

ЭПИФИЗ В ПЕДИАТРИИ: РОЛЬ ЭПИФИЗАРНОГО МЕЛАТОНИНА В ГЕНЕЗЕ АУТИЗМА

Э. Б. Арушанян

Ставропольский государственный медицинский университет

Настоящая работа продолжает обсуждение места мозговой железы эпифиза в происхождении некоторых педиатрических проблем, начатое в одном из предыдущих номеров журнала [5]. Речь, в частности, идёт о возможном вкладе железы и её основного гормона в генез аутизма.

В педиатрической практике данное заболевание относится к разряду относительно распространённых психопатологических расстройств. По некоторым оценкам, частота нарушений аутистического спектра составляет 20 на 10 000 детского населения [6]. При этом, отдавая должное роли социальных факторов, некоторые исследователи резонно полагают нужным искать в головном мозге конкретные патохимические сдвиги, которые могут определять отклонения в детской психике. И в качестве одного из компонентов, несомненно, полиэтиологического заболевания с некоторыми пор всё чаще привлекают к себе внимание нейроэндокринные нарушения, в частности обусловленные той или иной несостоятельностью эпифизарного гормона мелатонина [25].

Серьёзным аргументом для необходимости поиска в данном направлении надо признать то обстоятельство, что аутизм обычно сопровождают разной степени расстройства ночного сна, принимаемые за проявления дезорганизации околосуточных (циркадианных) биологических ритмов. Между тем, как свидетельствуют приводимые далее сведения, эпифиз относится к центральным аппаратам управления ими, а его основной гормон мелатонин обладает хорошо доказанными снотворными свойствами. Впрочем, в конце минувшего века стали появляться указания в пользу прямой связи нарушений секреторной активности мозговой железы с генезом аутизма.

Для поиска такой зависимости уже *a priori* существует несколько довольно веских, на наш взгляд, оснований. Они вытекают из понимания роли эпифиза в организации поведения и процессов высшей нервной деятельности. Ранее данный вопрос подробно рассматривался нами в серии обобщающих публикаций, в основе которых лежат многочисленные результаты собственных и литературных наблюдений, вкратце излагаемые в дальнейшем [1–3 и др.].

Несомненно, главным моментом в физиологии мозговой железы надо признать отмеченное выше участие посредством мелатонина в формировании биоритмов, в первую очередь ведущего цикла сон-бодрствование. Дело в том, что основной гормон эпифиза мелатонин секретируется его клеточными элементами пинеалocyтами только в тёмное время суток, свет же приводит к подавлению гормонального синтеза. Несмотря на то что в головном мозге человека железа занимает цен-

тральное место, с остальными церебральными структурами она имеет крайне бедные морфологические связи. Все её основные временные коммуникации в мозге и за его пределами осуществляются именно мелатонином, факт ночной выработки которого, с одной стороны, определил представления о тесной связи эпифиза с формированием базисного цикла сон-бодрствование, а с другой – свидетельствовал о прямой заинтересованности мелатонина в качестве естественного гипнотика в организации ночного сна.

Разностороннее изучение влияния эпифизарного гормона на процессы высшей нервной деятельности позволило очертить довольно широкий диапазон его вмешательств в психические процессы. Среди этих свойств традиционно ведущей признаётся гипногенная активность мелатонина, убедительно показанная в многочисленных опытах на животных и в масштабных полисомнографических исследованиях на здоровых и страдающих инсомнией людях. В адекватных, физиологических дозировках препараты гормона ускоряют засыпание, нормализуют электрографическую структуру ночного сна, уменьшают число пробуждений, не ухудшая дневного бодрствования. Нормализация сна коррелирует с естественной динамикой выработки мелатонина эпифизом и его плазменным содержанием.

Вместе с тем мелатонин участвует в формировании циркадианной ритмики других физиологических процессов. Это определяется тесными морфофункциональными отношениями эпифиза с водителем суточного периодизма – супрахиазматическими ядрами гипоталамуса. Их повреждение, как и эпифизэктомия, служат среди прочего источником разных видов поведенческой дизритмии.

В спектр психотропной активности мелатонина входит также способность стабилизировать психоэмоциональную сферу за счёт ограничения тревожности, антистрессорного действия, а также путём отчётливого антидепрессивного эффекта. В основе таких сдвигов может лежать нормализующее, адаптогенное влияние гормона на возбудимость лимбических образований головного мозга, дополняемое первичным восстановлением дезорганизованных колебательных процессов в организме. Если к перечисленным свойствам добавить улучшение мелатонином познавательной деятельности мозга в сочетании с отчётливой иммуномодуляцией, то станет понятным, на чём базируется развиваемое нами положение об эпифизарном гормоне как универсальном психостабилизаторе [3]. В то же время полагаем, что указанное положение служит ключом к пониманию механизмов возможного участия МТ в происхождении аутизма.

Действительно, накопленные к настоящему времени факты недавно позволили Douen с соавторами [13] подтвердить данное положение. По их мнению, к развитию аутизма у детей среди других причин predisposing располагают изолированные либо комплексные нарушения в процессах синтеза и секреции мелатонина эпифизом

Арушанян Эдуард Бениаминович,
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель
науки РФ, заведующий кафедрой фармакологии
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: (8652)354881; e-mail: eduard.arush@mail.ru

и/или дефекты в реализации гормонального влияния на деятельность мозговых структур. Так, например, как показывают результаты биохимических определений у сравнительно небольших групп детей и подростков, ни у одного ребёнка из 14 обследованных с признаками аутизма не удалось обнаружить нормального ритма суточных колебаний плазменного мелатонина в сопоставлении со здоровыми лицами. Особенно типичен пониженный пик его ночной секреции [19]. Точно также во всей группе из 49 детей с аутистическими расстройствами отсутствовала обычная для нормы динамика выделения с мочой 6-сульфатоксимелатонина – основного метаболита гормона [28].

Дефекты в секреторной активности эпифиза у больных с аутизмом могут быть связаны с ухудшением выработки мелатонина, в том числе по причине пониженной активности одного из ключевых ферментов синтеза гормона – ацетилсеротонин-О-метилтрансферазы, что порой исследователи склонны принимать за фактор риска заболевания. К этому может вести и мутация гена ASMT, кодирующего фермент на заключительном этапе образования гормона. Не исключена также вероятность абнормальной модификации мелатониновых рецепторов. Две их разновидности (MT1 и MT2) при аутизме обнаруживают мутации в ядерном аппарате клеток (NR1A и NR1B) [10, 17, 23].

Помимо нарушений в образовании мелатонина и в его рецепторных эффектах, циркадианной дизритмии у пациентов с аутизмом может, кроме того, благоприятствовать аномалия в деятельности часовых генов [9]. В последние годы они идентифицированы как в самом эпифизе, так и в различных церебральных образованиях и активно вовлекаются в синхронизацию околосуточных биоритмов [18].

Исходя из представленных фактов, напрашивается естественное заключение о возможности (целесообразности) использования препаратов мелатонина с целью лечения детей, страдающих аутизмом. Действительно, к настоящему времени выполнено значительное число работ, в которых предпринимались попытки изучить влияние эпифизарного гормона на аутистические проявления. Анализ их результатов позволяет сделать несколько принципиально важных выводов.

Прежде всего, в большинстве исследований оценивали эффективность препарата в отношении расстройств сна как обязательного аккомпанемента заболевания. Известно, что аутизм сопровождается различной коморбидной патологией в моторной и психической сферах, однако различные варианты инсомнии признаются наиболее частым спутником патологии с затруднением засыпания и частыми ночными пробуждениями [22]. При этом в целом большинство исследователей констатируют большую мягкость и надёжность мелатонина в отношении указанных нарушений даже в сравнении с традиционными гипнотиками.

Одно из первых масштабных исследований возможностей мелатонина при аутизме в педиатрии предпринято группой канадских врачей в начале 1990-х годов. Результаты этого многоцентрового изучения были обобщены позднее [16]. Согласно данным, полученным на 100 аутистических пациентах с разной степени зрительными расстройствами, в 80 % случаев наступало улучшение в состоянии больных уже после однократных приёмов препарата перед сном (в дозах от 2,5 до 10 мг) при отсутствии каких-либо осложнений.

Позднее указанные данные были подтверждены в значительном числе работ при использовании мелатонина в форме обычных, быстрорастворимых, так и медленно высвобождающихся препаратов. Его при-

меняли также в сравнительно широком диапазоне доз (от 0,75 до 10, в среднем 3–5 мг на приём) при ежедневном назначении перед сном. Заметно варьировали возраст больных (от 2 до 14 лет) и продолжительность курсового лечения (с 2 недель до 6 месяцев). Результаты, полученные посредством объективных сомнологических исследований с привлечением ЭЭГ и актографических методов регистрации сна, а также данных анкетирования родителей детей младшего возраста, однозначно говорят о хороших гипногенных свойствах мелатонина. Согласно многочисленным сведениям, его действие (в сравнении с эффектом плацебо) у страдающих аутизмом сводится к укорочению латентности и увеличению общей продолжительности ночного сна, нормализации его ритмической структуры, ограничению числа пробуждений. Исследователи практически единодушно отмечают высокую безопасность вещества и минимальную выраженность каких-либо побочных реакций при его назначении детям [8, 14, 21, 29, 30].

На основе представленных сведений, к сожалению, сложно констатировать предпочтительные дозировки и сроки терапии, коль скоро такая задача зачастую не ставилась перед авторами большинства исследований. Между тем эти моменты имеют исключительное значение для фармакологии мелатонина, в частности особую роль играет исходный эндокринный статус пациента.

Ещё одно обстоятельство, на которое, по нашему мнению, следует обратить внимание в практике терапии аутизма мелатонином, как и с точки зрения его привлекательности для детской психиатрии в целом, это очевидная связь оптимизации сна с улучшением психоэмоционального статуса больных в виде ограничения тревожности и депрессивных проявлений [11]. Между тем ранее уже подчёркивалось, что и в экспериментальных условиях, и на взрослых пациентах без признаков аутизма у эпифизарного гормона уже давно показано оптимальное сочетание нескольких видов психотропной активности (анксиолитической, антидепрессивной и даже ноотропной), в совокупности направленных на обеспечение своеобразной психостабилизации.

Помимо указанных моментов, судя по данным сравнительных исследований, у мелатонина есть определённые преимущества перед традиционными психотропными средствами и веществами из арсенала так называемой альтернативной медицины. В частности, в отличие даже от адекватно действующих современных гипнотиков (зопиклон, золпидем) и тем более бензодиазепиновых анксиолитиков он не вызывает постсомнических расстройств и зависимостей. Кроме того, в арсенале педиатрической психофармакологии при терапии аутизма ему отводят достойное место наряду с такими препаратами, как мепамин, рисперидон или метилфенидат. Не всегда соответствуя им по эффективности, он в то же время лишён типичных для них побочных свойств [24, 27]. С другой стороны, мелатонин уверенно вошёл в круг лекарственных веществ альтернативной медицины, предназначенных для «мягкой» борьбы с аутизмом, куда относят препараты поливитаминов, ненасыщенных жирных кислот, пробиотики и др. [7]. Знаменательно, что по некоторым оценкам, в качестве альтернативного средства при лечении аутизма мелатонин своим пациентам склонны назначать почти 25 % американских детских психиатров [15].

Рассматривая клинические возможности мелатонина при аутизме, следует обратить внимание на целесообразность его сочетания с другими психотропными

средствами, потенцирующими его лечебные возможности [12]. Кстати, для фармакологии эпифизарного гормона данное обстоятельство имеет существенное значение, судя по успешному взаимодействию его, например, с эффектом бензодиазепиновых анксиолитиков [4]. Попутно следует отметить способность некоторых агонистов мелатонина (агомелатина, рамелтиона) также ограничивать проявления аутизма [26].

Резюмируя представленные факты, правомерно заключить, что в настоящее время существуют предпосылки для того, чтобы рассматривать циркадианную дизритмию и тесно сопряжённую с ней эпифизарную недостаточность в качестве одной из причин аутизма и некоторых педиатрических проблем в более широком плане. Этим объясняется положительный опыт лечения данного заболевания у детей с помощью мелатонина. Эффективность гормонального препарата, в первую очередь, определяется нормализацией сна и, очевидно, способностью обеспечивать психостабилизацию. Тем не менее для большей уверенности в терапевтических достоинствах мелатонина, на наш взгляд, необходимы дополнительные комплексные, рандомизированные и плацебо контролируемые исследования.

Литература

1. Арушанян, Э. Б. Эпифиз и организация поведения / Э. Б. Арушанян // Успехи физиол. наук. – 1991. – Т. 22. – С. 122–141.
2. Арушанян, Э. Б. Участие мозговой железы эпифиза в регуляции поведения / Э. Б. Арушанян // Мед. вестник Сев. Кавказа. – 2009. – № 4. – С. 66–75.
3. Арушанян, Э. Б. Мелатонин – универсальный стабилизатор психической деятельности / Э. Б. Арушанян // Журн. высш. нервн. деят. – 2011. – Т. 61. – С. 45–659.
4. Арушанян, Э. Б. Сравнительная оценка эпифизарного мелатонина и бензодиазепиновых анксиолитиков / Э. Б. Арушанян // Экспер. и клин. фармакол. – 2012. – Т. 75. – С. 35–40.
5. Арушанян, Э. Б. Значение эпифизарного гормона мелатонина для педиатрии и педиатрической фармакологии / Э. Б. Арушанян // Мед. вестник Сев. Кавказа. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 116–122.
6. Исаев, Д. Н. Психопатология детского возраста / Д. Н. Исаев. – СПб., 2007. – 425 с.
7. Anagnostou, E. Medical treatment overview: traditional and novel psychopharmacological and complimentary and alternative medications / E. Anagnostou, R. Hansen // Curr. Opin. Pediatr. – 2011. – Vol. 23. – P. 621–627.
8. Andersen, I. M. Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders / I. M. Andersen, J. Kaczmarek, S. D. McGrew // J. Child. Neurol. – 2006. – Vol. 23. – P. 482–485.
9. Bourgeron, T. The possible interplay of synaptic and clock genes in autism spectrum disorders / T. Bourgeron // Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. – 2007. – Vol. 72. – P. 645–654.
10. Chaste, P. Identification of pathway-biased deleterious melatonin receptor mutants in autism spectrum disorders and in the general population / P. Chaste, N. Clement, O. Mercadi [et al.] // PLoS One. – 2010. – Vol. 15. – P. 11495.
11. Chevreuil, C. Pharmacological treatment of insomnia in children and adolescent psychiatric patients / C. Chevreuil, E. Polard, G. Gisquel [et al.] // Therapie. – 2010. – Vol. 65. – P. 1–12.
12. Cortesi, F. Controlled release melatonin, singly and combined with cognitive behavioral therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial / F. Cortesi, F. Giannotti, T. Sebastiani [et al.] // J. Sleep Res. – 2012. – Vol. 175. – P. 252–261.
13. Doyen, C. Melatonin in children with autism spectrum disorders: recent and practical data / C. Doyen, D. Mighiu, K. Kaye [et al.] // Eur. Child. Adolesc. Psychiatry. – 2011. – Vol. 20. – P. 231–239.
14. Giannotti, F. An open-labeled study of controlled-release melatonin in treatment of sleep disorders in children with autism / F. Giannotti, F. Cortesi, A. Cerquiglini // J. Autism Dev. Disord. – 2006. – Vol. 36. – P. 741–752.
15. Golnik, A. E. Complimentary alternative medicine for children with autism: a physician survey / A. E. Golnik, M. Ireland // J. Autism Dev. Disord. – 2009. – Vol. 39. – P. 996–1005.
16. Jan, J. E. Use of melatonin in the pediatric sleep disorders / J. E. Jan, M. E. O'Donnell // J. Pineal Res. – 1996. – Vol. 21. – P. 193–199.
17. Jonsson, J. Mutation screening of melatonin-related genes in patients with autism spectrum disorders / L. Jonsson, E. Linggren, A. Bremer [et al.] // BMC Med. Genomics. – 2010. – Vol. 3. – P. 10.
18. Kalsbeek, A. A network (autonomic) clock output / A. Kalsbeek, S. Perrau-Lenz, E. S. Buijs // Chronobiol. Int. – 2006. – Vol. 23. – P. 521–535.
19. Kulman, G. Evidence of pineal endocrine hypofunction in autistic children / G. Kulman, P. Lissoni, F. Povelli [et al.] // Neuro-Endocrinol. Lett. – 2000. – Vol. 21. – P. 31–34.
20. Leu, P. M. Relation on melatonin to sleep architecture in children with autism / P. M. Leu, L. Beydeman, E. J. Botzolakis [et al.] // J. Autism Dev. Disord. – 2011. – Vol. 41. – P. 427–433.
21. Malow, B. Melatonin for sleep in children with autism: A controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes / B. Malow, K. W. Adkins, S. G. McGrew [et al.] // J. Autism Dev. Disord. – 2011. – Vol. 41. – P. 135–141.
22. Maski, K. P. Common neurological co-morbidities in autism spectrum disorders / K. P. Maski, S. S. Jeste, S. J. Spence // Curr. Opin. Pediatr. – 2011. – Vol. 23. – P. 609–615.
23. Melke, J. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders / J. Melke, H. Goubran Botros, P. Chaste [et al.] // Mol. Psychiatry. – 2008. – Vol. 13. – P. 90–98.
24. Miano, S. Epidemiology and management of insomnia in children with autism spectrum disorders / S. Miano, R. Ferri // Paediatr. Drugs. – 2010. – Vol. 12. – P. 75–84.
25. Nir, I. Brief report: circadian melatonin, thyroid-stimulating hormone, prolactin, and cortisol levels in serum of young adults with autism / I. Nir, D. Meir, N. Ziber [et al.] // J. Autism Dev. Disord. – 1995. – Vol. 25. – P. 641–654.
26. Pandi-Perumal, S. R. Role of the melatonin system in the control of sleep: therapeutic implications / S. R. Pandi-Perumal, V. Srinivasan, D. W. Spence // CNS Drugs. – 2007. – Vol. 26. – P. 995–1018.
27. Parr, J. Autism / J. Parr // Clin. Evid. – 2010. – Vol. 7. – P. 322–326.
28. Tordjman, S. Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autism disorder / S. Tordjman, G. M. Anderson, N. Pichard [et al.] // Biol. Psychiatry. – 2005. – Vol. 57. – P. 134–138.
29. Wasdell, M. B. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance

- in children with neurodevelopmental disabilities / M. B. Wasdell, J. E. Jan, M. Bomben [et al.] // J. Pineal Res. – 2008. – Vol. 44. – P. 57–64.
30. Wright, B. Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and serve sleep

problems not amenable to behavior management strategies: a randomized controlled crossover trial / B. Wright, D. Sims, S. Smart [et al.] // J. Autism Dev. Disord. – 2011. – Vol. 41. – P. 175–184.

© Коллектив авторов, 2013
УДК 613.495:340.6

ДЕФЕКТЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ КОСМЕТОЛОГИЧЕСКИХ УСЛУГ

Н. А. Шевченко², Р. А. Базаренко¹, М. А. Додохова¹,
В. В. Чеботарев², Д. П. Березовский¹

¹ Ростовский государственный медицинский университет

² Ставропольский государственный медицинский университет

В последнее десятилетие медицинская косметология получила значительное развитие в России и в настоящее время определилась тенденция, когда большой потенциальный спрос на профессиональные медицинские косметологические услуги превышает имеющиеся предложения [8]. О том, что специальность «медицинская косметология» является молодой, свидетельствует и тот факт, что лишь в 2009 году она была официально включена в перечень квалификационных требований к специалистам с медицинским и фармацевтическим образованием [9, 5]. Тем самым был завершен достаточно длительный период «полулегального» существования в нашей стране профессии косметолога и положено начало новому этапу – становлению косметологии как особой профессиональной области высокого социального статуса [6, 10].

В настоящее время внедряются новые технологии, отмечается усложнение проводимых процедур, появились новые медицинские косметологические аппараты и средства. К косметологическим услугам прибегают широкие слои населения, при этом не только

женщины, но и мужчины различного возраста. По данным одной из косметологических клиник, в 2009 году было зарегистрировано 5774 пациента, а количество оказанных им услуг составило 1933288 [1]. В то же время рост косметологических услуг неизбежно приводит по объективным и субъективным причинам к росту осложнений. Это, в свою очередь, потенциально может повлечь за собой иски в рамках гражданских дел [2] и автоматически предполагает проведение соответствующих судебно-медицинских экспертиз с привлечением в качестве врача-эксперта специалиста, обладающего специальными познаниями в области медицинской косметологии.

Причин возникновения конфликтных ситуаций в медицинской косметологии много, это и легитимность оказания косметологических услуг, и связанная с ней проблема подготовки квалифицированных кадров [3, 4], недостаток в профессиональной подготовке, невозможность или нежелание врачами учитывать наличие сопутствующих заболеваний и прочие причины.

I. Химический пилинг – процедура стимулирующего воздействия на поверхностные слои дермы кислотами и щелочами как природного, так и синтетического происхождения различной интенсивности, сопровождающаяся кератолизисом от мелкофрагментарного до визуализирующегося крупнопластинчатого. Пилинг является популярным, доступным по стоимости для широких слоев потребителей и, в целом, безопасным методом программы профилактики и лечения дегенеративных изменений кожи, коррекции отдельных эстетических дефектов (гиперпигментация, гипер- и дискератоз). Химические пилинги делятся по глубине воздействия на поверхностные, средние и глубокие. Целью воздействия является стимулирование роста кератиноцитов, укрепление десмосомальных связей, нормализация и стабилизация состава и кислотности гидро-липидного слоя. Опосредованно пилинги стимулируют неокollaгеноз, улучшают текстуру поверхности и соответственно внешний вид. По данным Американского общества пластической хирургии, в 2008 году членами общества было выполнено более 1 млн таких процедур [14]. Непосредственно после выполнения химического пилинга возможны субъективные ощущения в виде жжения и появление отека или эритемы кожи [14]. При выполнении глубокого пилинга возможны пигментные изменения в виде гиперпигментации, гипопигментации, появления

Шевченко Наталья Александровна,
соискатель кафедры дерматовенерологии и косметологии
с курсом ПДО
Ставропольского государственного медицинского университета,
главный врач клиники косметологии г. Ростова-на-Дону;
тел.: (928) 7770223; e-mail: kosmoprof@mail.ru

Базаренко Руслан Андреевич,
студент 6 курса медико-профилактического факультета
Ростовского государственного медицинского университета;
тел.: (960) 4676253; e-mail: karande@yandex.ru

Додохова Маргарита Авдеевна,
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры химии
и фармацевтической химии фармацевтического факультета
Ростовского государственного медицинского университета;
тел.: (928) 1850901; e-mail: Dodohova@mail.ru

Чеботарев Вячеслав Владимирович,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой
дерматовенерологии и косметологии с курсом ПДО
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: (962) 4475355; e-mail: sgmakvd@mail.ru

Березовский Дмитрий Павлович,
кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой
судебной медицины
Ростовского государственного медицинского университета;
тел.: (918) 5399008; e-mail: dpb@mail.ru