваний: молекулярные аспекты

Немаловажным аспектом персонализированной диагностики и последующей иммунотерапии аллергических заболеваний является лабораторно-клинический контроль последней. С этой целью были предложены многочисленные методы, включающие определение уровня цитокинов, имеющих отношение к патогенезу аллергических реакций (интерлейкин-10, фактор некроза опухоли), клеточных маркеров (тесты активации базофилов, Т-лимфоцитов), специфических по отношению к конкретному аллергену IgE. Однако наибольшую эффективность показало определение в сыворотке крови пациента уровня блокирующих IgG 4 класса[15]. При этом современные исследования свидетельствуют о целесообразности использования мультиплексных диагностических методов с применением микрочипов, содержащих малые количества аллергенов: при применении одноплексных диагностических систем неизбежно образование избытка антигенов, мешающего определению истинного уровня IgG (необходимость малого количества аллергенов обосновывается конкурентными взаимоотношениями связывания блокирующих IgG и IgE с аллергенами) (рис. 2) [9, 11].

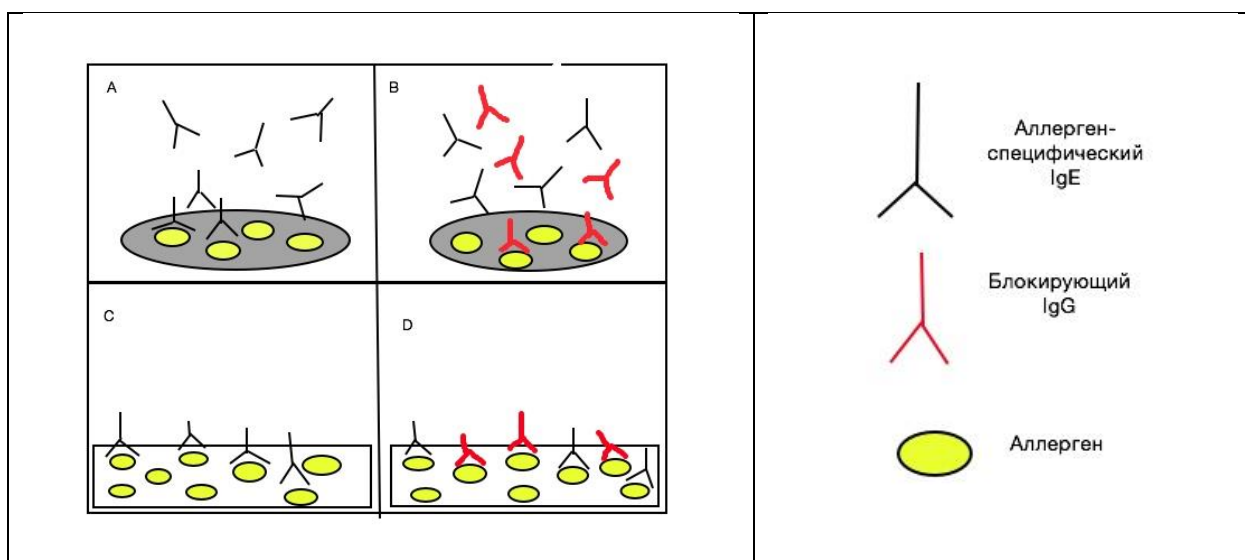


Рисунок 2. А, В – схематичное изображение механизма действия одноплексных методов. С, D – мультиплексных

Вышеуказанное свидетельствует о том, что методы молекулярной диагностики аллергии имеют свое принципиальное значение не только в предшествующей иммунотерапии детальной, персонализированной диагностике механизмов развития клинических проявлений у данного конкретного пациента, но и являются неотъемлемой частью контроля иммунотерапии, способствующего наиболее целесообразной коррекции последней.

Заключение

Таким образом, в настоящее время аллергология претерпела ряд принципиальных изменений, касающихся подхода к диагностике и лечению ассоциированных с аллергией состояний. Непонятные ранее патогенетические особенности развития отдельных вариантов сенсibilизаций стали поддаваться не только детальной диагностике, связанной с определением набора аллергенов, вызвавших гиперчувствительность, но и эффективной иммунотерапии, зачастую имеющей явное преимущество перед традиционным симптом-модифицирующим лечением. Освоение методов рекомбинантного синтеза молекул и разработка специализированных “противоаллергических” вакцин положила начало к принципиально новому направлению аллергологии: персонализированной диагностике. Все освещенные выше методы позволили свершиться абсолютному “прорыву” в подходах

квведению полисенсibilизированных пациентов, имеющих тяжелые, ранее не поддающиеся терапии и качественной диагностике проявления аллергических заболеваний.

Список литературы

1. Riccio AM, De Ferrari L, Chiappori A et al. Molecular diagnosis and precision medicine in allergy management. ClinChem Lab Med 2016; 54(11): 1705–1714
2. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. Pediatric Allergy and Immunology 2016; 27: (suppl23): 1–250
3. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R et al. A WAO - ARIA - GALEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. World Allergy Organization Journal 2013, 6:17.
4. Anto J.M., Bousquet J., Akdis Met al. Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): Introducing novel concepts in allergy phenotypes , Advances in allergen-microarray technology for diagnosis and monitoring of allergy: The MeDALL allergen-chip. J Allergy ClinImmunol. 2017;139(2):388-399.
5. Flicker S, Linhart B, Wild C et al. Passive immunization with allergen-specific IgG antibodies for treatment and prevention of allergy. Immunobiology. 2013;218(6):884-891.
6. Focke-Tejkl M, Weber M, Niespodziana K, et al. Development and characterization of a recombinant, hypoallergenic, peptide-based vaccine for grass pollen allergy. J Allergy ClinImmunol. 2015;135(5):1207-1207.
7. Campana R., Dzoro S., Mittermann I et al. Molecular aspects of allergens in atopic dermatitis. Wolters Kluwer Health, Inc. 1528-4050.
8. Lupinek C, Wollmann E, Valenta R. Monitoring Allergen Immunotherapy Effects by Microarray. Curr Treat Options Allergy. 2016;3:189-203.
9. Szépfalusi Z, Bannert C, Ronceray L et al. Preventive sublingual immunotherapy in preschool children: first evidence for safety and pro-tolerogenic effects. Pediatr Allergy Immunol. 2014;25(8):788-795.
10. Shamji MH, Kappen JH, Akdis M et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. Allergy. 2017;72(8):1156-1173.
11. Saltabayeva U, Garib V, Morenko Met al. Efficacy of Allergen Molecule-Based Diagnosis for Prescription of Immunotherapy in an Area with Multiple Pollen Exposure. Int Arch Allergy Immunol 2017;173:93–98.
12. Becker S, Schleiderer T, Kramer MF et al. Real-Life Study for the Diagnosis of House Dust Mite Allergy – The Value of Recombinant Allergen-Based IgE Serology. nt Arch Allergy Immunol 2016;170:132–137.
13. Niederberger V, Marth K, Eckl-Dorna J et al. Skin test evaluation of a novel peptide carrier– based vaccine, BM32, in grass pollen–allergic patients. J Allergy ClinImmunol. 2015 136(4):1101-1103.
14. Selb R., Eckl-Dorna J., Vrtala Set al. An assay that may predict the development of IgG enhancing allergen-specific IgE binding during birch immunotherapy. Allergy 2013; 68: 1199–1202/
15. Twaroch TE, Curin M, Sterflinger Ket al. Specific Antibodies for the Detection of *Alternaria* Allergens and the Identification of Cross-Reactive Antigens in Other Fungi. Int Arch Allergy Immunol. 2016;170(4):269-278.
16. Valenta R, Campana R, Focke-Tejkl M, Niederberger V. Vaccine development for allergen-specific immunotherapy based on recombinant allergens and synthetic allergen peptides: Lessons from the past and novel mechanisms of action for the future. J Allergy ClinImmunol. 2016; 137(2):351-357.
17. Valenta R, Campana R, Niederberger V. Recombinant allergy vaccines based on allergen-derived B cell epitopes. Immunol Lett. 2017;189:19-26.
18. Dzoro S, Mittermann I, Resch-Marat Y et al. House dust mites as potential carriers for IgE sensitization to bacterial antigens. Allergy. 2017.

19. Weber M., Niespodziana K., Linhart B et al. Comparison of the immunogenicity of BM32, a recombinant hypoallergenic B cell epitope-based grass pollen allergy vaccine with allergen extract-based vaccines. *J Allergy Clin Immunol.* 2017.
20. van Hage M, Hamsten C, Valenta R. ImmunoCAP assays: Pros and cons in allergology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):974-977.
21. Valenta R. Mucosal Lining Fluid Biomarkers in Asthma: Basis for Rational Use of New Targeted Therapies? *EBioMedicine.* 2017 ;19:12-13.
22. Garib V, Wollmann E, Djambekova G, Lemell P et al. Possible effect of landscape design on IgE recognition profiles of two generations revealed with micro-arrayed allergens. *Allergy.* 2017 ;72(10):1579-1582
23. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis - A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy.* 2017;72(9):1297-1305.
24. Lupinek C, Derfler K, Lee S et al. Extracorporeal IgE Immunoabsorption in Allergic Asthma: Safety and Efficacy. *EBioMedicine.* 2017;17:119-133.
25. Berings M, Arasi S, De Ruyck N, et al. Reliable mite-specific IgE testing in nasal secretions by means of allergen microarray. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):301-303.
26. Asarnoj A, Hamsten C, Lupinek C et al. Prediction of peanut allergy in adolescence by early childhood storage protein-specific IgE signatures: The BAMSE population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(2):587-590.
27. Narayanan M, Freidl R, Focke-Tejkl M et al. B Cell Epitope Peptide Derived from the Major Grass Pollen Allergen Phl p 1 Boosts Allergen-Specific Secondary Antibody Responses without Allergen-Specific T Cell Help. *J Immunol.* 2017;198(4):1685-1695.
28. Freidl R, Gstoettner A, Baranyi U et al. Blocking antibodies induced by immunization with a hypoallergenic parvalbumin mutant reduce allergic symptoms in a mouse model of fish allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1897-1905.
29. Ziegelmayer P, Focke-Tejkl M, Schmutz R et al. Mechanisms, safety and efficacy of a B cell epitope-based vaccine for immunotherapy of grass pollen allergy. *EBioMedicine.* 2016;11:43-57.
30. Cornelius C, Schöneweis K, Georgi F et al. Immunotherapy With the PreS-based Grass Pollen Allergy Vaccine BM32 Induces Antibody Responses Protecting Against Hepatitis B Infection. *EBioMedicine.* 2016;11:58-67.
31. Bousquet J, Anto JM, Akdis M et al. Paving the way of systems biology and precision medicine in allergic diseases: the MeDALL success story: Mechanisms of the Development of ALLergy; EU FP7-CP-IP; Project No: 261357; 2010-2015. *Allergy.* 2016;71(11):1513-1525.
32. Fedenko E, Elisyutina O, Shtyrbul O et al. Microarray-based IgE serology improves management of severe atopic dermatitis in two children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(6):645-649.
33. Hochwallner H, Alm J, Lupinek C et al. Transmission of allergen-specific IgG and IgE from maternal blood into breast milk visualized with microarray technology. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1213-1215.
34. Olivieri M, Biscardo CA, Palazzo P et al. Wheat IgE profiling and wheat IgE levels in bakers with allergic occupational phenotypes. *Occup Environ Med.* 2013;70(9):617-622.
35. Lupinek C, Marth K, Niederberger V et al. Analysis of serum IgE reactivity profiles with microarrayed allergens indicates absence of de novo IgE sensitizations in adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130(6):1418-1420.
36. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I et al. Microarray and allergenic activity assessment of milk allergens. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(12):1809-1818.
37. Harwanegg C, Laffer S, Hiller R et al. Microarrayed recombinant allergens for diagnosis of allergy. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(1):7-13.

МИКРО-РНК: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АДОПТИВНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

В.В. Яковлев В.В.(1), М.Н. Ковалева М.Н.(2), Н.А. Сушенцев (1)

1. Международная школа «Медицина будущего» Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ
2. Лечебный факультет ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ

Резюме: Адоптивный перенос клеток – одно из наиболее активно развивающихся направлений иммунотерапии злокачественных новообразований. Использование противоопухолевых аллогенных Т-лимфоцитов представляет особый интерес. Тем не менее, перед исследователями встаёт ряд проблем, связанных с сохранением противоопухолевой активности и жизнеспособности трансфицируемых клеток. Существуют множество генно-инженерных методик, которые позволяют изменять характеристики адоптивных Т-лимфоцитов, среди которых перспективным является изменение концентраций микроРНК в клетках. Однако успешная регуляция внутриклеточных молекулярных каскадов невозможна без чёткого понимания функций тех или иных микроРНК. Таким образом, целью настоящей работы является рассмотрение возможностей использования микроРНК для повышения эффективности и безопасности адоптивной Т-клеточной терапии.

Ключевые слова: иммунотерапия, Т-лимфоциты, трансфицированные клетки, микро-РНК

Abstract. Adoptive cell transfer is one of the most actively developing areas of tumor immunotherapy. The use of allogenic anti-tumor T-lymphocytes represents particular interest for researchers; however, the preservation of both anti-tumor activity and viability of transferred cells appears quite challenging. There are numerous genetic engineering methods which help change various characteristics of adoptive T-lymphocytes. Among these methods, changing cellular microRNA (miRNA) concentrations is probably the most promising one. Nevertheless, successful regulation of intracellular molecular pathways is impossible without clear understanding of roles of different miRNAs. Hence, the aim of this study was to review the opportunities for using miRNAs for increasing both effectiveness and safety of adoptive T-cell therapy.

Keys words: immunotherapy, T lymphocytes, transfected cells, micro-RNA

Адоптивный перенос нативных или генетически перепрограммированных противоопухолевых Т-лимфоцитов – одно из самых успешных и развивающихся направлений иммунотерапии гематологических и солидных злокачественных новообразований [1,2]. Необходимость преодоления иммунотолерантности опухолевого микроокружения, низкой иммуногенности некоторых опухолей, а также активация внутренних метаболических каскадов, подавляющих активность адоптивных Т-клеток ограничивает эффективность терапии и ставит перед исследователями ряд проблем. Ключ к их решению - понимание патофизиологических и биохимических основ этих процессов, которое позволяет влиять на ряд характеристик адоптивных клеток [3,4].

Т-клеточными факторами, влияющими на эффективность эрадикации опухолевых клеток, относят: аффинность TCR (T-cell receptor; Т-клеточный рецептор) или CAR (chimeric antigen receptor; химерный антигенный рецептор), пролиферативный потенциал, жизнеспособность адоптивных клеток, и стабильность их противоопухолевой активности в условиях опухолевого микроокружения. В разработку новых методик, позволяющих улучшить характеристики адоптивных клеток вкладывается большое количество усилий и

ресурсов. Одним из многообещающих направлений работы является модуляция уровней миРНК в адоптивных клетках [5].

МикроРНК (миРНК) – это некодирующая РНК длиной 21-23 нуклеотида, которая обеспечивает посттранскрипционный сайленсинг генов. На данный момент доказано, что миРНК играет критическую роль в регуляции широкого спектра внутриклеточных процессов, среди которых пролиферация, дифференцировка, апоптоз и, в целом, клеточный метаболизм [6]. Злокачественную трансформацию и опухолевую прогрессию связывают, кроме всего прочего, с дисрегуляцией экспрессии и активности миРНК в клетке. Таким образом, миРНК могут оказывать влияние метаболические каскады кумулятивно или кооперативно ингибируя определенные ключевые звенья. Они могут тонко регулировать отдельные сигнальные пути, влияя на негативные и позитивные регуляторные элементы. Это свойство делает использование миРНК точным и весьма надёжным способом координации и регуляции внутриклеточных процессов. В связи с этим, в последние годы наблюдается сильный интерес исследователей к возможности использования миРНК для лечения пациентов онкологического профиля. Такие методики терапии подразумевают блокаду онкогенных миРНК, либо усиление экспрессии миРНК, обладающих свойством супрессировать рост опухолей [7,8].

Исследования показывают, что миРНК играет критическую роль в развитии, дифференцировке, функционировании и активации клеток иммунной системы, среди которых Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки, и макрофаги [9]. Под активацией подразумевается глобальное изменение уровней экспрессии генов, сопровождающее клеточный рост, пролиферацию и осуществление эффекторных функций. Процесс активации сопровождается серьёзными перестройками Т-клеточного миРНКома [10].

При этом, сила стимуляции Т-лимфоцита обеспечивает соответствующий уровень экспрессии некоторых видов миРНК. К примеру, магнитуда экспрессии miR-155 строго коррелирует с аффинитетом TCR [11]. Костимулирующие Т-клетки сигналы также сильно влияют на индукцию миРНК. Так, стимуляция рецептора CD28 молекулой CTLA4-Ig (CTLA4-мимикрирующий иммуноглобулин) снижает экспрессию miR-214 в активированных Т-клетках [12]. Так как в процессе активации уровень экспрессии миРНК динамически изменяется, можно предположить, что тонкая регуляция уровня миРНК важна для эффективного иммунного ответа.

Еще одним доказательством того, что миРНК являются одними из основных регуляторов клеточного развития и эффекторных функций служит ряд исследований на Dicer- и AGO2-диффецитных мышах [13,14]. Они показывают, что Dicer (РНКаза необходимая для процесса созревания миРНК), и AGO-белки (компоненты RISC (RNA-induced silencing complex; РНК-индуцируемый комплекс выключения гена) белкового комплекса, обеспечивающего сайленсинг генов по механизму РНК-интерференции) жизненно необходимы Т-клеткам для нормальной дифференцировки и продукции цитокинов.

Использование биологии миРНК для повышения эффективности адоптивной Т-клеточной иммунотерапии
Способность миРНК действовать на разнообразные клеточные белки и ферменты делает их использование перспективной методикой повышения эффективности адоптивной Т-клеточной терапии. МиРНК могут быть использованы для повышения чувствительности Т-клеток к опухолевым антигенам, жизнеспособности, усиления эффекторных функций. Чувствительность Т-клеток к антигенам тонко регулируется для поддержания баланса между толерантностью и активацией [15]. Некоторые миРНК способны усиливать TCR-сигнал путём подавления активности ингибирующих фосфатаз [16]. Например, экспрессию тирозиновой фосфатазы RPTN2, которая подавляет сигнал TCR путём репрессии протоонкогена LCK и протоонкогена FYN, можно эффективно ингибировать miR-155 [17]. Также для усиления чувствительности TCR можно использовать гиперэкспрессию miR-21. MiR-21 стимулирует активацию Т-клеток путём подавления экспрессии серин-треониновой

фосфатазы DUSP10 и Sprouty1, которые супрессируют TCR-индуцированное фосфорилирование JNK и ERK [18–21]. Однако, адаптивный клеточный перенос таких Т-клеток в экспериментах на мышах приводил к возникновению аутоиммунных осложнений, в частности артрита [22]. Гиперэкспрессия miR-181 приводит к повышению чувствительности TCR, проявляющейся в усиленном токе Ca^{2+} внутрь клетки, который обеспечивает усиленное высвобождение IL-2 [23]. Подобный эффект обеспечивается подавлением экспрессии ряда серин-треониновых и тирозиновых фосфатаз (DUSP5, DUSP6, PTPN11, и PTPN22), которое ведёт к усилению активности LCK и ERK [23].

Повышение жизнеспособности трансплантируемых Т-лимфоцитов

Под жизнеспособностью Т-клеток понимается их способность выживать и выполнять свои функции после трансплантации. Устойчивость адаптивных Т-клеток в организме реципиента прямо коррелирует с противоопухолевым действием проводимой терапии в преклинических исследованиях на мышинных моделях и клинических испытаниях на людях. Выживаемость адаптивных Т-клеток зависит от их реактивности к гомеостатическим цитокинам и резистентности к клеточной гибели [24]. Для улучшения приживаемости и усиления жизнеспособности трансплантируемых лимфоцитов сейчас используется, во-первых, подготовительная лимфодеплеция [25–29], которая снижает конкуренцию адаптивных лимфоцитов с эндогенными за ограниченное количество гомеостатических цитокинов, и, во-вторых, цитокиновая терапия для усиления активности привитых лимфоцитов. Было показано что гиперэкспрессия miR-155 адаптивными Т-лимфоцитами усиливает противоопухолевый ответ и улучшает их выживаемость у реципиентов даже без подготовительной лимфодеплеции [17]. MiR-155 усиливает цитокиновый сигнал подавляя негативные регуляторы путей PI3K/AKT и STAT [17]. Гиперэкспрессия miR-155 позволяет проводить многократные инфузии адаптивных клеток за короткий промежуток времени, избегая при этом токсичности подготовительной терапии, что потенциально увеличивает эффективность и безопасность лечения. Жизнеспособность трансплантируемых клеток можно улучшить, усилив экспрессию кластера мРНК miR-17–92. Данный мРНК кластер способен супрессировать ингибитор PTEN пути PI3K/AKT, а также проапоптотическую молекулу BIM, что, в конечном итоге, ведёт к усилению пролиферации и аккумуляции эффекторных клеток [30,31]. Но продолжительное действие miR-17–92 и AKT может приводить к нарушению образования клеток памяти, и, соответственно, к существенному уменьшению продолжительности противоопухолевого ответа [31,32]. Сходным действием обладает miR-214 [12].

Использование антагонистов мРНК, подавляющих иммунный ответ - это еще одна теоретическая возможность усилить жизнеспособность Т-клеток и их противоопухолевую активность. MiR-146a – основной супрессор сигнального пути NF- κ B, её экспрессия усиливается в ответ на активацию Т-лимфоцита и служит для своеобразной амортизации активируемых эффекторных функций [33]. Антагонисты мРНК, мРНК-ловушки, или так называемые мРНК “губки” способны связывать miR-146a, повышая активность NF- κ B в трансплантируемых клетках, повышая тем самым потенциальное противоопухолевое действие.

Так как гиперэкспрессия мРНК, описанных выше (miR17–92, miR-21, miR-155), связана с возможным развитием аутоагрессии, необходимы меры предосторожности. Безопасность терапии такими клетками достигается включением в геном суицидальных генов [34,35] или индуцибельных промоторов, контролирующих экспрессию мРНК [36].

Усиление эффекторных функций адаптивных клеток

Для успешной элиминации опухоли, трансплантированные клетки должны мигрировать точно в опухолевый очаг, выделить ряд провоспалительных цитокинов, и проявить усиленную цитотоксичность. Проявлению такой активности, как правило, препятствует иммуносупрессивное опухолевое микроокружение. Трансформирующий ростовой фактор бета (transforming growth factor- β ; TGF- β) – ключевой иммуносупрессивный цитокин формирующий толерогенное опухолевое микроокружение [37]. Ингибирование

сигнального пути, активируемого TGF- β , может приводить к серьёзным побочным эффектам, так как TGF- β играет важную роль в поддержании гомеостаза здоровых тканей. Но модификация гена рецептора TGF- β адоптивных клеток позволяет избегать толерогенного влияния на них опухолевого микроокружения без серьёзных осложнений со стороны макроорганизма [38].

Сигнальный путь, активируемый TGF- β , связан, кроме всего прочего, с экспрессией определённых видов миРНК. Было показано, что воздействие TGF- β на CD8⁺ Т-клетки усиливает экспрессию miR-23a, а уровень экспрессии miR-23a негативно коррелирует с уровнем экспрессии гранзима В и IFN- γ (interferon- γ ; интерферон- γ) эффекторными клетками [39]. Экспрессия клетками amiR-23a ловушки снижает иммуносупрессивные эффекты TGF- β , повышает уровень экспрессии гранзима В и IFN- γ , и усиливает противоопухолевую активность адоптивных CD8⁺ Т-клеток в мышинных моделях [39].

Кластер miR-17–92 может также использоваться для смягчения ингибирующего влияния TGF- β на трансплантируемые клетки. Гиперэкспрессия miR-17–92 ингибирует рецептор TGF- β II типа, тем самым усиливая пролиферацию CD8⁺ Т-клеток и увеличивая уровень секреции IFN- γ и цитотоксичности при антигензависимой активации лимфоцитов [40]. Кроме этого, гиперэкспрессия miR-21, ключевой миРНК сигнального пути, активируемого TGF- β , может также использоваться для подавления толерогенных эффектов, и усиления эффекторных влияний цитотоксических Т-лимфоцитов [41]. Все эти исследования указывают на перспективу использования TGF- β -ингибирующих миРНК для повышения эффективности противоопухолевой Т-клеточной адоптивной терапии.

Некоторые миРНК обеспечивают сайленсинг генов, необходимых цитотоксическим лимфоцитам для выполнения их эффекторных функций. Этот класс миРНК может служить еще одной мишенью миРНК ловушек. К примеру ингибирование miR-139 и miR-342, которые подавляет экспрессию перфорины и EOMES (один из транскрипционных факторов ДНК-связывающего домена T-box) [42], могло бы повысить Т-клеточную цитотоксичность. Кроме этого, экспрессия IFN- γ , теоретически, может быть потенцирована супрессией miR-29. Эта миРНК является главным регулятором синтеза IFN- γ за счет присоединения к участку 3-UTR (*3'untranslated region; 3'нетранслируемый регион*) гена IFN- γ , создавая тем самым препятствие для присоединения транскрипционных факторов, необходимых для оптимального синтеза IFN- γ , таких как T-BET и EOMES [43,44]. Стимулирующее действие miR-29 ловушек, элиминирующих эндогенные miR-29, на продукцию IFN- γ Т-хелперов первого типа было показано в мышинных моделях [43].

Заключение

Теперь хорошо известно, что миРНК являются важными регуляторами процессов активации, пролиферации и дифференцировки Т-клеток. Стимуляция или супрессия синтеза тех или иных миРНК в адоптивных клетках существенно влияет на эффективность проводимой Т-клеточной терапии. Понимание роли миРНК в клетках, а также разработка методик воздействия на их концентрацию, позволяет исследователям не только потенцировать противоопухолевую активность адоптивных Т-лимфоцитов, но и существенно повысить безопасность адоптивного переноса клеток, как иммунотерапевтического метода лечения злокачественных новообразований. Регуляция внутриклеточных процессов с помощью миРНК имеет ряд преимуществ перед другими генно-инженерными методиками. Способность одной миРНК влиять сразу на целый молекулярный каскад позволяет существенно изменять состояние и поведение Т-лимфоцита [45]. Модуляция уровней миРНК также позволяет осуществлять тонкую настройку клеточных процессов без побочных эффектов, которые могут быть результатом избыточной экспрессии конститутивно активированных транскрипционных факторов или ферментов [32]. Благодаря их небольшому размеру, гены миРНК могут быть легко интегрированы в существующие системы TCR и CAR. Таким образом, генная инженерия миРНК является мощным и универсальным подходом, который может революционизировать следующее поколение иммунотерапии на основе адоптивного переноса Т-клеток.

Список литературы

1. Maus MV, Fraietta JA, Levine BL, et al. Adoptive immunotherapy for cancer or viruses. *Annu Rev Immunol* 2014;32:189–225.
2. Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol* 2012;12(4):269–81.
3. Gattinoni L, Klebanoff CA, Restifo NP. Paths to stemness: building the ultimate antitumour T cell. *Nat Rev Cancer* 2012;12(10):671–84.
4. Joyce JA, Fearon DT. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science* 2015;348(6230):74–80.
5. Ji Y, Hocker JD, Gattinoni L. Enhancing adoptive T cell immunotherapy with microRNA therapeutics. *Semin Immunol* 2016;28(1):45–53.
6. Sayed D, Abdellatif M. MicroRNAs in development and disease. *Physiol Rev* 2011;91(3):827–87.
7. Ling H, Fabbri M, Calin GA. MicroRNAs and other non-coding RNAs as targets for anticancer drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12(11):847–65.
8. Garzon R, Marcucci G, Croce CM. Targeting microRNAs in cancer: rationale, strategies and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9(10):775–89.
9. Baltimore D, Boldin MP, O’Connell RM, et al. MicroRNAs: new regulators of immune cell development and function. *Nat Immunol* 2008;9(8):839–45.
10. Bronevetsky Y, Ansel KM. Regulation of miRNA biogenesis and turnover in the immune system. *Immunol Rev* 2013;253(1):304–16.
11. Dudda JC, Salaun B, Ji Y, et al. MicroRNA-155 is required for effector CD8⁺ T cell responses to virus infection and cancer. *Immunity* 2013;38(4):742–53.
12. Jindra PT, Bagley J, Godwin JG, Iacomini J. Costimulation-dependent expression of microRNA-214 increases the ability of T cells to proliferate by targeting Pten. *J Immunol Baltim Md 1950* 2010;185(2):990–7.
13. Muljo SA, Ansel KM, Kanellopoulou C, et al. Aberrant T cell differentiation in the absence of Dicer. *J Exp Med* 2005;202(2):261–9.
14. Zhang N, Bevan MJ. Dicer controls CD8⁺ T-cell activation, migration, and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(50):21629–34.
15. Hogquist KA, Jameson SC. The self-obsession of T cells: how TCR signaling thresholds affect fate “decisions” and effector function. *Nat Immunol* 2014;15(9):815–23.
16. Simpson LJ, Ansel KM. MicroRNA regulation of lymphocyte tolerance and autoimmunity. *J Clin Invest* 2015;125(6):2242–9.
1. Ji Y, Wrzesinski C, Yu Z, Hu J, et al. miR-155 augments CD8⁺ T-cell antitumor activity in lymphoreplete hosts by enhancing responsiveness to homeostatic γ c cytokines. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(2):476–81.
2. Chen L, Xu Z, Chang C, et al. Allospecific CD8 T suppressor cells induced by multiple MLC stimulation or priming in the presence of ILT3.Fc have similar gene expression profiles. *Hum Immunol* 2014;75(2):190–6.
3. Jin X-L, Sun Q-S, Liu F, et al. microRNA 21-mediated suppression of Sprouty1 by Pokemon affects liver cancer cell growth and proliferation. *J Cell Biochem* 2013;114(7):1625–33.
4. Thum T, Gross C, Fiedler J, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature* 2008;456(7224):980–4.
5. Zhang Y, Blattman JN, Kennedy NJ, et al. Regulation of innate and adaptive immune responses by MAP kinase phosphatase 5. *Nature* 2004;430(7001):793–7.
6. Iliopoulos D, Kavousanaki M, Ioannou M, et al. The negative costimulatory molecule PD-1 modulates the balance between immunity and tolerance via miR-21. *Eur J Immunol*

- 2011;41(6):1754–63.
7. Li Q-J, Chau J, Ebert PJR, et al. miR-181a is an intrinsic modulator of T cell sensitivity and selection. *Cell* 2007;129(1):147–61.
 8. Gett AV, Sallusto F, Lanzavecchia A, Geginat J. T cell fitness determined by signal strength. *Nat Immunol* 2003;4(4):355–60.
 9. Wrzesinski C, Paulos CM, Gattinoni L, et al. Hematopoietic stem cells promote the expansion and function of adoptively transferred antitumor CD8 T cells. *J Clin Invest* 2007;117(2):492–501.
 10. Wrzesinski C, Paulos CM, Kaiser A, et al. Increased intensity lymphodepletion enhances tumor treatment efficacy of adoptively transferred tumor-specific T cells. *J Immunother Hagerstown Md* 1997 2010;33(1):1–7.
 11. Dudley ME, Yang JC, Sherry R, et al. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26(32):5233–9.
 12. Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science* 2002;298(5594):850–4.
 13. Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2011;17(13):4550–7.
 14. Khan AA, Penny LA, Yuzefpolskiy Y, et al. MicroRNA-17~92 regulates effector and memory CD8 T-cell fates by modulating proliferation in response to infections. *Blood* 2013;121(22):4473–83.
 15. Wu T, Wieland A, Araki K, et al. Temporal expression of microRNA cluster miR-17-92 regulates effector and memory CD8⁺ T-cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(25):9965–70.
 16. Hand TW, Cui W, Jung YW, et al. Differential effects of STAT5 and PI3K/AKT signaling on effector and memory CD8 T-cell survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(38):16601–6.
 17. Yang L, Boldin MP, Yu Y, et al. miR-146a controls the resolution of T cell responses in mice. *J Exp Med* 2012;209(9):1655–70.
 18. Bonini C, Ferrari G, Verzeletti S, et al. HSV-TK gene transfer into donor lymphocytes for control of allogeneic graft-versus-leukemia. *Science* 1997;276(5319):1719–24.
 19. Di Stasi A, Tey S-K, Dotti G, et al. Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy. *N Engl J Med* 2011;365(18):1673–83.
 20. Zhang L, Morgan RA, Beane JD, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes genetically engineered with an inducible gene encoding interleukin-12 for the immunotherapy of metastatic melanoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2015;21(10):2278–88.
 21. Flavell RA, Sanjabi S, Wrzesinski SH, Licona-Limón P. The polarization of immune cells in the tumour environment by TGFβ. *Nat Rev Immunol* 2010;10(8):554–67.
 22. Zhang L, Yu Z, Muranski P, et al. Inhibition of TGF-β signaling in genetically engineered tumor antigen-reactive T cells significantly enhances tumor treatment efficacy. *Gene Ther* 2013;20(5):575–80.
 23. Lin R, Chen L, Chen G, et al. Targeting miR-23a in CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes prevents tumor-dependent immunosuppression. *J Clin Invest* 2014;124(12):5352–67.
 24. Kosaka A, Ohkuri T, Ikeura M, et al. Transgene-derived overexpression of miR-17-92 in CD8⁺ T-cells confers enhanced cytotoxic activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;458(3):549–54.
 25. Ando Y, Yang G-X, Kenny TP, et al. Overexpression of microRNA-21 is associated with elevated pro-inflammatory cytokines in dominant-negative TGF-β receptor type II mouse. *J Autoimmun* 2013;41:111–9.
 26. Trifari S, Pipkin ME, Bandukwala HS, et al. MicroRNA-directed program of cytotoxic

- CD8⁺ T-cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(46):18608–13.
27. Ma F, Xu S, Liu X, et al. The microRNA miR-29 controls innate and adaptive immune responses to intracellular bacterial infection by targeting interferon- γ . *Nat Immunol* 2011;12(9):861–9.
 28. Steiner DF, Thomas MF, Hu JK, et al. MicroRNA-29 regulates T-box transcription factors and interferon- γ production in helper T cells. *Immunity* 2011;35(2):169–81.
 29. Small EM, Olson EN. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology. *Nature* 2011;469(7330):336–42.