

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ. ДЕРМАТОЛОГИЯ



Хроническая ишемия головного мозга: рекомендации неврологу амбулаторного звена

Патогенетическая терапия диабетических микро- и макрососудистых осложнений

Псориаз: адыовантная топическая терапия, опыт применения генно-инженерных биологических препаратов

№ 5, 2018

ISSN 2587-6821

КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ДНИ РЕВМАТОЛОГИИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ 2018

1-3 НОЯБРЯ 2018

Санкт-Петербург, отель "Парк Инн by Radisson Пулковская" (пл. Победы, 1)

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА

- Правительство Санкт-Петербурга
- Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга
- Ассоциация ревматологов России
- Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
- Научно-исследовательский институт Ревматологии имени В.А. Насоновой
- Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
- Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова
- Клиническая ревматологическая больница №25
- Общество с ограниченной ответственностью «Врачи Санкт-Петербурга»
- Общественная организация «Человек и его здоровье»



ВАЖНО!

В рамках Конгресса будут прочитаны лекции, представленные на Ежегодном Европейском Конгрессе Ревматологии (EULAR 2018), который состоялся 13-16 июня 2018 года в Амстердаме.

Гарантированное бронирование проживания в отеле
до 10 сентября 2018 г.

Подача тезисов для публикации
до 17 сентября 2018 г.

Подача заявок на участие в конкурсе постерных докладов
до 17 сентября 2018 г.

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Эпидемиология ревматических заболеваний в Российской Федерации
- Новые методы диагностики ревматических заболеваний
- Современные подходы к терапии ревматических заболеваний
- Особенности поражения легких при ревматических заболеваниях
- Кардиоваскулярная патология в ревматологии
- Современная ортопедия в ревматологии
- Нефрологические аспекты в ревматологии
- Поражения желудочно-кишечного тракта и печени при ревматоидных заболеваниях
- Сочетание эндокринных ревматических заболеваний
- Неврологические аспекты в ревматологии
- Актуальные проблемы ревматологии в педиатрии
- Реабилитация ревматических заболеваний
- Профилактика ревматических заболеваний

В РАМКАХ КОНГРЕССА СОСТОИТСЯ
ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВКА.
ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ



ОО «Человек и его здоровье»
+7 (812) 380 3155;
+7 (812) 380 3156

welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru



ООО «АйСиЭс»
+7 (812) 380 3153;
+7 (812) 380 3154

welcome@congress-ph.ru
www.medicine-congress.ru



РМЖ. Медицинское обозрение

№ 5, 2018

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,
ул. Бакунинская, д. 23–41
Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55
Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: <http://www.rmj.ru>
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399

директор

А.М. Шутая

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ю.Е. Ефремова

медицинские редакторы

И.А. Королева

Ж.Г. Оганезова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.А. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Адрес редакции:

105066, Москва, ул. Спартаковская, д. 16, стр. 1

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 75 000 экз. Заказ № 241783

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации
ПИ № ФС77-53569

выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции
не допускается

Цена свободная

Журнал индексируется в РИНЦ
и входит в Перечень ВАК

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

31.08.2018

Содержание

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ

Болезни дыхательных путей

Современный взгляд на проблему ринита

Е.Г. Шахова 3

Эндокринология

Патогенетические возможности таурина в лечении диабетических микро- и макрососудистых осложнений

М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Е.Е. Горбачева, А.А. Ермоленко 10

Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени в практике терапевта

Ю.В. Куфтова, И.В. Глинкина 17

Неврология

Хроническая ишемия головного мозга: от патогенеза к терапии (рекомендации неврологу амбулаторного звена)

О.В. Воробьева 26

Неврома Мортон

И.А. Лебедев, Е.В. Безносков, А.А. Колчанов, С.Д. Медведев,
М.Н. Митрофанова, Е.С. Климов, А.А. Драченина 32

Ревматология

Обострения хронической боли в спине у коморбидных больных: терапия на перспективу

А.В. Наумов, О.Н. Ткачева, Н.О. Ховасова 35

Дебют аксиального спондилита на фоне синдрома Рейтера (клинический случай)

Н.А. Беседовская, А.И. Загребнева 43

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Оригинальные статьи

Современный взгляд на лечение хронической диффузной телогеновой алопеции у мужчин

О.Ю. Олисова, А.А. Лепехова 47

Оценка клинической эффективности применения богатой тромбоцитами плазмы в лечении витилиго

Ю.Г. Мельникова, К.М. Ломоносов, Л.Г. Герейханова 51

Адьювантная топическая терапия при псориазе

А.Л. Бакулев, С.С. Кравченко, И.А. Иголина, Е.М. Галкина, С.Р. Утц 55

Обзоры

Опыт применения генно-инженерного биологического препарата секукинумаб у пациента с псориазом ногтей

Ю.М. Криницына, В.В. Олимпченко 60

Клиника микозов стоп

Т.В. Соколова, К.В. Монтес Росель, А.П. Малярчук 66

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

Журнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редакцией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.)

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Каприн А.Д., академик РАН РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеева А.И., д.м.н., профессор, зав. отделом метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБУН НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

Алексеев Б.Я., д.м.н., профессор, зам. генерального директора по науке ФГБУ «НИИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Балезин В.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Вербовой А.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России

Винник Ю.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Гиляревский С.Р., д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Доброхотова Ю.Э., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Емельянов А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Кульчавеня Е.В., д.м.н., профессор кафедры туберкулеза ФГБОУ ВО «Новосибирский ГМУ» Минздрава России, главный научный сотрудник, руководитель отдела урологии ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России

Лукушкина А.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Ненасова Н.М., д.м.н., профессор кафедры клинической алергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Овчинников А.Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

Снарская Е.С., д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Терещенко С.Н., д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научной работе, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НИИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

Фазылов В.Х., д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России

Шемеровский К.А., д.м.н., профессор, зав. отделом физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова ФГБУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабенко А.Ю., д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, зав. НИЛ диабетологии ФГБУ «НИИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Баткаев Э.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФПК ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Визель А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой физиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России

Верткин А.Л., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

Восканян С.Э., д.м.н., профессор, зам. главного врача по хирургической помощи, руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Гаврилова С.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела гериатрической психиатрии ФГБУ «Научный центр психического здоровья», Москва

Гамидов С.И., д.м.н., профессор, зав. отделением урологии и андрологии ФГБУ «НИИЦ АГП им. В.И. Кулакова», профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Горелов А.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель детского клинического отделения ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Драпкина О.М., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НИИЦ ПМ им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Каратеев А.Е., д.м.н., зав. лабораторией гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБУН НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

Кузельская Н.Л., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ, Москва

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, директор Департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Минздрава России, Москва

Недогода С.В., д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе, зав. кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России

Руднов В.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Уральский ГМУ» Минздрава России, Екатеринбург

Спирин Н.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский ГМУ» Минздрава России

Ткачева О.Н., д.м.н., профессор, директор ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Юреньева С.В., д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НИИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Современный взгляд на проблему ринита

Профессор Е.Г. Шахова

ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград

РЕЗЮМЕ

Ринит является одним из самых распространенных заболеваний, острый инфекционный ринит особенно часто встречается в детском возрасте. В статье представлена современная информация о ринитах: определение, международная классификация, этиология. Приведены рекомендации по диагностике и дифференциальной диагностике ринитов. Дано подробное описание инфекционного ринита. Рассматриваются этиология инфекционных ринитов и терапия ринита в зависимости от его фенотипа. Приведены методы топической и системной терапии различных форм ринитов. В настоящее время в связи с появлением большого количества антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов возродился интерес к препаратам серебра как антимикробным средствам. По данным клинических исследований, протейнат серебра обладает бактерицидным, фунгицидным, противовирусным и противовоспалительным действием и эффективен при инфекционных ринитах. Автор считает, что терапия ринитов должна соотноситься с фенотипом и клинической тяжестью заболевания, 2% раствор протейната серебра можно применять в качестве топического лекарственного средства в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости носа.

Ключевые слова: ринит, классификация ринита, диагностика ринита, лечение инфекционного ринита, серебра протейнат, протаргол, Сиалор.

Для цитирования: Шахова Е.Г. Современный взгляд на проблему ринита // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 5. С. 3–6.

ABSTRACT

A current view on the problem of rhinitis

E.G. Shakhova

Volgograd State Medical University

Rhinitis is one of the most common diseases, the acute infectious rhinitis is especially common in childhood. The article presents current data on rhinitis: definition, international classification, etiology. Recommendations for the diagnosis and differential diagnosis of rhinitis are given. A detailed description of infectious rhinitis is provided. The etiology and therapy of infectious rhinitis is considered depending on its phenotype. Methods of topical and systemic therapy of various forms of rhinitis are described. At present, attention to the silver preparations, used as antimicrobial agents, has revived in connection with the emergence of a large number of antibiotic-resistant strains of microorganisms. According to clinical studies, silver proteinate has bactericidal, fungicidal, antiviral and anti-inflammatory effects and is effective for the treatment of infectious rhinitis. The author believes that rhinitis therapy should correlate with the phenotype and clinical severity of the disease, a 2% solution of silver proteinate can be used as a topical drug in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the nasal mucosa.

Key words: rhinitis, classification of rhinitis, etiology of rhinitis, diagnosis and differential diagnosis of rhinitis, treatment of infectious rhinitis, silver proteinate, protargolum, Sialor.

For citation: Shakhova E.G. A current view on the problem of rhinitis // RMJ. Medical Review. 2018. № 5. P. 3–6.

Ринит — это воспаление слизистой оболочки носа, которое сопровождается двумя из следующих симптомов: затруднение носового дыхания, выделения из носа, жжение (зуд) в полости носа и чихание, — длящимися ≥ 1 ч в день в течение ≥ 2 нед. на протяжении года.

Ринит является одним из самых распространенных заболеваний. Точных сведений об эпидемиологии острого и хронического инфекционного ринита нет. Острый инфекционный ринит особенно часто встречается в детском возрасте. Дети в возрасте 0–5 лет переносят в среднем 6–8 эпизодов ОРВИ в год [1], в детских дошкольных учреждениях особенно высока заболеваемость на 1–2-м году посещения — на 10–15% выше, чем у неорганизованных детей, но в школе последние болеют чаще [2].

КЛАССИФИКАЦИЯ РИНИТОВ

Международная классификация предусматривает деление ринитов по фенотипу [3, 4] (табл. 1).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ РИНИТОВ

Инфекционный ринит — воспаление слизистой оболочки полости носа, вызванное вирулентными микроорганизмами и проявляющееся затруднением носового дыхания, выделениями из носа и чиханием, реже — снижением обоняния, лихорадкой, головной болью и заложенностью ушей. Международная классификация предусматривает деление инфекционного ринита на острую и хроническую формы. При хронической форме воспалительный процесс может быть вызван как неспецифическим, так и специфическим возбу-

Таблица 1. Международная классификация ринитов

Аллергический	Инфекционный	Другие	Как часть системных расстройств
<ul style="list-style-type: none"> Сезонный (интермиттирующий и персистирующий) Круглогодичный (интермиттирующий и персистирующий) Профессиональный 	<ul style="list-style-type: none"> Острый Хронический (специфический и неспецифический) 	<ul style="list-style-type: none"> Идиопатический Неаллергический с эозинофилией (NARES – non-allergic rhinitis with eosinophilia) Медикаментозный (прием бета-блокаторов, оральных контрацептивов, ацетилсалициловой кислоты, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), топических деконгестантов) Вегетативный (реакция на антихолинергетики) Атрофический Неопластический Пищевой (Gustatory Rhinitis: на алкоголь, специи и др.) От воздействия раздражителей От эмоциональных факторов На смену погоды Анатомические дефекты 	<ul style="list-style-type: none"> Первичная мукоцилиарная недостаточность Кистозный фиброз Синдром Юнга Первичная цилиарная дискинезия (синдром Картегенера) Иммунодефицитные состояния (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, СПИД, дефицит антител, гранулематоз с полиангиитом, саркоидоз) Гормональные (гипотиреозидизм, беременность, старческий ринит)
По степени тяжести			
<ul style="list-style-type: none"> Легкая степень – у пациента имеются слабовыраженные симптомы ринита, которые не нарушают дневную активность и сон Средняя степень – симптомы ринита препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, нарушают сон пациента Тяжелая степень – симптомы значительно ухудшают качество жизни пациента, который в отсутствие терапии не может нормально работать, учиться, заниматься спортом; значительно нарушается ночной сон 			

дителем. Специфические формы инфекционного ринита (при дифтерии, склероме, туберкулезе, сифилисе и др.) в настоящее время встречаются редко [5, 6].

Острый ринит может быть следствием повреждения слизистой оболочки носа механическим, термическим, химическим или радиационным агентом.

Возбудителями острого инфекционного ринита могут быть свыше 200 серотипов различных вирусов, к которым относят вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, коронавирусы, энтеровирусы, респираторно-синцитиальный вирус и др. [7]. Наиболее типичными возбудителями ринита являются риновирусы, среди которых насчитывается не менее 100 серотипов. Риновирусы относят к семейству пикорнавирусов, которые способны к репликации только у человека и высших приматов. Риновирусы вызывают от 30 до 50% всех ОРВИ у взрослых, в то время как коронавирусы – лишь 10%. Исследования последних лет показывают, что значение риновирусов растет, и они ответственны более чем за 80% случаев заболеваний во время эпидемий [8].

Основными бактериальными возбудителями острого инфекционного ринита считают *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк), *Streptococcus pyogenes* и *Haemophilus influenzae*. Различные серотипы этих микроорганизмов, последовательно сменяя друг друга, начинают колонизировать носоглотку сразу после рождения ребенка, в результате чего даже в здоровой популяции они присутствуют в носоглотке у 1/3 взрослых и 2/3 детей. Спектр возбудителей хронического инфекционного ринита существенно шире. Он включает *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* и многие другие, в т. ч. условно-патогенные бактерии. У пациентов с иммунодефицитными состояниями (СПИД) возбудителями ринита могут быть грибки, бактериально-грибковые ассоциации и оппортунистические микроорганизмы [5].

Диагностика ринитов

Диагностика ринита основывается на сборе анамнеза заболевания. Важно выяснить начало заболевания, его сезонность, проявление симптомов в помещении или на от-

крытом воздухе, наличие пылевого клеща, домашних животных, место работы, улучшение после отдыха, отношение к потенциальным триггерам, которые могут повлиять на качество жизни пациента, семейный анамнез. Ряд препаратов может вызвать или усугубить симптомы ринита, поэтому история приема лекарственных препаратов должна содержать подробные данные об использовании альфа- и бета-блокаторов и других гипотензивных медикаментов, ацетилсалициловой кислоты и прочих нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), оральных контрацептивов, а также симпатомиметиков. Также важно узнать об эффективности предыдущих методов лечения ринита и о том, как долго они использовались.

Необходим осмотр носа: внешний вид, риноскопия (в т. ч. эндоскопом) и пальпация наружного носа. Например, фиолетовый кончик носа может оказаться симптомом саркоидоза. К визуальным симптомам аллергического ринита относится «аллергический салют» и/или горизонтальная носовая складка через спинку носа и/или глаз. Важна оценка выделений из носа (прозрачные, бесцветные или окрашенные кровью).

Ринорея при рините может быть передней и/или задней. Односторонняя ринорея встречается редко, в этом случае должна быть исключена ликворея. Определение асиалотрансферрина, β -2 фракции трансферрина (тау-белка) в отделяемом из носа в настоящее время является «золотым стандартом» при подтверждении диагноза спонтанной ликвореи. β -2 фракция трансферрина (тау-белок) является специфическим белком, который содержится только в ликворе.

Прозрачные выделения из носа характерны для аллергического и/или вазомоторного ринита и влажной стадии острого инфекционного ринита; желтый цвет слизи – для аллергического и инфекционного ринита; зеленый цвет обычно встречается при инфекции. Кровянистые выделения из носа односторонние часто встречаются при опухоли, инородном теле носа, двухсторонние – при неправильном применении назального спрея, гранулематозных васкулитах, геморрагических диатезах и заболеваниях крови, инфекции, атрофическом рините.

Назальные корки могут быть симптомом хронического риносинусита, гранулематозного полиангиита, саркоидоза и других васкулитов, озены, результатом привычки «ковырять» в носу, злоупотребления кокаином.

Заложенность носа может быть частичной или полной. Ее тяжесть часто коррелирует с системными проявлениями. Двусторонняя назальная обструкция чаще вызывает ринитом и полипами носа, возможно сигмовидное искривление перегородки носа.

Причинами односторонней обструкции носа обычно являются отклонение перегородки носа, инородное тело, антропоанальный полип и опухоль.

Глазные симптомы при рините включают интенсивный зуд, покраснение и отек конъюнктивы, склеры, в тяжелых случаях — периорбитальный отек, который может усугубляться растиранием глаз.

При рините встречаются симптомы поражения нижних дыхательных путей: кашель, хрипы, одышка, т. к. бронхиальная гиперреактивность может быть вызвана воспалением верхних дыхательных путей. Заболевания верхних и нижних дыхательных путей часто сосуществуют, 80% больных бронхиальной астмой имеют ринит.

Другие признаки ринита: храп, проблемы со сном, расстройство обоняния, носовой тембр голоса (закрытая гнусавость).

Часть пациентов, страдающих аллергическим (главным образом сезонным) ринитом, имеет связанную с ним носовую гиперреактивность, которая, как правило, не диагностируется и не лечится [4].

Лабораторные методы исследования являются необходимыми для проведения дифференциальной диагностики ринитов: проводятся полный анализ крови и дифференциальный подсчет белых клеток, определение уровня С-реактивного белка, иммуноглобулинового профиля, микробиологическое исследование выделений и мазков из носа, токсикологический анализ мочи при подозрении на злоупотребление кокаином. Диагностическое исследование на иммуноглобулины IgE позволяет выявить наличие или предрасположенность к аллергическим заболеваниям и определить тяжесть их течения. При необходимости назначают другие анализы крови, например исследование уровня тиреоидных гормонов (тироксина и трийодтиронина) и связанного с ними тиреотропного гормона.

К другим исследованиям, применяемым для диагностики ринитов, относятся: исследование объективных показателей носового дыхания (риноманометрия), ольфак-

тометрия, цитология мазков из полости носа, определение выдыхаемого оксида азота и назального оксида азота (для подтверждения аллергического ринита), рентгенологическое исследование носа и околоносовых пазух, назальные провокационные тесты с атопическими аллергенами, тесты на астму (функция внешнего дыхания) у всех пациентов с персистирующим ринитом [4, 9].

Верифицированный диагноз аллергического ринита можно поставить только после специфического аллергологического обследования, которое служит и дифференциально-диагностическим приемом в отношении неаллергического ринита (специфическое аллергологическое обследование, кожные пробы с аллергенами, определение аллерген-специфических IgE-антител, назальные и конъюнктивальные провокационные тесты с аллергенами) (табл. 2).

ЛЕЧЕНИЕ РИНИТОВ

Терапия ринита зависит от его фенотипа и состоит из нефармакологических и фармакологических методов. Стратегия лечения аллергического ринита включает элиминацию аллергенов, применение орошения солевым раствором. Фармакотерапия назначается после диагностики и классификации в зависимости от тяжести заболевания. Следует проводить лечение с использованием поэтапного фармакотерапевтического подхода. Сочетание терапевтических методов, включая иммунотерапию, часто необходимо для лечения более тяжелых форм (рис. 1) [9, 10].

При некоторых формах ринитов показано хирургическое лечение, например при хроническом гипертрофическом рините, вазомоторном рините при отсутствии эффекта от консервативной терапии (радиокаутеризация, лазеркоагуляция или ультразвуковая дезинтеграция нижних носовых раковин, подслизистая конхотомия нижних носовых раковин и др.). В случаях дефектов анатомических структур при необходимости выполняют кристотомию, септопластику и другие хирургические вмешательства.

Так, при остром инфекционном рините современные клинические руководства рекомендуют элиминационную терапию солевыми изотоническими и физиологическими растворами как эффективную и безопасную. Она обеспечивает удаление слизи и восстановление работы мерцательного эпителия. Сосудосуживающие капли в нос (деконгестанты коротким курсом — до 2–3 дней) применяют как симптоматическое лечение. У детей

Таблица 2. Дифференциальная диагностика аллергического и инфекционного ринитов

Клинические и анамнестические признаки болезни	Аллергическая этиология	Инфекционная этиология
Отделяемое	Светлое, стерильное	Непрозрачное, может высеваться микрофлора
Множественное чихание	Свойственно	Несвойственно
Анализ крови	Эозинофилия	Признаки бактериального или вирусного воспаления
Мазок из носа	Эозинофилы	Нейтрофилы
Площадка поражения	Риноконъюнктивит, фаринголарингит, трахеит	Ринит
Эффект антибактериальной/противовирусной терапии	Отсутствует	Может быть хорошим
Уровень общего IgE в сыворотке крови ¹	Повышен	Нормальный

¹ Содержание IgE в сыворотке крови здоровых людей: до 1 года — 0–15 (кЕ/л), 1–6 лет — 0–60 кЕ/л, 6–10 лет — 90 кЕ/л, 10–16 лет — 200 кЕ/л, взрослые — 0–100 кЕ/л

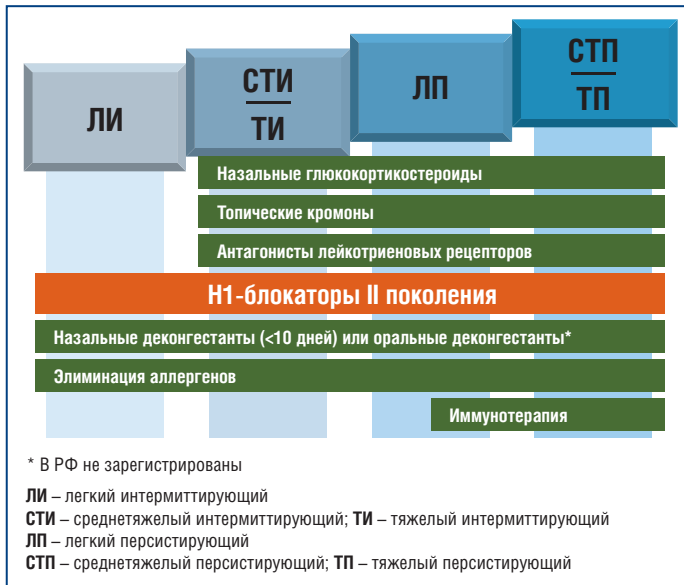


Рис. 1. Рекомендации по лечению аллергического ринита (ARIA Guidelines)

0–6 лет применяют фенилэфрин 0,125%, ксилометазолин 0,5%, оксиметазолин 0,01–0,025%, у старших — более концентрированные растворы [11, 12].

С учетом этиологии инфекционного ринита в лечении заболевания необходимо назначение топических антимикробных препаратов. Практика использования серебра в качестве бактерицидного и фунгицидного средства насчитывает более 20 столетий. В советские аптечные прописи протеинат серебра вошел в 1964 г. в форме 2% раствора. В России традиционно 1–2% раствор протеината серебра использовался для местного лечения бактериальных инфекций верхних дыхательных путей, глаз, органов мочеполовой системы.

Протеинат серебра не вызывает нарушения баланса нормальной микрофлоры. Установлено, что патогенная микрофлора более чувствительна к ионам серебра, чем непатогенная, что позволяет препарату воздействовать избирательно [13]. Отмечены фунгицидное действие протеината серебра [14] и угнетение им (в концентрации 0,25–0,5%) репродукции вирусов, вызывающих инфекционный ринотрахеит и вирусную диарею [15].

В настоящее время в связи с появлением большого количества антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов возродился интерес к препаратам серебра как антимикробным средствам.

Сиалор — оригинальный лекарственный препарат для лечения острого ринита. В состав препарата входит протеинат серебра с концентрацией серебра 7,5–8,5%. Оказывает вяжущее, антисептическое и противовоспалительное действие. Диссоциирует с образованием ионов серебра, которые связываются с ДНК бактерий и препятствуют их размножению на слизистых оболочках в условиях местного применения. Механизм действия протеината серебра основан на том, что ионы серебра на поврежденной слизистой оболочке осаждают белки и образуют защитную пленку, которая способствует уменьшению чувствительности нервных окончаний и сужению кровеносных сосудов (это приводит к уменьшению отека), что в свою очередь обуславливает торможение воспалительных реакций. Протеинат серебра обладает бактерицидным действием в отношении грам-

положительных (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus cohnii*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*) и грамотрицательных (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria subflava*, *Burkholderia cenocepacia*) микроорганизмов, а также возбудителей грибковых инфекций [16, 17].

Показан к применению препарата Сиалор: острый ринит (насморк), острый назофарингит. Разрешен к применению для взрослых и детей с 3 лет.

Препарат Сиалор применяется местно в виде 2% раствора. Его необходимо готовить непосредственно перед применением — 1 таблетку препарата (200 мг) растворить в 10 мл воды для инъекций. Перед применением препарата рекомендуется промыть и очистить носовые ходы. Способ применения при помощи крышки-пипетки: детям от 3 до 6 лет рекомендуют закапывать по 1–2 капли в каждый носовой ход 3 р./сут, взрослым и детям старше 6 лет — по 2–3 капли в каждый носовой ход 3 р./сут. Курс лечения — 5–7 дней. Способ применения при помощи насадки-распылителя: взрослым и детям старше 6 лет — по 1–2 орошения слизистой оболочки полости носа 3 р./сут в течение 5–7 дней.

Готовый раствор следует хранить при комнатной температуре и использовать в течение 30 дней после приготовления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, важно диагностировать форму ринита, используя анамнестические, инструментальные (эндоскопическое исследование полости носа), лабораторные, функциональные методы исследования, при необходимости проводить лучевую диагностику и гистологическое исследование. Терапия ринитов должна соотноситься с фенотипом и клинической тяжестью заболевания. Антибактериальный препарат Сиалор на основе 2% раствора протеината серебра является эффективным топическим лекарственным препаратом в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости носа.

Литература

- Hay A.D., Heron J., Ness A. et al. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (AL-SPAC): a prospective cohort study // *Family Practice*. 2005. Vol. 22. P. 367–374.
- Fendrick A.M., Monto A.S., Nightengale B., Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States // *Arch Intern Med*. 2003. Vol. 63 (4). P. 487–494.
- Ryan D., Walker S.M., Clark A.T. et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis // *Clinical and Experimental Allergy*. 2008. Vol. 38. P. 19–42.
- Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis — executive summary // *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018. Vol. 8. P. 85–107.
- Лопатин А.С. Ринит: руководство для врачей. М.: Литтерра, 2010. 424 с. [Lopatyn A.S. Rinit: rukovodstvo dlya vrachev. M.: Litterra, 2010. 424 s. (in Russian)].
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией. М., 2016. 17 с. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatchenko V.K. i dr. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshchi detyam s ostroj respiratornoj virusnoj infekciej. M., 2016. 17 s. (in Russian)].
- Johnston S., Holgate S. Epidemiology of viral respiratory infections. In: S. Myint, D. Taylor-Robinson (Eds.) *Viral and other infections of the human respiratory tract*. Chapman & Hall, London, 1996. P. 1–38.
- Van Kempen M.J., Rijkers G.T., Van Cauwenberge P.B. The immune response in adenoids and tonsils // *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2000. Vol. 122 (1). P. 8–19.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Сиалор®

ЛЕЧЕНИЕ НАСМОРКА



№ РУ ЛП-004958 от 27.07.2018

Сиалор® — оригинальный лекарственный препарат для лечения острого ринита (насморка). Обладает бактерицидным действием в отношении микроорганизмов, вызывающих инфекционно-воспалительные заболевания носовой полости. Диссоциирует с образованием ионов серебра, которые препятствуют размножению бактерий.*



Лечение острого ринита



Оказывает антисептическое действие



Две формы выпуска: капли и спрей

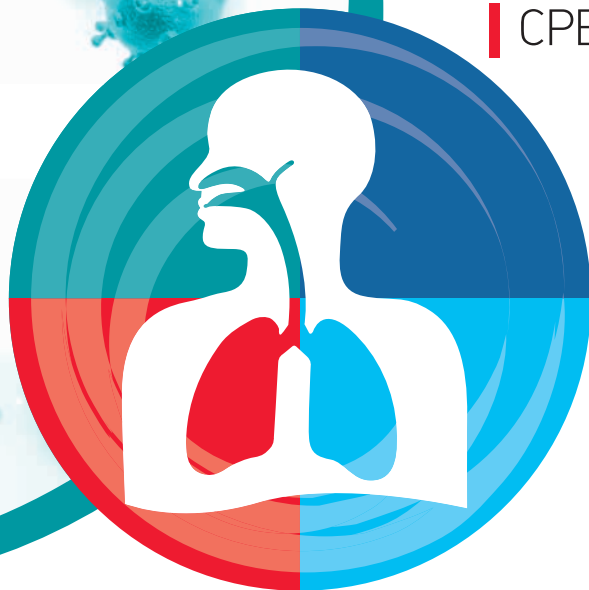
* Согласно инструкции по применению лекарственного препарата Сиалор® № РУ ЛП-004958 от 27.07.2018

www.sialor.ru


RENEWAL

АО «ПФК Обновление»
Россия, г. Новосибирск
Тел./факс: 8 (800) 200-0995

КОМПЛЕКС
РЕСПИРАТОРНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ*



Эргоферон

Результат с 1-го дня терапии за счет противовирусного, противовоспалительного и антигистаминного действия^[2]



Способствует купированию симптомов ОРВИ уже ко 2-3-му дню терапии вне зависимости от сроков начала лечения^[3]



Позволяет исключить прием средств симптоматической терапии в половине случаев ОРВИ^[3]



Обширная доказательная база: 3 РКИ, международное наблюдательное исследование, более 8000 пациентов^[3,4]



Регистрационное удостоверение ЛСП-007362/10 от 29.07.10

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг» 127473, Москва, 3-й Самотечный переулок, д. 9 www.materiamedica.ru телефон: +7 495 276-15-71

Неинтервенционная наблюдательная программа



ЭРМИТАЖ

Программа изучения эффективности и безопасности применения препарата Эргоферон у пациентов с гриппом и ОРВИ. Оценка проводимой Терапии в Амбулаторной практике, независимо от места проживания пациентов³.

● Международная ● Наблюдательная ● Ретроспективная

519
Врачей
общей практики
8 стран



2 069
Пациентов (от 18 до 90 лет)
● 185
● Из них с аллергическими заболеваниями



6 005
Детей (от 6 мес до 18 лет)
● 481
● Из них с аллергическими заболеваниями

Пациенты с клиническими проявлениями ОРВИ и гриппа, независимо от сроков начала заболевания

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты представлены для общей популяции, включающей данные всех пациентов от 6 мес до 90 лет

Нормализация температуры тела уже **после 1-го дня** лечения у **1/3** пациентов

Доли пациентов с нормальной t тела ($\leq 37,0^{\circ}\text{C}$) на фоне лечения



Устранение симптомов ОРВИ:



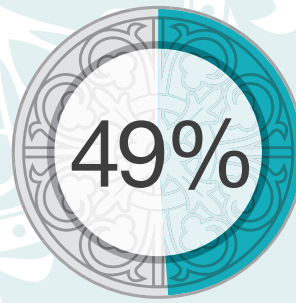
Интоксикация
Заложенность носа
Боли и першение в горле

2 дня терапии
3 дня терапии



всего **3,3%** получали антибактериальную терапию*

*на второй и последующий дни лечения Эргофероном.



– Эргоферон использовался в монотерапии ОРВИ и гриппа



98,9%

Врачей оценили терапию Эргофероном как **ЭФФЕКТИВНУЮ**



Патогенетические возможности таурина в лечении диабетических микро- и макрососудистых осложнений

Профессор М.Е. Стаценко, профессор С.В. Туркина, Е.Е. Горбачева, А.А. Ермоленко

ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград

РЕЗЮМЕ

Эпидемиологические данные подчеркивают необходимость не только ранней диагностики, но и поиска терапевтических подходов, направленных на коррекцию сердечно-сосудистых рисков у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типа. Данная статья посвящена обсуждению роли дефицита таурина и патогенетической обоснованности назначения препаратов на основе таурина пациентам с СД. Таурин регулирует различные клеточные функции, включая антиоксидацию, модуляцию ионного транспорта, осморегуляцию, регуляцию нейротрансмиттеров, конъюгацию желчных кислот и др., доказаны участие таурина в гомеостазе глюкозы, липидов, влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую, каллекреин-кининовую, симпатическую нервную системы. Приводятся данные исследований, свидетельствующих о положительном влиянии таурина в профилактике и лечении диабетических макро- и микрососудистых осложнений. Описаны патогенетические механизмы влияния таурина на артериальное давление, структурно-функциональное состояние сердца, почек, сетчатки. Таким образом, важный вклад таурина в профилактику и лечение диабетических макро- и микроангиопатий заключается в коррекции метаболических расстройств, ведущих к развитию этих патологий. Доказано его гипогликемизирующее, гиполипидемическое, антиоксидантное действие. Все клинические исследования, проведенные к настоящему времени, подтвердили вышеуказанные эффекты таурина.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетические микрососудистые осложнения, диабетические макрососудистые осложнения, таурин.

Для цитирования: Стаценко М.Е., Туркина С.В., Горбачева Е.Е., Ермоленко А.А. Патогенетические возможности таурина в лечении диабетических микро- и макрососудистых осложнений // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 5. С. 10–16.

ABSTRACT

Pathogenetic capabilities of taurine in the treatment of diabetic micro- and macrovascular complications

M.E. Statsenko, S.V. Turkina, E.E. Gorbacheva, A.A. Ermolenko

Volgograd State Medical University

Epidemiological data confirm the need not only for the early diagnosis, but also for the search for therapeutic approaches aimed at correcting cardiovascular risks in patients with type 1 diabetes mellitus (DM). This article is devoted to the discussion of the role of taurine deficiency and the pathogenetic feasibility of prescribing taurine-based drugs to diabetic patients. Taurine regulates various cellular functions, including antioxidation, modulation of ion transport, osmoregulation, regulation of neurotransmitters, conjugation of bile acids, etc., participation of taurine in the homeostasis of glucose, lipids, influence on renin-angiotensin-aldosterone, kinin-kallikrein, sympathetic nervous system is proved. The data of studies confirming the positive effect of taurine on the prevention and treatment of diabetic macro- and microvascular complications are presented. The pathogenetic mechanisms of taurine influence on arterial pressure, the structural and functional state of the heart, kidneys, retina are described. Thus, the important contribution of taurine to the prevention and treatment of diabetic macro- and microangiopathies is mediated by the proven ability to correct metabolic disorders that play an important role in their development. The hypoglycemic, lipid-lowering, antioxidant effect of taurine is proved. All clinical studies conducted to date have confirmed the above effects of taurine.

Key words: diabetes mellitus, diabetic microvascular complications, diabetic macrovascular complications, taurine.

For citation: Statsenko M.E., Turkina S.V., Gorbacheva E.E., Ermolenko A.A. Pathogenetic capabilities of taurine in the treatment of diabetic micro- and macrovascular complications // RMJ. Medical Review. 2018. № 5. P. 10–16.

Клинико-статистический анализ данных Федерального регистра сахарного диабета (СД) в России показал, что общая численность пациентов с СД на 31 декабря 2016 г. составила 4,348 млн человек (2,97% населения РФ), из них 92% (4 млн) — с СД 2-го типа, 6% (255 тыс.) — с СД 1-го типа, 2% (75 тыс.) — с другими типами СД [1]. Оценка динамики смертности при СД 1-го и 2-го типа в течение

3 лет (2013–2016 гг.) по данным этого онлайн-регистра продемонстрировала, что, несмотря на снижение смертности от сердечно-сосудистых осложнений, они по-прежнему являются основными причинами смерти пациентов с СД: хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нарушения мозгового кровообращения (НМК), инфаркт миокарда (ИМ), острые сердечно-сосудистые нарушения вызвали

летальный исход у 31,9% пациентов с СД 1-го типа и у 49,5% пациентов с СД 2-го типа. Диабетические ангиопатии — генерализованное поражение крупных (макроангиопатии) и мелких (микроангиопатии) кровеносных сосудов при СД диагностируются у большего процента пациентов, включенных в регистр, варьируя в зависимости от типа СД [1]. При СД 1-го типа диабетическая ретинопатия (ДР) встречается у 27,2% пациентов, диабетическая нефропатия (ДН) — у 20,1%, артериальная гипертензия (АГ) — у 17,1%, диабетическая макроангиопатия — у 12,1%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — у 3,5%, цереброваскулярные нарушения — у 1,5%, ИМ — у 1,1%. При СД 2-го типа наиболее часто регистрируется АГ — у 40,6% пациентов, ДР — у 13,0%, ИБС — у 11,0%, ДН — у 6,3%, макроангиопатия — у 6,0%, цереброваскулярные нарушения — у 4,0%, ИМ — у 3,3% [1].

Полученные эпидемиологические данные подчеркивают необходимость не только ранней диагностики, но и поиска терапевтических подходов, направленных на коррекцию сердечно-сосудистых рисков у пациентов с СД 1-го и 2-го типа. Одним из них может стать прием препаратов на основе таурина в составе комбинированной терапии.

Таурин регулирует различные клеточные функции, включая антиоксидацию, модуляцию ионного транспорта, осморегуляцию, регуляцию нейротрансмиттеров, конъюгацию желчных кислот и др. [2]. Доказано участие таурина в гомеостазе глюкозы [3], липидов [4], влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС) [5], каллекреин-кининовую (ККС) [6], симпатическую нервную систему (СНС) [7]. В обзоре W. Chen et al. (2016) [8] суммированы потенциальные механизмы, способствующие профилактике возникновения метаболического синдрома (рис. 1).

Проведенные исследования показали, что содержание таурина у пациентов с ожирением [9] и СД значительно снижено [10]. Более того, эпидемиологические исследования показали, что люди, потребляющие много морепродуктов, в которых содержится таурин, имеют более низкий риск развития метаболических заболеваний, таких как ожирение, СД, дислипидемия и АГ [11–13].

Отмеченные эффекты являются патогенетически важными для пациентов с СД [14]. Проведенные к настоящему времени экспериментальные и клинические исследования демонстрируют доказанное влияние таурина на макро- и микрососудистые осложнения вследствие СД.

ТАУРИН В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ МАКРОСОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Влияние таурина на артериальное давление (АД). Гипотензивный эффект таурина опосредуется несколькими механизмами. Во-первых, таурин является физиологическим антагонистом ангиотензина II (Ang II) и норэпинефрина (NE) [15]. При этом таурин может предотвращать NE- и Ang II-индуцированную кардиотоксичность и Ang II-индуцированную гипертрофию и фиброз кардиомиоцитов, повышение артериального сокращения в ответ на NE, Ang II-связанные сверхактивации СНС, Ang II-связанную почечную дисфункцию и Ang II-опосредованную фибрилляцию предсердий. Во-вторых, таурин является стимулятором ренальной ККС, играющей важную патогенетическую роль в формировании не только АГ, но и ДН. Активация ККС демонстрирует значимые защитные сердечно-сосудистые, ренальные эффекты [16]. В-третьих, таурин ингибирует активность СНС, подавляя высвобождение NE, улучшая барорефлекторную регуляцию [7, 17]. Кроме того, таурин оказывает вазорелаксирующее действие [18]. Клинические исследования по оценке антигипертензивной эффективности таурина показали, что его можно применять в качестве лекарственного средства при повышении нормального АД. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании G. Sun et al. (2016) [19] показано, что 12-недельный прием таурина (1,6 г/сут) значительно улучшал клиническое состояние пациентов и показатели 24-часового мониторинга АД, особенно у пациентов с высоким нормальным АД. Среднее снижение систолического АД (САД) для таурина/плацебо составляло 7,2/2,6 мм рт. ст., а для диастолического АД (ДАД) — 4,7/1,3 мм рт. ст. Кроме того, значительно улучшалась как эндотелийзависимая, так и не зависящая от эндотелия вазодилатация. Для понимания гипотензивного механизма таурина авторами этого клинического исследования были проведены экспериментальные исследования как *in vivo*, так и *in vitro*. Результаты показали, что терапия таурином повышала экспрессию ферментов, синтезирующих сероводород, и уменьшала агонистическую сосудистую реактивность за счет ингибирования транзитного рецепторного канала подтипа 3-опосредованного притока кальция [19]. Клиническое исследование, проведенные А.Ч. Адамчик



Рис. 1. Патогенетические механизмы, опосредующие превентивное влияние таурина на возникновение метаболического синдрома [8]

Таблица 1. Динамика реактивности магистральных сосудов у больных СД 2-го типа и ХСН при проведении окклюзионной пробы с реактивной гиперемией [21]

Показатель	Контрольная группа (базисная терапия ХСН и СД)		Δ, %	Основная группа (базисная терапия ХСН и СД + таурин)		Δ, %	p
	исходно, %	16 нед., %		исходно, %	16 нед., %		
Нормальная проба	10	10	0	6	13	117	0,001
Сниженная проба	13	13	0	10	16	60	0,01
Низкая проба	10	13	30	10	16	60	0,01
Парадоксальная проба	66	63	-4,5	73	56*	-23,3	0,01

* Достоверность различий между исходными и конечными результатами внутри группы $p < 0,05$; p – достоверность различий между процентными долями показателей обеих групп

и И. В. Крючковой (2009), продемонстрировало, что таурин (Дибикор) повышает эффективность гипотензивной терапии у больных СД 2-го типа. Использование препарата Дибикор способствовало более эффективному снижению как САД, так и ДАД у пациентов, получавших регулярную гипотензивную терапию эналаприлом и индапамидом [20]. Показатели офисного измерения АД уменьшились: САД – на 12,5 и 3,3%, ДАД – на 6,8 и 3% в основной (пациенты, принимающие Дибикор 1000 мг/сут в составе гипотензивной терапии) и контрольной группах соответственно. При проведении анализа изменений показателей суточного мониторирования АД наибольший процент изменения уровня среднего (Ср) АД отмечен по ночному САД (САДн) и дневному ДАД (ДАДдн) – уменьшение составило 13,5 и 12,8% соответственно. На фоне терапии отмечено изменение соотношений суточных профилей САД и ДАД в обеих группах с преобладанием положительной динамики в основной группе [20].

Полученные к настоящему времени данные клинических исследований свидетельствуют о значимом эндотелиотропном эффекте таурина. Так, при исследовании параметров жесткости магистральных артерий в ходе 16-недельной терапии препаратом Дибикор у пациентов с СД 2-го типа и ХСН отмечены положительное влияние препарата на показатели скорости распространения пульсовой волны (СПРВ), снижение индекса артериальной жесткости. СПРВ по сосудам эластического типа статистически значимо снизилась на 9% в группе пациентов, принимающих таурин, в сравнении со снижени-

ем на 6% в контрольной группе. Показатель соотношения СРПВм/СРПВэ (в артериях мышечного и эластического типов) увеличился в основной группе через 16 нед. лечения Дибикором на 1% ($p \leq 0,05$), в то время как в контрольной – снизился на 20% ($p \leq 0,05$). Жесткость крупных артерий достоверно уменьшилась на 9% только в группе, получавшей Дибикор. В составе комбинированной терапии таурин достоверно снижал число парадоксальных проб (по данным исходных показателей пробы с реактивной гиперемией у пациентов была отмечена патологическая вазоконстрикция, что отражает выраженное нарушение эндотелиальной функции). Полученный эффект препарата свидетельствует о благоприятном влиянии таурина на эластические свойства магистральных сосудов (табл. 1).

На фоне приема таурина отмечались статистически значимое повышение уровня оксида азота (NO) в крови и одновременное снижение секреции эндотелина-1 (ЭТ-1) [21].

При оценке плазменного компонента эндотелиальной функции сосудов у пациентов, принимавших таурин дополнительно 4 мес., наблюдалось достоверное увеличение уровня NO в крови с $23,8 \pm 2,3$ до $39,3 \pm 4,3$ мкмоль/л ($\Delta\% = 65,1$), и одновременно уменьшалась секреция ЭТ-1 в сыворотке крови с $1,9 \pm 0,06$ до $1,4 \pm 0,02$ пг/мл ($\Delta\% = -26,3$). Это свидетельствует о тенденции к нормализации баланса между вазодилаторами и вазоконстрикторами на фоне приема таурина. В контрольной группе пациентов (группа базисной терапии) в конце 16-недельной терапии также произошло увеличение уровня NO в крови с $25,1 \pm 2,2$ до $29,2 \pm 4,8$ мкмоль/л ($\Delta\% = 16,3$) и уменьшалась секре-

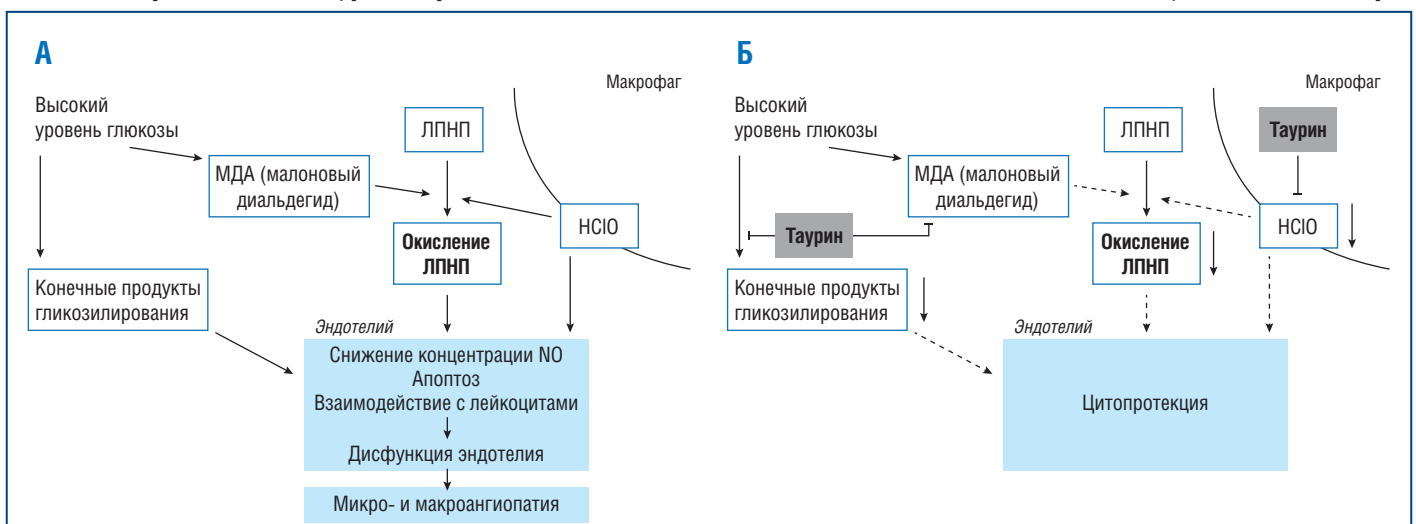


Рис. 2. Схематическое изображение возможных механизмов действия таурина по предупреждению дисфункции эндотелия, индуцируемой гипергликемией: А – без участия таурина, Б – с участием таурина [23]

ция ЭТ-1 в сыворотке крови с $1,7 \pm 0,04$ до $1,5 \pm 0,02$ пг/мл ($\Delta\% = -11,8$), однако различия недостоверны.

Сходные результаты были получены в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании М.А. Moloney et al. (2010) [22], которые показали, что 2-недельный прием таурина в дозе 1,5 г/сут молодыми мужчинами с СД 1-го типа сопровождается нормализацией показателей, характеризующих эндотелийзависимую вазодилатацию сосудов. В основе протективного действия таурина при дисфункции эндотелия при СД лежит целый ряд молекулярных механизмов (рис. 2) [23]. По мнению Т. Ito et al. (2012), тауринопосредованное снижение уровня конечных продуктов гликозилирования и модифицированных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) может быть одним из звеньев протективного действия таурина. Также таурин повышает биодоступность NO, снижая концентрацию гипохлористой кислоты (HClO), которая потребляет NO, предупреждая вазоконстрикцию и дисфункцию эндотелия. Кроме того, таурин может предупреждать взаимодействие между лейкоцитами и эндотелиальными клетками, а также активацию апоптоза эндотелиальных клеток, индуцируемую гипергликемией [23].

СД является не только независимым фактором риска возникновения сердечной недостаточности (СН), но и существенно ухудшает прогноз пациента с ХСН. Метаанализы рандомизированных клинических исследований SOLVD, RESOLVD, BEST, ALLHAT демонстрируют резкое увеличение частоты повторных госпитализаций и летальности как при клинически явной, так и при бессимптомной СН у пациентов с СД [24, 25]. По результатам исследования DIABHYCAR, ежегодная смертность пациентов с СД, у которых развилась ХСН, была в 12 раз выше, чем у больных СД без СН (соответственно 36,4 и 3,2%) [26]. Таурин был одобрен в Японии для лечения ХСН [27]. Как и другие препараты для лечения СН, таурин не только уменьшает общие симптомы ХСН (одышка при нагрузке и отеки), но и устраняет или уменьшает необходимость применения других препаратов для лечения СН, таких как дигоксин [27]. Отмеченные клинические эффекты связаны с мягким положительным инотропным действием, усилением натрийуреза и диуреза. Кроме того, как было отмечено выше, эффект таурина при ХСН, по-видимому, связан с уменьшением активности норадреналина и Ang II, которые способствуют формированию структурно-функциональных нарушений. Таурин представляет 50% всех свободных аминокислот в сердце. Известно, что его недостаточное поступление может сопровождаться уменьшением толщины стенки и сухого веса левого желудочка (ЛЖ), площади поперечного сечения миоцитов, изменять толщину задней стенки ЛЖ и геометрию желудочков. Отмечено формирование диастолической и систолической дисфункции ЛЖ. Кроме того, в эксперименте у таурин-дефицитных моделей активизировались процессы окислительного повреждения клеток [28, 29]. Клиническое плацебо-контролируемое исследование М. Ahmadian et al. (2017) [30] продемонстрировало, что прием таурина в дозе 1500 мг/сут в течение 2 нед. достоверно повышает толерантность к физической нагрузке, увеличивает дистанцию ходьбы пациента с ХСН. Сходные клинические результаты были получены М. Е. Стаценко и соавт. (2014, 2016) [21, 31], которые отметили, что на фоне 4-месячной терапии таурином (Дибикор 500 мг 2 р./сут, «ПИК-ФАРМА») пациентами с СД 2-го типа и ХСН ишемического генеза в составе комбинированной терапии толе-

Дибикор®

таурин

регулятор
обменных
процессов



оказывает нефропротекторное
и ангиопротекторное действия



снижает выраженность
микроальбуминурии



улучшает эндотелиальную
функцию и показатели
микроциркуляции



Форма выпуска:

таблетки 250 и 500 мг №60

Таурин включен в Национальные рекомендации ВНОК
«Кардиоваскулярная профилактика»

12.3. Гиполипидемическая терапия у пациентов с СД

рантность к физическим нагрузкам, по результатам теста 6-минутной ходьбы, достоверно увеличилась в обеих группах: на 38,5% — с $346,51 \pm 86,3$ м до $480,02 \pm 120,8$ м ($p < 0,05$) в основной группе и на 24,8% в контрольной группе — с $355,04 \pm 110,1$ м до $443,03 \pm 130,1$ м ($p < 0,05$), в то время как функциональный класс тяжести ХСН снизился на 18,2% и 16,1% соответственно. Достоверные различия между группами отсутствовали. По окончании исследования в группе пациентов, принимавших таурин, достоверно снизился уровень Nt-proBNP (натрийуретического гормона В типа N-концевой полипептид), отражающий степень тяжести ХСН у обследованных больных: на 28,9% в сравнении с 13,7% в группе базисной терапии ХСН (с $2160,28 \pm 430,6$ пг/мл до $1535,2 \pm 297,5$ пг/мл ($p < 0,05$) в основной группе и с $1940,29 \pm 340,2$ пг/мл до $1674,6 \pm 280,7$ пг/мл в контрольной ($p > 0,05$)). Различия между группами по данному показателю — на уровне статистической тенденции ($p = 0,07$). Кроме того, отмечено значимое увеличение фракции выброса ЛЖ у пациентов, перенесших ИМ [31].

Данные исследования S.W. Schaffer et al. (2016) позволяют предположить, что регулярный прием таурина может увеличить продолжительность эффективной работы миокарда, что связано с участием таурина в процессах энергетического обмена кардиомиоцита [32]. В исследовании T. Ito et al. (2014) показано, что мышцы с дефицитом таурина (TauTKO) демонстрируют формирование структурных дефектов и непереносимость физических нагрузок, что связано с нарушениями энергетического обмена, опосредованными дефицитом таурина и снижением уровня фосфатов в клетке [28].

Эпидемиологическое исследование ВОЗ CARDIAC показало, что потребление достаточного количества таурина с пищей коррелирует с уменьшением смертности пациентов с ИБС [33].

Таурин в профилактике и лечении микрососудистых осложнений сахарного диабета

Использование таурина при ДН. Почки являются основным органом, который регулирует сбалансированное содержание таурина в организме путем корректировки его реабсорбции проксимальными канальцами. Изучение локализации таурина в почечной ткани иммуногистохимическими методами показало, что в норме таурин предпочтительно локализуется в мозговом (медуллярном) веществе почек, и именно такая его локализация способствует защитному эффекту таурина от повреждения почек при СД [34]. Таурин может влиять на несколько физиологических функций почек, включая почечный кровоток, гломерулярную фильтрацию и ее скорость, осморегуляцию, ионную реабсорбцию, секрецию и состав мочи [35].

Экспериментальные исследования свидетельствуют о выраженных нефропротективных свойствах таурина: отмечено снижение альбуминурии при ДН, уменьшение тяжести тубулоинтерстициального фиброза и клеточной гипертрофии, индуцируемые конечными продуктами гликозилирования в клетках канальцевого эпителия почек. Показано, что как антиоксидант таурин уменьшает экспрессию гемоксигеназы-1, уровень которой 16-кратно увеличивается при развитии ДН, блокирует индуцированную высоким уровнем глюкозы стимуляцию синтеза коллагена фибронектина и коллагена IV типа.

В качестве основного рецептора окисленного ЛПНП LOX-1 индуцирует молекулу адгезии лейкоцитов-1 (ICAM-1), что сопровождается уменьшением гистологического повреждения, снижает уровень провоспалительных цитокинов, TNF- α , IL-6 и IL-1b, уменьшает выраженность апоптоза клеток, участвуя в регуляторных путях внутриклеточного белкового фактора семейства Bcl-2 (Apoptosis regulator Bcl-2) и каспазы-9/3 [36–38].

Проведенные к настоящему времени клинические исследования отмечают значимые нефропротективные эффекты таурина (Дибикор, «ПИК-ФАРМА», Россия) при СД 2-го типа. В работе В.И. Петрова (2014) показано, что таурин при его назначении пациентам с СД 2-го типа в течение 4 нед. как дополнение к гипогликемизирующей терапии глибенкламидом или в качестве монотерапии способствует статистически значимому снижению уровня креатинина в сыворотке крови на 17,3% и 7,9% соответственно, уменьшению выраженности альбуминурии на 78% ($p < 0,01$) и 44,5% ($p < 0,05$) соответственно [39]. В исследовании М.Е. Стаценко с соавт. (2015) [40] установлено, что 16-недельный прием Дибикора в суточной дозе 1000 мг в составе комбинированной терапии (биспролол, периндоприл, диуретики — фуросемид или индапамид, спиронолактон, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, симвастатин, метформин и/или глибенкламид) 60 пациентами с СД 2-го типа и ХСН сопровождался уменьшением средних значений креатинина в крови на 14,3% в сравнении с 2,2% в группе базисной терапии. Отмечено достоверное снижение доли больных с повышенным содержанием креатинина в крови на 38,3% в сравнении с исходными показателями, в контрольной группе количество больных с гиперкреатинемией уменьшилось незначительно — на 9,9%. Терапия таурином в течение 16 нед. ассоциировалась с улучшением функционального состояния почек: процент больных с исходно сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) (< 60 мл/мин/1,73 м²) в этой группе уменьшился на 11,2%, тогда как в группе контроля этот показатель увеличился на 4,9%. Назначение таурина сопровождалось выраженным антипротеинурическим эффектом: снижение уровня микроальбуминурии (МАУ) составило 33,3% против 6,9% во 2-й и 1-й группах соответственно ($p < 0,05$) (табл. 2).

Сходные результаты были отмечены И.А. Бондарь с соавт. (2009) [41], которые показали, что прием таурина снижает выраженность альбуминурии. У 80% больных СД 2-го типа, включенных в исследование, была обнаружена альбуминурия $0,082 \pm 0,09$ г/сут. Через 12 нед. терапии Дибикором альбуминурия уменьшилась до $0,054 \pm 0,09$ г/сут ($p = 0,042$). Следует отметить, что нефропротективные свойства таурина могут быть опосредованы его вазопротективным действием на микрососудистое русло. Так, по данным М.Е. Стаценко с соавт. (2013) [42], большинство пациентов с СД 2-го типа и ХСН, включенных в исследование, имели патологические гиперемический (43%) и спастический типы микроциркуляции (27%). 16-недельный прием таурина в дополнение к базисной терапии ХСН и СД 2-го типа статистически значимо сопровождался уменьшением числа больных со спастическим гемодинамическим типом микроциркуляции (ГТМ) на 17%, при этом возросло число пациентов с нормоциркуляторным ГТМ [42].

Использование таурина при ДР. Таурин находится в высокой концентрации в наружной сетчатке, палочках, пигментном эпителии сетчатки и фоторецепторах [43], участвуя во многих аспектах гомеостаза сетчатки, посредством моду-

Таблица 2. Динамика показателей функционального состояния почек у больных с СД 2-го типа и ХСН [40]

Показатель	1-я группа (базисная терапия)		Δ, %	2-я группа (базисная терапия + таурин)		Δ, %	p
	исходно, %	16 нед., %		исходно, %	16 нед., %		
Креатинин крови, мкмоль/л	109,4±4,1	111,8±4,5	2,2	114,2±3,1	97,9±4,7	-14,3	<0,05
Больные с повышенным уровнем креатинина в крови, %	33,3	30,0	-9,9	43,3	26,7	-38,3	<0,05
СКФ (MDRD), мл/мин на 1,73 м ²	63,7±4,9	60,8±4,5	-4,6	61,6±5,3	65,7±5,2	6,7	НД
Больные с СКФ (MDRD) <60 мл/мин на 1,73 м ² , n (%)	48,4	50,8	4,9	45,6	40,5	-11,2	<0,05
МАУ, мг/сут	242,1±12,7	223,1±14,5	-7,9	268,8±15,8	171,8±12,6	-36,1	<0,05
Больные с МАУ >100 мг/сут, %	76,7	70,0	-6,9	80,0	53,3	-33,3	<0,05
β2-микроглобулин крови, мг/л	0,395±0,06	0,380±0,08	-3,8	0,465±0,07	0,458±0,06	-1,5	НД
Больные с уровнем β2-микроглобулинов в крови >0,3 мг/л, %	56,8	53,3	-7,6	66,7	63,3	-5,3	НД

ляции мембранных ионных каналов способствует передаче визуальных сигналов от сетчатки в мозг, а также имеет важное значение для регенерации поврежденных клеток сетчатки [44]. В исследовании I.M.E. Agouza (2017) [45] показано, что уровень таурина в сыворотке крови у пациентов с СД 2-го типа значимо снижен. При этом степень снижения его коррелировала с тяжестью ретинопатии. В этом же исследовании отмечено, что уровень креатинина в сыворотке крови и выраженность альбуминурии также нарастают по мере его дефицита. Авторы исследования предложили классификацию ДР в соответствии с уровнем таурина в сыворотке крови: его уровень ниже 40–50 ммоль/л является маркером развития диабетических микрососудистых осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, большое количество экспериментальных и клинических исследований, проведенных к настоящему времени, свидетельствуют о важной физиологической роли таурина и его дефицита в патогенезе развития диабетических микро- и макроангиопатий, контроле метаболических показателей у пациентов с СД. Полученные данные стимулируют к поиску новых терапевтических подходов в лечении этих пациентов. Так, в работе К.Г. Рандуа (2015) [46] предлагается использовать таурин в сочетании с метформинном как один из компонентов терапии пациентов с СД 2-го типа в качестве профилактики развития и прогрессирования микро- и макроангиопатий.

Безусловно, важный вклад таурина в профилактику и лечение диабетических макро- и микроангиопатий опосредован доказанной возможностью коррекции метаболических расстройств, играющих важную роль в их развитии. Доказано его гипогликемизирующее [47–52], гиполипидемическое [4, 53–56], антиоксидантное действие [57–61]. Все клинические исследования, проведенные к настоящему времени, подтвердили вышеуказанные эффекты таурина [21, 40, 62–78]. ▲

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. № 20 (1). С. 13–41 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes in the Russian Federation: a clinical and statistical analysis of the Federal register of diabetes // Сахарный диабет. 2017. № 20 (1). С. 13–41 (in Russian)].
2. Lambert I.H., Kristensen D.M., Holm J.B., Mortensen O.H. Physiological role of taurine — from organism to organelle // Acta Physiol. 2015. Vol. 213. P. 191–212.
3. De la Puerta C., Arrieta F.J., Balsa J.A. et al. Taurine and glucose metabolism: a review // Nutr Hosp. 2010. № 25. P. 910–919.

4. Militante J.D., Lombardini J.B. Dietary taurine supplementation: hypolipidemic and antiatherogenic effects // Nutrition Research. 2004. Vol. 24. P. 787–801.
5. Putnam K., Shoemaker R., Yiannikouris F., Cassis L.A. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012. Vol. 302. P. 1219–1230.
6. Ideishi M., Miura S., Sakai T., Sasaguri M. et al. Taurine amplifies renal kallikrein and prevents salt-induced hypertension in Dahl rats // J Hypertens. 1994. Vol. 12. P. 653–661.
7. Hano T., Kasano M., Tomari H., Iwane N. Taurine suppresses pressor response through the inhibition of sympathetic nerve activity and the improvement in baro-reflex sensitivity of spontaneously hypertensive rats // Adv Exp Med Biol. 2009. Vol. 643. P. 57–63.
8. Chen W., Guo J., Zhang Y.Z., Zhang J. The beneficial effects of taurine in preventing metabolic syndrome // Food Funct. 2016. 33 p. doi: 10.1039/C5FO01295C.
9. Rosa F.T., Freitas E.C., Deminice R., Jordao A.A. et al. Oxidative stress and inflammation in obesity after taurine supplementation: a double-blind, placebo-controlled study // Eur. J. Nutr. 2014. Vol. 53. P. 823–830.
10. Merheb M., Daher R.T., Nasrallah M., Sabra R. et al. Taurine intestinal absorption and renal excretion test in diabetic patients: a pilot study // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. P. 2652–2654.
11. Yamori Y., Liu L., Ikeda K., Miura A. et al. Distribution of twenty-four hour urinary taurine excretion and association with ischemic heart disease mortality in 24 populations of 16 countries: results from the WHO-CARDIAC study // Hypertens Res. 2001. Vol. 24. P. 453–457.
12. Yamori Y., Taguchi T., Mori H., Mori M. Low cardiovascular risks in the middle aged males and females excreting greater 24-hour urinary taurine and magnesium in 41 WHO-CARDIAC study populations in the world // J. Biomed. Sci. 2010. Vol. 1 (17 Suppl). P. 21.
13. Sagara M., Murakami S., Mizushima S., Liu L. et al. Taurine in 24-hour urine is inversely related to cardiovascular risks in middle aged subjects of 50 populations in the world // Adv. Exp. Med. Biol. 2015. Vol. 803. P. 623–636.
14. Sirdah M.M. Protective and therapeutic effectiveness of taurine in diabetes mellitus: A rationale for antioxidant supplementation // Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2015. Vol. 9 (1). P. 55–64.
15. Takashi L., Stephen S., Junichi A. The effect of taurine on chronic heart failure: actions of taurine against catecholamine and angiotensin II // Amino Acid. 2014. Vol. 46 (1). P. 111–119.
16. Chao J., Chao L. Kallikrein-kinin in stroke, cardiovascular and renal disease // Exp Physiol. 2005. Vol. 90. P. 291–298.
17. Mizushima S., Nara Y., Sawamura M., Yamori Y. Effects of oral taurine supplementation on lipids and sympathetic nerve tone // Adv Exp Med Biol. 1996. Vol. 403. P. 615–622.
18. Abebe W., Mozaffari M.S. Effect of taurine deficiency on adenosine receptor-mediated relaxation of the rat aorta // Vascu Pharmacol. 2003. Vol. 40 (4). P. 219–228.
19. Sun Q., Wang B., Li Y., Sun F. et al. Taurine Supplementation Lowers Blood Pressure and Improves Vascular Function in Prehypertension: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study // Hypertension. 2016. Vol. 67 (3). P. 541–549.
20. Адамчик А.С., Крючкова И.В. Возможности коррекции нарушений углеводного обмена и суточного профиля артериального давления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом // Фарматека. 2009. № 15. С. 81–85 [Adamchik A.S., Kryuchkova I.V. Vozmozhnosti korrektsii narushenij uglevodnogo obmena i sutochnogo profilya arterial'nogo davleniya u pacientov s khronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu i metabolicheskim sindromom // Farmateka. 2009. № 15. С. 81–85 (in Russian)].
21. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Винникова А.А. Эндотелиопротекторные свойства таурина у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016. № 15 (2). С. 38–44 [Stacenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N., Vinnikova A.A. Endoteliotropny'e svojstva taurina u bol'nyx s khronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu i saxarnym диабетом 2 типа // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2016. № 15 (2). P. 38–44 (in Russian)].
22. Moloney M.A., Casey R.G., O'Donnell D.H. et al. Two weeks taurine supplementation reverses endothelial dysfunction in young male type 1 diabetics // Diabetes and Vascular Disease Research. 2010. Vol. 7 (4). P. 300–310.
23. Ito T., Schaffer S.W., Azuma J. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications // Amino Acids. 2012. Vol. 42. P. 1529–1539.

24. Kamalesh M., Cleophas T.J. Heart failure due to systolic dysfunction and mortality in diabetes: pooled analysis of 39,505 subjects // *J. Card. Fail.* 2009. Vol. 15 (4). P. 305–309.
25. Masoudi F.A., Inzucchi S.E. Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, mechanisms, and pharmacotherapy // *Am. J. Cardiol.* 2007. Vol. 99 (4A). P. 113B–132B.
26. Vaur L., Gueret P., Lievre M. et al. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26 (3). P. 855–860.
27. Azuma J., Sawamura A., Awata N. Usefulness of taurine in chronic congestive heart failure // *Jpn. Circ. J.* 1992. Vol. 56. P. 95–99.
28. Ito T., Yoshikawa N., Schaffer S.W., Azuma J. Tissue taurine depletion alters metabolic response to exercise and reduces running capacity in mice // *J. Amino Acids.* 2014. 964680.
29. Pansani M.C., Azevedo P.S., Rafacho B.P.M. et al. Atrophic Cardiac Remodeling Induced by Taurine Deficiency in Wistar Rats // *PLoS ONE* 2012. Vol. 7 (7). e41439. doi:10.1371/journal.pone.0041439
30. Ahmadian M., Roshan D., Ashurpore E. Taurine supplementation improves functional capacity, myocardial oxygen consumption and electrical activity in heart failure // *J. Diet. Suppl.* 2017. Vol. 14. P. 422–432.
31. Стаценко М.Е., Винникова А.А., Шилина Н.Н., Ронская А.М. Возможности Дибикора в коррекции метаболических и сосудистых нарушений у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа // *Фарматека.* 2014. № 4. С. 33–40 [Staczenko M.E., Vinnikova A.A., Shilina N.N., Ronskaya A.M. Vozmozhnosti Dibikora v korrekczii metabolicheskikh i sosudisty'kh narushenij u bol'ny'kh khronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu i sakharny'm diabetom 2 tipa // *Farmateka.* 2014. № 4. S. 33–40 (in Russian)].
32. Schaffer S.W., Shimada-Takaura K., Jong C.J. et al. Impaired energy metabolism of the taurine-deficient heart // *Amino Acids.* 2016. Vol. 48. P. 549–558.
33. Yamori Y., Liu L., Ikeda K., Miura A. et al. Distribution of twenty-four hour urinary taurine excretion and association with ischemic heart disease mortality in 24 populations of 16 countries: results from the WHO-CARDIAC study // *Hypertens. Res.* 2001. Vol. 24. P. 453–457.
34. Trachtman H., Lu P., Sturman J.A. Immunohistochemical localization of taurine in rat renal tissue: studies in experimental disease states // *J Histochem Cytochem.* 1993. Vol. 41. P. 1209–1216.
35. Chesney R. W., Patters A. B., Han X. Taurine and the kidneys. In: El Idrissi A., L'Amoreaux W. (eds). *Taurine in health and disease.* 2011, Transworld Research Network, Kerala.
36. Xiaobin H., Russell W. Chesney. The role of taurine in renal disorders // *Amino Acids.* 2012. 15. doi: 10.1007/s00726-012-1314-y.
37. Wang L., Zhang L., Yu Y. et al. The Protective Effects of Taurine against Early Renal Injury in STZ-Induced Diabetic Rats, Correlated with Inhibition of Renal LOX-1-Mediated ICAM-1 Expression // *Renal Failure.* 2008. Vol. 30 (8). P. 763–771.
38. Lin S., Yang J., Wu G. et al. Preventive effect of taurine on experimental type II diabetic nephropathy // *Journal of Biomedical Science.* 2010. Vol. 17 (Suppl. 1). P. 46.
39. Петров В.И., Наумов В.В. Опыт применения таурина при лечении больных сахарным диабетом 2 типа // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2014. № 1. С. 44–53 [Petrov V.I., Naumov V.V. Opy't primeneniya taurina pri lechenii bol'ny'x sakharny'm diabetom 2 tipa // *E'ndokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2014. № 1. S. 44–53 (in Russian)].
40. Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Винникова А.А. Органопротекторные и метаболические эффекты таурина при терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа // *Consilium Medicum.* 2014. Т. 16. № 3. С. 6–11 [Staczenko M.E., Shilina N.N., Vinnikova A.A. Organoprotekturnyye i metabolicheskiye efekty taurina pri terapii bol'nykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu i sakharnym diabetom 2 tipa // *Consilium Medicum.* 2014. Т. 16. № 3. S. 6–11 (in Russian)].
41. Бондарь И.А., Щабельникова О.Ю., Алина А.Р. Антиоксидант Дибикор в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа // *Проблемы эндокринологии.* 2009. № 55 (2). С. 41–45 [Bondar' I.A., Shhabel'nikova O.Yu., Alina A.R. Antioksidant Dibikor v lechenii sosudisty'x oslozhnenij sakharnogo diabeta 2-go tipa // *Problemy e'ndokrinologii.* 2009. № 55 (2). S. 41–45 (in Russian)].
42. Стаценко М.Е., Винникова А.А., Ронская А.М., Шилина Н.Н. Таурин в терапии хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа: влияние на микроциркуляцию и эластические свойства магистральных сосудов // *Сердечная недостаточность.* 2013. № 14 (6). С. 347–353 [Staczenko M.E., Vinnikova A.A., Ronskaya A.M., Shilina N.N. Taurin v terapii khronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti i sakharnogo diabeta 2 tipa: vliyaniye na mikroirkulyaciyu i e'lasticheskiye svoystva magistral'ny'x sosudov // *Serdechnaya nedostatochnost'.* 2013. № 14 (6). 347–353 (in Russian)].
43. Marc R.E., Cameron D. A molecular phenotype atlas of the zebra fish retina // *J Neurocytol.* 2001. Vol. 30. P. 593–654.
44. Lima L., Cubillos S. Taurine might be acting as atrophic factor in the retina by modulating phosphorylation of cellular proteins // *Neurosci Res.* 1998. Vol. 53. P. 337–384.
45. Agouza I.M.E., Saad A.H., Mahfouz A.A., Hamdy K. Serum Taurine Level in Relation to Ophthalmoscopic Examination as Early Marker for Diabetic Retinopathy // *Clin Med Biochemistry* 2017. Vol. 3. P. 124. doi: 10.4172/2471-2663.1000124.
46. Pandya K.G., Budhram R., Clark G.J., Lau-Cam C.A. Taurine can enhance the protective actions of metformin against diabetes-induced alterations adversely affecting renal function // *Adv Exp Med Biol.* 2015. Vol. 803. P. 227–250.
47. Maturu J., Kulakowski E.C. Taurine binding to the purified insulin receptor // *Biochem Pharmacol.* 1988. Vol. 37 (19). P. 3755–3760.
48. Nandhini A.T., Anuradha C.V. Taurine modulates kallikrein activity and glucose metabolism in insulin resistant rats // *Amino Acids.* 2002. Vol. 22. № 1. P. 27–38.
49. Franconi F., Di Leo M.A., Bennardini F., Ghirlanda G. Is a taurine beneficial in reducing risk factors for diabetes mellitus? // *Neurochem Res.* 2004. Vol. 29. P. 143–150.
50. Park E.J., Bae J.H., Kim S.Y. et al. Inhibition of ATP-sensitive K⁺ channels by taurine through a benzamido-binding site on sulfonylurea receptor 1 // *Biochem Pharmacol.* 2004. Vol. 67. P. 1089–1096.
51. Carneiro E.M., Latorraca M.Q., Araujo E. et al. Taurine supplementation modulates glucose homeostasis and islet function // *J Nutr Biochem.* 2009. Vol. 20 (7). P. 503–511.
52. Wu N., Lu Y., He B. et al. Taurine prevents free fatty acid-induced hepatic insulin resistance in association with inhibiting JNK1 activation and improving insulin signaling in vivo // *Diabetes Res Clin Pract.* 2010. Vol. 90. P. 288–296.
53. Yokogoshi H., Mochizuki H., Nanami K. et al. Dietary taurine enhances cholesterol degradation and reduces serum and liver cholesterol concentrations in rats fed a high-cholesterol diet // *J Nutr.* 1999. Vol. 129. P. 1705–1712.
54. Murakami S., Kondo Y., Toda Y. et al. Effect of taurine on cholesterol metabolism in hamsters: up-regulation of low density lipoprotein (LDL) receptor by taurine // *Life Sci.* 2002. Vol. 70. P. 2355–2366.
55. Yamamoto K., Yoshitama A., Sakono M. et al. Dietary taurine decreases hepatic secretion of cholesterol ester in rats fed a high-cholesterol diet // *Pharmacology.* 2000. Vol. 60. P. 27–33.
56. Yanagita T., Han S.Y., Hu Y. et al. Taurine reduces the secretion of apolipoprotein B100 and lipids in HepG2 cells // *Lipids Health Dis.* 2008. Vol. 7. P. 38.
57. Jong C.J., Azuma J., Schaffer S. Mechanism underlying the antioxidant activity of taurine: prevention of mitochondrial oxidant production // *Amino Acids.* 2012. Vol. 42(6). P. 2223–2232.
58. Güler H., Özgünes H., Saygin E., Ercal N. Antioxidant effect of taurine against lead-induced oxidative stress // *Arch Environ Contam Toxicol.* 2001. Vol. 41 (4). P. 397–402.
59. Schaffer S., Azuma J., Mozaffari M. Role of antioxidant activity of taurine in diabetes // *Can J Physiol Pharmacol.* 2009. Vol. 87 (2). P. 91–99.
60. McLeay Y., Stannard S., Barnes M. The Effect of Taurine on the Recovery from Eccentric Exercise-Induced Muscle Damage in Males // *Antioxidants.* 2017. Vol. 6(4). P. 79. doi: 10.3390/antiox6040079.
61. Schaffer S., Kim H.W. Effects and Mechanisms of Taurine as a Therapeutic Agent // *Biomol. Ther (Seoul).* 2018. Vol. 26 (3). P. 225–241.
62. Крючкова И.В., Адамчик А.С. Возможности коррекции углеводного обмена при метаболическом синдроме // *Рос. кардиол. журн.* 2009. Т. 76 (2). С. 38–42 [Kryuchkova I.V., Adamchik A.S. Vozmozhnosti korrekczii uglevodnogo obmena pri metabolicheskomo sindrome // *Ros. kardiolog. zhurn.* 2009. Т. 76 (2). S. 38–42 (in Russian)].
63. Мкртумян А.М., Подачина С.В., Петраченко В.В. Дибикор — эффективное и безопасное средство для лечения сахарного диабета // *Эффективная фармако-терапия в эндокринологии.* 2008. № 2. С. 34–39 [Mkrtyumyan A.M., Podachina S.V., Petrachenko V.V. Dibikor — e'ffektivnoe i bezopasnoe sredstvo dlya lecheniya sakharnogo diabeta // *E'ffektivnaya farmakoterapiya v e'ndokrinologii.* 2008. № 2. S. 34–39 (in Russian)].
64. Кудинов В.И., Золотарева Н.В., Шульга Ю.В. Изучение клинической эффективности Дибикора при сахарном диабете II типа // *Фармация. Главный врач.* 2007. Т. 9 (1). С. 17–18 [Kudinov V.I., Zolotareva N.V., Shul'ga Yu.V. Izuchenie klinicheskoy e'ffektivnosti Dibikora pri sakharnom diabete II tipa // *Farmaciya. Glavny'j vrach.* 2007. Т. 9(1). S. 17–18 (in Russian)].
65. Северина Т.И., Попкова Е.Н., Трельская Н.Ю., Емельянов В.В. Клиническая и метаболическая эффективность препарата Дибикор у больных сахарным диабетом 2 типа // *Фарматека.* 2011. № 5. С. 126–129 [Severina T.I., Popkova E.N., Trel'skaya N.Yu., Emel'yanov V.V. Klinicheskaya i metabolicheskaya e'ffektivnost' preparata Dibikor u bol'ny'x sakharny'm diabetom 2 tipa // *Farmateka.* 2011. № 5. S. 126–129 (in Russian)].
66. Мановицкая А.В. Клинические эффекты применения таурина у больных с метаболическим синдромом // *Вопр. питания.* 2011. Т. 80 (3). С. 57–61 [Manoviczkaya A.V. Klinicheskiye e'fekty primeneniya taurina u bol'ny'x s metabolicheskim sindromom // *Vopr. pitaniya.* 2011. Т. 80 (3). S. 57–61 (in Russian)].
67. Кочергина И.И., Доскина Е.В., Аметов А.С. Лантус и Дибикор в лечении сахарного диабета 2-го типа // *Ремедиум.* 2010. С. 30–31 [Kochergina I.I., Doskina E.V., Ametov A.S. Lantus i Dibikor v lechenii sakharnogo diabeta 2-go tipa // *Remedium. Sent.* 2010. S. 30–31 (in Russian)].
68. Адамчик А.С., Крючкова И.В., Рубан Г.М., Благодарцева Ю.А. Новые возможности медикаментозного лечения диастолической формы хронической сердечной недостаточности // *Рос. кардиол. журн.* 2010. Т. 84 (4). С. 127–129 [Adamchik A.S., Kryuchkova I.V., Ruban G.M., Blagody'reva Yu.A. Novy'e vozmozhnosti medikamentoznogo lecheniya diastolicheskoy formy' khronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti // *Ros. kardiolog. zhurn.* 2010. Т. 84 (4). S. 127–129 (in Russian)].
69. Перцева Т.А., Перцева Н.О., Мищенко Н.А., Братус' Е.В. Новые возможности метаболической терапии пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа // *Клиническая медицина.* 2011. Т. XVI/2. С. 1–7 [Perceva T.A., Perceva N.O., Mishchenko N.A., Bratus' E.V. Novyye vozmozhnosti metabolicheskoy terapii pacientov s sakharnym diabetom 1 i 2 tipa // *Klinichnaya medicina.* 2011. Т. XVI/2. S. 1–7 (in Russian)].
70. Аметов А.С., Кочергина И.И., Елизарова Е.П. Опыт применения Дибикора при сахарном диабете 2 типа // *Пробл. эндокринологии.* 2007. Т. 53 (4) [Ametov A.S., Kochergina I.I., Elizarova E.P. Opy't primeneniya Dibikora pri sakharnom diabete 2 tipa // *Probl. e'ndokrinol.* 2007. Т. 53 (4) (in Russian)].
71. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. Опыт применения Дибикора при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет.* 2007. № 1. С. 1–3 [Shestakova M.V., Chugunova L.A., Shamxalova M. Sh. Opy't primeneniya Dibikora pri sakharnom diabete 2 tipa // *Saxarny'j diabet.* 2007. № 1. S. 1–3 (in Russian)].
72. Ворохобина Н.В., Кузнецова А.В. Применение Дибикора у больных сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом // *Рус. мед. журн. Эндокринология.* 2010. Т. 18 (28). С. 1–4 [Voroxobina N.V., Kuznecova A.V. Primeneniye Dibikora u bol'ny'x sakharny'm diabetom 2 tipa i metabolicheskim sindromom // *Rus. med. zhurn. E'ndokrinologiya.* 2010. Т. 18 (28). S. 1–4 (in Russian)].
73. Кириченко Д.А. Применение препарата Таурин в комплексной терапии кардиоваскулярной и гастроинтерстициальной форм диабетической автономной нейропатии при сахарном диабете 2 типа // *Сибир. мед. журн.* 2007. № 6. С. 15–17 [Kirichenko D.A. Primeneniye preparata Taurin v kompleksnoy terapii kardiovaskulyarnoj i gastrointersticial'noj form diabeticheskoy avtonomnoj nejropatii pri sakharnom diabete 2 tipa // *Sibir. med. zhurn.* 2007. № 6. S. 15–17 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени в практике терапевта

Ю.В. Куфтова, к.м.н. И.В. Глинкина

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет — одно из самых распространенных заболеваний в мире, а неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — самое часто встречающееся заболевание в гепатологии. Очень часто данные заболевания имеются у одного пациента. До сих пор нет точного ответа, является НАЖБП причиной или следствием инсулинорезистентности — одного из главных механизмов развития сахарного диабета (СД) 2-го типа. НАЖБП предшествует развитию СД 2-го типа, в то время как СД является фактором прогрессирования НАЖБП до неалкогольного стеатогепатита и цирроза. Оба заболевания — СД 2-го типа и НАЖБП — являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. В данном обзоре отражены показания к скринингу нарушений углеводного обмена и НАЖБП, факторы развития, алгоритмы диагностики и лечения этих заболеваний. Отмечается, что питание является ключевым элементом в лечении. Представлена краткая характеристика основных классов сахароснижающих препаратов и препаратов, применяющихся для лечения НАЖБП.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени, НАЖБП, эссенциальные фосфолипиды, Эссенциале форте N.

Для цитирования: Куфтова Ю.В., Глинкина И.В. Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени в практике терапевта // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 5. С. 17–25.

ABSTRACT

Diabetes mellitus type 2 and non-alcoholic fatty liver disease in the practice of the therapist
Yu.V. Kuftova, I.V. Glinkina

Sechenov University, Moscow

Diabetes mellitus is one of the most common diseases in the world, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common pathology in hepatology. Very often, these diseases occur in one patient. Until now, there is no exact answer, if the NAFLD is the cause or the consequence of insulin resistance — one of the main mechanisms for the development of diabetes mellitus type 2 (DM). NAFLD precedes the development of DM type 2, while DM is a factor in the progression of NAFLD to non-alcoholic steatohepatitis and cirrhosis. Both diseases — DM type 2 and NAFLD — are risk factors for cardiovascular diseases. This review reflects the indications for screening of violations of carbohydrate metabolism and NAFLD, development factors, algorithms for diagnosis and treatment of these diseases. It is noted, that nutrition is a key element in treatment. A brief description of the main classes of hypoglycemic drugs and drugs used to treat NAFLD is presented.

Key words: type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD, essential phospholipids, Essentiale forte N.

For citation: Kuftova Yu.V., Glinkina I.V. Diabetes mellitus type 2 and non-alcoholic fatty liver disease in the practice of the therapist // RMJ. Medical Review. 2018. № 5. P. 17–25.

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Сахарный диабет (СД) — одна из самых актуальных проблем современной медицины. По прогнозам ВОЗ, это заболевание уже к 2030 г. будет занимать 7-е место среди всех причин смертности [1]. СД уже давно называют неинфекционной эпидемией XXI в.: по данным глобального доклада ВОЗ, количество людей с СД возросло со 108 млн в 1980 г. до 422 млн в 2014 г. [2].

Число больных СД 2-го типа в РФ, согласно Федеральному регистру СД, за последние 15 лет выросло больше чем в 2 раза: с 2,2 млн человек в 2003 г. до 4,5 млн к настоящему моменту [3]. Однако, по данным национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION, количество больных СД намного больше — около 8,5 млн, что составляет 5,4% российской популяции, при этом более половины пациентов о существовании у них

заболевания не знают [4]. При отсутствии своевременного лечения СД приводит к поражению практически всех органов и систем с развитием макро- и микроваскулярных осложнений, что является причиной инвалидизации и преждевременной смерти. Не менее тревожно выглядят данные исследования NATION, согласно которым около 20% популяции РФ — или каждый пятый — входит в группу высокого риска развития СД. Учитывая вышесказанное, все большее значение приобретает необходимость своевременного скрининга нарушений углеводного обмена терапевтами, семейными врачами и врачами практики [4].

СКРИНИНГ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Скрининг нарушений углеводного обмена включает исследование уровня глюкозы венозной плазмы или цельной капиллярной крови либо гликированного гемоглобина

Таблица 1. Диагностические критерии СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013) [5]

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Норма		
Натощак	<5,6	<6,1
Через 2 часа после ПГТТ	<7,8	<7,8
Сахарный диабет		
Натощак	≥6,1	≥7,0
Через 2 часа после ПГТТ или в случайной точке	≥11,1	≥11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак	<6,1	<7,0
Через 2 часа после ПГТТ	≥7,8 и <11,1	≥7,8 и <11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак	≥5,6 и <6,1	≥6,1 и <7,0
Через 2 часа после ПГТТ	<7,8	<7,8

(HbA1c). Измерения гликемии проводятся натощак (утром после предварительного голодания в течение 8–14 часов) или в случайной точке (в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи), исследование уровня HbA1c может быть проведено в любое время. Диагностические критерии приведены в таблице 1. Для установления диагноза значение гликемии или HbA1c в диабетическом диапазоне должно быть получено дважды. При выявлении нарушенной гликемии натощак или уровня HbA1c 5,7–6,4% следует провести пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г безводной глюкозы. Тест проводится утром на фоне не менее 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту должно предшествовать ночное голодание в течение 8–14 часов (можно пить воду), последний прием пищи должен содержать 30–50 г углеводов [5]. ПГТТ не проводится на фоне обострения заболевания и кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазиды и др.) [6].

Показания для скрининга нарушений углеводного обмена [5]:

- ♦ возраст ≥45 лет
- или
- ♦ избыточная масса тела и ожирение (ИМТ ≥25 кг/м²)
- + наличие 1 фактора риска:
 - семейный анамнез СД (родители или сибсы с СД 2-го типа);
 - привычно низкая физическая активность;
 - гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе;
 - артериальная гипертензия (≥140/90 мм рт. ст. или медикаментозная антигипертензивная терапия);
 - холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ≤0,9 ммоль/л и/или уровень триглицеридов ≥2,82 ммоль/л;
 - синдром поликистозных яичников, черный акантоз;
 - ССЗ;
 - предиабет, выявленный ранее;
 - НАЖБП [5, 7].

ТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

ПРЕДИАБЕТ (НАРУШЕНИЕ ГЛИКЕМИИ НАТОЩАК, НАРУШЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ)

В случае выявления любого нарушения углеводного обмена прежде всего следует рекомендовать изменение образа жизни, направленное на снижение массы тела как минимум на 5–7% от исходной в течение 6 мес. Это достигается путем снижения калоража суточного рациона на 500–750 ккал за счет значительного снижения потребления легкоусвояемых углеводов и жиров, а также увеличения физической активности умеренной интенсивности с длительностью нагрузки не менее 30 мин в большинство дней недели (не менее 150 мин/нед.). Скорость снижения массы тела должна составлять не более 1–2 кг/нед., резкие ограничения в питании и голодание противопоказаны [5].

Одним из простых способов определения рационального количества и вида пищи является так называемый «метод тарелки» [8]: тарелка мысленно делится на 2 равные части, одна из получившихся половинок — еще на две. В самую большую часть можно накладывать овощи без содержания крахмала, в одну из четвертей — гарнир (злаки и продукты, содержащие крахмал), а в оставшуюся четверть — основное блюдо (продукты, содержащие белок с минимальным содержанием жира). Можно добавить порцию фруктов или молочных продуктов. Завершить прием пищи можно низкокалорийным напитком: водой, несладким чаем или кофе. Данный метод применим не только для лиц с нарушением углеводного обмена, но и для любого человека, стремящегося к рациональному питанию (рис. 1).

В качестве медикаментозной терапии рекомендуется назначение метформина, особенно пациентам с ИМТ ≥35 кг/м², в возрасте до 60 лет и женщинам с предшествующим гестационным СД [6]. При этом для уменьшения риска возникновения нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует начинать лечение с 500 мг/сут в первую неделю, с постепенным увеличением дозы до 850 мг 2 р./сут [5, 6].



Рис. 1. Принцип составления рациона по «методу тарелки» ([8] с модификацией)

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-го ТИПА

Целью лечения СД 2-го типа является снижение риска прогрессирования поздних осложнений, что требует достижения и поддержания не только индивидуальных значений таких параметров гликемического контроля, как уровень гликемии и HbA1c, но и показателей липидного спектра и артериального давления. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), целевой уровень HbA1c может варьировать от 6,0–6,5% до 7,5–8,0% в зависимости от возраста пациента и наличия тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии (табл. 2) [5].

Также РАЭ рекомендует следующие целевые значения показателей липидного обмена у пациентов с СД: холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) <2,5 ммоль/л (<1,8 ммоль/л при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и/или хронических болезней почек С3а и более), холестерин ЛПВП >1,0 ммоль/л для мужчин и >1,3 ммоль/л для женщин [4], общий холестерин <4,5 ммоль/л, триглицериды <1,7 ммоль/л. Показатели артериального давления у большинства пациентов с СД должны находиться в диапазоне 120–140/70–85 мм рт. ст. [5].

Учитывая в большинстве случаев позднее выявление СД 2-го типа, с манифестации заболевания до установления диагноза может пройти более 5 лет, а также принимая во внимание тот факт, что индивидуальные целевые значения гликемического контроля во многом определяются соматическим статусом пациента, сразу после установления диагноза целесообразно проводить скрининг поздних осложнений (табл. 3) [5]. Дальнейшая частота обследований определяется выявленными осложнениями.

Терапия СД 2-го типа включает изменение образа жизни (рациональное питание, отказ от курения, расширение физической активности) в сочетании с сахароснижающей терапией и при необходимости антигипертензивной, гиполипидемической, антиагрегантной терапией.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Регулярная физическая активность при СД 2-го типа является неотъемлемым компонентом терапии: она способствует снижению массы тела и повышает чувствительность тканей к инсулину, что приводит к снижению гликемии, артериального давления, уровня триглицеридов и повышению уровня ЛПВП, а также сердечно-сосудистой тренированности и улучшению общего самочувствия.

Физическая нагрузка подбирается индивидуально, учитывая имеющиеся осложнения СД или сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца, болезни органов дыхания, суставов и др.), а также возраст пациента. В среднем рекомендуются аэробные физические упражнения в течение 30–60 мин/день суммарной продолжительностью не менее 150 мин/нед. Следует помнить, что у пациентов, получающих инсулин или сахароснижающие препараты (ССП), стимулирующие секрецию инсулина, существует риск развития гипогликемии во время или после физической активности [5].

Питание является ключевым элементом в лечении. Идеальной формулы не существует, однако есть основные правила рационального питания: максимальное ограничение жиров (прежде всего животного происхождения) и простых углеводов, умеренное потребление продуктов, состоящих преимущественно из сложных углеводов (крахмалов) и белков, неограниченное потребление продуктов

Таблица 2. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c [5]

Осложнения	Возраст		
	молодой	средний	пожилой и/или ожидаемая продолжительность жизни <5 лет
Нет тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	<6,5%	<7,0%	<7,5%
Есть тяжелые макрососудистые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%

Таблица 3. Обследование больных СД 2-го типа без осложнений [5]

Показатель	Частота обследования
Самоконтроль гликемии	В дебюте заболевания и при декомпенсации – ежедневно несколько раз. В дальнейшем – в зависимости от вида сахароснижающей терапии
HbA1c	1 раз в 3 мес.
Общий анализ крови	1 р./год
Общий анализ мочи	2 р./год
Микроальбуминурия	2 р./год
Биохимический анализ крови (белок, общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, билирубин, АСТ, АЛТ, мочевая кислота, мочеви́на, креатинин, калий, натрий, СКФ)	Не менее 1 р./год (при отсутствии изменений)
Контроль артериального давления	При каждом посещении врача. При наличии артериальной гипертензии – самоконтроль 2–3 р./день
ЭКГ	1 р./год
ЭКГ с нагрузочными тестами при наличии более чем 2 факторов риска	1 р./год
Консультация кардиолога	1 р./год
Осмотр ног	При каждом посещении врача
Оценка чувствительности стоп	Не реже 1 р./год, по показаниям – чаще
Проверка техники и осмотр мест инъекций инсулина	Не реже 1 раза в 6 мес.
Осмотр офтальмолога (офтальмоскопия с широким зрачком)	1 р./год, по показаниям – чаще
Консультация невролога	По показаниям
Рентгенография грудной клетки	1 р./год

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, СКФ — скорость клубочковой фильтрации

с минимальной калорийностью (в основном богатых водой и клетчаткой овощей) [5], можно составлять рацион при помощи «метода тарелки».

САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

За последние годы арсенал диабетологов значительно расширился в связи с появлением новых классов ССП, воздействующих на различные звенья патогенеза этого заболевания. В настоящее время в РФ для лечения СД 2-го типа применяются 7 классов пероральных ССП

и 2 класса инъекционных препаратов: агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и препараты инсулина. Все препараты можно разделить на группы в зависимости от механизма действия.

ПРЕПАРАТЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ТКАНЕЙ К ИНСУЛИНУ

Пионером среди пероральных ССП является класс **бигуанидов**, представитель которого метформин до сих пор остается одним из препаратов первой линии лечения СД 2-го типа. Основной механизм действия этой группы — снижение инсулинорезистентности за счет повышения чувствительности инсулинозависимых тканей к инсулину посредством активации цАМФ-киназы, что приводит к снижению продукции глюкозы печенью и повышению утилизации глюкозы мышечной тканью. Среди преимуществ этого класса, помимо длительного опыта применения и изученной долгосрочной безопасности, можно выделить низкий риск гипогликемии, улучшение липидного профиля, снижение риска инфаркта миокарда и отсутствие влияния на массу тела. Также немаловажным плюсом является низкая стоимость метформина. Среди возможных побочных эффектов прежде всего стоит выделить нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, которых в большинстве случаев можно избежать, титруя дозу препарата. Безопасно назначение препарата пациентам с СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м² [5]. При длительном применении метформина возможно возникновение дефицита витамина В₁₂, в связи с чем следует периодически проверять содержание витамина В₁₂ у таких пациентов, особенно с анемией или периферической нейропатией [9].

Тиазолидиндионы или **глитазоны** (росиглитазон и пиоглитазон) повышают чувствительность инсулинозависимых тканей к инсулину за счет активации PPAR- γ : увеличивается утилизация глюкозы мышечной тканью, снижается продукция глюкозы печенью. При применении этих препаратов отмечается низкий риск гипогликемии, улучшение липидного спектра. Пиоглитазон снижает риск макрососудистых осложнений (в отличие от росиглитазона) [10], но увеличение веса, задержка жидкости и развитие отеков, застойная сердечная недостаточность, наблюдаемые при его приеме, а также высокая стоимость ограничивают применение препаратов этого класса [5].

ПРЕПАРАТЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ СЕКРЕЦИЮ ИНСУЛИНА β -КЛЕТКАМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) (гликлазид, глимепирид, гликвидон, глипизид, глибенкламид), до недавнего времени самый многочисленный класс ССП, объединены общим механизмом действия — глюкозозависимой стимуляцией секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Среди преимуществ этого класса можно выделить быстрое развитие сахароснижающего эффекта, снижение риска микроваскулярных осложнений [11] и низкую стоимость. Основные побочные эффекты ПСМ: гипогликемия и повышение массы тела. Все ПСМ противопоказаны при печеночной недостаточности, при начальной почечной недостаточности могут назначаться гликлазид, глимепирид и гликвидон [5].

Сходным механизмом действия характеризуются **меглитиниды** (натеглинид и репаглинид), которые также обладают быстрым сахароснижающим действием и имеют те же побочные эффекты, что и ПСМ, но, в отличие от последних, за счет более короткого периода полувы-

ведения эти препараты могут применяться у лиц с нерегулярным режимом питания для контроля постпрандиальной гликемии [5]. Вместе с тем этот класс не получил широкого распространения в клинической практике.

ПРЕПАРАТЫ, БЛОКИРУЮЩИЕ ВСАСЫВАНИЕ ГЛЮКОЗЫ В КИШЕЧНИКЕ

Действие **ингибиторов α -глюкозидазы** (акарбоза) основано на замедлении всасывания углеводов в кишечнике за счет ингибирования фермента α -глюкозидазы, что приводит к снижению постпрандиальной гликемии. Препарат характеризуется низким риском гипогликемии и отсутствием влияния на массу тела. Применение этого препарата возможно как при СД 2-го типа, так и при нарушенной толерантности к глюкозе для снижения риска развития СД 2-го типа. Основным побочным эффектом — выраженные гастроинтестинальные симптомы (метеоризм, диарея), а также низкая эффективность при монотерапии ограничивают применение препарата у большинства пациентов. Препарат противопоказан при заболеваниях ЖКТ, почечной и печеночной недостаточности [5].

ПРЕПАРАТЫ С ИНКРЕТИНОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Средства с инкретиновой активностью подразделяют на 2 класса: пероральные препараты — **ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4)** (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, гозоглиптин) и инъекционные — **агонисты рецепторов ГПП-1** (эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, дулаглутид). Ингибиторы ДПП-4 увеличивают длительность жизни нативных ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида за счет ингибирования фермента ДПП-4, а агонисты рецепторов ГПП-1 взаимодействуют с рецепторами к ГПП-1 на поверхности β -клеток, при этом оба механизма приводят к глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, подавлению секреции глюкагона и снижению продукции глюкозы печенью. Благодаря глюкозозависимому эффекту оба класса обладают низким риском гипогликемии, а также потенциальным протективным эффектом в отношении β -клеток. Ингибиторы ДПП-4 (кроме гозоглиптина) могут применяться на всех стадиях ХБП, при этом линаглиптин — даже без коррекции дозы. В отличие от иДПП-4 агонисты рецепторов ГПП-1 обладают дополнительными преимуществами для пациентов с СД 2-го типа — снижают массу тела и артериальное давление, а лираглутид в исследовании LEADER продемонстрировал снижение смертности от ССЗ [12, 13], что делает его одним из препаратов выбора при лечении пациентов с подтвержденными ССЗ (кроме сердечной недостаточности) [5].

ПРЕПАРАТЫ, ИНГИБИРУЮЩИЕ РЕАБСОРБЦИЮ ГЛЮКОЗЫ В ПОЧКАХ

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ингибиторы НГЛТ 2-го типа) — самый новый класс ССП, к которому относятся дапаглифлозин, эмпаглифлозин и канаглифлозин. У препаратов этого класса инсулинонезависимый механизм действия и сахароснижающий эффект основаны на снижении обратной реабсорбции глюкозы в почечных канальцах путем ингибирования НГЛТ 2-го типа. Кроме сахароснижающего эффекта этот класс характеризуется умеренным снижением артериального давления и массы тела, что, несомненно, значимо

ПОКАЗАНА ЛИНЕЙНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ ТЯЖЕСТЬЮ НАЖБП И РЯДОМ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ¹



НАЖБП – независимый фактор риска метаболических нарушений²

ВОЗДЕЙСТВУЯ НА ПЕЧЕНЬ,
ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н ПОМОГАЕТ
БОРОТЬСЯ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ
НАРУШЕНИЯМИ ВО ВСЕМ ОРГАНИЗМЕ³



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эссенциале® форте Н. Регистрационное удостоверение номер: П N 011496/01 от 10.08.10. Торговое название: Эссенциале® форте Н. Лекарственная форма: капсулы. Состав: в 1 капсуле содержится активный ингредиент: фосфолипиды из соевых бобов, содержащие 76% (3-*sn*-фосфатидил)-холина (синонимы: EPL, эссенциальные фосфолипиды) — 300 мг. Фармакотерапевтическая группа: гепатопротекторное средство. Код АТХ: A05C. Показания к применению: хронические гепатиты, цирроз печени, жировая дистрофия печени различной этиологии, токсические поражения печени, алкогольный гепатит, токсикоз беременности, профилактика рецидивов образования желчных камней, псориаз (в качестве средства вспомогательной терапии), радиационный синдром. Противопоказания: известная повышенная чувствительность к фосфатидилхолину или другим вспомогательным ингредиентам препарата; детский возраст до 12 лет (отсутствие достаточной доказательной базы). Способ применения и дозы: по 2 капсулы 3 раза в день во время еды. Как правило, продолжительность приема неограничена. Побочные действия: желудочный дискомфорт, мягкий стул, диарея, аллергические реакции. Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Yang, K. C. et al. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Metabolic Syndrome Independently of Central Obesity and Insulin Resistance. Sci. Rep. 2016, 6, 27034;
2. НАЖБП – фактор риска метаболических нарушений, независимый от ожирения и инсулинорезистентности.
3. «Фосфолипиды, входящие в состав препарата Эссенциале® форте Н, регулируют метаболизм липопротеинов, перенося нейтральные жиры и холестерин к местам окисления, главным образом это происходит за счет повышения способности липопротеинов высокой плотности связываться с холестерином. Таким образом, оказывается нормализующее действие на метаболизм липидов и белков...».



Представительство АО «Санофи-авентис груп»
Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, 22
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11
www.sanofi.ru

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
SARU.PCH.18.02.0189
Реклама.

для пациентов с СД 2-го типа. Этот класс характеризуется низким риском гипогликемии при монотерапии, но повышенным риском урогенитальных инфекций, гиповолемии и кетоацидоза [5]. По данным исследования EMPA-REG OUTCOME, эмпаглифлозин снижает смертность от ССЗ, включая сердечную недостаточность, что делает его препаратом первой линии в лечении таких пациентов [14].

Все вышеуказанные классы препаратов противопоказаны при кетоацидозе, беременности и лактации [5].

Инсулины

Инсулин и его аналоги снижают содержание глюкозы в крови, стимулируя поглощение глюкозы периферическими тканями (особенно скелетной мускулатурой и жировой тканью) и ингибируя образование глюкозы в печени. Инсулин подавляет липолиз в адипоцитах и ингибирует протеолиз, увеличивая одновременно синтез белка. Инсулин имеет выраженный сахароснижающий эффект, снижает риск микро- и макрососудистых осложнений, не имеет противопоказаний и ограничений в дозе. Среди недостатков стоит отметить высокий риск гипогликемии, прибавку массы тела, частый контроль гликемии и относительно высокую стоимость аналогов [5].

Согласно рекомендациям РАЭ, тактика сахароснижающей терапии при выявлении СД 2-го типа зависит от исходного уровня HbA1c. При уровне HbA1c в диапазоне 6,5–7,5% рекомендуется начинать лечение с монотерапии метформином или другими препаратами с низким риском гипогликемии: иДПП-4, агонистами рецепторов ГПП-1 или ингибиторами НГЛТ 2-го типа. При уровне HbA1c 7,6–9,0% рекомендована комбинированная терапия двумя ССП с различными механизмами действия. При уровне HbA1c >9,0% и наличии симптомов декомпенсации СД в качестве стартовой терапии рекомендовано назначение инсулина в комбинации с ССП, при отсутствии симптомов декомпенсации лечение может быть начато с комбинации 2-х или 3-х ССП [5]. Оценка эффективности терапии проводится по уровню HbA1c через 3 и 6 мес. после начала терапии, решение о продолжении/изменении исходной схемы лечения должно быть принято не позднее чем через 6 мес. на основании темпов снижения уровня HbA1c и достижения индивидуальной цели лечения [5].

Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется избыточным накоплением триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах вследствие нарушения баланса между синтезом и утилизацией этих органических молекул. НАЖБП определяется наличием стеатоза в более чем 5% гепатоцитов согласно гистологическому анализу или 5,6% — по данным оценки жировой фракции методом протонного магнитного резонанса (1H-MRS) либо количественным анализом жира и воды при проведении селективной магнитно-резонансной томографии (МРТ). НАЖБП включает в себя неалкогольный стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ); последний охватывает широкий спектр различных по тяжести заболеваний, включая фиброз, цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [8, 15, 16].

ПАТОГЕНЕЗ

Единого доказанного механизма развития НАЖБП не существует. Согласно одной из моделей — теории «двойного удара», «первым толчком» является избыточное поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК), что вызывает «второй удар» — оксидативный стресс, в свою очередь, приводящий к развитию НАСГ и фиброза [17, 18]. Индуцировать же «первый удар» может нарушение чувствительности тканей к инсулину. В норме постпрандиальное повышение уровня инсулина приводит к снижению липолиза вследствие подавления липазы, что ведет к уменьшению содержания СЖК в плазме крови и печени. В то же время при снижении чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентности) происходит обратный процесс: липолиз усиливается, высвобождается повышенное количество СЖК, которые индуцируют развитие оксидативного стресса. Недостаточное окисление СЖК ведет к избыточному накоплению триглицеридов в печени, секреции повышенного количества липопротеидов очень низкой плотности и гибели гепатоцитов, что, в свою очередь, приводит к повышению уровня трансаминаза, а в дальнейшем к фиброзу и циррозу печени [15, 17, 18].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2, в РФ распространенность НАЖБП составляет 37,3% [15, 19], наибольшая распространенность НАСГ была отмечена у пациентов 50–59 лет — около 11% [17]. По данным Американской ассоциации изучения печени, распространенность НАЖБП в мире варьирует от 6,3 до 33%, НАСГ — от 3 до 5% в зависимости от изучаемой популяции и метода обследования [18].

НАЖБП увеличивает риск развития СД 2-го типа в 1,5–5,5 раза [7, 18]. У пациентов с СД 2-го типа распространенность НАЖБП составляет 70–90% [19]. Распространенность НАЖБП также возрастает по мере увеличения ИМТ: при морбидном ожирении практически все пациенты имеют НАЖБП, из них стеатогепатит — от 25 до 70%. При сочетании ожирения и СД 2-го типа НАЖБП обнаруживается с частотой от 5–20% до 75%, по данным различных авторов [17, 20]. НАЖБП не только ассоциирована с другими компонентами метаболического синдрома — артериальной гипертензией, дислипидемией, но и является его «неофициальным» компонентом. НАЖБП, также как СД 2-го типа, доказанный фактор риска ССЗ, увеличивающий наступление сердечно-сосудистых событий и смертности от них в 1,2–6,2 раза [7, 17, 21, 22].

Скрининг и критерии диагностики

Поскольку до настоящего времени нет однозначного ответа, являются ли инсулинорезистентность и гипергликемия (СД) причинами развития НАЖБП или же осложнениями этого заболевания [15, 16], то в целом взаимоотношения между НАЖБП и СД 2-го типа можно охарактеризовать как «двустороннее движение» [7]. С одной стороны, НАЖБП предшествует развитию СД 2-го типа, ее наличие связано с повышенным риском развития последнего, причем степень риска прямо пропорциональна степени тяжести НАЖБП. У лиц с НАЖБП распространенность СД 2-го типа выше, чем в популяции. С другой стороны, у лиц с СД наличие НАЖБП приводит к ухудшению гликемического контроля и увеличивает и без того крайне высокий риск развития макроваскулярных осложнений [18]. Таким образом, в клинической практике, согласно рекомендациям Евро-

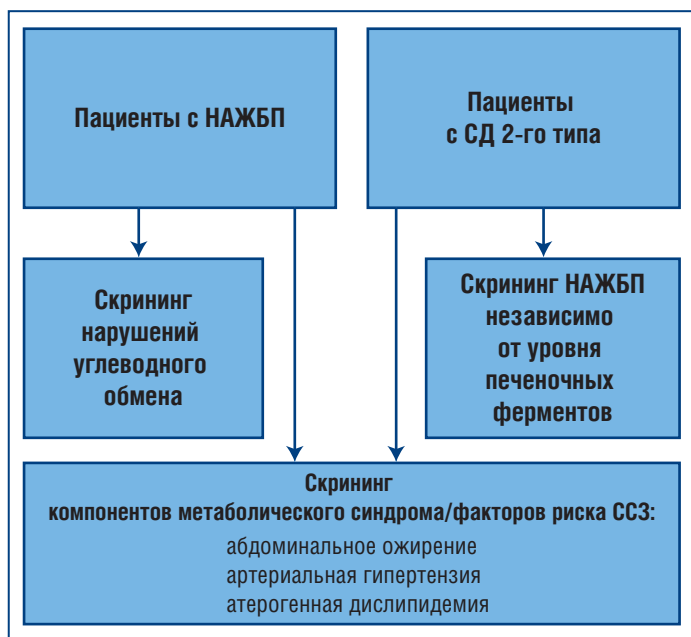


Рис. 2. СД 2-го типа и НАЖБП: взаимообусловленный скрининг

пейской ассоциации изучения печени (EASL), у пациентов с НАЖБП необходимо проводить скрининг нарушений углеводного обмена, в то время как у пациентов с СД 2-го типа рекомендован скрининг НАЖБП, причем независимо от уровня печеночных ферментов. Также целесообразен скрининг других компонентов метаболического синдрома, представляющего собой кластер факторов риска атеросклероза (рис. 2) [10].

Скрининг нарушений углеводного обмена осуществляется согласно протоколу, уже приведенному нами в одноименном разделе (см. табл. 1).

Методом скрининга НАЖБП у пациентов с СД 2-го типа является УЗИ печени [21], которое позволяет выявить умеренный и тяжелый стеатоз, а также имеет преимущества при диагностике НАЖБП на стадии цирроза печени, особенно у пациентов без клинических симптомов поражения печени [10, 15]. Современным «золотым стандартом» диагностики стеатоза, воспаления и стадии фиброза при НАЖБП является биопсия печени. У пациентов с СД 2-го типа чаще всего выявляются морфологические изменения в виде жировой дистрофии [15, 16]. Также в качестве альтернативы для диагностики НАЖБП возможно использование и других визуализирующих исследований — КТ или МРТ [15]. Среди неинвазивных методов диагностики можно выделить тест ФиброМакс (α -2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, γ -глутамилтранспептидаза (ГГТ) и общий билирубин), тест ФиброМетр (α -2-макроглобулин, ГГТ, мочевины, протромбиновый индекс (%), тромбоциты) для дифференцирования фиброза от цирроза печени, а также эластометрию, позволяющую судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и их последующего компьютерного анализа на всех стадиях фиброза [15].

НАЖБП в некоторой степени является диагнозом исключения, требующим проведения дифференциальной диагностики с другими поражениями печени:

- алкогольная болезнь печени (при употреблении алкоголя в количестве более 40 г чистого этанола в день для женщин и более 60 г в день для мужчин);

- инфицирование вирусами гепатита В и С (исследование HBsAg, anti-HCV);
- аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз у женщин (оценка уровня гамма-глобулинов при электрофорезе белков сыворотки крови, иммуноглобулинов класса G и др.);
- наследственный гемохроматоз (исследование уровня сывороточного железа, процента насыщения трансферрина железом, общей железосвязывающей способности сыворотки и ферритина, исследование мутации в гене HFE и др.);
- лекарственное поражение печени;
- болезнь Вильсона — Коновалова у пациентов моложе 45 лет (исследование сывороточного церулоплазмينا, суточной экскреции меди с мочой, осмотр офтальмологом с целью выявления кольца Кайзера—Флейшера, исследование мутации в гене ATP7B);
- недостаточность α -1-антитрипсина (уровень сывороточного α -1-антитрипсина, исследование мутации в гене A1AT и др.);
- дефицит кислой лизосомальной липазы (определение активности кислой лизосомальной липазы в сыворотке крови методом оценки специфического ингибитора, молекулярное секвенирование) [15].

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время для лечения НАЖБП применяется как модификация образа жизни, так и медикаментозная терапия. При этом именно модификация образа жизни — наиболее доказанный способ снижения скорости прогрессирования заболевания, в то время как ни один лекарственный препарат не получил одобрения FDA как средство лечения НАЖБП с влиянием на гистологическую картину [10, 15, 16].

Под изменением образа жизни понимается рациональное гипокалорийное питание, физическая активность в виде умеренных аэробных нагрузок, например ходьба в среднем темпе не менее 30 мин не реже 5 р./нед., плавание, езда на велосипеде. Даже без клинически значимого снижения веса регулярная физическая активность приводит к улучшению гистологической картины печени при НАСГ, а также способствует снижению сывороточного уровня холестерина [15].

Не менее важную роль играет питание. Пациентам с НАЖБП полезна средиземноморская диета: продукты, содержащие повышенное количество мононенасыщенных и ω -3-полиненасыщенных жирных кислот, — рыба, растительная клетчатка (овощи и фрукты, последние с учетом калорийности) и продукты, имеющие низкий гликемический индекс (медленные углеводы), а также ограничение потребления жирного красного мяса, сладких напитков и простых углеводов [15], что сопоставимо с питанием, рекомендуемым пациентам с СД 2-го типа («метод тарелки»). Вместе с тем быстрое снижение массы тела может привести к прогрессированию стеатогепатита, поэтому рекомендуемая скорость снижения — не более 1 кг/нед. [5, 15].

В качестве дополнения к модификации образа жизни рекомендуется добавление медикаментозной терапии. Она должна быть направлена на повышение чувствительности тканей к инсулину и собственно уменьшение степени повреждения печени [15].

В настоящее время изучено применение при НАЖБП представителей 2-х классов ССП — бигуанидов (метформин) и тиазолидиндионов (пиоглитазон), новые классы —

агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы НГЛТ 2-го типа находятся на этапе клинических исследований.

Метформин уменьшает инсулинорезистентность и уровень трансаминаз, снижает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [10], однако отдаленные результаты терапии данным препаратом при НАСГ в отношении воспалительных и фибротических изменений в печени оказались неудовлетворительными, поэтому применение метформина не входит в рекомендации по лечению НАЖБП за исключением случаев НАСГ у детей, когда доза метформина может составлять 500 мг 2 р./сут [15]. При этом метформин, как было сказано выше, является одним из препаратов первой линии в лечении СД 2-го типа независимо от своего влияния на прогрессирование НАЖБП.

Пиоглитазон, по данным исследования PIVENS, достоверно снижает уровень активности сывороточных трансаминаз АСТ и АЛТ, уменьшает выраженность стеатоза печени и воспаления, но не влияет на степень фиброза [15, 23]. Таким образом, возможно применение пиоглитазона в дозе 30 мг/сут в качестве препарата для лечения морфологически доказанного НАСГ, однако долгосрочные данные не показывают преимуществ терапии пиоглитазоном по сравнению с изменением питания и регулярной физической активности [15].

Агонисты рецепторов ГПП-1 являются не только одним из самых перспективных классов ССП, но в то же время демонстрируют потенциально возможное снижение прогрессирования НАЖБП в рамках проводимых клинических исследований [10]. Результаты II фазы мультицентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования LEAN свидетельствуют о безопасности и хорошей переносимости лираглутида, применение которого приводило к гистологическому разрешению НАСГ и уменьшению фиброза [24, 25].

Результаты клинических исследований влияния **ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы** на НАЖБП в настоящее время еще не получены [15], вместе с тем существуют рекомендации об обязательном назначении этих препаратов пациентам с СД 2-го типа [26], учитывая очень высокий риск у них развития ССЗ. Согласно последним исследованиям, контроль активности АЛТ и АСТ с целью мониторинга гепатотоксичности не показан, т. к. ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы редко вызывают поражение печени [15, 26].

Омега-3, 6, 9-полиненасыщенные жирные кислоты являются препаратами первой линии для лечения гипертриглицеридемии у пациентов с НАСГ [15]. Эта группа жирных кислот в большой дозе эффективна для снижения уровня триглицеридов и СЖК, повышенных при НАЖБП и ассоциированных с увеличением сердечно-сосудистого риска. Доклинические исследования на лабораторных животных также показали, что полиненасыщенные жирные кислоты снижают липогенез в печени и увеличивают чувствительность тканей к инсулину. Клинические исследования продемонстрировали эффективность полиненасыщенных жирных кислот в лечении НАЖБП, однако исследования были ограничены небольшим размером выборки, отсутствием рандомизации или контрольных групп, использовавших плацебо [10, 21].

Несмотря на улучшение гистологической картины у пациентов с морфологически доказанным НАСГ, применение **витамина Е** в дозе 800 мг пациентам с СД не рекомендуется в связи с неизвестными отдаленными результатами исследований. Кроме того, появились достоверные данные о проканцерогенном влиянии витамина Е в высоких дозах (800 мг/сут и более), например в отношении рака предста-

тельной железы. В связи с этим рекомендуемой дозой является 400 мг/сут однократно [10, 15].

По данным некоторых исследований, **урсодезоксихолевая кислота** (УДХК) показала свою эффективность в нормализации функциональных проб печени при НАЖБП на стадии стеатогепатита в дозах 15–30 мг/кг в сутки. По результатам последних исследований было также продемонстрировано влияние УДХК на инсулинорезистентность, что, скорее всего, связано с ее активирующим действием на рецептор клеточной поверхности для желчных кислот TGR5, который стимулирует выработку инкретинов, а также на фарнезоид X-ассоциированный рецептор. Также было показано, что УДХК снижает восприимчивость гепатоцитов к воспалительным агентам, нормализует спектр липидов, приводит к уменьшению толщины интимы-медиа [15]. Однако, несмотря на биохимические улучшения, УДХК не продемонстрировала улучшения гистологической картины печени [10].

Широкое применение в клинической практике получили **эссенциальные фосфолипиды**, которые обладают антиоксидантным, противовоспалительным действием, способны восстанавливать целостность клеточных мембран, уменьшают выраженность стеатоза печени по данным УЗИ, а также снижают уровень активности сывороточных трансаминаз [15, 27]. Данными пяти рандомизированных исследований был подтвержден долгосрочный благоприятный эффект этих препаратов в лечении стеатоза печени. В одном из исследований, проведенном на пациентах с жировой инфильтрацией печени в сочетании с СД 2-го типа, применение эссенциальных фосфолипидов в дозе 1800 мг/сут (по 2 капсулы 3 р./сут) показало улучшение гистологической картины печени почти в половине случаев [15, 28]. По результатам российского исследования, у пациентов с сахарным диабетом и НАСГ после 6 мес. терапии эссенциальными фосфолипидами достоверно снизилась активность АЛТ, АСТ, ГГТ и значительно улучшилась экоструктура печени [15, 29]. Российское наблюдательное широкомасштабное многоцентровое исследование практики назначения **Эссенциале форте Н LIDER** продемонстрировало высокую эффективность терапии и безопасность препарата в условиях реальной практики при использовании в рекомендованных дозах (1800 мг/сут) и режиме (по 2 капсулы 3 р./сут) с длительностью приема до 12 нед. [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД 2-го типа и НАЖБП — широко распространенные заболевания, каждое из которых увеличивает риск развития и прогрессирования ССЗ, являющихся основной причиной преждевременной инвалидизации и смерти населения промышленно развитых стран. Учитывая длительное бессимптомное течение обоих заболеваний, а также влияние на продолжительность и качество жизни пациентов, рекомендован скрининг с целью своевременной диагностики и назначения необходимой терапии. В настоящее время в арсенале врачей есть широкий спектр как известных, так и новых классов сахароснижающих препаратов для достижения и поддержания целевых значений гликемического контроля, а также имеются препараты для лечения НАЖБП, в частности эссенциальные фосфолипиды.

Литература

- Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // PLoS Med. 2006. Vol. 3(11). P.e442.
- ВОЗ. Глобальный доклад по диабету, 2016 г. [VOZ. Global'nyy doklad po diabetu, 2016 g. (in Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/diabetes/global-report/ru/> (дата обращения: 06.08.2018).

3. Федеральный регистр сахарного диабета РФ [Federal'nyy registr sakharnogo diabeta RF (in Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/diabetes/global-report/ru/> (дата обращения: 06.08.2018).
4. Dedov I., Shestakova M., Benedetti M.M. et al. Prevalence of Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study) // *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2016. Vol. 115. P.90–95.
5. Алгоритмы оказания специализированной помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Вып. 8. М., 2017. 112 с. [Algoritmy okazaniya spetsializirovannoy pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom / pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoy, A.Yu. Mayorova. Вып. 8. М., 2017. 112 s. (in Russian)].
6. Аметов А.С. Проект клинических рекомендаций. Профилактика развития сахарного диабета типа 2: роль и место метформина // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017. №1. С.78–87 [Ametov A.S. Projekt klinicheskikh rekomendatsiy. Profilaktika razvitiya sakharnogo diabeta tipa 2: rol' i mesto metformina // *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2017. №1. S.78–87 (in Russian)].
7. Anstee Q.M., Targher G., Day C.P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013. Vol. 10(6). P.330–344.
8. American Diabetes Association. Prediabetes. [Электронный ресурс]. URL: <https://professional.diabetes.org/sites/professional.diabetes.org/files/media/prediabetes.pdf> (дата обращения: 06.08.2018).
9. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2017. T. 40 (Suppl. 1). P. S44–S47.
10. European Association For The Study Of The Liver. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *Obesity facts*. 2016. T.9(2). P.65–90.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. 1998. T. 352(9131). P.837–853.
12. Marso S.P., Poulter N.R., Nissen S.E. et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial // *Am Heart J*. 2013. T. 166(5). P.823–830.
13. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N Engl J Med*. 2016. T. 375(4). P.311–322.
14. Fitchett D., Zinman B., Wanner C. et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial // *European heart journal*. 2016. T.37(19). P.1526–1534.
15. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015. T.25. №56. С.31–38 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. i dr. Rasprostranennost' nealkogol'noy zhirovoy bolezni pečeni u patsiyentov ambulatorno-poliklinicheskoy praktiki v Rossiyskoy Federatsii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2 // *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2015. T.25. №56. S.31–38 (in Russian)].
16. Звенигородская Л.А., Шинкин М.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: мишени метаболического тандема // *Consilium Medicum*. 2017. T.19. №4. С.50–57 [Zvenigorodskaya L.A., Shinkin M.V. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni pečeni i sakharnyy diabet: misheni metabolicheskogo tandema // *Consilium Medicum*. 2017. T.19. №4. S.50–57 (in Russian)].
17. Мельниченко Г.А., Елисеева А.Ю., Маевская М.В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012. T.21. №2. С.45–53 [Mel'nichenko G.A., Yeliseyeva A.Yu., Maevskaya M.V. Rasprostranennost' nealkogol'noy zhirovoy bolezni pečeni pri ozhireniy i yeye vzaimosvyaz' s faktorami riska serdechno-sosudistyykh zabolevaniy i sakharnogo diabeta 2-go tipa // *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2012. T.21. №2. S.45–53 (in Russian)].
18. Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? // *Сахарный диабет*. 2017. T.20. №5. С.335–343 [Mishina Ye.Ye., Mayorov A.Yu., Bogomolov P.O. i dr. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni pečeni: prichina ili sledstviye insulinorezistentnosti? // *Sakharnyy diabet*. 2017. T. 20. №5. S.335–343 (in Russian)].
19. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016. T.26. №2. С.24–42 [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noy zhirovoy bolezni pečeni Rossiyskogo obshchestva po izucheniyu pečeni i Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii // *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016. T.26. №2. S.24–42 (in Russian)].
20. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease // *Ann Intern Med*. 2005. Vol. 143. P.722–728.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи

www.rmj.ru



Полные тексты статей по заболеваниям всех органов и систем у детей и взрослых.
Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!

Хроническая ишемия головного мозга: от патогенеза к терапии (рекомендации неврологу амбулаторного звена)

Профессор О.В. Воробьева

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

В настоящее время наблюдается увеличение распространенности цереброваскулярных заболеваний, существенно снижающих качество жизни и нередко приводящих к инвалидизации пациентов. Болезнь сосудов головного мозга мелкого калибра — это около 40% деменций в мире и пятая часть инсультов, которые случаются в течение года во всем мире. Структурное повреждение головного мозга, связанное с церебральной микроангиопатией (диффузное поражение белого вещества, множественные лакунарные инфаркты, микрокровоизлияния, вторичная церебральная атрофия), может длительное время оставаться клинически незаметным, но существенно увеличивает риск деменции и инвалидирующих инсультов. Основным этиопатогенетическим фактором церебральной микроангиопатии является артериальная гипертензия, вызывающая артериосклероз мелких пенетрирующих артерий и артериол. Важнейшим иницирующим звеном этого процесса служит эндотелиальная дисфункция. Имеющиеся данные свидетельствуют об увеличении циркулирующих маркеров повреждения эндотелия у пациентов с церебральной микроангиопатией. Своевременная комплексная терапия — решающий фактор обратного развития эндотелиальной дисфункции и надежная профилактика цереброваскулярной болезни. Препарат Диваза, обладающий плеотропными эффектами, является патогенетически обоснованным адъювантным лекарством для лечения тревожно-депрессивных симптомов, ассоциированных с церебральной микроангиопатией.

Ключевые слова: цереброваскулярная болезнь, церебральная микроангиопатия, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, Диваза.

Для цитирования: Воробьева О.В. Хроническая ишемия головного мозга: от патогенеза к терапии (рекомендации неврологу амбулаторного звена) // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 5. С. 26–31.

ABSTRACT

Chronic cerebral ischemia: from pathogenesis to therapy (guidelines for an outpatient neurologist)

O.V. Vorobyeva

Sechenov University, Moscow

Currently, there is an increase in the prevalence of cerebrovascular diseases, which significantly decreases the quality of life and often leads to disability of patients. The disease of small cerebral vessels accounts for about 40% of dementias and one fifth of the strokes that occur throughout the year all over the world. Structural brain damage associated with cerebral microangiopathy (diffuse white matter lesion, multiple lacunar infarctions, microcirculation, secondary cerebral atrophy) can remain clinically invisible for a long time, but it significantly increases the risk of dementia and disabling strokes. The main etiopathogenetic factor of cerebral microangiopathy is arterial hypertension, which causes arteriosclerosis of small penetrating arteries and arterioles. The most important trigger of this process is endothelial dysfunction. The available data indicate an increase in the circulating markers of endothelial damage in patients with cerebral microangiopathy. Timely complex therapy is a decisive factor in the reverse development of endothelial dysfunction and reliable prevention of cerebrovascular disease. The preparation Divaza with a pleiotropic effect is a pathogenetically relevant adjuvant medication for the treatment of anxiety-depressive symptoms associated with cerebral microangiopathy.

Key words: cerebrovascular disease, cerebral microangiopathy, arterial hypertension, endothelial dysfunction, Divaza.

For citation: Vorobyeva O.V. Chronic cerebral ischemia: from pathogenesis to therapy (guidelines for an outpatient neurologist) // RMJ. Medical Review. 2018. № 5. P. 26–31.

В последние годы во всем мире наблюдается увеличение распространенности цереброваскулярных заболеваний, существенно снижающих качество жизни и нередко приводящих к инвалидизации пациентов. В структуре цереброваскулярной болезни ишемическое поражение мозга занимает доминирующее положение и представлено двумя основными синдромами: инфарктом мозга, связанным с патологией крупных экстра- и интракраниальных артерий или кардиогенными эмболиями, и церебральной микроан-

гиопатией (поражение пенетрирующих артерий мелкого и среднего калибра — дисциркуляторная энцефалопатия). Церебральная микроангиопатия протекает менее драматично, чем острое нарушение мозгового кровообращения, но исподволь приводит к выраженным потерям в качестве жизни возрастной популяции людей. Болезнь сосудов головного мозга мелкого калибра — это около 40% деменций в мире [1] и пятая часть инсультов, которые случаются в течение года во всем мире [2]. Инсульты, ассоциированные с церебраль-

ной микроангиопатией (или лакунарные), не являются тяжелыми, и большинство пациентов выживают и физически остаются независимыми, но в 36% случаев в последующем имеют когнитивные нарушения той или иной степени [3]. Структурное повреждение головного мозга, связанное с церебральной микроангиопатией (диффузное поражение белого вещества, множественные лакунарные инфаркты, микрокровоизлияния, вторичная церебральная атрофия), может длительное время оставаться клинически незаметным, но существенно увеличивать риск деменции и инвалидирующих инсультов [4]. Поэтому особое внимание уделяется вопросам лечения, предупреждения или замедления прогрессирования сосудистой патологии мозга и главное — улучшению качества жизни этой категории пациентов. В первую очередь качественное лечение связано с ранней диагностикой болезни мелких церебральных сосудов, что предполагает хорошее знание клиницистами начальных симптомов клинической манифестации заболевания.

Клиническая манифестация хронической ишемии головного мозга

Церебральная микроангиопатия проявляется комплексом неврологических и нейропсихологических нарушений. Полезно при оценке клинической картины ориентироваться на три кластера симптомов (табл. 1).

Клинициста должностораживать наличие у пациента легкого когнитивного дефицита. Обычно это нарушение регуляторных когнитивных функций и внимания при полном сохранении бытовой независимости и профессиональных навыков. Сочетание нарушения концентрации внимания с легкими или умеренными симптомами тревожно-депрессивного свойства и едва заметными изменениями походки в виде замедления, укорочения шага, неустойчивости (жалобы на головокружение) могут свидетельствовать о клиническом дебюте сосудистой энцефалопатии. Эти симптомы могут быть показанием для проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, которая обычно не требуется в рутинной практике. МРТ помогает верифицировать различные варианты морфологических изменений, связанных с патологией мелких мозговых артерий, главные из которых — диффузное поражение белого вещества (лейкоэнцефалопатия), лакунарные инфаркты, микрокровоизлияния, вторичная церебральная атрофия.

Наиболее ранним клиническим маркером недостаточности церебральной перфузии являются тревожно-депрессивные расстройства, преимущественно астенического характера, за фасадом которых скрываются мягкие когнитивные нарушения. Тревожно-депрессивные симптомы, ассоциированные с церебральной микроангиопатией, часто описывают как трудно диагностируемые и трудно поддающиеся лечению. Трудности диагностики депрессии у пожилых в первую

очередь связаны с особенностями клинической картины депрессии и преимущественным обращением этой категории больных к врачам общесоматического профиля, не имеющим навыков и опыта в оценке психического статуса.

Особенности клинической картины депрессии у пожилых пациентов:

- превалирование соматических симптомов депрессии над психическими симптомами;
- выраженное нарушение витальных функций, особенно сна;
- маской психических симптомов депрессии могут быть тревога, раздражительность, ворчливость, которые окружающими часто рассматриваются как особенности пожилого возраста;
- когнитивные симптомы депрессии часто оцениваются в рамках старческой забывчивости или начальных проявлений слабоумия;
- значительные колебания симптоматики;
- неполное соответствие критериям депрессивного эпизода (отдельные симптомы депрессии);
- тесная связь между обострениями соматического заболевания и депрессии;
- наличие общих симптомов депрессии и соматического заболевания.

Развернутая клиническая картина церебральной микроангиопатии характеризуется клинически значимым когнитивным снижением, соответствующим умеренному когнитивному расстройству. Дополнительно у больного могут отмечаться клинически значимая депрессия, умеренно выраженные лобная дисбазия или постуральная неустойчивость, четкие псевдобульбарные проявления в виде дизартрии и эмоциональной расторможенности. Повседневная активность может быть ограничена преимущественно за счет наиболее сложных, инструментальных ее видов.

Диагностика церебральной микроангиопатии

В первую очередь врачу не следует пренебрегать активной жалобой пациента на забывчивость. Необходимо проанализировать, как забывчивость пациента отражается на его ежедневном функционировании. Также важно получить объективное свидетельство родственников о чрезмерной забывчивости пациента в последнее время. Например, о том, что пациент не может запомнить новые имена, затрудняется при счете. Умеренные когнитивные нарушения характеризуются постоянной забывчивостью, утомляемостью при выполнении обычной умственной работы. Описанные нарушения вызывают у пациента затруднения, но не лишают его независимости. Такой пациент не может правильно организовать свою деятельность, быстро устает, часто допускает ошибки из-за невнимательности. При беседе с пациентом врач может заметить, что пациент затрудняется самостоятельно изложить анамнез, не понимает рекомендаций врача. Если такой пациент оказывается на приеме у врача с сопровождающим родственником, то при попытке ответить на вопрос врача он поворачивается к сопровождающему за поддержкой или подсказкой. Этот феномен получил название «симптом поворачивающейся головы». Множество неспецифических жалоб у пожилого пациента также должностораживать клинициста, особенно если пациент не может объяснить их суть. Предположив когнитивный дефицит в анамнезе пациента, врач должен выявить и взвесить факторы риска сосудистых когнитивных нарушений: артериальную гипертензию неуставленной давности, наличие избыточного

Таблица 1. Спектр клинических проявлений церебральной микроангиопатии

Клинический кластер	Синдром
Нейропсихологические расстройства	<ul style="list-style-type: none"> • аффективных нарушений • когнитивных нарушений
Дисбазия	<ul style="list-style-type: none"> • апраксии ходьбы • постуральной неустойчивости • паркинсонизма нижней половины тела
Вегетативные нарушения	<ul style="list-style-type: none"> • нейрогенных нарушений мочеиспускания • ортостатической интолерантности

веса в прошлом, кардиальную патологию, нарушение гликемического контроля и др. Сосудистые когнитивные нарушения обязательно сопровождаются нарушениями со стороны неврологического статуса, в частности почти всегда нарушается походка. Нарушения походки легко может рассмотреть даже врач, не имеющий навыков неврологического осмотра. Походка у пациента становится замедленной, он испытывает трудности при начале ходьбы, поворотах, шаркает, возможны падения, активно жалуется на неустойчивость. В целом походка напоминает осторожную ходьбу.

Диагностический поиск при наличии когнитивных нарушений включает два основных этапа. На первом этапе осуществляется синдромальная диагностика.

Синдромальная диагностика выявляет снижение когнитивных способностей по сравнению с индивидуальной нормой и оценивает тяжесть когнитивных нарушений. Значительную помощь в синдромальной диагностике могут оказать нейропсихологические тесты. Простой в использовании тест Мини-Ког (Mini-Cog) применяется для скрининговой оценки когнитивной сферы. Наиболее чувствительной и специфичной к умеренным когнитивным нарушениям является Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa), включающая исследование различных когнитивных сфер: концентрации внимания, исполнительных функций, памяти, речи, зрительно-конструктивных навыков, абстрактного мышления, счета и ориентации.

На втором этапе диагностического поиска определяется наиболее вероятная причина когнитивных расстройств, т. е. осуществляется **нозологическая диагностика**. Для верификации сосудистой природы когнитивных нарушений большое значение имеют результаты нейровизуализации. В соответствии с современными требованиями диагноз сосудистых когнитивных расстройств не является правомерным при отсутствии нейровизуализационного подтверждения.

Дальнейшее прогрессирование заболевания у части больных может привести к развитию деменции с ограничением базовых видов повседневной активности и зависимостью от посторонней помощи. Прогрессирование двигательных нарушений (ходьбы и равновесия) часто приводит к падениям, которые в значительной степени ограничивают мобильность пациента. Время сосудистой деменции для пациента, его окружения и общества в целом является важным фактором, побуждающим врача к ранней диагностике и лечению церебральной микроангиопатии.

ПАТОГЕНЕЗ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МИКРОАНГИПАТИИ

Безусловным требованием адекватного лечения симптомов церебральной микроангиопатии является не только симптоматическая, но и патогенетическая терапия. Последнее должно мотивировать клинициста к пониманию основ патогенеза хронической ишемии мозга. Основным этиопатогенетическим фактором церебральной микроангиопатии является артериальная гипертензия, вызывающая артериосклероз (липогиалиноз, фибриноидный некроз или микроатероматоз) мелких пенетрирующих артерий и артериол. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) — важнейшее инициирующее звено этого процесса [5]. Большинство экспертов нарушение свойств эндотелия рассматривается как основной механизм артериальной гипертензии. Сердечно-сосудистые факторы риска хронической ишемии мозга, такие как старение, гипергомоцистеинемия, постменопауза, курение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия и гипертония,

также могут инициировать или усугубить ЭД. В настоящее время нет специфических исследований, оценивающих связь между функциями периферического эндотелия и эндотелия церебральных сосудов. Однако имеющиеся данные показывают увеличение циркулирующих маркеров повреждения эндотелия у пациентов с церебральной микроангиопатией [5, 6]. Например, наше собственное исследование, включающее 262 пациента с васкулярными депрессивными симптомами, показало связь между уровнем биомаркеров эндотелиальной функции (эндотелин-1, С-реактивный белок, моноцитарный хемоаттрактантный протеин, циркулирующие десквамированные эндотелиоциты и фибриноген) и уровнем депрессии [7].

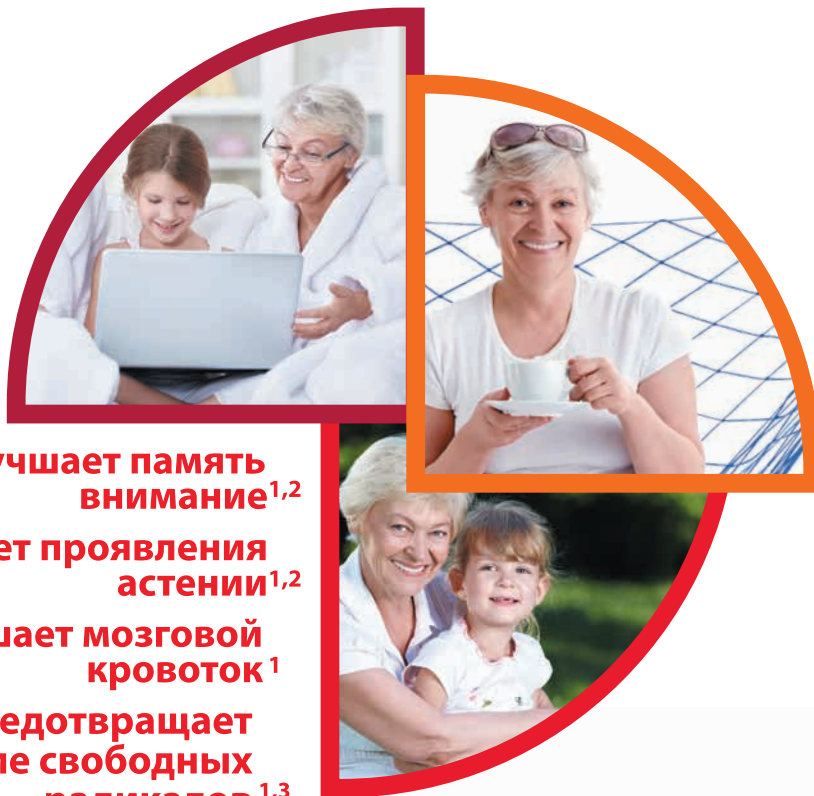
Сегодня уже совершенно понятно, что эндотелий — важный гомеостатический орган, контролирующий регуляцию сосудистого тонуса. Эндотелиальные клетки способны синтезировать широкий спектр антиатеросклеротических веществ, в частности оксид азота (NO), который вырабатывается в результате метаболизма L-аргинина под воздействием эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), синтезируемой в эндотелиальных клетках. На ранних стадиях повреждения эндотелия возникает только функциональные обратимые изменения эндотелиальной функции, которые принято обозначать как «эндотелиальную дисфункцию».

Фундаментальным признаком ЭД является нарушение биодоступности NO и соответственно уменьшение сосудистой дилатации в ответ на эндотелиальные раздражители. Хотя точные механизмы нарушения биодоступности NO у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, остаются неизвестными, наиболее вероятным считается нарушение L-аргининового пути синтеза NO. Помимо нарушения NO-связанной вазодилатации, снижение биодоступности NO приводит к усилению адгезии лейкоцитов, пролиферации клеток мышечной стенки сосуда, экспрессии молекул адгезии, а также адгезии и агрегации тромбоцитов [8]. Оксидативный стресс, при котором происходит накопление в крови большого количества активных форм кислорода (свободнорадикальных соединений), значительно стимулирует прогрессирование ЭД [9]. Даже при нормальном синтезе NO при выраженном окислительном стрессе происходит очень быстрая его инактивация.

Основное последствие нарушения эндотелийзависимой вазодилатации — это увеличение периферического сопротивления. Артериальная ригидность способствует увеличению импульсного давления, что является гемодинамическим стрессором для мозга, поскольку мозг имеет низкую резистентность к пульсовому ударному потоку. Ударное давление в первую очередь наносит ущерб сосудам головного мозга мелкого калибра. Нарушение функционирования пенетрирующих артерий и артериол приводит к расстройству механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения и нарушению целостности гематоэнцефалического барьера [10]. Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера сопровождается экстравазацией компонентов плазмы как непосредственно в артериальную стенку (что способствует ее утолщению и дезинтеграции), так и в прилегающие области мозга с развитием периваскулярного отека (что может быть одним из механизмов поражения белого вещества), а также процессами асептического воспаления. Эти изменения — важный этап, предшествующий повреждению ткани мозга, включая инсульт (в первую очередь лакунарного подтипа). Ввиду более неблагоприятных условий кровоснабжения подкорковое и перивентрикулярное бе-

ДИВАЗА

современный ноотропный вазоактивный препарат
с антиоксидантными свойствами для лечения хронических нарушений
мозгового кровообращения



- ▲ улучшает память
внимание^{1,2}
- ▲ устраняет проявления
астении^{1,2}
- ▲ улучшает мозговой
кровоток¹
- ▲ предотвращает
действие свободных
радикалов^{1,3}

**Голова ясная –
жизнь прекрасна!**

рекомендуется курсовой прием



горячая линия: 8 (495) 681 93 00
www.materiamedica.ru



РУ ЛСР-006646/10-090710

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Диваза.

² Парфенов В.А., Камчатнов П.Р., Воробьева О.В., Густов А.В., Глушков К.С., Доронина О.Б. Результаты многоцентрового исследования эффективности и безопасности применения препарата диваза при астенических и легких или умеренных когнитивных расстройствах в пожилом и старческом возрасте. Журнал неврологии и психиатрии. 2017; 9: 43-50.

³ Рачин А.П., Выговская С.Н., Нувахова М.Б., Воропаев А.А., Тарасова Л.Ю., Рачин С.А., Смирнова Д.В. Хроническая цереброваскулярная патология, эндотелиальная дисфункция и эффективность релиз-активных препаратов к эндогенным регуляторам мозга. Лечащий врач. 2018; 3: 89-95.

Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

лое вещество полушарий головного мозга может страдать в большей степени, чем серое вещество мозга, этим обусловлена клиническая картина хронической ишемии мозга. В результате повреждения мелких сосудов головного мозга нарушается перфузия в лобных подкорковых областях мозга. В белом веществе появляются обширные зоны неполных инфарктов с демиелинизацией, утратой олигодендроцитов и аксонов. В последнее время накапливаются работы, показывающие связь артериальной ригидности и структурных изменений головного мозга: гиперинтенсивности белого вещества в T2-режиме МРТ (лейкариоз), лакунарных инфарктов и атрофии коры головного мозга [11, 12].

Лечение пациентов

С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МИКРОАНГИОПАТИЕЙ

На ранних этапах церебральной микроангиопатии проводится лечение с учетом факторов риска, имеющее целью предотвратить или значительно замедлить прогрессирование заболевания, в т. ч. развитие острых состояний. Основные стратегии включают:

- нормализацию артериального давления, углеводного и липидного обмена;
- борьбу с курением, ожирением и гиподинамией;
- ограничение употребления алкоголя, соли, животных жиров.

Для реализации этих мероприятий в первую очередь следует мотивировать пациента к соблюдению правильной диеты, богатой антиоксидантами, увеличению физической активности. Например, так называемая средиземноморская диета предупреждает когнитивные нарушения [13]. В экспериментальных исследованиях показано, что высокие дозы витаминов-антиоксидантов чрезвычайно эффективны для восстановления нормальной функции эндотелия, но интервенционные исследования с клиническим использованием этих веществ (витамины С и Е) не смогли убедительно подтвердить это [14]. Однако другие антиоксиданты, такие как флавоноиды, содержащиеся в красном вине и шоколаде, недавно продемонстрировали улучшение функции эндотелия в периферических крупных артериях [15]. Преимущества шоколада связаны с полифенолами, присутствующими в какао, которые повышают биодоступность NO и редуцируют ЭД.

В качестве гипотензивных препаратов наиболее обоснованным считается применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов ангиотензиновых рецепторов, поскольку эти препараты повышают реактивность мелких церебральных сосудов, а также обладают антиоксидантной и противовоспалительной активностью [16]. При нарушении липидного обмена следует рассмотреть назначение статинов. Существуют убедительные доказательства в пользу того, что снижение уровня холестерина ЛПНП увеличивает показатель эндотелийзависимой вазодилатации [17]. Это связано с тем, что, помимо снижения уровня холестерина в крови, статины обладают холестеринонезависимым плейотропным эффектом, в основе которого лежит стабилизация сосудистой стенки.

Безусловно, система данных мероприятий оказывает положительный эффект на эндотелиальную функцию и систему NO, но не является оптимальной, что предполагает поиск более эффективных средств, воздействующих как на эндотелий, так и на клинические симптомы. Одним из препаратов с целевым воздействием на эндотелий является хорошо знакомый клиницистам препарат **Диваза**, обладающий целым комплексом фармакологиче-

ских эффектов. Доклинические исследования Дивазы были проведены в соответствии с национальными и международными рекомендациями в ведущих исследовательских центрах России и за рубежом.

Клинические исследования подтвердили снижение уровня маркеров ЭД на фоне приема Дивазы у больных с клиническими проявлениями церебральной микроангиопатии. Например, в открытом сравнительном исследовании под руководством О. В. Колоколова и соавт. (2016) было показано, что на фоне приема Дивазы статистически значимо снижались уровни основных маркеров ЭД (С-реактивного белка, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, эндотелина-1 и др.), С-реактивный белок и моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 достигали нормальных значений. В группе же сравнения уровни маркеров не изменялись, а уровень эндотелина-1 даже статистически значимо повысился, что свидетельствует о прогрессировании патологического процесса [18]. Кроме того, Диваза оказывает позитивное влияние на показатели свертывающей системы крови — фибриногена и фактора Виллебранда [19].

Большие многоцентровые исследования показали успешность Дивазы в отношении начальных клинических симптомов церебральной микроангиопатии. Результаты подтвердили, что применение Дивазы приводит к улучшению показателей астении, когнитивных функций, сна, качества жизни и безопасно при лечении пациентов пожилого и старческого возраста с астеническими и когнитивными расстройствами [20]. Наличие тревожно-астенического симптомокомплекса следует рассматривать как основное показание для назначения Дивазы у пациентов с хронической ишемией головного мозга. С учетом времени регресса основных симптомов и повышения активности пациентов курсовое лечение Дивазой составляет 8–12 нед.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндотелиальная дисфункция, ассоциированная с артериальной гипертензией, может рассматриваться как иницирующее патогенетическое звено развития церебральной микроангиопатии. На ранних стадиях повреждения эндотелия возникают обратимые функциональные изменения эндотелиальной функции, что является важным мотивационным фактором к ранней диагностике начальных клинических проявлений церебральной микроангиопатии и целевой терапии эндотелия. Успех лечения в каждом конкретном случае зависит от правильной коррекции индивидуальных факторов риска, в первую очередь оптимально подобранной гипотензивной терапии. Одним из препаратов с целевым воздействием на эндотелий является препарат Диваза, показавший в клинико-лабораторных исследованиях позитивное влияние на маркеры эндотелиальной дисфункции. Дополнительное включение Дивазы в комплексное лечение не только улучшает эндотелиальную функцию, но и позитивно влияет на аффективные и когнитивные симптомы.

Литература

1. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia // *Neuron*. 2013. Vol. 80. P.844–866.
2. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. 2013. Vol. 380. P.2095–2128.
3. Makin S., Turpin S., Dennis M., Wardlaw J. Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke sub-types // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013. Vol. 84. P.893–900.

4. Valdes Hernandez M. C., Maconick L. C., Munoz Maniega S. et al. A comparison of location of acute symptomatic versus 'silent' small vessel lesions // Int J Stroke. 2015. Vol. 10. P.1044–1050.
5. Higashi Y., Kihara Y., Noma K. Endothelial dysfunction and hypertension in aging // Hypertension Research. 2012. Vol. 35. P.1039–1047.
6. Hassan A., Markus H.S. Genetics and ischaemic stroke // Brain. 2000. Vol. 123. P.1784–1812.
7. Fateeva V., Vorob'eva O.V. The correlation between endothelial dysfunction and depressive disorder in middle-aged patients with hypertension-associated microangiopathy. 4th European Stroke Organisation Conference (Gothenburg, Sweden 2018) AS23–028.
8. Taddei S., Ghiadoni L., Virdis A. et al. Mechanisms of endothelial dysfunction: clinical significance and preventive non-pharmacological therapeutic strategies // Curr Pharm Des. 2003. Vol. 9. P.2385–2402.
9. Heitzer Th., Schlinzig T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease // Circulation. 2001. Vol. 104. P.2673–2678.
10. Benarroch E. Neurovascular unit dysfunction // Neurology. 2007. Vol. 68. P.1730–1732.
11. Kearney-Schwartz A., Rossignol P., Bracad S. et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints // Stroke. 2009. Vol. 40. P.1229–1236.
12. Ohmine T., Miwa Y., Yao H. et al. Association between arterial stiffness and cerebral white matter lesions in community-dwelling elderly subjects // Hypertens Res. 2008. Vol. 31. P.75–81.
13. Shah R. The role of nutrition and diet in Alzheimer disease: A systematic review // J Am Med Dir Assoc. 2013. P. S1525.
14. Virdis A., Ghiadoni L., Salvetti G. et al. Endothelial dysfunction, vascular damage and clinical events: role of antioxidant therapy // High Blood Press Cardiovasc Prev. 2004. Vol. 11. P.15–27.
15. Grassi D., Necozione S., Lippi C. et al. Cocoa reduces blood pressure and insulin resistance and improves endothelium-dependent vasodilation in hypertensives // Hypertension. 2005. Vol. 46. P.398–405.
16. Bohm M. Angiotensin receptor blockers versus angiotensin-converting enzyme inhibitors: where do we stand now? // Am J Cardiol. 2007. Vol. 100. P.38–44].
17. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance // Circulation. 2007. Vol. 115. P.1285–1295.
18. Фатеева В.В., Колоколов О.В., Захарова Н.Б. и др. Нарушение сна и когнитивных функций как проявление хронической ишемии головного мозга и патогенетические основы их коррекции // Лечащий врач. 2016. № 5. С.1–6 [Fateyeva V.V., Kolokolov O.V., Zakharova N.B. i dr. Narusheniye sna i kognitivnykh funktsiy kak proyavleniye khronicheskoy ishemii golovnogogo mozga i patogeneticheskiye osnovy ikh korrektsii // Lechashchiy vrach. 2016. № 5. S.1–6 (in Russian)].
19. Чуканова Е.И., Боголепова А.Н., Чуканова А.С. Опыт применения препарата диваза в терапии цереброваскулярной недостаточности // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т.115. № 6. С.110–114 [Chukanova Ye.I., Bogolepova A.N., Chukanova A.S. Opyt primeneniya preparata divaza v terapii tserebrovaskulyarnoy nedostatochnosti // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2015. T.115. № 6. S.110–114 (in Russian)].
20. Парфенов В.А., Камчатнов П.Р., Воробьева О.В. и др. Результаты многоцентрового исследования эффективности и безопасности применения препарата диваза при астенических и легких или умеренных когнитивных расстройствах в пожилом и старческом возрасте // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т.117. № 9. С.43–50 [Parfenov V.A., Kamchatnov P.R., Vorob'yeva O.V. i dr. Rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti primeneniya preparata divaza pri astenicheskikh i legkikh ili umerennykh kognitivnykh rasstroystvakh v pozhilom i starcheskom vozraste // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2017. T.117. № 9. S.43–50 (in Russian)].

Уважаемые коллеги!

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

XXVIII Национального Конгресса по болезням органов дыхания

Конгресс состоится в г. Москва с 16 по 19 октября 2018 г.

Место проведения:

г. Москва, площадь Европы, 2
гостиница «Рэдиссон Славянская»

Организаторы конгресса: Российское респираторное общество
Министерство здравоохранения Российской Федерации

(План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2018 год)

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

Заявки на участие в научной программе необходимо оформить через сайт www.spulmo.ru

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

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет.

Для участия в конкурсе необходимо подать Заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе (*фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором*).

Заявку необходимо прислать до 1 октября 2018 г. по e-mail: rropulmo@mail.ru с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос – 7500 рублей.

ВЫСТАВКА

В рамках работы Конгресса состоится выставка лекарственных препаратов,

медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп.

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ И БРОНИРОВАНИЯ НОМЕРОВ

e-mail: registration@spulmo.ru
services@spulmo.ru

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

Неврома Мортона

Д.м.н. И.А. Лебедев, Е.В. Безносков, А.А. Колчанов, С.Д. Медведев, М.Н. Митрофанова,
Е.С. Климов, А.А. Драченина

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

РЕЗЮМЕ

В статье обобщены сведения о невроме Мортона. Даны краткие сведения по истории вопроса. Освещены этиология и основные факторы риска, выступающие пусковым звеном развития данной патологии. Раскрыты основные звенья патогенеза, представлена клиническая картина заболевания. Отражены современные представления о развитии патологического процесса и результаты морфологических исследований, говорящих о том, что при микротравматизации межплюсневой нерва на нем формируется псевдоневрома. Перечислены методы диагностики и критерии постановки диагноза. Показана роль КТ, МРТ, рентгенографии и ультразвукового исследования. Представлена клиника заболевания с описанием характера болевого синдрома и неврологической симптоматики. Описаны меры профилактики и консервативного лечения невромы Мортона, включая использование ортопедических стелек и других ортопедических пособий, уменьшающих или полностью нивелирующих компрессионное воздействие окружающих мягких тканей на нервный ствол. Указана значимость лечебно-диагностических блокад с анестетиком, регресс болевого синдрома после которых является убедительным подтверждением наличия у пациента невромы Мортона. Перечислены заболевания, с которыми необходимо дифференцировать описываемую патологию. Охарактеризованы главные методы хирургических вмешательств, выполняемых при невроме, локализуемой в 3-м межплюсневом промежутке, с оценкой их результатов.

Ключевые слова: неврома Мортона, туннельный синдром, компрессионная невропатия, мортонская метатарзальная невралгия, неврома стопы, подошвенная межпальцевая неврома, межплюсневая неврома.

Для цитирования: Лебедев И.А., Безносков Е.В., Колчанов А.А. и др. Неврома Мортона // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 5. С. 32–34.

ABSTRACT

Morton's neuroma

I.A. Lebedev, E.V. Beznosov, A.A. Kolchanov, S.D. Medvedev, M.N. Mitrofanova, E.S. Klimov, A.A. Drachenina

Tyumen State Medical University

The article summarizes the data about Morton's neuroma. Brief information on the history of the issue is given. The etiology and the main risk factors, which are the trigger of this pathology, are highlighted. The main stages of pathogenesis and the clinical picture of the disease are revealed. The article gives the review of the current ideas about the development of the pathological process and the results of morphological studies, suggesting that microtrauma of the intercellular nerve leads to the formation of a pseudoneurosis. The methods of diagnosis and diagnostic criteria are outlined. The role of CT, MRI, X-ray and ultrasound is shown. A clinical picture of the disease with a description of the nature of the pain syndrome and neurological symptoms is presented. Measures for the prevention and conservative treatment of Morton's neuroma are described, including the use of orthopedic insoles and other orthopedic aids, that reduce or completely level the compression of surrounding soft tissues on a neural stem. The regression of the pain syndrome after these blocks is a convincing confirmation of the presence of the Morton neuroma. The diseases with which it is necessary to differentiate the described pathology are listed. The main surgical intervention methods performed in neuroma located in the third intermetatarsal space are given.

Key words: Morton's neuroma, tunnel syndrome, compression neuropathy, Morton metatarsal neuralgia, foot neuroma, plantar interdigital neuroma, intermetatarsal neuroma.

For citation: Lebedev I.A., Beznosov E.V., Kolchanov A.A. et al. Morton's neuroma // RMJ. Medical Review. 2018. № 5. P. 32–34.

Туннельные, или компрессионные, синдромы/невропатии являются одной из самых часто встречающихся групп заболеваний периферических нервов и составляют, по данным разных авторов, от 25% до 40% всех заболеваний периферической нервной системы [1, 2].

В научной литературе встречается информация о двух заболеваниях стопы, которые связаны с именем американского хирурга Томаса Джорджа Мортона (1835–1903). Первое — стопа Мортона, иначе — синдром недостаточности первой метатарзальной кости, при котором второй палец стопы длиннее первого, что является фактором,

предрасполагающим к формированию молоткообразного второго пальца. Второе — неврома Мортона — проявление туннельного синдрома, при котором страдает нерв, проходящий между головками 3-й и 4-й плюсневых костей. Данное заболевание имеет множество синонимов: метатарзалгия Мортона, подошвенная межпальцевая неврома, межплюсневая неврома, неврома стопы [3].

В 1876 г. Томас Мортон впервые описал синдром, наблюдавшийся у 12 пациентов с «необычным и болезненным поражением 4-го плюснефалангового сустава». При изучении данной патологии Мортон предположил,

что механическое сдавление нерва головками плюсневых костей является главным механизмом развития заболевания [2].

В настоящее время считается, что компрессионные невропатии являются полиэтиологическими заболеваниями. В их формировании играют важную роль как генетическая предрасположенность, так и воздействие экзогенных и эндогенных факторов. Среди множества этиологических факторов, вызывающих развитие тоннельных невропатий, следует выделить те основные, что играют главную роль в формировании невромы Мортона. К ним относятся: поперечное плоскостопие, ношение тесной обуви (в т. ч. обувь на высоком каблуке и с узким носом), острые травматические повреждения и гематомы в месте локализации нервных волокон, неправильная походка с подворачиванием стопы вовнутрь, облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей, избыточная масса тела, повышенные нагрузки на передний отдел стопы, инфекционные и аутоиммунные заболевания, изменения в строении нерва, липомы различных типов [4–6].

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ НЕВРОМЫ МОРТОНА

Механизм развития невромы Мортона изучен недостаточно, однако предложен ряд гипотез. При изучении морфологического материала были сделаны выводы о том, что при данной патологии на межплюсневой веточке большеберцового нерва возникает утолщение, при этом исследователь полагал, что это не истинная неврома, а псевдоневрома, подобная той, которая развивается в стволе срединного нерва выше места его компрессии при синдроме запястного канала. Позже были описаны изменения, которые колебались от утолщения стенки до полной облитерации просвета артерии, питающей нерв и прилегающие ткани на данном участке стопы, было сделано заключение об ишемической природе патологического процесса [7]. В настоящее время считают, что пусковым моментом являются повторные, множественные микротравмы и компрессия нерва, который проходит между 3-й и 4-й плюсневой костями, вследствие чего происходят утолщение поперечной межплюсневой связки стопы, разделение ее на волокна и формирование отека. Так называемая патологическая межплюсневая связка стопы ведет к постоянному сдавлению и смещению медиального подошвенного нерва и сопровождающих его сосудов, вызывая его ишемию [8]. Современные исследования показали, что средний размер невромы в длину составляет 0,95–1,45 см, а в ширину — 0,15–0,65 см, т. е. это образование вытянутой, веретенообразной формы [7, 9].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Бессимптомное протекание метатарзалгии Мортона возможно в случае, если размер невромы менее 5 мм [2]. Прогрессирование заболевания ведет к появлению сначала стреляющих, ноющих болей в области 3–4-го пальцев стопы, возникающих после физической нагрузки, в сочетании с парестезиями, аллодинией и другими расстройствами чувствительности. В ночное время дискомфортные ощущения в стопе практически не появляются. Если пациент вовремя не обращается за медицинской помощью, симптомы заболевания нарастают. С течением времени увеличиваются частота и интенсивность болей, сокращается временной промежуток от момента начала нагрузки и до возникнове-

ния симптомов. В итоге боли приобретают острый, жгучий характер, начинают появляться в состоянии покоя, часто формируется ощущение присутствия чужеродного предмета в обуви, но при этом внешних изменений в стопе не наблюдается. При пальпации болевые ощущения резко усиливаются. Параллельно с прогрессированием болевого синдрома возможно нарастание сенсорных расстройств, вплоть до анестезии [10, 11].

ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика данного патологического состояния несложна. Прежде всего она основывается на характерной локализации болевого синдрома. При пальпаторной компрессии 3-го межплюсневой промежутка в течение 30–60 с пациент, как правило, начинает испытывать онемение и ощущение жжения. Двигательные расстройства нехарактерны. Сенсорные нарушения подтверждают невральное поражение.

Говоря об инструментальных исследованиях метатарзалгии Мортона, необходимо отметить, что магнитно-резонансная томография, к сожалению, не всегда подтверждает клинический диагноз и в ряде случаев дает сомнительные результаты. Выполнение компьютерной томографии стопы редко дает какую-либо информацию в связи с отсутствием отложения минералов в данном мягкотканном образовании. Однако благодаря методам рентгенографии иногда можно определить узурацию кости в месте сдавления невромой.

Ультразвуковое исследование является одним из ведущих методов диагностики состояния мягкотканых структур стопы. Однако в нашей стране использование УЗИ для диагностики заболеваний периферических нервов недостаточно развито [2, 12].

Регресс болевого синдрома после лечебно-диагностической блокады межплюсневой нерва раствором местного анестетика является убедительным признаком, свидетельствующим в пользу невромы [13].

Боль в стопе и пальцах часто наблюдается в клинической практике, в большинстве случаев она вызвана деформацией стопы, отмечающейся при различных патологических состояниях, в частности при плоскостопии или хроническом тендините ахиллова сухожилия. Вместе с тем при существенной деформации стоп не всегда развивается выраженный болевой синдром, как, например, у пациентов при наследственной спастической параплегии [14].

Дифференциальная диагностика невромы Мортона проводится с такими заболеваниями, как синовит плюснефалангового сустава, стресс-переломы плюсневых костей, артрит плюснефаланговых суставов, остеонекроз головок плюсневых костей, опухолевые поражения кости, заболевания поясничного отдела позвоночника с иррадиацией боли в область межплюсневых промежутков [15].

ЛЕЧЕНИЕ НЕВРОМЫ МОРТОНА

На начальных этапах развития заболевания проводится *консервативное лечение*. Первыми рекомендациями лечащего врача являются: разгрузка стопы, периодическое использование плюсневых прокладок и подъемников, ношение обуви с ретрокапитальной опорой. Суть этих методов заключается в снижении давления на нервный ствол. Использование ортопедических стелек, изготовленных по индивидуальному заказу, повышает эффективность кон-

сервативного лечения. С их помощью удастся, во-первых, уменьшить нагрузку на переднюю область стопы и привести в норму состояние поперечного свода; во-вторых, снизить давление костей и связок на поврежденный нерв, что позволяет остановить развитие болезни; в-третьих, устранить воспалительный процесс в нервных волокнах и тканях, что значительно уменьшает или полностью ликвидирует болевые ощущения; в-четвертых, восстановить строение стопы, обеспечив тем самым правильную походку [16, 17].

В случае если болевой синдром не выражен, возможно применение многокомпонентных компрессов с димексидом, нестероидными противовоспалительными препаратами и местными анестетиками в комплексе с мышечными релаксантами и мануальной терапией. При недостаточном эффекте выполняются инъекции глюкокортикоидов в межплюсневый промежуток с тыльной стороны стопы, что в половине случаев приводит к улучшению течения заболевания, а в трети случаев — к полному выздоровлению [17, 18]. При наличии у пациента деформирующего артроза возможно назначение профилактической терапии хондропротекторами.

В случае резистентности к консервативным методам лечения больным предлагается *оперативное лечение*. При этом имеется несколько различных подходов к лечению синдрома Мортонна хирургическим путем [17].

Наиболее распространенная операция, выполняемая под местной анестезией, — удаление невromы. Поскольку она является частью нерва, гипертрофированный и воспаленный его участок иссекается. В большинстве случаев это устраняет болевой синдром, но, как правило, на стопе остается небольшой участок невыраженного онемения, который почти всегда не ощущается, пока пациент не дотронется до него. Двигательная и опорная функции стопы не страдают. Процесс реабилитации в среднем составляет 2–4 нед., в течение которых больному рекомендуют уменьшить нагрузку на стопу [18].

Некоторые хирурги считают, что иссечение воспаленного участка нерва в качестве первичного хирургического метода слишком радикально. Операция по рассечению (релизу) поперечной связки между плюсневыми костями устранит сдавление нерва. Одним из преимуществ этого метода является отсутствие сенсорных расстройств. В том случае, если эта операция не приводит к успеху, возможно иссечение невromы [19–21].

Остеотомия 4-й плюсневой кости является наименее используемым методом оперативного лечения рассматриваемой патологии. Суть вмешательства состоит в том, чтобы за счет смещения головки 4-й плюсневой кости после остеотомии (искусственного перелома) достичь декомпрессии нерва. Такая манипуляция выполняется под рентгеновским контролем через разрез или прокол кожи, не превышающий 2 мм [20, 21].

Анализ эффективности хирургического лечения невromы Мортонна показал наличие отличных результатов (полное отсутствие болевого синдрома и другой симптоматики) в 45% случаев, хороших (значительное уменьшение болевого синдрома и почти полный регресс неврологической симптоматики) — в 32%, в 15% случаев исходы были удовлетворительными (болевым синдром уменьшился незначительно, неврологическая симптоматика сохраняется), в 8% — неудовлетворительными (операция не принесла какого-либо улучшения). Низкая

эффективность оперативных вмешательств связывается с формированием истинной ампутационной невromы в области проксимальной части межплюсневой нерва [13, 20, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо отметить, что врачам, особенно первичного звена, следует помнить о том, что одной из причин болей в стопе может быть синдром Мортонна — патологическое разрастание периневральной соединительной ткани (псевдоневрома) в результате микротравматизации межплюсневой нерва в промежутке между 3-й и 4-й плюсневыми костями. Своевременная диагностика и лечение данной патологии позволят повысить качество жизни пациентов.

Литература

1. Салтыкова В.Г. Роль ультразвукового исследования в диагностике туннельных невропатий // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2011. № 4. С. 43–46 [Saltykova V.G. Rol' ul'trazvukovogo issledovaniya v diagnostike tunnel'nykh nevropatiy // Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika. 2011. № 4. S. 43–46 (in Russian)].
2. Салтыкова В.Г., Левин А.Н. Возможности ультразвуковой диагностики невromы Мортонна // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2007. № 5. С. 92–95 [Saltykova V.G., Levin A.N. Vozmozhnosti ul'trazvukovoy diagnostiki nevromy Mortona // Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika. 2007. № 5. S. 92–95 (in Russian)].
3. Пахомов И.А., Садовой М.А., Прохоренко В.М., Кирилова И.А. Особенности диагностики и лечения пациентов с невромой Мортонна: Материалы II Международной конференции по хирургии стопы и голеностопного сустава. СПб., 2008. С. 127 [Pakhomov I.A., Sadovoy M.A., Prokhorenko V.M., Kirilova I.A. Osobennosti diagnostiki i lecheniya patsiyentov s nevro moy Mortona: Materialy II Mezhdunarodnoy konferentsii po khirurgii stopy i golenostopnogo sustava. SPb., 2008. S. 127 (in Russian)].
4. Метатарзалия Мортонна (неврома Мортонна) [Metatarzalgia Mortona (nevroma Mortona) (in Russian)] [Электронный ресурс] URL: <http://www.emcmos.ru/articles/metatarzalgia-mortona-nevroma-mortona> (дата обращения: 02.07.2018).
5. Owens R., Gougoulas N., Guthrie H., Sakellariou A. Morton's neuroma: clinical testing and imaging in 76 feet, compared to a control group // Foot Ankle Surg. 2011. Vol. 17. P. 197–200.
6. Sharp R.J., Wade C.M., Hennessy M.S., Saxby T.S. The role of MRI and ultrasound imaging in Morton's neuroma and the effect of size of lesion on symptoms // J Bone Joint Surg Br. 2003. Vol. 85. P. 999–1005.
7. Скоромец А.А., Герман Д.Г., Ирецка М.В., Брандман Л.Л. Туннельные компрессионно-ишемические моно- и мультиневротии: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 258–259 [Skoromets A.A., German D.G., Iretska M.V., Brandman L.L. Tunnel'nyye kompressionno-ishemicheskiye mono- i mul'tinevropatii: rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2015. S. 258–259 (in Russian)].
8. Голень, голеностопный сустав, стопа [Golen', golenostopnyy sustav, stopa (in Russian)]. [Электронный ресурс] URL: <http://www.valgus.ru/stopa/25/> (дата обращения: 02.07.2018).
9. Неврома Мортонна (межплюсневая неврома) [Nevroma Mortona (mezhpplusnevaya nevroma) (in Russian)]. [Электронный ресурс] URL: <http://therapycancer.ru/novosti/rak/4072-nevroma-mortona-mezhpplusnevaya-nevroma> (дата обращения: 01.07.2018).
10. Тertyshnik С.С., Аتمانский И.А., Пфейфер А.В., Жовтановский О.М. Неврома Мортонна // Актуальные вопросы хирургии: сборник научно-практических работ. Челябинск, 2014. С. 42–43 [Tertyshnik S.S., Atmanskij I.A., Pfejfer A.V., Zhovtanovskij O.M. Nevroma Mortona // Aktual'nye voprosy hirurгии: sbornik nauchno-prakticheskikh rabot. Chelyabinsk, 2014. S. 42–43 (in Russian)].
11. Пахомов И.А., Садовой М.А., Прохоренко В.М. и др. Особенности диагностики и лечения пациентов с невромой Мортонна // Травматология и ортопедия России. 2008. № 3. С. 42–46 [Pakhomov I.A., Sadovoy M.A., Prohorenko V.M. i dr. Osobennosti diagnostiki i lecheniya patsiyentov s nevro moy Mortona // Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2008. № 3. S. 42–46 (in Russian)].
12. Неврома Мортонна [Nevroma Mortona (in Russian)]. [Электронный ресурс] URL: http://ortoweb.ru/index.php?cat_id=153 (дата обращения: 01.07.2018).
13. Magnan B., Marangon A., Frigo A., Bartolozzi P. Local phenol injection in the treatment of interdigital neuritis of the foot (Morton's neuroma) // La Chirurgia degli organi di movimento. 2005. Vol. 90. P. 371–373.
14. Екушева Е.В., Данилов А.Б. Наследственная спастическая паралепгия // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002. № 8. С. 44–47 [Ekusheva E.V., Danilov A.B. Nasledstvennaya spasticheskaya paraplegiya // Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2002. № 8. S. 44–47 (in Russian)].
15. Неврома Мортонна [Nevroma Mortona (in Russian)]. [Электронный ресурс] URL: <http://gidmed.com/onkologiya/lokalizatsiya-opuholej/kosti-i-myagkie-tkani/nevroma-mortona.html> (дата обращения: 01.07.2018).

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Обострения хронической боли в спине у коморбидных больных: терапия на перспективу

Профессор А.В. Наумов¹, профессор О.Н. Ткачева¹, к.м.н. Н.О. Ховасова²

¹ ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» — филиал ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность интермиттирующей схемы парентерального введения Хондрогарда и Сустагарда Артро у пациентов с рецидивом хронической боли в нижней части спины (БНС).

Материал и методы: 70 пациентов с хронической болью в спине были разделены на 2 группы. Первая группа (n=35) получала по интермиттирующей схеме парентерально Хондрогард по 2,0 мл (200 мг) в/м через день № 20 и Сустагард Артро по 3,0 мл (2,0 мл — 200 мг в/м действующего вещества и 1,0 мл растворителя) через день № 20. Кроме этого, каждый пациент выполнял специальный индивидуальный комплекс упражнений для коленного сустава и БНС. Пациентам 2-й группы (n=35) была назначена стандартная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Эффективность лечения оценивалась по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) 100 мм, тяжесть остеоартроза коленных суставов — по валидизированной шкале WOMAC, качество жизни — по валидизированной русскоязычной версии общего опросника EuroQol-5D.

Результаты исследования: у пациентов 1-й группы к 6-й неделе боль уменьшилась на 68,7%, во 2-й группе — на 48,5%. К концу 2-го и 6-го месяцев наблюдения у пациентов 1-й группы средний балл интенсивности боли по ВАШ не превышал среднего балла, зафиксированного в конце инъекционного курса терапии. При оценке качества жизни по опроснику EuroQol-5D прирост общего показателя к концу курса терапии (5-й визит) в 1-й группе составил 39,1%, во 2-й группе — лишь 8,2% (p<0,05). В последующие визиты у пациентов 2-й группы этот показатель снизился. У всех пациентов обеих групп имелся болевой синдром в коленных суставах, на фоне лечения анализ боли по ВАШ выявил устойчивую положительную динамику у пациентов 1-й группы.

Заключение: парентеральная интермиттирующая терапия препаратами Хондрогард и Сустагард Артро в совокупности с ежедневной ходьбой и индивидуально подобранным комплексом физических упражнений позволяет добиться эффективного обезболивания в течение 6 нед. терапии у 91,4% пациентов, в то время как терапия НПВП — лишь у 62,9%. Терапия пациентов 1-й группы в течение 6 нед. позволяет купировать боль в нижней части спины на 69% в сравнении с исходным уровнем, превосходя эффект традиционной терапии НПВП более чем на 23%. Отмечается длительный эффект последствия проведенной в 1-й группе терапии. В 1-й группе показатель качества жизни за 6 мес. увеличился на 56,6%, тогда как в группе сравнения на 1%.

Ключевые слова: межпозвоночный диск, боль в спине, остеоартроз, хондроитина сульфат, глюкозамин сульфат, Хондрогард, Сустагард Артро.

Для цитирования: Наумов А.В., Ткачева О.Н., Ховасова Н.О. Обострения хронической боли в спине у коморбидных больных: терапия на перспективу // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 5. С. 35–42.

ABSTRACT

Exacerbations of chronic back pain in comorbid patients: long-term therapy

A.V. Naumov¹, O.N. Tkacheva¹, N.O. Khovasova²

¹ «Russian gerontological scientific and clinical center» — branch of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

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

Aim: to evaluate the effectiveness and safety of the intermittent scheme of parenteral administration of Chondrogard and Sustaguard Arthro in patients with relapse of chronic low back pain (CLBP).

Patients and Methods: 70 patients with chronic back pain were divided into 2 groups. The 1st group (n=35) received Chondrogard parenterally according to the intermittent scheme, 2.0 ml (200 mg) IM, alternate days No. 20, and Sustaguard Arthro 3.0 ml (2.0 ml — 200 mg of active ingredient and 1.0 ml of solvent) alternate days No. 20. In addition, each patient had an individual exercise program for the knee joint and CLBP. Patients of the 2nd group (n=35) were prescribed standard therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The effectiveness of the treatment was assessed according to a visual analog scale (VAS) of 100 mm, the severity of knee osteoarthritis — according to the validated WOMAC scale, the quality of life — according to the validated Russian version of the EuroQol-5D.

Results: by the 6th week in patients of the 1st group the pain decreased by 68.7%, in the 2nd group — by 48.5%. At the end of the 2nd and 6th months of follow-up in patients of the 1st group, the average score of pain intensity according to the VAS did not exceed the average score recorded at the end of the injection therapy. When assessing the quality of life according to the EuroQol-5D, the

increase in the overall value at the end of the therapy (on the 5th visit) in the 1st group was 39.1%, in the 2nd group — only 8.2% ($p < 0.05$). In further visits, in patients of the 2nd group, this value decreased. All patients of both groups had pain syndrome in the knee joints, the pain analysis according to the VAS revealed a stable positive dynamics in the patients of the 1st group during the treatment. **Conclusion:** parenteral intermittent therapy with Chondrogard and Sustaguard Arthro, in combination with daily walking and individually selected exercise complex allows to achieve effective analgesia during 6 weeks of therapy in 91.4% of patients, while therapy with NSAIDs — only in 62.9%. Therapy of patients of the 1st group for 6 weeks allows to reduce pain in the lower back by 69% in comparison with the baseline, exceeding the effect of traditional NSAID therapy by more than 23%. There is a long-lasting aftereffect effect in the 1st group of therapy. In the 1st group, the quality of life indicator for the six months increased by 56.6%, while in the the 2nd group it was 1%.

Key words: intervertebral disc, back pain, osteoarthritis, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, Chondrogard, Sustaguard Arthro.

For citation: Naumov A.V., Tkacheva O.N., Khovasova N.O. Exacerbations of chronic back pain in comorbid patients: long-term therapy // *RMJ. Medical Review*. 2018. № 5. P. 35–42.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Масштабы медико-социальной проблемы боли в спине потрясают не только воображение врачей всех специальностей, но и грозят общепопуляционной пандемией. Во втором десятилетии XXI в. более 90% человеческой популяции на Земле подвержены болевым проявлениям в спине, ограничивающим профессиональную деятельность, выполнение бытовых задач и оптимальный уровень социализации [1].

Хроническая боль в спине является главной причиной нетрудоспособности [2]. Болевые синдромы в структуре глобального бремени болезней занимают ведущее место во всех странах мира, приводя на протяжении последних двух десятилетий к значительному увеличению количества лет, прожитых с нарушенным здоровьем, и значительному ухудшению качества жизни населения.

В США отмечается ежегодное (с 1992 г.) увеличение распространенности боли в нижней части спины (БНС) на 11,6% во всех демографических группах [3].

Эпидемиологические исследования, изучавшие структуру причин БНС, позволили установить: 80–85% болевых синдромов связаны с неспецифической болью в спине, 10–15% — с радикулопатиями, 1–5% — со специфическими болями в спине, обусловленными серьезной патологией [4].

Проведенные клинические исследования с постанализом эффективности комплексной терапии боли выявили крайне низкую эффективность терапии БНС. В среднем лишь 20% пациентов удовлетворены обезболивающей терапией [5].

Анализ причин низкой эффективности методологических подходов к терапии БНС выявляет несколько факторов:

- 1) отсутствие в рутинной практике единого подхода к нозологической характеристике морфологических изменений в структурах позвоночника;
- 2) низкое внимание к «красным флагам» при боли в спине (ночные боли и другие проявления воспалительной боли, отсутствие алгических поз и приемов, кратковременное улучшение после физической нагрузки, эффективность только диклофенака натрия, симптомы, указывающие на аневризму брюшного отдела аорты, и пр.);
- 3) игнорирование в лечебной тактике БНС декомпенсации отдельных нозологических форм коморбидности (гиперхолестеринемия, гиперурикемия, анемия, декомпенсация углеводного обмена, гипотиреоз, обострение хронической обструктивной болезни легких, коллагенозы, инфекционные поражения позвоночника);
- 4) сведение лечебной тактики только к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и миорелаксантов;

- 5) отсутствие адекватного лечения нейропатического и психогенного компонентов болевого синдрома;
- 6) низкая доступность и низкая приверженность полноценным реабилитационным программам;
- 7) недооценка роли травматических повреждений, в т. ч. связанных с профессиональным спортом.

НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БНС

Наиболее очевидной проблемой рутинной клинической практики является отсутствие на территории РФ единого подхода к нозологической характеристике причин болевого синдрома в спине. Оптимальной клинической характеристикой БНС может служить классификация, обозначенная в клинических рекомендациях Ассоциации врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации «Диагностика и лечение хронической боли в спине в общей врачебной практике» (2014).

Подходы к нозологической характеристике БНС

Этиопатогенетический подход

Первичная БНС обусловлена дистрофическими и/или функциональными изменениями в тканях позвоночника (межпозвоночные суставы, межпозвоночные диски (МПД), фасции, мышцы, сухожилия) с возможным вовлечением смежных структур (корешок, нерв).

Вторичная БНС в основе своей имеет причины: врожденные аномалии (люмбализация, *spina bifida*, и т.д.), травмы (переломы позвонков, протрузии МПД и др.), артриты (анкилозирующий спондилит, реактивный артрит, ревматоидный артрит и др.), другие заболевания позвоночника (опухоль, инфекции, нарушения метаболизма и др.), проекционные боли при заболеваниях внутренних органов (желудка, поджелудочной железы, кишечника, брюшной аорты и др.), заболевания мочеполовых органов.

Этиологический подход

Вертеброгенные причины БНС: грыжа (пролапс) или протрузия МПД; спондилез; остеофиты; сакрализация или люмбализация; спондилоартроз (фасеточный синдром); анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева); спинальный стеноз (вторичный стеноз позвоночного канала, отмечающийся часто на фоне его врожденной узости); нестабильность позвоночно-двигательного сегмента (особенно ретроспондилолистез); переломы позвонков (в т. ч. компрессионные на фоне остеопороза); остеопороз; первичные/вторичные опухоли позвоночника, спинного мозга и корешков; врожденные или приобретенные деформации позвоночника (кифосколиоз, сколиоз, гипер-

лордоз); функциональные биомеханические нарушения в межпозвоночных двигательных сегментах с нарушением двигательного стереотипа.

Невертеброгенные причины БНС: миофасциальный болевой синдром; психогенные боли; отраженные боли в спине при болезнях внутренних органов (сердца, легких, желудочно-кишечного тракта, мочеполовых органов); эпидуральный абсцесс; сирингомиелия.

Временной подход:

- острая БНС — продолжается до 6 нед., возникает в ответ на новое повреждение и неразрывно с ним связана;
- подострая БНС — продолжается от 6 до 12 нед.;
- хроническая БНС — продолжается свыше 12 нед., т. е. сверх нормального периода заживления поврежденных тканей;
- рецидивирующая БНС — возникает с интервалом не менее 6 мес. с момента окончания предыдущего обострения, т. е. после полностью бессимптомного периода;
- обострение хронической БНС — если боль возникает менее чем через 6 мес. либо если боль до конца не купировалась.

Подход МКБ-10

По МКБ-10, дорсопатии делятся на 3 основные группы: деформирующие дорсопатии, спондилопатии, дорсалгии. В разделе «Спондилопатии» наиболее распространенным дегенеративным изменением является спондилез, в который включены артроз и дегенерация фасеточных суставов (спондилоартроз).

СПОНДИЛОАРТРОЗ

Спондилоартроз, как известно, представляет собой дегенеративный процесс, локализующийся в межпозвоночных суставах, являющихся обычными синовиальными суставами с двумя покрытыми гиалиновым хрящом суставными поверхностями [6]. В настоящее время установлено, что МПД — это разновидность хрящевой ткани, богатой протеогликанами, представленными сульфатированными гликозаминогликанами и коллагеном I и II типов. Протеогликаны диска (пульпозного ядра и фиброзного кольца) представлены хондроитинсульфатами, которые гомологичны протеогликанам суставных хрящей периферических суставов. Показано, что процессы дегенерации в межпозвоночных и периферических суставах принципиально не различаются [7].

Доказано, что процессы поражения хряща в периферических суставах и суставах позвоночника при остеоартрозе (ОА) протекают по однотипному механизму. В основе лежит дисбаланс синтеза и деградации матрикса (снижение выработки протеогликанов, повышение активности протеолитических ферментов и др.) и развитие асептического воспаления (продукция интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-1, ИЛ-6, простагландинов, фактора некроза опухоли α — ФНО- α и др.).

Спондилоартроз — самая частая причина болей в пояснице у лиц пожилого возраста. При артрозе фасеточных суставов боль обычно двусторонняя, локализуется, в отличие от дискогенной, паравертебрально, а не по средней линии, усиливается при длительном стоянии и разгибании и уменьшается при ходьбе и сидении.

Установлено, что изменения в МПД, обусловленные старением, появляются у лиц старше 30 лет изначально в матриксе пульпозного ядра с появления очагов зерни-

стого распада, гибели части клеток. Эти изменения нарушают однородность и упорядоченность структуры, ведут к потере воды, снижению внутридискосового давления и ухудшению функциональных свойств диска. Дегенерация МПД — многофакторный процесс. В основе вырождения диска лежит генетический дефект. Идентифицировано несколько генов, ответственных за прочность и качество костно-хрящевых структур, — гены синтеза коллагена IX типа, рецептора витамина D, агреккана, металлопротеиназы. Генетическая «поломка» носит системный характер, что подтверждается высокой распространенностью дегенерации МПД у больных ОА периферических суставов. Триггерным фактором развития дегенеративных изменений в диске служит структурное повреждение фиброзного кольца, приводящее к последующим изменениям в пульпозном ядре и замыкательных пластинах. Структурное повреждение элементов диска приводит в общем случае к развитию каскада метаболических реакций — активного процесса заживления. С возрастом способность к эффективной репарации ослабевает, что приводит к прогрессирующей дегенеративных процессов [8].

Традиционно терапия БНС включает местные и системные НПВП, реже — миорелаксанты (польза от применения не доказана) [9].

Учитывая совокупность воспалительных и дегенеративных изменений в МПД, сопровождающихся апоптозом клеточных структур, воздействие на метаболизм МПД является одной из новых и современных задач комплексной терапии боли.

Как наиболее приемлемые средства, способные влиять на метаболические процессы в хрящевой, синовиальной и костной ткани, подавляя синтез провоспалительных медиаторов, для терапии БНС используются хондроитина сульфат (ХС, **Хондрогард**) и глюкозамина сульфат (ГС, **Сустагард Артро**).

Патогенетическое обоснование использования ХС и ГС при БНС понятно и заключается в следующем: эти препараты подавляют экспрессию матричных металлопротеиназ, ИЛ-1b и ИЛ-8, циклооксигеназы-2, ФНО- α , оказывают противовоспалительный эффект за счет подавления каскада асептического воспаления; кроме того, являясь нутриентами, представляющими собой гликозаминогликаны, расположенные в экстрацеллюлярном матриксе хряща МПД, ХС и ГС ингибируют свободные радикалы, способные вызывать разрушение хряща и коллагена, угнетают активность ферментов, вызывающих поражение хрящевой ткани, участвуют в синтезе гликозаминогликанов и увеличивают продукцию внутрисуставной жидкости; к тому же ГС является предшественником гликозаминогликанов и играет важную роль в синтетических процессах. Как показано в целом ряде экспериментальных исследований, данные эффекты способствуют замедлению дегенеративных процессов и восстановлению структуры хрящевой ткани [10].

К настоящему времени накоплена обширная доказательная база для ХС и ГС в отношении периферического ОА, больше всего в отношении ОА коленных суставов [11–15]. В то же время в последние годы опубликован ряд обнадеживающих результатов эффективности хондроитина и глюкозамина при БНС в комплексной терапии боли [16].

В настоящей работе продемонстрирована эффективность парентеральных форм ХС и ГС.

Впервые применение хондропротекторов (ХС) при хронической боли в спине предпринято в исследовании

K.D. Christensen, L.R. Vucci (1989), где была продемонстрирована их эффективность [17].

Отдельного внимания заслуживает работа А.Е. Барулина и О.В. Курушиной (2014) [18], в которой авторы сочли паравертебральное и внутримышечное введение ХС. Авторы делают заключение, что ХС целесообразно вводить паравертебрально и/или локально возле крупного сустава (внутримышечно), что позволяет быстрее и эффективнее достигать максимальных концентраций ХС в регионарном кровотоке пораженных участков опорно-двигательного аппарата и соответственно повышать эффективность лечения и сокращать сроки нетрудоспособности.

В то же время в публикациях последних лет отмечается необходимость комбинации ХС и ГС в терапии боли при ОА [10]. Важным доводом в пользу совместного применения ХС и ГС служат результаты фармакопротеомного исследования [19], свидетельствующие о достижении сбалансированности метаболических процессов в хондроците (синтез белка и стрессоустойчивость) при использовании этой комбинации.

Как известно, парентеральные формы ХС и ГС обеспечивают оптимальную концентрацию препаратов в хрящевой ткани уже с первой инъекции, что может влиять и на скорость наступления обезболивающего эффекта. Именно поэтому мы решили провести исследование эффективности и безопасности парентеральной интермиттирующей схемы введения ХС и ГС.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности интермиттирующей схемы парентерального введения ХС и ГС в совокупности с ежедневной ходьбой и индивидуально подобранным комплексом физических упражнений у пациентов с рецидивом хронической БНС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено открытое сравнительное исследование. В результате скрининга 118 больных с хронической болью в спине отобрано 70 пациентов, рандомизированных на 2 равные группы методом случайных чисел.

Критерии включения в исследование: БНС (описываемая терминами: «дорсопатия», «спондилоартрит», «спондилопатия», «протрузия диска», «грыжа диска без неврологического дефицита») >40 мм по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ); ОА коленного сустава II–III рентгенологической стадии по Kellgren — Lowrence; готовность пациента отказаться от приема иных обезболивающих препаратов, кроме назначенных в исследовании; согласие следовать требованиям протокола в течение всего периода исследования; доступность пациента для консультаций и наблюдения в течение всего периода исследования начиная с момента включения в него; готовность отказаться от дополнительного приема НПВП (в 1-й группе) на весь период исследования; подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: отчетливый невропатический и/или психогенный компонент болевого синдрома; онкологические заболевания любой локализации; сахарный диабет 1-го типа; хроническая болезнь почек с выраженной почечной недостаточностью (уровень креатинина ≥ 180 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин); заболевания печени с печеночной недостаточностью (аутоиммунный гепатит, алкогольная болезнь печени); болезни крови; злоупотребление алкоголем (в среднем ≥ 20 г чистого этанола в день); психические заболевания; вторичный артроз

(инфекционный, подагра); гиперурикемия, которая не объясняется метаболическим синдромом; асептический некроз мыщелков бедренной и большеберцовой костей; операции на коленном суставе или позвоночнике в анамнезе; внутрисуставное и/или паравертебральное введение любых препаратов в течение 6 нед. до начала исследования.

Для изучения эффективности и безопасности интермиттирующей схемы парентерального введения ХС и ГС в совокупности с ежедневной ходьбой и индивидуально подобранным комплексом физических упражнений у пациентов с рецидивом хронической БНС были определены первичные и вторичные точки оценки.

Первичные точки: процент пациентов, ответивших на терапию, оцененный по уменьшению боли, согласно общепринятым стандартам (уменьшение боли по ВАШ на $\geq 50\%$); оценка динамики боли по ВАШ; сроки наступления обезболивания, удовлетворяющие пациента.

Вторичные точки: изменение качества жизни; оценка динамики боли в суставах по ВАШ; влияние на основные биохимические параметры (аланинаминотрансфераза — АЛТ, аспаратаминотрансфераза — АСТ, глюкоза крови, креатинин крови), динамика уровня С-реактивного белка (СРБ) в 1-й группе, частота нежелательных явлений.

Включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от стратегии терапии болевого синдрома. Пациентам 1-й группы ($n=35$) была назначена интермиттирующая схема парентерального введения Хондрогарда по 2,0 мл (200 мг) в/м через день № 20 и Сустигарда Артро по 3,0 мл в/м (2,0 мл — 200 мг действующего вещества и 1,0 мл растворителя) через день № 20 [20, 21]. Препараты вводили в режиме чередования: 1-й, 3-й, 5-й, 7-й день и т. д. — ХС; 2-й, 4-й, 6-й день терапии и т. д. — ГС. Каждый пациент был осмотрен терапевтом и неврологом для исключения специфических причин боли в спине. Консилиумом терапевта, невролога и реабилитолога был разработан специальный индивидуальный комплекс упражнений для коленного сустава и нижней части спины. Первые 10 занятий проходили в клинических условиях, далее до конца исследования инструктор ЛФК осуществлял ежедневный мониторинг выполнения упражнений. Все больные 1-й группы выполняли ежедневную индивидуальную норму ходьбы (5000–12 000 шагов в сутки), согласованную консилиумом специалистов. У большинства пациентов эту норму корректировали в зависимости от переносимости, но не менее 10 000 шагов к концу 3-й недели терапии.

Пациентам 2-й группы ($n=35$, контроль) рекомендована стандартная терапия, включавшая НПВП, подобранные с учетом фармакологического анамнеза терапии боли. Из них 2 (5,7%) пациента, имевших противопоказания к НПВП (прием оральных антикоагулянтов в связи с наличием неклапанной фибрилляции предсердий) получали парацетамол в дозе 2,0–3,0 г/сут.

Были назначены следующие НПВП: кетопрофен (7 пациентов, 35%); лорноксикам (8, 22,9%), диклофенак (10, 28,6%), ибупрофен (8, 22,9%). Дозы определяли индивидуально и титровали в зависимости от индивидуальной чувствительности и переносимости. Терапию НПВП и парацетамолом продолжали до достижения обезболивающего эффекта, удовлетворяющего больного, что соответствует стандартным амбулаторным стратегиям лечения обострений болевого синдрома. Пациентам, которые принимали НПВП, был рекомендован прием пантопразола в дозе 20 мг для профилактики НПВП-гастропатии.

ХОНДРОГАРД® и СУСТАГАРД® АРТРО

СТАРТ-терапия остеоартрита и остеохондроза

- **СТАРТ-терапия¹:**
схема чередования парентеральных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата
- **Базисная терапия²:**
пероральный глюкозамина сульфат в виде саше СУСТАГАРД® АРТРО



• ХОНДРОГАРД®

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

Раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения
1 мл №10, 2 мл №10, 2 мл №25

ЛСР-005817/09



• СУСТАГАРД® АРТРО

ГЛЮКОЗАМИН

Концентрат для приготовления раствора для внутримышечного введения 200 мг/мл в комплекте с растворителем №5 (5 ампул А по 2 мл, 5 ампул Б по 1 мл)

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь 1,5 г №20

ЛСР-009268/09, ЛП-003149

Реклама

Информация предназначена для медицинских, фармацевтических работников

1. М.И. Удовика «Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов», РМЖ, 2017 №7
2. В.В. Бадюкин, «Сустагард Артро - новый препарат глюкозамина сульфата в терапии остеоартроза», Фарматека, 2016, №19



СОЦИАЛЬНАЯ ПРОГРАММА В ПОДДЕРЖКУ ДОМОВ ПРЕСТАРЕЛЫХ

Стать участником программы можно, отправив кодовое слово **ХОНДРОГРАД** на номер **3434**

www.hondrogard.ru

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов 1-й и 2-й групп

Показатель	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)
Возраст, лет (M±m)	52,7±4,5	54,6±9,3*
Пол, n (%)	мужчины	11 (31,4)
	женщины	24 (68,6)
ИМТ, кг/м ² (M±m)	30,7±5,1	29,2±2,1*
АГ, n (%)	13 (37,1)	16 (45,7)*
ИБС, аритмическая форма (фибрилляция предсердий, постоянная форма), n (%)	3 (8,6)	2 (5,7)*
СД 2-го типа, n (%)	7 (20)	6 (17,1)*
ДГПЖ, n (%)	5 (14,3)	4 (11,4)*
Ожирение, n (%)	16 (45,7)	17 (48,6)*
Патология щитовидной железы (зутиреоз), n (%)	6 (17,1)	8 (22,9)*
ХОБЛ/ХВН/ЯБ в анамнезе/МКБ, n (%)	3 (8,6) / 3 (8,6) / 1 (2,9) / 1 (2,9)	2 (5,7) / 5 (14,3) / 1 (2,9) / 4 (11,4)**

Примечание. Межгрупповые различия: *p>0,05; **p<0,05. ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХВН – хроническая венозная недостаточность; ЯБ – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; МКБ – мочекаменная болезнь

Таблица 2. Характеристика хронической боли в нижней части спины и тяжести остеоартроза у пациентов 1-й и 2-й групп

Показатель	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)
Длительность БНС, лет (M±m)	8,1±4,1	10,4±5,2*
Длительность последнего рецидива БНС, дней (M±m)	7,9±2,8	8,6±4,1*
Интенсивность БНС по ВАШ, мм (M±m)	68,9±9,7	74,5±11,4*
Рентгенологическая стадия ОА коленных суставов, n (%): II/III стадия	13 (37,1%) / 22 (62,9%)	16 (45,7%) / 19 (54,3%)
Длительность ОА, лет (M±m)	6,5±3,2	5,4±4,2*

Примечание. Межгрупповые различия: *p>0,05

Таблица 3. Динамика уменьшения боли в нижней части спины у пациентов 1-й и 2-й групп (по ВАШ, мм)

Срок исследования	1-я группа	Изменение в сравнении с исходным показателем, %	2-я группа	Изменение в сравнении с исходным показателем, %
Начало исследования	68,9	—	74,5	—
10-й день	50,7	-26,4*	61,7	-17,2
20-й день	41,4	-39,9*	38,4	-48,5*
Через 6 нед.	21,6	-68,7*	40,5	-45,6*
Через 2 мес.	8,8	-87,2*	59,4	-20,3
Через 6 мес.	10,7	-84,5*/**	53,7	-27,9

Примечание. Межгрупповые различия: *p>0,05; **p<0,05

Группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту, антропометрическим и клиническим показателям, а также по коморбидным состояниям. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Статистически значимых различий в продолжительности и тяжести ОА, длительности и интенсивности БНС в 1-й и 2-й группах не выявлено. Средняя продолжительность рецидива БНС — 8,1±4,1 и 10,4±5,2 дня соответственно. Характеристика хронической БНС и тяжести ОА у пациентов 1-й и 2-й групп приведена в таблице 2.

Оценивали эффективность лечения по ВАШ, 100 мм (в начале, на 10-й, 20-й дни, через 6 нед., 2 мес., 6 мес. исследования); тяжесть ОА коленных суставов — с помощью валидизированной шкалы WOMAC (в начале, через 6 нед., 2 мес. и через 6 мес. исследования); качество жизни — по валидизированной русскоязычной версии общего опросника EuroQol-5D (в начале, через 6 нед. и через 6 мес. исследования) [19].

Для анализа безопасности терапии в начале и в конце исследования были изучены уровни глюкозы в крови натощак, АЛТ, АСТ, креатинина. Кроме того, регистрировали частоту любых нежелательных явлений. У пациентов 1-й группы дополнительно изучали уровень СРБ в сыворотке крови.

База данных создана в программе Microsoft Excel 2011 для MacOS. Вычисляли средние значения и стандартные отклонения. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента (двухпарный с неравным отклонением). Анализ данных проводили в программах Microsoft Excel.

Результаты

Все включенные пациенты закончили исследование.

У пациентов 1-й группы к концу инъекционного курса терапии (6 нед.) в 32 (91,4%) случаях уменьшение БНС составило >50%, в среднем — на 68,7% (p<0,05).

К концу приема НПВП во 2-й группе удалось уменьшить боль в спине в среднем на 48,5% (p<0,05). При этом у 22 (62,9%) пациентов отмечено уменьшение боли в среднем на 56,4%, а у 13 — лишь на 39,2%. Таким образом, добиться эффективного обезболивания удалось у 62,9% пациентов.

К 10-му дню терапии у пациентов обеих групп отмечено отчетливое улучшение. Как видно из данных таблицы 3, у пациентов 1-й группы при использовании интермиттирующей схемы парентерального введения ХС и ГС в совокупности с выполнением лечебной физической нагрузки наблюдалось более выраженное уменьшение показателя боли, чем у пациентов 2-й группы — на 26,4% и 17,2% соответственно.

К 3-му визиту на 20-й день большинство пациентов во 2-й (контрольной) группе закончили прием назначенного пре-

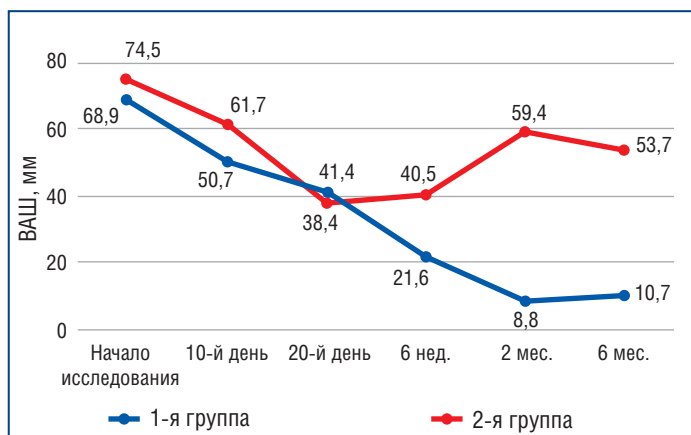


Рис. 1. Динамика боли в нижней части спины по ВАШ у пациентов 1-й и 2-й групп

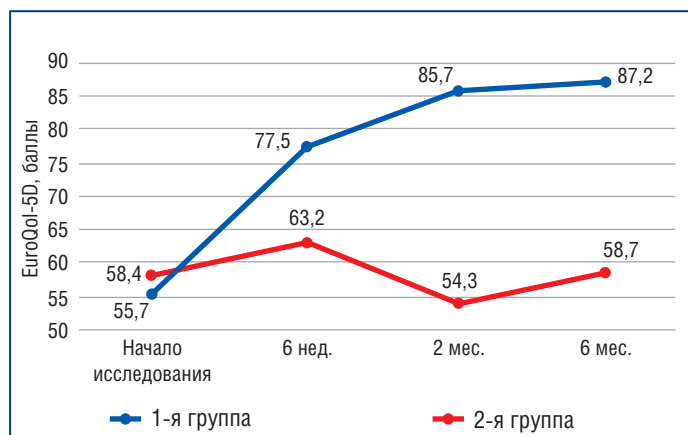


Рис. 2. Динамика качества жизни по данным опросника EuroQol-5D у пациентов 1-й и 2-й групп

парата. Отмечена значительная положительная динамика уменьшения боли, что можно объяснить эффектом курсового приема НПВП. Однако в последующие визиты более выраженное уменьшение боли отмечено у больных 1-й группы.

Наиболее значимым результатом исследования стал длительный эффект проведенной терапии. Как видно из рисунка 1, к концу 2-го и 6-го месяцев наблюдения у пациентов 1-й группы средний балл интенсивности боли по ВАШ не превышал балла, зафиксированного в конце инъекционного курса терапии.

Средний срок наступления отчетливого обезболивающего эффекта, удовлетворяющего пациентов, составил $23,1 \pm 3,9$ дня в 1-й группе.

У большинства пациентов 2-й группы НПВП отменены в среднем на $17,6 \pm 4,7$ день. Лишь 2 пациента принимали парацетамол на протяжении 6 нед. исследования.

Таким образом, показатели эффективности парентеральной интермиттирующей терапии ХС и ГС в совокупности с ежедневной ходьбой и индивидуально подобранным комплексом физических упражнений превосходили показатели эффективности стандартной (амбулаторной) терапии НПВП (до достижения приемлемого обезболивающего эффекта). В 1-й группе эффективное обезболивание достигнуто у 91,4% пациентов, тогда как во 2-й группе — лишь у 62,9%.

Качество жизни, согласно валидизированной русскоязычной версии общего опросника EuroQol-5D, к концу инъекционного курса (5-й визит) в 1-й группе улучшилось на 39,1%, тогда как во 2-й группе — лишь на 8,2% (межгрупповое различие: $p < 0,05$). У пациентов 2-й группы

в последующие визиты выявлено снижение качества жизни по опроснику EuroQol-5D (рис. 2).

В то же время у пациентов 1-й группы как после окончания инъекционного курса, так и на последующих визитах установлена положительная динамика изменений балла по опроснику EuroQol-5D. Так, в конце 2-го месяца средний балл составил $85,7 \pm 9,4$, в конце 6-го месяца — $87,2 \pm 10,8$ ($p < 0,05$ по сравнению с началом исследования).

Все включенные в исследование пациенты в обеих группах имели болевой синдром в коленных суставах. Анализ динамики болевого синдрома в коленных суставах по ВАШ выявил устойчивую положительную динамику боли у пациентов 1-й группы (рис. 3).

В 1-й группе через 2 и 6 мес. наблюдения интенсивность боли по ВАШ составила $14,1 \pm 7,8$ и $10,2 \pm 9,6$ соответственно. Изменения достоверны при сравнении с началом исследования и недостоверны при сравнении между показателями 2-го и 6-го месяцев.

Межгрупповая разница по уменьшению боли в коленных суставах к концу инъекционного курса терапии составила 22,7% ($p < 0,05$). Таким образом, предложенная методика купирования БНС оказалась эффективна и в отношении болевого синдрома в коленных суставах, связанного с ОА.

У пациентов обеих групп не отмечено нежелательных явлений ни во время активного лечения, ни во время последующего наблюдения.

На протяжении исследования основные биохимические показатели не претерпели существенных изменений (табл. 4).

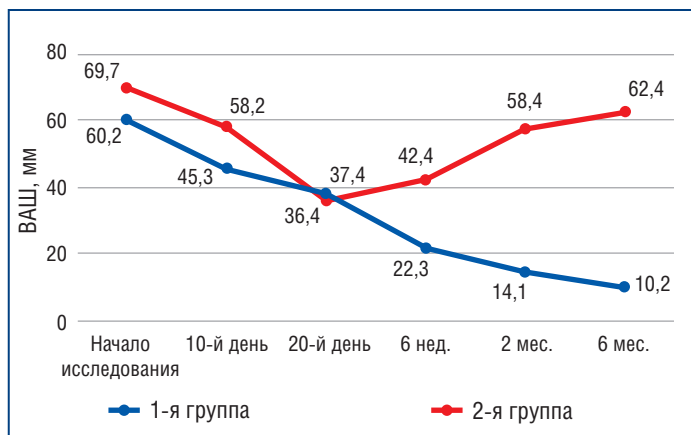


Рис. 3. Динамика боли в коленных суставах у пациентов 1-й и 2-й групп

Таблица 4. Отдельные биохимические показатели у пациентов 1-й и 2-й групп в начале и в конце исследования

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	Начало исследования	Через 6 нед.	Начало исследования	Через 6 нед.
АСТ, Ед/л	28,5	30,9*	26,7	31,4*
АЛТ, Ед/л	27,7	31,2*	28,1	29,7*
Креатинин, мкмоль/л	74,2	77,1*	72,5	78,3*
Глюкоза, ммоль/л	5,1	5,1*	5,3	5,1*
СРБ, мг/л	5,1	3,8**	—	—

Примечание. Межгрупповые различия: * $p > 0,05$; ** $p < 0,05$

Это относится и к уровню глюкозы в крови, в том числе у 7 пациентов с СД 2-го типа. Отдельный анализ содержания глюкозы в крови натощак у этих больных показал, что в начале и в конце исследования не отмечено достоверной динамики: $6,4 \pm 0,7$ и $6,2 \pm 0,4$ ммоль/л соответственно.

Установлено снижение концентрации СРБ у пациентов 1-й группы на 25% с 5,1 мг/л до 3,8 мг/л ($p < 0,05$). У 11 (31,4%) пациентов этой группы уровень СРБ превышал референсные значения, и в среднем его сывороточная концентрация составила $12,6 \pm 2,3$ мг/л. За 6 нед. терапии концентрация СРБ у них снизилась в среднем до $4,8 \pm 3,1$ мг/л (на 38,1% в сравнении с исходным уровнем). Это обстоятельство является дополнительным свидетельством влияния ХС и ГС на интенсивность системного воспаления и согласуется с данными литературы.

Таким образом, 6-недельная парентеральная интермиттирующая терапия ХС и ГС в совокупности с ежедневной ходьбой и индивидуальным комплексом физических упражнений оказалась достаточно безопасной, хорошо переносилась больными, не вызвала изменений почечных и печеночных функций, не влияла на углеводный обмен. За 6 нед. терапии уровень СРБ уменьшился на 25% в среднем по группе и на 38,1% у больных, у которых этот показатель изначально был повышен.

Выводы

1. Применение парентеральной интермиттирующей терапии ХС и ГС в совокупности с ежедневной ходьбой и индивидуально подобранным комплексом физических упражнений в течение 6 нед. позволяет добиться эффективного обезболивания у 91,4% пациентов, в то время как терапия НПВП — лишь у 62,9%.
2. Парентеральная интермиттирующая терапия ХС и ГС в совокупности с ежедневной ходьбой и индивидуально подобранным комплексом физических упражнений в течение 6 нед. позволяет купировать боль в нижней части спины на 69% в сравнении с исходным уровнем, превосходя эффект традиционной (амбулаторной) терапии НПВП более чем на 23%.
3. В 1-й группе отмечена устойчивая положительная динамика боли на 2-м и 6-м месяцах наблюдения, что указывает на длительный эффект лечения по данной лечебной методике.
4. В 1-й группе показатель качества жизни за 6 мес. увеличился на 56,6%, тогда как в группе сравнения лишь на 1%.
5. У пациентов 1-й группы содержание СРБ снизилось в среднем на 25% и на 38,1% у больных с исходно повышенным уровнем СРБ.
6. Нежелательных явлений терапии в обеих группах не выявлено.

Литература

1. GPI 2017. Global Report Findings. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.gsk.com/media/3814/global-pain-index-2017-report.pdf> (дата обращения: 14.08.2018).
2. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases

and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. 2015. Vol. 386(9995). P.743–800.

3. Неврология. Национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С.431–438 [Nevrologiya. Natsional'noye rukovodstvo / pod red. Ye.I. Guseva, A.N. Konovalova, V.I. Skvortsovoy, A.B. Gekht. M.: GEOTAR-Media, 2010. S.431–438 (in Russian)].
4. Low back disorders. In: Hegmann K.T. editor(s). Occupational medicine practice guidelines. Evaluation and management of common health problems and functional recovery in workers. 3rd ed. Elk Grove Village (IL): American College of Occupational and Environmental Medicine (ACOEM). 2011. P.333–796.
5. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // *Eur. J. Pain*. 2006. Vol. 10. P.287–333.
6. Wasiake R., Kim J., Pransky G. Work disability and costs caused by recurrence of low back pain: longer and more costly than in first episodes // *Spine*. 2006. Vol. 31(2). P.219–225.
7. Шостак Н.А. Современные подходы к терапии боли в нижней части спины: взгляд ревматолога // Справочник поликлинического врача. 2006. №9. С.44–48 [Shostak N.A. Sovremennyye podkhody k terapii boli v nizhney chasti spiny: vzglyad revmatologa // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2006. №9. S.44–48 (in Russian)].
8. Melrose J., Smith S.M., Little C.B. et al. Recent advances in annular pathology provide insights into rim-lesion mediated intervertebral disc degeneration and potential new approaches to annular repair strategies // *Eur Spine J*. 2008. Vol.17(9). P.1131–1148.
9. Koes B.W., Van Tulder M., Macedo L.G. et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care // *Eur. Spine J*. 2010. Vol. 19. P.2075–2094.
10. Jerosch J. Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids // *Int J Rheumatol*. 2011. Vol. 2011. P.969012. doi:10.1155/2011/969012
11. Pelletier J.P. Chondroitin sulfate may reduce total knee replacement in 12-month multicenter clinical trial in knee osteoarthritis: results from 4-year observation // *EULAR. ACR* 2012.
12. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. Vol. 1. CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2
13. Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomized, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib // *Ann Rheum Dis*. 2016. Vol.75(1). P.37–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792
14. Navarro S.L., Herrero M., Martinez H. et al. Differences in Serum Protein Biomarkers between Combined Glucosamine and Chondroitin Versus Celecoxib Treatment in a Randomized, Double-Blind Trial in Osteoarthritis Patients // *ACR. Presentation Number*. 2017. P.1203.
15. Reginster J., Dudler J., Blicharski T., Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT) // *Ann Rheum Dis*. 2017. Vol. 76(9). P.1537–1543. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210860
16. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Кондрашов А.А., Швырева Н.М. Боль в спине — возможности симптом-модифицирующей терапии замедленного действия // *Consilium Medicum. Неврология и ревматология*. (Прил.) 2014. №1. С.5–6 [Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Kondrashov A.A., Shvyreva N.M. Bol' v spine — vozmozhnosti simptom-modifitsiruyushchey terapii zamedlennogo deystviya // Consilium Medicum. Nevrologiya i revmatologiya. (Pril.) 2014. №1. S.5–6 (in Russian)].
17. Christensen K.D., Bucci L.R. Comparison of nutritional supplement effects on functional assessments of lower back patients measured by an objective computer-assisted tester / Second Symposium on Nutrition and Chiropractic. Davenport: Palmer College of Chiropractic, 1989. P.19–22.
18. Барулин А.Е., Курушина О.В. Хондропротекторы в комплексной терапии болей в спине // *Трудный пациент*. 2014. №3. С.35–38 [Barulin A.Ye., Kurushina O.V. Khondroprotektory v kompleksnoy terapii boley v spine // Trudnyy patsiyent. 2014. №3. S.35–38 (in Russian)].
19. Calamia V., Ruiz-Romero C., Rocha B. et al. Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes // *Arthritis Res Ther*. 2010. Vol. 12(4). R138. doi: 10.1186/ar3077
20. Инструкция по медицинскому применению препарата Хондрогард [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Khondrogard (in Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b65305ad-ab70-44ad-9121-0da725b98063&t= (дата обращения: 14.08.2018).
21. Инструкция по медицинскому применению препарата Сустогард Артро [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Sustogard Artro (in Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c4fc9147-8de7-4d38-95c3-ed3190379088&t= (дата обращения: 14.08.2018).

Дебют аксиального спондилита на фоне синдрома Рейтера (клинический случай)

Н.А. Беседовская^{1,2}, к.м.н. А.И. Загребнева^{1,2}

¹ ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗМ, Москва

² ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Реактивный артрит (ReA) — это стерильное воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата, индуцированное инфекциями внесуставной локализации (прежде всего мочеполового или кишечного тракта), входящее в группу серонегативных спондилоартропатий (ССпА). Симптомокомплекс, включающий в себя уретрит, артрит и конъюнктивит, называется окуло-уретро-синовиальным синдромом или синдромом Рейтера.

Представлен клинический случай дебюта анкилозирующего спондилита, развившегося на фоне острой хламидийной инфекции, — окуло-уретро-синовиального синдрома. На основании выявленного в результате МРТ-исследования сакроилеита, болей в нижней части спины воспалительного характера, периферических артритов, ахиллита, скованности, увеита, развившегося в динамике, положительного антигена HLA-B27, неполной эффективности антибактериальной терапии, положительного эффекта терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикостероидами пациенту установлен диагноз аксиального спондилита на фоне синдрома Рейтера хламидийной этиологии. Данный клинический случай показателен в отношении сложности диагностики и подбора терапии при сочетании у пациента инфекционного процесса в дебюте и иммунопатологического процесса, развившегося с течением времени.

Ключевые слова: реактивный артрит, спондилоартрит, анкилозирующий спондилоартрит, септический вариант, синдром Рейтера.

Для цитирования: Беседовская Н.А., Загребнева А.И. Дебют аксиального спондилита на фоне синдрома Рейтера (клинический случай) // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 5. С. 43–45.

ABSTRACT

The onset of axial spondylitis against the background of Reiter's syndrome (a clinical case)

N.A. Besedovskaya^{1,2}, A.I. Zagrebneva^{1,2}

¹ Municipal Clinical Hospital № 52, Moscow

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Reactive arthritis (ReA) is a sterile inflammatory disease of the musculoskeletal system, induced by infections of extraarticular localization, especially the genitourinary or intestinal tract, which is part of the group of seronegative spondyloarthropathies (SS). A set of symptoms, including urethritis, arthritis, conjunctivitis, is called the "oculo-urethro-synovial syndrome" or "Reiter's syndrome".

The article describes a clinical case of the onset of ankylosing spondylitis developed against a background of acute chlamydial infection, "oculo-urethro-synovial syndrome". The presence of sacroiliitis according to MRI, pain in the lower back of the inflammatory character, peripheral arthritis, achillitis, stiffness, uveitis, developed in dynamics, positive HLA-B27 antigen, incomplete effectiveness of antibiotic therapy, a positive effect of the NSAIDs and GC therapy, were the basis for diagnosing the patient with axial spondylitis against the background of Reiter's syndrome of chlamydial etiology. This clinical case is indicative of the complexity of diagnosis, the difficulty in selecting therapy if patients have a combination of the infectious process in the debut and the immune process over time.

Key words: reactive arthritis, spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, septic variant, Reiter's syndrome.

For citation: Besedovskaya N.A., Zagrebneva A.I. The onset of axial spondylitis against the background of Reiter's syndrome (a clinical case) // RMJ. Medical Review. 2018. № 5. P. 43–45.

Реактивный артрит (ReA) — это стерильное воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата, индуцированное инфекциями внесуставной локализации (прежде всего мочеполового или кишечного тракта), входящее в группу серонегативных спондилоартропатий (ССпА) [1, 2]. У 1–3% пациентов, перенесших хламидийную инфекцию, развивается ReA [3]. В конце XX в. впервые в биоптатах синовиальной оболочки были выявлены вну-

триклеточные включения *Chlamydia trachomatis*. Позднее, при внедрении в практику полимеразной цепной реакции, в синовиальной жидкости удалось определить РНК и ДНК *Ch. trachomatis*, что свидетельствовало об активном размножении микроорганизма в полости сустава [3–5]. Хламидийная инфекция наиболее часто приводит к тяжелому течению ReA с внесуставными проявлениями. Симптомокомплекс, включающий в себя уретрит, артрит, конъюн-

ктивит, — окуло-уретро-синовиальный синдром — впервые был описан В. Brody в 1818 г., а затем французскими врачами Фиссенже и Леруа в 1916 г. Примерно в это же время Г. Рейтер описал данный синдром у немецкого солдата, и в дальнейшем данная триада получила название «синдром Рейтера». В 1953 г. впервые было описано поражение позвоночника при синдроме Рейтера [6].

При исследовании механизмов патогенеза ССпА была доказана их взаимосвязь с носительством антигена HLA-B27. Он встречается у 65–80% пациентов с РеА и 95% пациентов с анкилозирующим спондилитом [3, 7].

Анкилозирующий спондилит — это хроническое системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии с преимущественным поражением илеосакральных суставов (сacroилеит), позвоночника (спондилит), периферических суставов (артрит), энтезов (энтезит), с возможным вовлечением глаз (увеит), сердца, аорты и других внутренних органов [8].

Таким образом, учитывая сходную клиническую картину РеА и анкилозирующего спондилита, возникают трудности в постановке диагноза и назначении терапии.

Далее представлен клинический случай дебюта анкилозирующего спондилита на фоне острой хламидийной инфекции с развитием триады: уретрита, артрита, конъюнктивита — окуло-уретро-синовиального синдрома. Описаны сложности диагностического поиска и поэтапного выбора терапии, которые привели в итоге к успешному достижению ремиссии заболевания.

Клинический случай

Пациент А., 32 года, поступил в неврологическое отделение ГКБ № 52 в июле 2016 г. с жалобами на боли в поясничном отделе позвоночника, в области левого тазобедренного сустава и левой ягодичной области.

Из анамнеза известно, что заболел остро с середины июля, когда отметил появление острых болей в нижней части спины, нарушение мочеиспускания (болезненность и зуд). Амбулаторно выявлен положительный титр антител IgM к *Ch. trachomatis*. У пациента отмечалось повышение температуры тела до 38 °С, боли в области левого тазобедренного и левого коленного суставов. Проводилась терапия препаратом бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил] аммоний хлорид моногидрат — без значимого эффекта; антибактериальная терапия на амбулаторном этапе: доксицилин 100 мг 2 р./день (отменен ввиду неэффективности), левофлоксацин 500 мг/день перорально однократно (отменен в связи с возникновением болевого синдрома в области правого ахиллова сухожилия), азитромицин 500 мг 2 р./день перорально в течение 5 дней (отменен ввиду неэффективности). По данным *магнитно-резонансной томографии* (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника, выполненного амбулаторно, выявлен отек костного мозга L5–S1, грыжи дисков L4–L5, L5–S1, в связи с чем пациент был госпитализирован в неврологическое отделение. Клиническая картина была расценена как дорсопатия, корешковый синдром.

Проводилась терапия с применением смеси: лидокаин 4 мг + дексаметазон 8 мг + 0,9% натрия хлорид 200 мг — парентерально. На фоне проводимой терапии значимого эффекта не было отмечено. Попытка проведения мануальной терапии прекращена ввиду выраженного болевого синдрома. В связи с наличием в клинической картине лихорадки, болей в нижней части спины, неэффективностью

проводимой терапии пациент консультирован ревматологом — диагностирован синдром Рейтера. Пациент был переведен в *ревматологическое отделение* для дальнейшего дообследования и лечения.

При *осмотре* состояние больного средней тяжести. Инъецированные конъюнктивы обоих глаз. Лихорадка до 38 °С. Пациент в связи с выраженным болевым синдромом в области нижней части спины, левого тазобедренного, левого коленного суставов и правого голеностопного сустава самостоятельно не передвигается. Пальпация крестцово-подвздошных сочленений (КПС) резко болезненна слева. Ограничений объема движений в позвоночнике не отмечалось (BASMI 0 баллов). Болезненность при пальпации большого вертела бедренной кости слева, ахиллова сухожилия справа. Отмечались деформация и боль при пальпации пястно-фалангового сустава III пальца правой кисти, левого коленного сустава, правого голеностопного сустава с ограничением объема движений в них. Болезненность и ограничение объема движений в области правого плечевого сустава. Оценка по шкале BASDAI — 5,2.

По *лабораторным данным* при поступлении в отделение отмечалось повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 245,6 мг/л, СОЭ до 54 мм/ч, лейкоцитоз до $15,7 \times 10^9$ /л с нейтрофильным сдвигом, тромбоцитоз до $403,0 \times 10^9$ /л, интерлейкин-6 (ИЛ-6) 57,3 пг/мл, повышение уровня $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -фракций белков до 8,6% и 16,7% соответственно. Выполнялись посевы крови трехкратно — роста микрофлоры не выявлено. При осмотре офтальмологом диагностирован острый конъюнктивит обоих глаз. За время наблюдения в стационаре проведен неоднократный осмотр урологом — подтвержден диагноз хламидиоза с развитием уретрита, острого простатита.

Проводилась *комбинированная терапия*: кларитромицин 500 мг 2 р./день парентерально, нимесулид 100 мг 2 р./день, сульфасалазин с постепенным увеличением дозы до 2 г/день перорально. В связи с неэффективностью (лихорадка, активный суставной синдром, высокая воспалительная активность) кларитромицин заменен на комбинацию: моксифлоксацин 400 мг/день и амоксициллин + сульбактам 1,5 г 3 р./день — парентерально. На фоне проводимой терапии сохранялась температура тела до 37,7 °С.

По поводу выпота в верхнем завороте левого коленного сустава выполнена *пункция* с получением резко воспалительной синовиальной жидкости. При посеве синовиальной жидкости роста микрофлоры не выявлено. По данным цитологического исследования синовиальной жидкости: нейтрофилы 60–70 в поле зрения, синовиоциты 18–20 в поле зрения, атипичные клетки не обнаружены. В течение 2-х суток жидкость в области верхнего заворота левого коленного сустава накопилась вновь до прежнего объема, выполнена повторная пункция с эвакуацией около 60 мл резко воспалительной синовиальной жидкости, с последующим введением 20 мг триамцинолона в разведении с 0,25% новокаином 10 мл. Отмечена положительная динамика в виде нормализации температуры тела, регресса экссудативных изменений и болевого синдрома в области левого коленного сустава. По данным МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: МР-картина спондилоартроза поясничного отдела позвоночника с грыжами межпозвоночных дисков L4–L5, L5–S1 с давлением на дуральный мешок и сужением левых корешковых отверстий. Реактивный отек костного мозга тел L5, S1 позвонков. Выявлен сacroилеит слева.

Учитывая клиническую картину и МР-данные, заподозрили *дебют аксиального спондилита*, протекающего по септическому варианту. Решено было выполнить пульс-терапию метилпреднизолоном 1000 мг трижды. Антибактериальная терапия продолжена в прежнем объеме. На фоне проводимой терапии отмечен выраженный положительный эффект в виде нормализации температуры тела, регресса синовитов, болевого синдрома в области суставов, пациент стал передвигаться самостоятельно в пределах отделения и территории больницы. По лабораторным данным отмечена выраженная положительная динамика в виде уменьшения маркеров воспаления: СРБ — до 42,61 мг/л, СОЭ — до 20 мм/ч, ИЛ-6 — до 2,89 пг/мл. Однако на фоне отмены глюкокортикостероидов (ГКС) через сутки отмечены возобновление лихорадки, рецидив артритов правого голеностопного сустава, левого коленного сустава и вовлечение правого коленного сустава с ограничением объема движений в них. Была возобновлена терапия ГКС в дозе 32 мг/день перорально. На этом фоне нормализовалась температура тела, отмечено уменьшение выпота в области голеностопного сустава справа, регресс артрита правого коленного сустава. Сохранялся болевой синдром в области поясничного отдела позвоночника, больше слева, при перемене положения туловища в постели и при ходьбе. Пациент *выписан* с рекомендациями продолжить прием метилпреднизолона 32 мг/день перорально в течение месяца без снижения дозы, далее постепенно снизить дозу до полной отмены, продолжить терапию доксициклином 100 мг 2 р./день (суммарно в течение 21 дня), нимесулидом 100 мг 2 р./день постоянно, сульфасалазином 2 г/день.

Пациент был *консультирован* главным ревматологом г. Москвы профессором Е.В. Жилевым, которым рекомендовано увеличить дозу нимесулида до 200 мг 2 р./день, продолжить прием ГКС, доксициклина, наблюдение в динамике.

В дальнейшем у пациента *через 5 мес.* от дебюта заболевания развился односторонний увеит, подтвержденный офтальмологом. При повторной МРТ выявлено увеличение объема отека костного мозга в области КПС слева. Выполнен анализ крови на антиген HLA-B27, который оказался положительным.

От применения метотрексата и генно-инженерных препаратов пациент категорически отказался. На фоне терапии ГКС 32 мг/день с постепенным снижением дозы до полной отмены, нимесулидом 400 мг/день, сульфасалазином 2 г/день отмечены положительная динамика в виде уменьшения болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника, области КПС, регресс экссудативных изменений и болевого синдрома в области суставов, уменьшение скованности, нормализация уровня СРБ, СОЭ.

При *наблюдении в течение года* динамики лабораторных данных за последние 6 мес. более не отмечалось, показатели сохранялись в пределах нормы. Проведена по-

степенная деэскалация дозы ГКС до полной отмены, уменьшена доза нимесулида до 100 мг 2 р./день, сульфасалазин отменен в связи с отсутствием эффекта.

В настоящее время по лабораторным данным уровень СРБ — 2,45 мг/мл, СОЭ — 2 мм/ч. По данным МРТ КПС от августа 2017 г. — минимальные проявления субхондрального остеосклероза преимущественно слева. В области средних и дистальных отделов левого КПС сохраняется повышенный МР-сигнал преимущественно в режиме STIR, незначительно повышен в режиме T2-ВИ и значительно снижен в режиме T1-ВИ с динамикой. По данным МРТ всех отделов позвоночника признаков спондилита не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании сакроилеита, выявленного по данным МРТ, болей в нижней части спины воспалительного ритма, периферических артритов, ахиллита, скованности, увеита, развившегося в динамике, положительного антигена HLA-B27, неполной эффективности антибактериальной терапии, положительного эффекта терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и ГКС пациенту установлен диагноз аксиального спондилита на фоне синдрома Рейтера хламидийной этиологии.

Ретроспективная оценка пациента, наблюдаемого в течение года, говорит о правильности установленного диагноза и необходимости дальнейшего наблюдения.

Данный клинический случай показателен в отношении сложности диагностики, трудности в подборе терапии при сочетании у пациента инфекционного процесса в дебюте и иммунного процесса, развившегося с течением времени.

Литература

1. Бадюкин В.В. Диагностика и лечение реактивных артритов // Медицинский совет. 2014. №5. С.100–106 [Badokin V.V. Diagnostika i lecheniye reaktivnykh artritov // Meditsinskiy sovet. 2014. №5. S.100–106 (in Russian)].
2. Lipton S., Deodhar A. The New ASAS Classification Criteria for Axial and Peripheral Spondyloarthritis Int // J Clin Rheumatol. 2012. Vol. 7(6). P.675–682.
3. Лила А.М., Гапонова Т.В. Реактивные артриты: особенности патогенеза и терапевтическая тактика // РМЖ. 2010. №27. С.1663–1666 [Lila A.M., Gaponova T.V. Reaktivnyye artrity: osobennosti patogeneza i terapevticheskaya taktika // RMZh. 2010. №27. S.1663–1666 (in Russian)].
4. Gordon F.B., Quan A.L., Steinman T.I., Philip R.N. Chlamydia isolates from Reiter's syndrome // Br J Venereal Dis. 1973. Vol. 49. P.376–379.
5. Hammer M., Nettelbreker E., Hopf S. et al. Chlamidial rRNA in the joints of patients with Chlamydia-induced arthritis and undifferentiated arthritis // Clin Exp Rheumatol. 1992. Vol. 10. P.63–66.
6. Белов Б.С., Шубин С.В., Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Реактивные артриты // Научно-практическая ревматология. 2015. №4. С.414–420 [Belov B.S., Shubin S.V., Balabanova R.M., Erdes Sh.F. Reaktivnyye artrity // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2015. №4. S.414–420 (in Russian)].
7. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Абельдяев Д.В. Серонегативные спондилоартропатии — совершенствование подходов к ранней диагностике и лечению // РМЖ. 2013. №6. С.332–336 [Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Abel'dyayev D.V. Seronegativnyye spondiloartropatii — sovershenstvovaniye podkhodov k ranney diagnostike i lecheniyu // RMZh. 2013. №6. S.332–336 (in Russian)].
8. Эрдес Ш.Ф., Бочкова А.Г., Дубинина Т.В. и др. Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита // Научно-практическая ревматология. 2013. №6. С.604–608 [Erdes Sh.F., Bochkova A.G., Dubinina T.V. i dr. Proyekt rabochey klassifikatsii ankiloziruyushchego spondilita // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2013. №6. S.604–608 (in Russian)].



СВЕЖИЙ ПОДХОД

сайт для практикующих
врачей

www.RMJ.ru

Полные тексты статей по заболеваниям всех
органов и систем у детей и взрослых.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!

Современный взгляд на лечение хронической диффузной телогеновой алопеции у мужчин

Профессор О.Ю. Олисова, А.А. Лепехова

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Андрогенетическая алопеция (АГА) встречается у 80% мужчин и у 40% женщин и характеризуется постепенным истончением терминальных волос, превращением их в vellus и дальнейшим выпадением. При АГА происходит прогрессирующее укорочение фазы анагена, пролонгация постэкзогеновой фазы телогена (латентная фаза кеногена) и в конечном итоге миниатюризация волосяного фолликула.

Цель исследования: изучить эффективность лосьона Неоптид Мен (Neoptide Men) при выпадении волос у пациентов с АГА.

Материал и методы: под нашим наблюдением находились 30 мужчин в возрасте от 32 до 58 лет с диагнозом АГА III–V степени по шкале Гамильтона — Норвуда. У каждого пациента фотографировались теменная и затылочная области с 200-кратным и 60-кратным увеличением. Критериями оценки были: количество vellusных волос; толщина волос — процентное содержание тонких (40–60 мкм), средних (60–80 мкм) и толстых (более 80 мкм) волос; процент одиночных, двойных, тройных фолликулярных юнитов; количество желтых точек; процент перифолликулярного воспаления. Лосьон Неоптид Мен (Neoptide Men) назначали 1 р./день в течение 6 мес.

Результаты исследования: через 6 мес. лечения отмечалось снижение процента тонких волос (31% и 25%), увеличение процента средних (39% и 43%) и толстых (30% и 35%) волос в теменной и затылочной зонах соответственно. Соотношение одиночных фолликулярных юнитов составляло 1:1, анизотрихоз и количество желтых точек во фронтальной зоне составляли 9,6% и 1% соответственно. Перифолликулярное воспаление составляло 15%. При применении лосьона Неоптид Мен (Neoptide Men) побочных эффектов (в т. ч. аллергических реакций) не наблюдалось.

Заключение: лосьон Неоптид Мен (Neoptide Men) для мужчин является эффективным и безопасным средством для лечения АГА III–IV степени.

Ключевые слова: андрогенетическая алопеция, облысение, миноксидил, лосьон Неоптид Мен.

Для цитирования: Олисова О.Ю., Лепехова А.А. Современный взгляд на лечение хронической диффузной телогеновой алопеции у мужчин // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 5. С. 47–51.

ABSTRACT

Modern view on treatment of chronic diffuse telogenous alopecia in men

O.Yu. Olisova, A.A. Lepyokhova

Sechenov University, Moscow

Androgenetic alopecia (AGA) occurs in 80% of men and 40% of women and is characterized by a gradual thinning of terminal hair, turning them into vellus and further loss. With AGA, there is a progressive shortening of the anagen phase, prolongation of the post-exogenous phase of the telogen (latent phase of the kenogen) and, finally, miniaturization of the hair follicle.

Aim: to study the efficacy of Neoptide Men lotion in hair loss in patients with AGA.

Patients and Methods: there were 30 men aged from 32 to 58 years with a diagnosis of AGA III–V degree on the Hamilton-Norwood scale under our observation. Parietal and occipital areas were photographed with a 200-fold and 60-fold magnification for each patient. The evaluation criteria were: the amount of vellus; thickness of hair — percentage of thin (40–60 microns), medium (60–80 microns) and thick (more than 80 microns); percentage of single, double, triple follicular units, the amount of yellow dots, percentage of perifollicular inflammation. The Neoptide Men lotion were administered once a day for 6 months.

Results: after 6 months of treatment, a decrease in the percentage of fine hair (31% and 25%), an increase in the percentage of medium (39% and 43%) and thick hair (30% and 35%) in the parietal and occipital zones, respectively. The ratio of single follicular units was 1:1, anisotrichosis and the amount of yellow dots in the frontal zone — 9.6% and 1%, respectively. The percentage of perifollicular inflammation was 15%. No side effects (including allergic reactions) were observed with the use of the Neoptide Men lotion.

Conclusion: Neoptide Men lotion for men is an effective and safe treatment for AGA III–IV degree.

Key words: androgenetic alopecia, alopecia, minoxidil, Neoptide Men lotion.

For citation: Olisova O.Yu., Lepyokhova A.A. Modern view on treatment of chronic diffuse telogenous alopecia in men // RMJ. Medical Review. 2018. № 5. P. 47–51.

ВВЕДЕНИЕ

Андрогенетическая алопеция (АГА) представляет собой мультифакторное, генетически детерминированное заболевание, характеризующееся постепенным истончением терминальных волос, превращением в тонкие (vellus-ные) и их выпадением.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АГА

АГА встречается у 80% мужчин и значительно реже у женщин (около 40%). Дебют заболевания может возникать как в подростковом, так и во взрослом возрасте. Распространенность АГА, по данным литературы, значительно ниже среди коренных американцев и афроамериканцев по сравнению с европейской популяцией. Следует отметить, что АГА нередко сопровождается тревожными состояниями и/или депрессией [1].

АГА характеризуется прогрессирующим укорочением фазы анагена, пролонгацией постэкзогенной фазы телогена (латентная фаза кеногена) и в конечном итоге миниатюризацией волосяного фолликула (ВФ) [2].

В основе патогенеза лежит прямое воздействие дигидротестостерона (ДГТ) на дермальный сосочек, а именно на андрогенный рецептор и экспрессию 5α -редуктазы II типа в ВФ. Известно также, что такие сигнальные молекулы, как TGF- β 1 (трансформирующий фактор роста β 1), TGF- β 2 (трансформирующий фактор роста β 2), белок *discorff 1*, который является частью внутриклеточного WNT — сигнального пути, участвующего в дифференцировке клеток, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и некоторые простагландины (PGD 2) ингибируют рост волоса [3].

Большую роль в развитии АГА играют генетические механизмы, в частности ассоциация с генами андрогенного рецептора, гистон-ацетилазой 4 и 9, и WNT10A — молекулой сигнального пути WNT [4]. У женщин АГА обычно развивается на фоне тяжелой гиперандрогении при андрогенсекретирующих опухолях, а также при поликистозе яичников [5]. Все эти механизмы приводят к постепенному истончению и укорочению волос и последующему их выпадению.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА АГА

Различают следующие клинические разновидности АГА: поредение по Гамильтону — Норвуду и Людвигу. Поредение по Гамильтону — Норвуду чаще встречается у мужчин и крайне редко у женщин и характеризуется преимущественным поредением в лобно-височных областях [6]. Поредение по Людвигу в основном наблюдается у женщин и представляет собой диффузное истончение волос в паритетальных зонах [2, 6].

Для диагностики АГА, помимо клинических проявлений, важным подспорьем являются трихоскопия и фототрихограмма (ФТГ). Различают большие и малые критерии АГА. К большим относятся наличие более 4-х желтых точек (по данным трихоскопии и ФТГ) и 10% истонченных волос во фронтальной зоне (по данным ФТГ). К малым — соотношение одиночных фолликулярных юнитов, vellus-ных волос, перипиллярных признаков во фронтальной и затылочной зонах 2:1; 1,5:1; 3:1 соответственно (по данным ФТГ и трихоскопии) [7].

Диагностический поиск при АГА также включает исследование свободных форм андрогенов в крови. Следует обращать внимание на признаки вирилизации у женщин — угри, гирсутизм. Нередко АГА может сочетаться с диффузной телогеновой алопецией (ДТА), поэтому необходимо

исследовать уровень общей железосвязывающей способности сыворотки крови, трансферрина, ферритина, микроэлементов и гормонов щитовидной железы [7].

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АГА

Для лечения АГА препаратом первой линии является *миноксидил*. Он представляет собой сосудорасширяющее средство. Под воздействием фермента сульфотрансферазы миноксидил трансформируется в активный метаболит, который открывает K^+ -каналы в клеточных мембранах, оказывая сосудорасширяющее действие. Также миноксидил увеличивает экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста в сосочках дермы, что усиливает ангиогенез и индуцирует рост волос. В зависимости от стадии процесса применяют 0,1; 1; 2; 3; 5% раствор миноксидила.

Согласно проводимым исследованиям, среднее отклонение от базового числа волос при применении миноксидила варьирует от 11% до 54% через 4–6 мес. от начала лечения и от 14% до 248% через 12 мес. от начала лечения [6, 8]. Однако при применении миноксидила всегда надо помнить о дозозависимом эффекте.

Пациентам мужского пола также назначают ингибиторы 5α -редуктазы — *финастерид* и *дутастерид*. Под воздействием фермента 5α -редуктазы происходит образование более мощного ДГТ из свободного тестостерона, что в последующем при взаимодействии ДГТ с ВФ приводит к его миниатюризации. Различают 5α -редуктазу первого и второго типа. Первый тип преобладает в печени, коже и скальпе, второй — в предстательной железе, мочеполовом тракте и также в ВФ. Как правило, препарат назначается в дозе 1 мг/сут в течение 6 мес. [8].

По данным исследований, среднее отклонение от базового числа волос при применении финастеридов варьирует от 3,6% до 29,1% в теменной области после 12 мес. лечения [6], но следует помнить, что ингибиторы 5α -редуктазы могут вызвать ряд нежелательных побочных эффектов, таких как снижение либидо, депрессия, реже рак молочной и предстательной желез. Кроме того, при прекращении приема препарата возможен синдром отмены. Несмотря на накопленный в настоящее время большой опыт лечения АГА миноксидилом и финастеридом или дутастеридом, имеется необходимость проведения крупных сравнительных исследований эффективности этих препаратов.

Женщинам обычно назначают антиандрогенные препараты — *ципротерона ацетат*, *спиронолактон* и др. [6], а также гормональные средства, в частности *альфатрадиол*, который представляет собой 17α -эстрадиол. Однако в проводимых исследованиях было обнаружено, что при применении 0,025% раствора альфатрадиола в течение 6 мес. плотность волос у больных АГА была статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов, применявших миноксидил ($-0,5$ мм/см² и $1,8$ мм/см² соответственно, $p < 0,0001$) [6, 9].

В последнее время хорошие результаты получены при проведении *плазмотерапии*. Этот метод посредством центрифугирования аутологичной плазмы пациентов позволяет получить большую концентрацию тромбоцитов. Активированные тромбоциты выделяют фактор роста эндотелия сосудов, трансформирующий инсулиноподобный и тромбоцитарный факторы. *In vitro* активированные тромбоциты увеличивают фосфорилирование внеклеточных сигнальных регулируемых киназ, индуцирующих клеточный рост и бета-катениновую активность, кото-

рая играет важную роль в регуляции цикла роста волоса и способствует дифференцировке стволовых клеток в ВФ, а также усиливает синтез фактора роста фибробластов, что в конечном итоге продлевает фазу анагена [10].

Для лечения АГА также применяется *пересадка волос*, однако сравнительные крупные рандомизированные исследования по эффективности пересадки волос отсутствуют [6, 11].

Относительно недавно на фармацевтическом рынке для лечения хронической ДТА появился лосьон **Неоптид Мен (Neoptide Men)**. В своем составе он содержит Peptidoxyl-4 и монолаурин — вещества, нормализующие сигнал WNT, который играет главную роль в регенерации клеток ВФ, что достаточно эффективно останавливает выпадение волос при применении этого препарата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 30 мужчин в возрасте от 32 до 58 лет с диагнозом АГА III–V степени по шкале Гамильтона — Норвуда (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов исследования

Степень АГА по шкале Гамильтона — Норвуда	Количество пациентов	
	абс.	%
III	10	34
IV	11	36
V	9	30

Критериями исключения из исследования являлись больные с онкологическими процессами и инфекционными заболеваниями волосистой части головы, чувствительностью к миноксидилу, а также пациенты, применявшие биологически активные добавки для роста волос, ингибиторы 5 α -редуктазы, системные глюкокортикостероиды или ретиноиды за 2–3 мес. до начала исследования.

Диагноз АГА выставлялся на основании следующих критериев (по данным трихоскопии и ФТГ): у каждого пациента фотографировались теменная и затылочная области с 200-кратным и 60-кратным увеличением. Критериями оценки были: (1) количество vellus-волос, (2) толщина волос (процентное содержание тонких (40–60 мкм), средних (60–80 мкм) и толстых (более 80 мкм), (3) процент одиночных, двойных, тройных фолликулярных юнитов (при 20-кратном увеличении), (4) количество желтых точек и (5) процент перифолликулярного воспаления (при 20-кратном увеличении).

Лосьон Неоптид Мен (Neoptide Men) назначали 1 р./день в течение 6 мес.

До лечения лосьоном Неоптид Мен (Neoptide Men) у мужчин наблюдалось увеличенное количество тонких волос (40–60 мкм) — 45%, уменьшенное количество средних (60–80 мкм) — 28%, и толстых (>80 мкм) волос — 27% во фронтально-теменной области по сравнению с затылочной — 28% (40–60 мкм), 41% (60–80 мкм) и 31% (>80 мкм) соответственно. Соотношение одиночных фолликулярных юнитов составляло 2:1, анизотрихоз и количество желтых точек во фронтальной зоне составляли 20% и 4% соответственно. Перифолликулярное воспаление составляло 35%. Все эти критерии соответствовали диагнозу АГА (рис. 1а, 2а, 3) [12].

DUCRAY

LA BO RA TO IRES DERMA TO LOGIQUES



Полезные инновации
с 1930 года

NEOPTIDE

Лосьоны
при хроническом
выпадении волос
для мужчин и женщин

90% Эффективности
Против
выпадения волос*

% удовлетворенности пациентов. Эффективность оценивалась после 3-х месяцев применения; исследование при участии 48 пациентов.

www.ducray.com/ru

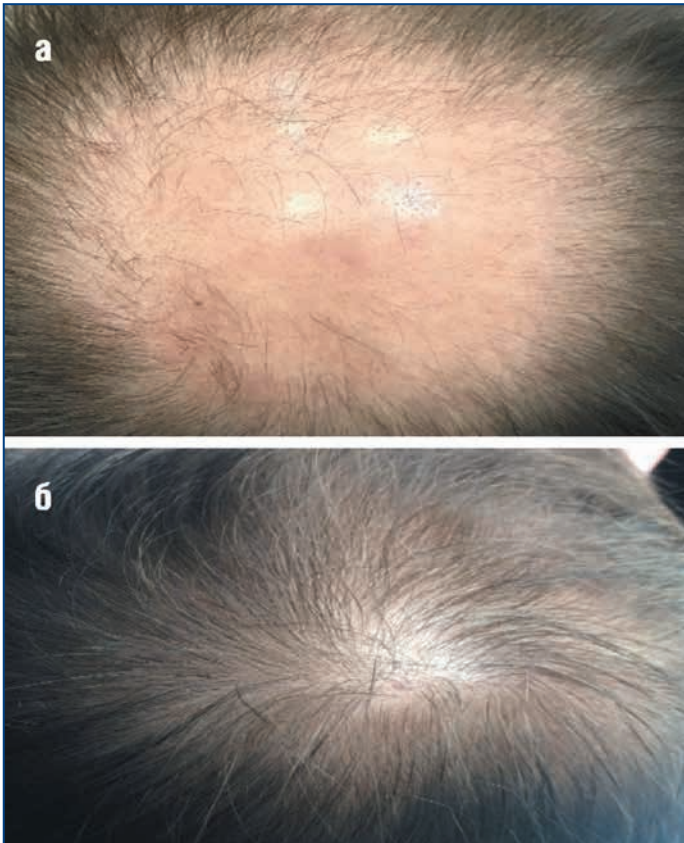


Рис. 1. Обзорные фотографии фронтально-теменной зоны больного Н., 45 лет, с диагнозом АГА: а — до лечения; б — после лечения

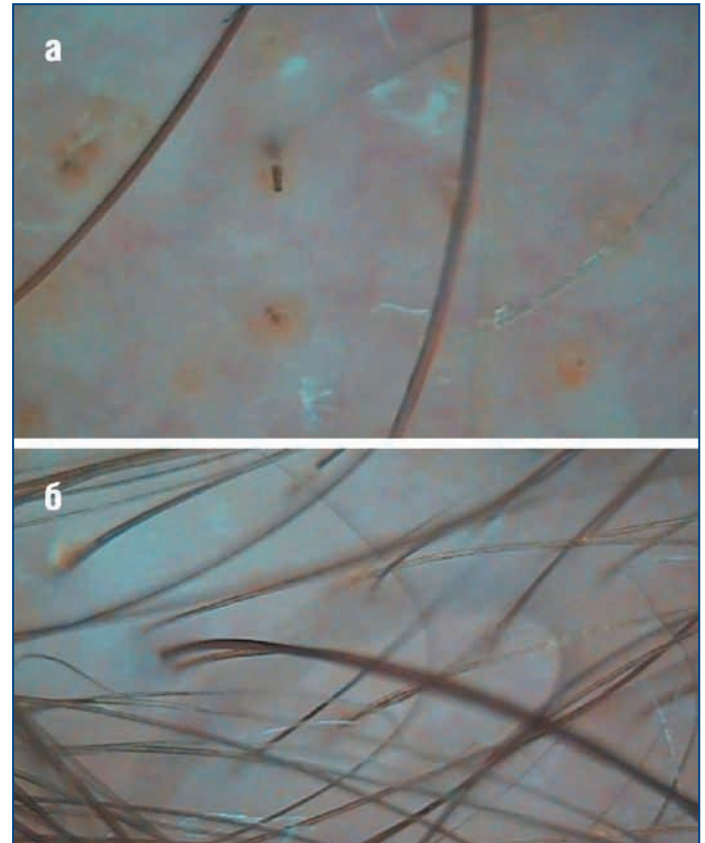


Рис. 2. Трихоскопия у больного Н., 45 лет, с диагнозом АГА (фронтально-теменная зона): а — до лечения; б — после лечения

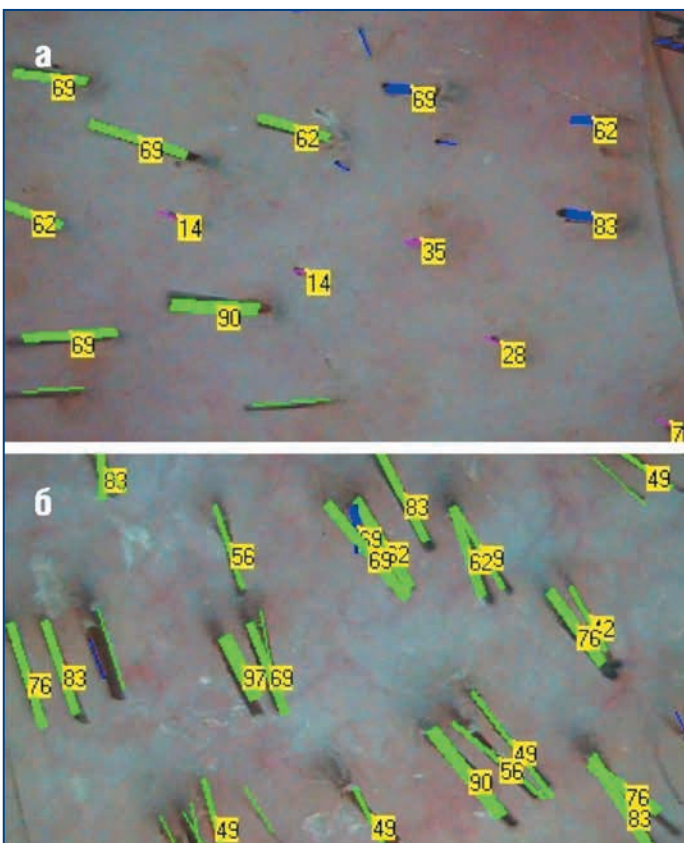


Рис. 3. Фототрихограмма больного Н., 45 лет, с диагнозом АГА, до лечения: а — теменная зона; б — затылочная зона

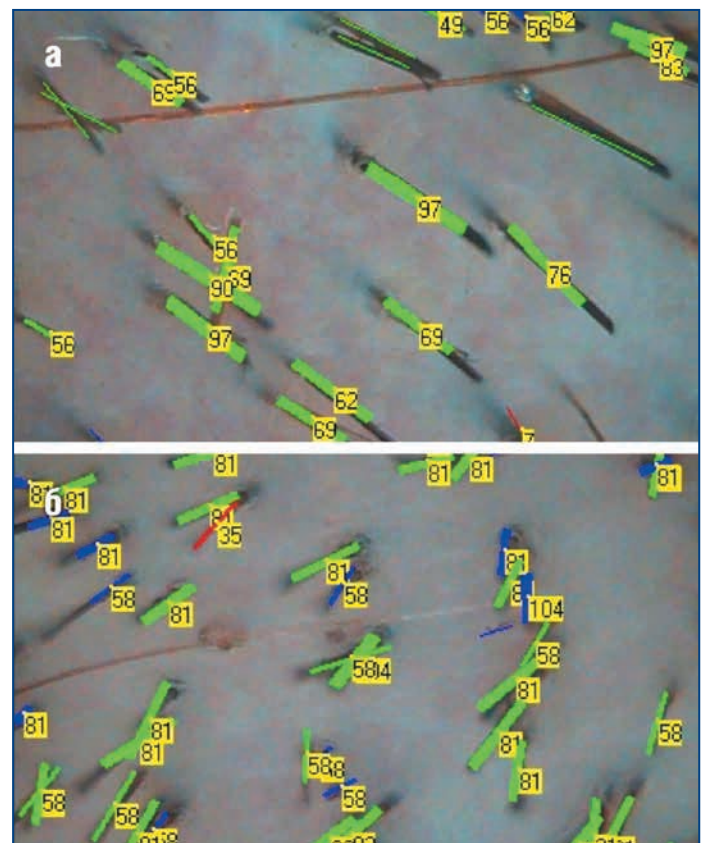


Рис. 4. Фототрихограмма больного Н., 45 лет, с диагнозом АГА, после лечения: а — теменная зона; б — затылочная зона

Результаты

Спустя 6 мес. от начала лечения отмечалось снижение доли тонких волос (40–60 мкм) — 31%, увеличение доли средних (60–80 мкм) и толстых волос (>80 мкм) — 39% и 30% соответственно в теменной зоне; в затылочной области также наблюдалось снижение доли тонких волос (40–60 мкм) — 25%, увеличение доли средних (60–80 мкм) и толстых волос (>80 мкм) — 43% и 35% соответственно (рис. 4). Одиночные фолликулярные юниты присутствовали в соотношении 1:1, анизотрихоз и количество желтых точек во фронтальной зоне оценивалось как 9,6% и 1% соответственно. Перифолликулярное воспаление составляло 15% (рис. 1б, 2б, 4).

Следует отметить, что при применении лосьона Неоптид Мен (Neoptide Men) аллергических реакций и других побочных эффектов не наблюдалось. Пациенты отмечали приятный запах, текстуру, а также легкость применения препарата.

Заключение

Таким образом, лосьон Неоптид Мен (Neoptide Men) для мужчин является эффективным и безопасным средством для лечения АГА III–IV степени. Эффективность препарата подтверждается объективными данными три-

хоскопии и ФТГ, демонстрирующими по окончании курса терапии увеличение плотности волос, снижение процента анизотрихоза, тонких волос, желтых точек и перипиллярных признаков.

Литература

1. Tsuboi R., Arano O., Nishikawa T. et al. Randomized clinical trial comparing 5% and 1% topical minoxidil for the treatment of androgenetic alopecia in Japanese men // *J Dermatol.* 2009. Vol. 36 (8). P.437–446.
2. Blume-Peytavi U., Blume A., Tosti A. et al. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents // *Br J Dermatol.* 2011. Vol. 164 (1). P.5–15.
3. Inui S., Itami S. Androgen actions on the human hair follicle: perspectives // *Exp Dermatol.* 2013. Vol. 22 (3). P.168–171.
4. Heilmann-Heimbach S., Hochfeld L.M., Paus R., Nöthen M.M. Hunting the genes in male-pattern alopecia: how important are they, how close are we and what will they tell us? // *Exp Dermatol.* 2016. Vol. 25 (4). P.251–257.
5. Cela E., Robertson C., Rush K. et al. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia // *Eur J Endocrinol.* 2003. Vol. 149 (5). P.439–442.
6. Blume A., Tosti A., Messenger A. et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men // *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011. Vol. 9. Suppl. 6. P.S1–57.
7. Bhamla S.A., Dhurat R.S., Saraogi P.P. Is Trichoscopy a Reliable Tool to Diagnose Early Female Pattern Hair Loss? // *Int J Trichology.* 2013. Vol. 5 (3). P.121–125.
8. Adil A., Godwin M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis // *J Am Acad Dermatol.* 2017. Vol. 77 (1). P.136–141.
9. Orfanos C.E., Vogels L. Local therapy of androgenetic alopecia with 17 alpha-estradiol. A controlled, randomized double-blind study (author's transl) // *Dermatologica.* 1980. Vol. 161 (2). P.124–132.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Оценка клинической эффективности применения богатой тромбоцитами плазмы в лечении витилиго

Ю.Г. Мельникова, профессор К.М. Ломоносов, Л.Г. Герейханова

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить клиническую эффективность и безопасность инъекций богатой тромбоцитами плазмы (БТП) в лечении ограниченных форм витилиго.

Материал и методы: обследовано 68 больных витилиго в возрасте от 19 до 59 лет (49 женщин и 19 мужчин) с длительностью заболевания от 6 мес. до 22 лет. Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 (сравнения) — 36 больных витилиго, в лечении которых использовалась фотодинамическая терапия; группа 2 (основная) — 32 пациента, которым в рамках комплексной терапии выполнялись инъекции БТП. Для сравнения результатов лабораторных исследований использовали данные 40 здоровых доноров (контрольная группа).

Результаты исследования: показана сходная эффективность фототерапии и БТП в лечении ограниченных форм витилиго. Установлено, что применение БТП позволяет получить клиническую ремиссию (полный, выраженный и умеренный эффект) в 87,5% случаев. Анализ содержания провоспалительных цитокинов показал, что использование БТП в лечении витилиго является патогенетически обоснованным, что подтвердилось достоверным снижением концентраций интерлейкинов 1, 8, 10 и фактора некроза опухоли α в плазме крови пациентов обеих групп относительно исходных значений. После проведенного лечения в обеих группах больных витилиго наблюдалось достоверное снижение концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) относительно исходного уровня. Использование БТП приводило к достоверному повышению содержания уровня меланина в 2,1–2,2 раза в очагах заболевания, аналогично увеличивался этот показатель в группе пациентов, которым проводилась фототерапия. Нежелательные явления отсутствовали в обеих группах пациентов в течение периода наблюдения. Было установлено, что использование БТП в лечении витилиго безопасно, не сопровождается побочными действиями, аллергическими и токсическими реакциями.

Заключение: метод лечения витилиго с использованием БТП является клинически эффективным и безопасным, поскольку позволяет получить клиническую ремиссию у 87,5% пациентов, не вызывая побочных реакций.

Ключевые слова: витилиго, депигментация, меланин, богатая тромбоцитами плазма, иммунная система, фотодинамическая терапия, мексаметрия, цитокины, сосудистый эндотелиальный фактор роста.

Для цитирования: Мельникова Ю.Г., Ломоносов К.М., Герейханова Л.Г. Оценка клинической эффективности применения богатой тромбоцитами плазмы в лечении витилиго // *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018. № 5. С. 51–54.

ABSTRACT

Evaluation of the clinical efficacy of the use of platelet-rich plasma in the treatment of vitiligo

Yu.G. Melnikova, K.M. Lomonosov, L.G. Gereykhanova

Sechenov University, Moscow

Aim: to study the clinical efficacy and safety of platelet-rich plasma (PRP) injection in the treatment of restricted vitiligo.**Patients and Methods:** 68 patients with vitiligo aged from 19 to 59 years (49 women and 19 men) with the duration of the disease from 6 months to 22 years were examined. Patients were divided into 2 groups: group 1 (comparison group) — 36 vitiligo patients, treated with photodynamic therapy; group 2 (primary group) — 32 patients, who received PRP injections as part of complex therapy. To compare laboratory studies, data from 40 healthy donors (control group) were used.**Results:** the study showed a similar effectiveness of the use of phototherapy and PRP in the treatment of restricted forms of vitiligo in both methods. It was found that the use of PRP allows to obtain clinical remission (full, pronounced and moderate effect) in 87.5% of cases. Analysis of levels of proinflammatory cytokines showed that the use of this method in the treatment of vitiligo is pathogenetically justified, which was confirmed by a significant decrease in the concentrations of interleukins 1, 8, 10 and tumor necrosis factor α in patients with both groups of blood relative to baseline values. The assessment of the dynamics of vascular endothelial growth factor (VEGF) showed that the level of the indicator was significantly higher than the control level before the start of treatment, then after a treatment in both groups of vitiligo patients there was a significant decrease in the VEGF concentration as compared to the baseline level. It was found that the use of PRP resulted in a significant increase in the level of melanin in 2.1–2.2 times in the foci of the disease, similar was the increase in this parameter in the group of patients who received phototherapy. The absence of undesirable phenomena in both groups of patients during the observation period was noted. It was found that the use of PRP in the treatment of vitiligo is safe, not accompanied by side effects, allergic and toxic reactions.**Conclusions:** the method of using platelet-rich plasma in the treatment of vitiligo is clinically effective and safe, as its use makes it possible to obtain clinical remission in 87.5% of patients.**Key words:** vitiligo, depigmentation, melanin, platelet-rich plasma, immune system, photodynamic therapy, mexametry, cytokines, vascular endothelial growth factor.**For citation:** Melnikova Yu.G., Lomonosov K.M., Gereykhanova L.G. Evaluation of the clinical efficacy of the use of platelet-rich plasma in the treatment of vitiligo // RMJ. Medical Review. 2018. № 5. P. 51–54.

ВВЕДЕНИЕ

Витилиго — заболевание, проявляющееся нарушением пигментации и появлением депигментированных пятен с тенденцией к периферическому росту [1–3]. Многофакторная концепция патогенеза и те нарушения, которые обнаруживаются при клинико-лабораторном обследовании, обосновывают необходимость использования в лечении витилиго широкого спектра мероприятий. Целью лечения витилиго являются остановка прогрессирования заболевания и регресс его клинических проявлений. При этом исход заболевания во многом определяется адекватным выбором методов лечения с индивидуальным подходом [3, 4].

К настоящему времени предложен ряд новых методов лечения витилиго, как один из наиболее перспективных подходов рассматривается терапия богатой тромбоцитами плазмой (БТП) [5–7]. Материалы опубликованных исследований указывают на высокий потенциал данного метода, однако сообщения о его применении при рассматриваемой патологии единичны, показания к применению БТП при витилиго не разработаны. Доступная литература не содержит оценки клинической эффективности и безопасности применения метода в сравнении с другими подходами к лечению витилиго.

Цель исследования: изучить клиническую эффективность и безопасность инъекций БТП в лечении ограниченных форм витилиго.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в клинике кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова Университетской клинической больницы № 2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Обследовано 68 больных витилиго в возрасте от 19 до 59 лет (49 женщин и 19 мужчин) с длительностью заболевания от 6 мес. до 22 лет.

Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 (сравнения) — 36 больных витилиго, в лечении которых использовались стандартные подходы к терапии заболевания; группа 2 (основная) — 32 пациента, которым в рамках комплексной терапии выполнялись инъекции БТП. Для сравнения лабораторных исследований использовали данные 40 здоровых доноров (контрольная группа).

Стандартное клиническое обследование больных витилиго включало изучение анамнеза заболевания и жизни, жалоб пациентов, оценку дерматологического статуса, осмотр с использованием люминесцентной лампы Вуда, измерение площади депигментированных очагов с использованием линейки.

Клиническую эффективность использованных методов лечения оценивали по признаку стабилизации процесса и по площади в виде диффузной или точечной репигментации, уменьшения площади депигментированных пятен или полного закрытия очагов.

Всем пациентам было проведено иммунологическое исследование содержания фактора роста эндотелия сосудов, цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8, 10 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Цитокиновый статус больных витилиго, а также содержание сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) оценивали с помощью иммуноферментного анализа с использованием соответствующих моноклональных антител, иммобилизованных на поверхности лунок полистиролового планшета из наборов тест-систем.

Определялось содержание меланина в пораженных участках с помощью неинвазивного метода диагностики — мексаметрии. Исследование было выполнено с помощью аппарата Cutometer MPA 580 SK Electronic (Германия) с насадкой Mexameter MX 18.

В качестве фоновой терапии в обеих группах пациентов было использовано минимальное медикаментозное воздействие (витамины, гепатопротекторы, сосудистые препараты).

Лечение в группе 1 (сравнения) было проведено с использованием узкополосной фототерапии ультрафиолетовыми лучами (УФ) спектра В с длиной волны 311 нм. Количество процедур на курс — 16–48 (в среднем — 32). Максимальная доза варьировала от 0,5 до 2,4 Дж/см² (в среднем 1,45 Дж/см²), курсовая доза — от 2,2 до 32 Дж/см² (в среднем 14,7 Дж/см²).

Пациентам группы 2 (основной) в комплексе лечения была использована БТП. Процедура включала забор крови, получение аутоплазмы (БТП), введение аутоплазмы пациенту. Забор крови осуществляли стандартно, с помощью периферического венозного катетера либо иглы большого диаметра, чтобы не повредить форменные элементы крови. Объем крови обычно составлял 35–50 мл и не зависел от предполагаемой площади введения. После забора кровь помещали в стандартные стерильные пробирки, содержащие антикоагулянт, плазму получали методом разделения на фракции с помощью центрифугирования. Далее проводили основной этап — внутрикожные инъекции полученного плазменного концентрата с помощью классической мезотерапевтической техники «микропапул». Выполняли по 5 процедур каждому пациенту с интервалом 10–14 дней.

Статистическая обработка полученных данных выполнена при помощи пакета программ Statistica для Windows 10.0 с помощью методов параметрической и непараметрической

статистики. Рассчитывали среднее арифметическое и ошибку среднего значения, оценивали достоверность различий между качественными показателями по критерию χ^2 .

При выявлении различий количественных показателей применяли t-критерий Стьюдента (после оценки распределения признаков на соответствие закону нормального распределения) либо непараметрический U-критерий Манна — Уитни.

Принимали критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, равный 0,05.

Результаты

Клиническая картина витилиго характеризовалась пятнами белого цвета размером от 3 мм до нескольких сантиметров в диаметре, разнообразными по очертаниям (чаще округлые или овальные) и количеству, с гладкой поверхностью. Контрастность окраски очагов витилиго и здоровой кожи варьировала в зависимости от фототипа пациента и наличия предшествующей инсоляции.

Результаты лечения больных показали сходную эффективность применения обоих методов. Как видно из таблицы 1, после окончания лечения у большинства больных наблюдалась полная, выраженная или умеренная эффективность лечения. Общие доли пациентов с такой эффективностью составили 83,2% в группе сравнения и 87,5% в основной группе.

В ходе лечения нежелательных явлений у пациентов обеих групп не отмечено.

Таким образом, метод лечения витилиго с применением БТП является клинически эффективным и безопасным, поскольку его использование позволяет получить клиническую ремиссию (полный, выраженный или умеренный эффект) в 87,5% случаев. Сравнение частоты различных оценок эффективности в зависимости от использованного метода лечения по критерию χ^2 не выявило значимых межгрупповых различий.

Анализ содержания провоспалительных цитокинов показал, что использование данного метода в лечении витилиго является патогенетически обоснованным, что подтвердилось достоверным снижением ($p < 0,05$) концентраций ИЛ-1, 8, 10 и ФНО- α в плазме крови пациентов обеих групп относительно исходных значений (табл. 2).

Динамика VEGF показала, что если до начала лечения его уровень был существенно выше контрольного, то после проведенного лечения в обеих группах больных витилиго наблюдалось достоверное снижение концентрации VEGF относительно исходного уровня ($p < 0,05$).

Таблица 1. Оценка эффективности лечения больных витилиго

Эффективность	Группа сравнения, n=36		Основная группа, n=32	
	Абс.	%	Абс.	%
Полная (100%)	5	13,9	5	15,6
Выраженная (51–99%)	17	47,2	17	53,1
Умеренная (25–50%)	8	22,2	6	18,8
Слабая (менее 25%)	4	11,1	3	9,4
Отсутствие эффекта	2	5,6	1	3,1

Таблица 2. Уровни цитокинов и сосудистого эндотелиального фактора роста до и после лечения в группах больных витилиго и здоровых доноров

Показатель, пг/мл	Группа контроля, n=40	До лечения		После лечения	
		Группа сравнения, n=36	Основная группа, n=32	Группа сравнения, n=36	Основная группа, n=32
ИЛ-1	2,8±0,4	6,2±1,1	5,9±0,9	4,9±0,6	3,8±0,4 ^{1,2}
ИЛ-6	3,9±0,8	5,9±0,8	5,8±0,5	5,2±0,5	5,0±0,3
ИЛ-8	4,1±1,5	7,1±0,6	7,4±0,5	5,9±0,3 ¹	5,5±0,6 ¹
ИЛ-10	7,9±1,3	12,6±2,8	13,0±3,5	9,4±1,3	8,0±1,8
ФНО- α	9,1±2,1	17,2±3,9	17,8±2,5	12,7±2,1 ¹	10,3±1,1 ¹
VEGF	102,3±18,4	186,2±21,3	192,3±17,9	126,9±18,2 ¹	119,2±15,0 ¹

¹Различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно соответствующего показателя до лечения (по критерию Уилкоксона).

²Различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно соответствующего показателя в группе сравнения (по критерию Манна — Уитни)

Таблица 3. Уровень меланина в очагах поражения до и после лечения в группах больных витилиго

Локализация очагов	Неизменная кожа, ед.	До лечения, ед.		После лечения, ед.	
		Группа сравнения, n=36	Основная группа, n=32	Группа сравнения, n=36	Основная группа, n=32
Лицо, шея	214±10	105±4	103±9	208±12 ¹	217±14 ¹
Грудь, живот	206±8	95±7	92±5	196±25 ¹	209±21 ¹

¹Различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно соответствующего показателя до лечения (по критерию Уилкоксона)

Использование БТП приводило к достоверному ($p < 0,05$) повышению содержания уровня меланина в 2,1–2,2 раза в очагах заболевания, аналогичным было увеличение этого показателя в группе пациентов, которым проводилась фототерапия (табл. 3). Клинически выявленная динамика данного показателя проявлялась репигментацией пораженных участков кожи. При этом значимых межгрупповых различий в уровне меланина не выявлено.

Следует отметить, что в течение периода наблюдения нежелательные явления в обеих исследуемых группах отсутствовали. Было установлено, что использование БТП в лечении витилиго является безопасным, не сопровождается побочными действиями, аллергическими и токсическими реакциями.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Витилиго — многофакторное заболевание, которое развивается при совокупности генетических, метаболических и иммунологических нарушений. Нарушение процессов регенерации и пролиферации меланоцитов свидетельствует о наличии дефектов в этих клетках [1, 7]. Поскольку ни иммунологическая, ни генетическая, ни метаболическая гипотезы по отдельности не могут объяснить все аспекты патогенеза этого заболевания, современное представление о патогенезе витилиго основывается на комплексном подходе. Известно, что в ответ на повреждение меланоцитов происходит активация натуральных киллеров и усиливается экспрессия провоспалительных белков, в частности белков теплового шока (HSP), и провоспалительных цитокинов, основными из которых являются ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 [1, 2, 8]. Результаты нашего исследования подтвердили, что в плазме крови больных витилиго отмечается повышение концентраций этих цитокинов.

В настоящее время ведение пациентов с витилиго имеет несколько направлений — осветление или устранение очагов дисхромий, фотохимиотерапия местная и общая, медикаментозная терапия [4]. Одним из потенциально эффективных методов лечения данной патологии является применение БТП, ближайшую и отдаленную эффективность которой в полной мере еще предстоит изучить в клинических исследованиях.

Следует отметить, что полученные нами результаты согласуются с данными, представленными в сообщениях других авторов. Так, в исследовании Z. A. Ibrahim et al. [9] оценивалось влияние инъекций БТП на результаты краткосрочной УФ-терапии у пациентов с витилиго. В исследовании были включены 60 больных с общим симметричным поражением. Каждому пациенту левую сторону тела обрабатывали только УФ, в то время как воздействие на правую сторону дополняли внутрикожной инъекцией БТП через каждые 2 нед. в течение 4-х месяцев. Выявлено статистически значимое улучшение пигментации в группе комбинированного лечения по сравнению с группой

УФ-терапии. Авторы делают вывод, что внутрикожное введение БТП в комбинации с УФ-воздействием можно рассматривать в качестве простого, безопасного и дешевого метода лечения витилиго.

В исследовании R. Abdelghani et al. [10] приняли участие 80 пациентов с несегментарным витилиго. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от метода лечения: 1) терапия углекислотным лазером; 2) инъекции БТП; 3) терапия углекислотным лазером и инъекции БТП; 4) применение углекислотного лазера в сочетании с узкополосным УФ-излучением. Лечение длилось 2 мес. Наилучшие результаты были отмечены в 3-й группе, получавшей лазерную терапию в сочетании с инъекциями БТП.

Выводы

1. Метод лечения витилиго с использованием БТП является клинически эффективным и безопасным, поскольку позволяет получить клиническую ремиссию у 87,5% пациентов.
2. Лечение витилиго с использованием БТП патогенетически обоснованно, вызывает у больных нормализацию уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови — ИЛ-1, 8, 10, ФНО- α и VEGF.
3. Отсутствие нежелательных явлений, связанных с предложенным методом лечения витилиго, свидетельствует, что применение БТП является безопасным, не сопровождается побочными действиями, аллергическими и токсическими реакциями.
4. Применение БТП в лечении витилиго приводит к повышению содержания уровня меланина в 2,0–2,2 раза в очагах заболевания, что клинически проявляется репигментацией пораженных участков кожи.

Литература

1. Бабешко О.А., Ломоносов К.М., Гилядова Н.И. Роль цитокинов в патогенезе витилиго // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012. № 3. С.37–41 [Babeshko O.A., Lomonosov K.M., Gilyadova N.I. Rol' citokinov v patogeneze vitiligo // Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. 2012. № 3. С.37–41 (in Russian)].
2. Ломоносов К.М. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при различных заболеваниях кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2009. № 2. С.27–30 [Lomonosov K.M. Okislitel'nyj stress i antioksidantnaya terapiya pri razlichnyh zabolevaniyah kozhi // Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. 2009. № 2. С.27–30 (in Russian)].
3. Esmat S., Hegazy R. A., Shalaby S. et al. Phototherapy and Combination Therapies for Vitiligo // Dermatol. Clin. 2017. Vol. 35. № 2. P.171–192. doi: 10.1016/j.det.2016.11.008
4. Шарафутдинова Л.А., Ломоносов К.М. Современные аспекты топической терапии витилиго // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014. № 5. С.40–45 [Sharafutdinova L.A., Lomonosov K.M. Sovremennye aspekty topicheskoj terapii vitiligo // Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. 2014. № 5. С.40–45 (in Russian)].
5. Толстов Д.А., Богдан В.Г. Комбинированный тромбоцитарно-фибриновый комплекс и обогащенная тромбоцитами плазма в комплексном лечении трофических язв венозной этиологии // Хирургия. Восточная Европа. 2014. № 3. С.45–56 [Tolstov D.A., Bogdan V.G. Kombinirovannyj trombocitarno-fibrinovyj kompleks i obogashchennaya trombocitami plazma v kompleksnom lechenii troficheskikh yazv vnoznoj ehtiologii // Hirurgiya. Vostochnaya Evropa. 2014. № 3. С.45–56 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Адьювантная топическая терапия при псориазе

Профессор А.Л. Бакулев, к.м.н. С.С. Кравченя, к.м.н. И.А. Иголина, Е.М. Галкина, профессор С.Р. Утц

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность использования Cetaphil® Restoraderm™ Восстанавливающего кожу увлажняющего лосьона в качестве ухода за кожей при комплексной терапии больных, страдающих среднетяжелым псориазом.

Материал и методы: обследованы 60 взрослых пациентов обоих полов со среднетяжелым псориазом в фазе прогрессирующего. У пациентов проводили оценку индексов PASI, DLQI, интенсивности зуда, а также жирности, увлажненности и эластичности кожи. В составе комплексной терапии метотрексатом и топическим глюкокортикостероидом (тГКС) дополнительно применяли косметическое средство Cetaphil® Restoraderm™ Восстанавливающий кожу увлажняющий лосьон.

Результаты и обсуждение: включение увлажняющего косметического средства Cetaphil® Restoraderm™ в состав комплексной терапии приводило к более ранней стабилизации и регрессу псориатического процесса, а также к повышению качества жизни и способствовало уменьшению сухости кожи, нормализации показателей увлажненности и эластичности. К 14-му дню терапии во всех группах была констатирована положительная динамика псориатического процесса: уменьшение величины индекса PASI ($p < 0,05$), наиболее выраженная у пациентов, применявших на протяжении всего курса терапии тГКС и увлажняющее косметическое средство Cetaphil® Restoraderm™. К моменту окончания терапии аналогичные данные были получены как у пациентов, применявших бетаметазона дипропионат на протяжении всех 28 дней, так и у пациентов, с 14-го по 28-й день лечившихся тГКС и увлажняющим косметическим средством Cetaphil® Restoraderm™.

Выводы: цитостатическая терапия на фоне сочетанного применения кортикостероидов и увлажняющего косметического средства способствует наступлению более раннего эффекта и способна значительно сокращать сроки лечения пациентов, страдающих псориазом. Включение в ежедневный уход косметического средства Cetaphil® Restoraderm™ Восстанавливающего кожу увлажняющего лосьона у пациентов со среднетяжелым бляшечным псориазом в фазе прогрессирующего способствует оптимизации терапии, а также оказывает выраженное себорегулирующее, эластогенное и увлажняющее действие.

Ключевые слова: псориаз, адьювантная терапия, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Бакулев А.Л., Кравченя С.С., Иголина И.А. и др. Адьювантная топическая терапия при псориазе // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 5. С. 55–59.

ABSTRACT

Adjuvant topical therapy in psoriasis

A.L. Bakulev, S.S. Kravchenya, I.A. Igonina, E.M. Galkina, S.R. Utz

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Aim: to evaluate Cetaphil® Restoraderm™ use effectiveness in complex treatment of patients suffering from moderate-to-severe psoriasis.

Patients and Methods: 60 adult patients of both sexes with the moderate-to-severe psoriasis were examined in a phase of dermatosis progression. Indices PASI, DLQI, indices of itch intensity, as well as greasiness, moisture and elasticity of the skin were evaluated in these patients. In a composition of complex therapy with methotrexate and topical glucocorticosteroid (tGCS), the cosmetic product Cetaphil® Restoraderm™ — skin regenerating moisturizing lotion — was additionally used by the patients.

Results and Discussion: inclusion of the moisturizing cosmetic product Cetaphil® Restoraderm™ in the complex therapy resulted in earlier stabilization and regression of the psoriatic process, as well as in improving quality of life and helped to reduce skin dryness, normalize skin moisture and elasticity. By the 14th day of the therapy, positive dynamics of the psoriatic process was observed in all groups — a decrease in the PASI index ($p < 0.05$), the most pronounced in patients who used the tGCS and Cetaphil® Restoraderm™ throughout the course of therapy. At the end of the therapy, similar data was obtained in patients who used betamethasone dipropionate for entire 28 days, and in patients treated from 14-day to 28-day with the tGCS and moisturizing cosmetic product Cetaphil® Restoraderm™.

Conclusions: cytostatic therapy with combined use of the corticosteroids and moisturizing cosmetic agent contributes to onset of an earlier effect and is able to significantly shorten the treatment period for the patients suffering from psoriasis. The inclusion of cosmetic product Cetaphil® Restoraderm™ — skin regenerating moisturizing lotion — in the daily care in the patients with moderate-to-severe plaque psoriasis during the phase of dermatosis progression contributes to optimization of the therapy and also has a pronounced seborrhagulatory, elastogenic and moisturizing effect.

Key words: psoriasis, adjuvant therapy, effectiveness, safety, Cetaphil® Restoraderm™.

For citation: Bakulev A.L., Kravchenya S.S., Igonina I.A. et al. Adjuvant topical therapy in psoriasis // RMJ. Medical Review. 2018. № 5. P. 55–59.

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз — это распространенное хроническое иммуноассоциированное заболевание с преимущественным поражением кожного покрова, которое может оказывать существенное неблагоприятное влияние на качество жизни пациентов в течение длительного времени [1]. В терапии больных, страдающих данной патологией, наиболее широко применяют различные лекарственные препараты системного действия (метотрексат, ароматические ретиноиды, циклоспорин, селективные ингибиторы сигнальных путей, генно-инженерные биологические препараты), методы фотолечения (фотохимиотерапия с внутренним или наружным применением фотосенсибилизаторов, узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия, эксимерный свет), а также топические глюкокортикостероиды (тГКС), кальципотриол, препараты цинка, салициловой кислоты). Действуя патогенетически, данные терапевтические средства и методы оказывают цитостатическое, антипролиферативное и противовоспалительное действие [2–4].

Несмотря на отсутствие рандомизированных клинических исследований применения увлажняющих средств при псориазе, в традициях отечественной дерматовенерологии всегда было назначать так называемые индифферентные топические средства (например, ланолиновый крем) больным псориазом, особенно в фазе прогрессирования дерматоза, что, с одной стороны, способствует смягчению кожи, уменьшению явлений сухости и зуда, а с другой — оказывает антиирритантное действие [5].

Вместе с тем в последние годы наши представления о барьерных свойствах кожи в норме и при патологии существенно расширились. В частности, показано, что при псориазе нарушения кожного барьера характеризуются дисбалансом ключевых компонентов натурального увлажняющего фактора в виде недостаточного содержания свободных керамидов С3 и С5b, а также повышения количества связанных керамидов на фоне избытка гидрокислот и свободных керамидов С2, С3а, С4. В результате нарушаются сцепление между корнеоцитами рогового слоя эпидермиса и процессы десквамации верхних слоев эпидермиса [6, 7].

Более того, в реальной клинической практике появилось значительное количество топических средств, содержащих фиксированные комбинации ингредиентов, обеспечивающих увлажнение кожи и восстановление ее барьерной функции путем образования окклюзионной пленки на поверхности рогового слоя, прямого увлажняющего и (или) кератолитического действия. Эмоленты ограничивают трансэпидермальную потерю воды из более глубоких слоев кожи и позволяют увлажнить верхние слои эпидермиса, поддерживая влагосвязывающую способность рогового слоя [8]. Показано, что регулярное применение данных топических средств способствует существенному уменьшению шелушения и зуда у больных псориазом [9, 10]. Применявшиеся в качестве плацебо в различных клинических исследованиях топической терапии псориаза препараты с увлажняющим действием демонстрировали терапевтический ответ в виде снижения значений индекса распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index) от 15 до 42% [7, 11]. Кроме того, адекватное и регулярное применение средств с увлажняющим действием может способствовать отчетливому повышению эффективности тГКС за счет улучшения процесса пенетрации последних через слои кожи [7, 11, 12]. В клинических и экспериментальных условиях было по-

казано, что некоторые смягчающие вещества и эмоленты при нанесении их на кожу тонким слоем до процедуры облучения способны усиливать проникновение ультрафиолетового излучения, тем самым увеличивая эффективность фототерапии [13, 14]. Немаловажным обстоятельством с практической точки зрения является также то, что препараты данной группы обычно хорошо переносятся пациентами при длительном их использовании, лишены каких-либо системных и местных нежелательных явлений кроме индивидуальной непереносимости компонентов [15].

В этой связи представляется весьма целесообразным оценить, во-первых, применение современного увлажняющего средства с фиксированной комбинацией ингредиентов на клинические проявления псориаза и, во-вторых, динамику эластичности и увлажненности кожи в процессе использования топического средства с увлажняющим действием.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности использования лосьона Cetaphil® Restoraderm™ в комплексной терапии больных, страдающих среднетяжелым псориазом в фазе прогрессирования процесса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 60 пациентов, страдающих среднетяжелым псориазом в фазе прогрессирования (25 мужчин и 35 женщин). Возраст пациентов варьировал от 19 до 55 лет; длительность заболевания — от 1 года до 10 лет. Длительность текущего обострения у 10 пациентов составляла до 4 нед., у 20 — до 1 мес., у 10 — до 3-х месяцев, у 20 — до 6 мес.

Критериями включения в данное исследование были: наличие установленного диагноза среднетяжелого псориаза; фаза прогрессирования дерматоза; наличие показаний и отсутствие противопоказаний к назначению системной цитостатической терапии; подписанное пациентом информированное согласие на участие в данном исследовании; возраст пациентов старше 18 лет.

Критерии исключения: применение системных кортикостероидов в течение последних 6 мес.; применение системной и топической иммуносупрессивной терапии в течение последних 6 мес.; применение биологических препаратов в течение последних 6 мес; возраст менее 18 лет.

Все пациенты получали метотрексат в дозе 20 мг/нед. внутримышечно в течение 28 дней.

Первая группа (20 больных) получала комбинированную топическую терапию с использованием тГКС для наружного применения — 0,05% крем бетаметазона дипропионат и лосьон Cetaphil® Restoraderm™ (компания «Галдерма»). В соответствии с инструкцией по применению лосьон наносили на кожу в очагах поражения 1 р./сут в утренние часы, не затрагивая область вокруг глаз (курс — 28 дней).

Вторая группа (20 пациентов) получала 0,05% крем бетаметазона дипропионат 1 р./сут в течение 28 дней.

Третья группа (20 человек) использовала тГКС — 0,05% крем бетаметазона дипропионат 1 р./сут на протяжении 14 дней, а затем к данному лечению добавлялось применение лосьона Cetaphil® Restoraderm™ 1 р./сут в течение 14 дней.

Группу контроля составили 20 здоровых лиц (средний возраст 46±1,5 года).

В качестве клинического критерия оценки тяжести псориаза и эффективности проведенной терапии рассчитывался индекс PASI.

Качество жизни пациентов оценивали с помощью опросника DLQI (Dermatology Life Quality Index — индекс качества жизни, связанный с дерматологическим заболеванием).

Для оценки зуда использовали балльную шкалу. За 0 баллов принимали отсутствие симптома, за 1 балл — незначительный зуд, за 2 балла — зуд умеренной выраженности, за 3 балла — интенсивный зуд. Абсолютные значения данного показателя у пациентов в среднем составили $2,1 \pm 0,2$ балла.

Динамическую эффективность проведенной терапии оценивали с помощью оригинальной аппаратной системы объективной мультипараметрической оценки функциональных и морфологических параметров кожи и волос SOFT PLUS TOP (Callegari, Италия); для определения жирности, увлажненности и эластичности кожи проводили себуметрию, корнеометрию и эластометрию на разгибательных поверхностях кожи плеч в нижней трети. Эффективность терапии оценивали на 14-й и 28-й дни лечения.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 365. Использовался параметрический t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех трех группах индекс PASI до лечения составил соответственно $26,8 \pm 0,2$; $28,1 \pm 0,4$; $27,3 \pm 0,3$. К 14-му дню терапии у пациентов всех групп отмечена положительная динамика со стороны кожного процесса, наиболее выраженная у пациентов, применявших на протяжении всего курса терапии в качестве топических средств бета-

метазона дипропионат и увлажняющий лосьон Cetaphil® Restoraderm™, что сопровождалось более отчетливым, статистически значимым уменьшением индекса PASI ($p < 0,05$) по сравнению с таковым у применявших только бетаметазона дипропионат (табл. 1). К моменту окончания терапии аналогичные данные были получены как в группе применявших бетаметазона дипропионат на протяжении всех 28 дней, так и в группе применявших с 14-го по 28-й день бетаметазона дипропионат и увлажняющий лосьон Cetaphil® Restoraderm™. Таким образом, цитостатическая терапия на фоне сочетанного применения кортикостероидных и увлажняющих средств способствует наступлению более раннего эффекта и значительно сокращает сроки лечения пациентов, страдающих псориазом.

У всех больных псориазом до лечения нами зафиксированы высокие значения индекса DLQI, указывающие на снижение качества жизни данной категории пациентов. Применение увлажняющего лосьона Cetaphil® Restoraderm™

Таблица 1. Изменение индекса PASI в процессе терапии в исследуемых группах ($M \pm m$)

Группа	До лечения	14-й день терапии	28-й день терапии
Группа 1 (n=20)	$26,8 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,5^*$	$2,3 \pm 0,2^*$
Группа 2 (n=20)	$28,1 \pm 0,4$	$16,8 \pm 0,4^*$	$4,1 \pm 0,9^*$
Группа 3 (n=20)	$27,3 \pm 0,3$	$18,3 \pm 0,4^*$	$2,9 \pm 0,1^*$

* $p < 0,05$ при сравнении показателей до лечения и в процессе терапии



Cetaphil® RESTORADERM™

ЗАСТАВЛЯЕТ КОЖУ РАБОТАТЬ

- В 3 РАЗА УМЕНЬШАЕТ ЗУД И ЖЖЕНИЕ²
- В 4,5 РАЗА УВЕЛИЧИВАЕТ СОДЕРЖАНИЕ ВОДЫ В КОЖЕ³
- В 7 РАЗ УМЕНЬШАЕТ ТРАНСЭПИДЕРМАЛЬНУЮ ПОТЕРЮ ВОДЫ³

ЭМОЛЛИЕНТ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ, СОЗДАННЫЙ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОЖНОГО БАРЬЕРА И МЕХАНИЗМА ЕСТЕСТВЕННОГО УВЛАЖНЕНИЯ КОЖИ¹



ВНИМАНИЕ!
С АВГУСТА
2018 ГОДА
ПРОДУКТЫ
ЛИНЕЙКИ
CETAPHIL®
RESTORADERM™
МЕНЯЮТ
НАЗВАНИЕ НА
CETAPHIL® PRO!



¹ В отличие от широко применяемых эмоллиентов, увлажняющих опосредованно за счет образования липидной пленки, Cetaphil® RESTORADERM™, содержащий производные филагрина и пре-керамиды, непосредственно восстанавливает механизм естественного увлажнения кожи и собственный липидный матрикс, увлажняя кожу без образования липидной пленки. ² Simpson E., Dutronc Y. A. New Body Moisturizer Increases Skin Hydration and Improves Atopic Dermatitis Symptoms Children and Adults. Journal of Drugs in Dermatology. 2011; 10(7):744-749 ³ Simpson E. Improvement of skin barrier function in atopic dermatitis patients with a new moisturizer containing a ceramide precursor. J Dermatol Treat, 2013; 24: 122-125 CRD/01. 16/002. 000 «Галдерма» 125284, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1, этаж 21, тел./факс +7 (495) 540 50 17, www.galderma.ru



Реклама

в течение всего курса комплексной терапии позволило уже к 14-му дню добиться выраженного, статистически достоверного снижения этого индекса как в сравнении с его значениями до лечения в данной терапевтической группе ($p < 0,005$), так и со значениями, зарегистрированными в других группах. При изолированном применении тГКС или при их последовательной комбинации с увлажняющим средством Cetaphil® Restoraderm™ снижение данного индекса на 14-й день терапии хотя и было достоверным, однако менее выраженным ($p < 0,05$). При этом лишь на 28-й день терапии абсолютные значения DLQI во всех группах оказались сопоставимыми между собой ($p > 0,05$) (табл. 2).

Умеренный зуд в очагах поражения зарегистрирован нами у всех пациентов 1, 2, 3-й групп до лечения ($2,4 \pm 0,2$ балла; $2,7 \pm 0,1$ балла и $2,6 \pm 0,1$ балла соответственно). К 14-му дню терапии незначительный зуд наблюдался у пациентов, применявших топическую монотерапию бетаметазона дипропионатом, в то время как его комбинация с увлажняющим лосьоном Cetaphil® Restoraderm™ позволила добиться полного прекращения зуда ($p < 0,05$). К 28-му дню лечения во всех изучаемых группах зуд не наблюдался (табл. 3).

Средний показатель увлажненности кожи у здоровых лиц соответствовал $76 \pm 0,2$ ед. (рис. 1). У пациентов трех исследуемых групп до лечения этот показатель составлял $27 \pm 0,4$; $29 \pm 0,6$ и $28 \pm 0,5$ ед. соответственно, что свидетельствовало о значительном снижении влажности кожи у пациентов всех трех групп ($p < 0,001$). На 14-й день терапии у больных второй и третьей групп, получавших бетаметазона дипропионат, существенной статистически значимой динамики данного показателя в сравнении с его значениями до лечения не зарегистрировано ($p > 0,05$), в то время как у пациентов, применявших увлажняющий лосьон Cetaphil® Restoraderm™, исследуемый показатель значительно повышался ($44 \pm 0,5$ ед.; $p < 0,001$). Использование лосьона Cetaphil® Restoraderm™ с 1-го по 28-й день лечения приводило к полной нормализации показателя увлажненности кожи к моменту окончания терапии ($75 \pm 0,8$ ед.) как в сравнении с исходными значениями в данной группе, так и с абсолютной величиной показателя в контроле ($p > 0,05$). Включение в топическую терапию лосьона Cetaphil® Restoraderm™ с 14-го дня лечения способствова-

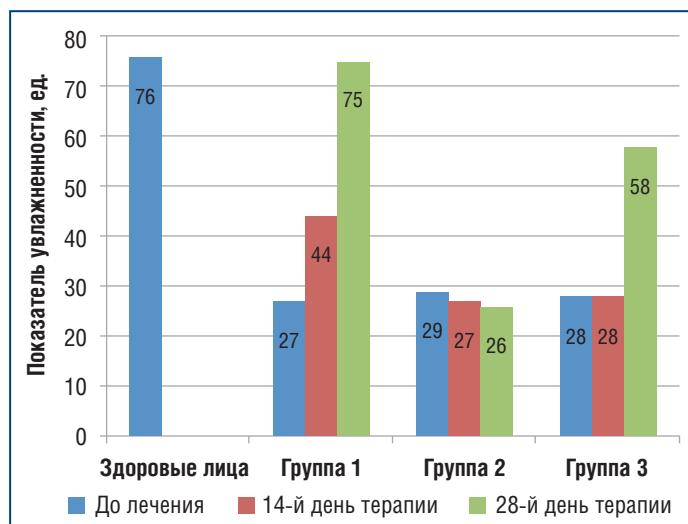


Рис. 1. Изменение увлажненности кожи в процессе терапии в исследуемых группах

ло отчетливому повышению увлажненности кожи к моменту окончания комплексной терапии до $58 \pm 0,3$ ед. ($p < 0,001$). У пациентов, лечившихся только бетаметазона дипропионатом, значение данного показателя к концу терапии в сравнении с исходными его значениями существенно не менялась ($p > 0,05$).

Индекс жирности кожи в контрольной группе составил в среднем $44 \pm 0,3$ ед. (рис. 2). Согласно данным проведенной нами себуметрии, у пациентов всех трех групп до лечения кожа была сухой, что выражалось в значительном снижении индекса жирности. Достоверное уменьшение сухости кожи к моменту окончания лечения отмечено у больных третьей группы, с 14-го дня терапии дополнительно использовавших лосьон Cetaphil® Restoraderm™ ($33 \pm 0,2$ ед.; $p < 0,005$). Величина показателя не менялась в данной группе с 1-го по 14-й день лечения ($p > 0,05$). У пациентов, применявших увлажняющий лосьон Cetaphil® Restoraderm™ на всем протяжении лечения, показатель жирности кожи статистически значимо повышался на 14-й ($29 \pm 0,1$ ед., $p < 0,005$) и 28-й дни лечения ($42 \pm 0,8$ ед.; $p < 0,001$). При сравнении анализируемого показателя после лечения в данной группе с контролем

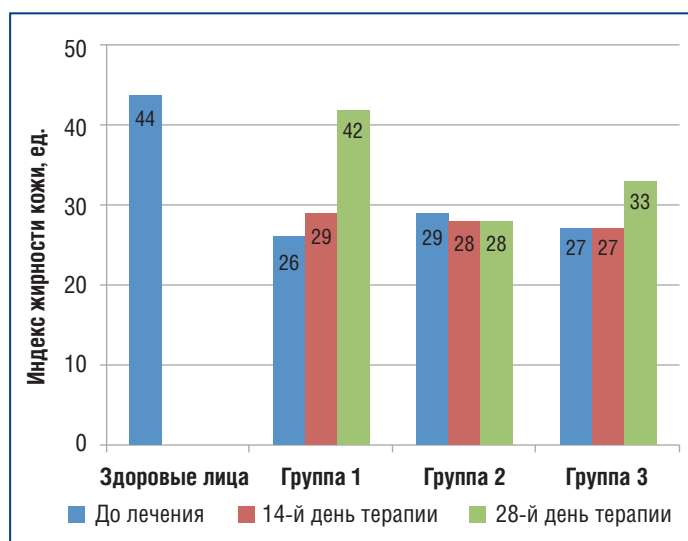


Рис. 2. Изменение жирности кожи в процессе терапии в исследуемых группах

Таблица 2. Изменение индекса DLQI в процессе терапии в исследуемых группах (M±m)

Группа	До лечения	14-й день терапии	28-й день терапии
Группа 1 (n=20)	25,3±0,2	3,7±0,5*	1,3±0,2*
Группа 2 (n=20)	28,1±0,5	26,3±0,7	2,8±0,9*
Группа 3 (n=20)	26,2±0,6	25,3±0,5	3,1±0,1*

* $p < 0,05$ при сравнении показателей до лечения и в процессе терапии

Таблица 3. Изменение интенсивности зуда (баллы) в процессе терапии в исследуемых группах (M±m)

Группа	До лечения	14-й день терапии	28-й день терапии
Группа 1 (n=20)	2,4±0,2	0*	0*
Группа 2 (n=20)	2,7±0,1	1,6±0,1*	0*
Группа 3 (n=20)	2,6±0,1	1,5±0,1*	0*

* $p < 0,05$ при сравнении показателей до лечения и в процессе терапии

статистически значимых отличий не выявлено, что свидетельствует о нормализации жирности кожи по окончании комплексной терапии у больных, получавших лосьон Cetaphil® Restoraderm™ в течение всего курса лечения ($p > 0,05$). В группе применявших только бетаметазона дипропионат выраженная сухость кожи сохранялась на 14-й и 28-й дни наблюдения как в сравнении с исходным показателем в данной группе, так и с показателем в контрольной группе ($p < 0,05$).

У здоровых лиц показатель эластичности кожи соответствовал $49 \pm 0,8$ ед. До лечения у больных псориазом во всех группах абсолютные значения эластичности были значительно снижены. На фоне проводимой терапии мы констатировали разнонаправленные изменения эластичности кожи в исследуемых группах. У больных, на протяжении всего курса лечения использовавших в составе комплексной терапии Cetaphil® Restoraderm™, зарегистрировали статистически значимое увеличение показателя эластичности кожи в очагах на 14-й и 28-й дни лечения (соответственно $35 \pm 0,4$ ед.; $p < 0,005$ и $44 \pm 0,2$ ед.; $p < 0,005$). У больных, применявших данный лосьон с 14-го дня лечения, отмечалась лишь тенденция к нормализации эластических свойств кожи, однако статистически достоверных данных на 14-й и 28-й дни наблюдения не получено (соответственно $30 \pm 0,4$ ед.; $p > 0,05$ и $31 \pm 1,2$ ед.; $p > 0,05$). Напротив, у пациентов, применявших на протяжении всего курса терапии наружно только бетаметазона дипропионат, эластометрия показала отрицательную динамику: с 14-го дня и до конца лечения абсолютные значения показателя эластичности снижались ($p < 0,005$) (рис. 3).

Обсуждение

В доступной литературе отсутствуют публикации по применению увлажняющих средств у больных псориазом в рамках рандомизированных клинических исследований. Вместе с тем в рамках подобного исследования применения лосьона Cetaphil® Restoraderm™ при атопическом дерматите было продемонстрировано, что лосьон способен достоверно увеличивать гидратацию кожи и содержание в ней керамидов, а также существенно уменьшать трансэпидермальную потерю влаги при данном дерматозе, что способствовало существенному уменьшению

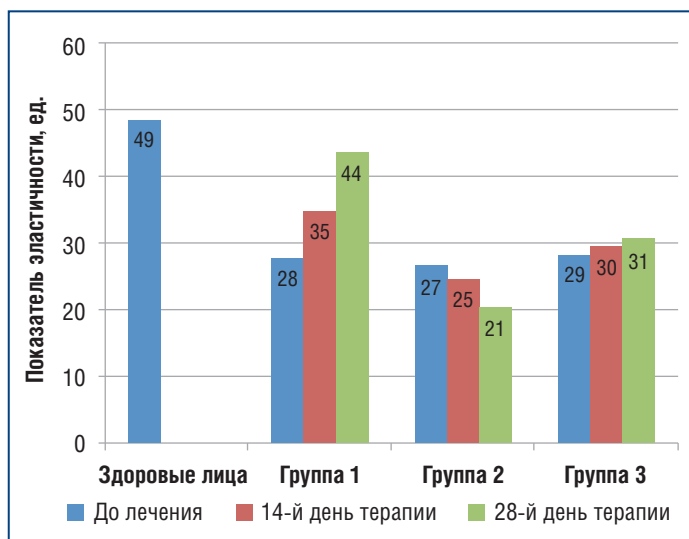


Рис. 3. Изменение эластичности кожи в процессе терапии в исследуемых группах

зуда, а также явлений эритемы и сухости кожи в очагах у наблюдавшихся пациентов [16, 17]. Полученные нами в ходе проведенного исследования данные свидетельствуют о том, что дополнительное увлажнение кожи в процессе курсовой цитостатической терапии метотрексатом и топического применения сильных тГКС способствует уменьшению тяжести и распространенности псориазического процесса на коже, улучшению качества жизни пациентов.

Выводы

1. Включение увлажняющего лосьона Cetaphil® Restoraderm™ в состав комплексной цитостатической и наружной тГКС-терапии больных среднетяжелым бляшечным псориазом способствует более раннему началу стабилизации и регрессу псориазического процесса, купированию субъективных расстройств, повышению качества жизни данной категории пациентов.

2. Использование топического увлажняющего средства приводит к отчетливому уменьшению сухости кожи с нормализацией показателей ее увлажненности и эластичности даже на фоне проводимой агрессивной цитостатической и топической тГКС-терапии. Комплексное применение топического средства у больных среднетяжелым бляшечным псориазом в фазе прогрессирования дерматоза оказывает выраженное себорегулирующее, эластогенное и увлажняющее действие.

Литература

1. Feldman S.R. Disease burden and treatment adherence in psoriasis patients // *Cutis* 2013. Vol. 92. P.258–263.
2. Nast A., Boehncke W.H., Mrowietz U. et al. S3 — Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update // *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012. Vol. 10 (Suppl. 2). S.1–95.
3. Menter A., Korman N.J., Elmets C.A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis // *J Am Acad Dermatol* 2011. Vol. 65. P.137–174.
4. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М., 2015. 768 с. [Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh psoriazom. Rossiyskoye obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. M., 2015. 768 s. (in Russian)].
5. Мордовцев В.Н. Псориаз // *Кожные и венерические болезни / под ред. Ю.К. Скрипкина. М.: Медицина, 1995. Т.2. С.179–230 [Mordovtsev V.N. Psoriasis // *Kozhnyye i venericheskiye bolezni / pod red. Yu.K. Skripkina. M.: Meditsina, 1995. T. 2. S.179–230 (in Russian)].**
6. Руководство по дерматокосметологии / под ред. Е.П. Аравийского, Е.В. Соколовского. СПб.: Фолиант, 2008. 632 с. [Rukovodstvo po dermatokosmetologii / pod red. Ye.P. Araviyskoy, Ye.V. Sokolovskogo. Spb.: Foliant, 2008. 632 s. (in Russian)].
7. Fluhr J.W., Cavallotti C., Berardescu E. Epidermal barrier disorders in dermatoses // *Clin Dermatol.* 2008. Vol. 26(4). P.380–386.
8. Schmuth M., Blunder S., Dubrac S. et al. Epidermal barrier in hereditary ichthyoses, atopic dermatitis, and psoriasis // *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015. Vol. 13(11). P. 1119–1123.
9. Childhood psoriasis: often favorable outcome // *Prescribe Int.* 2009. Vol. 18(104). P.275.
10. Dawn A., Yosipovitch G. Treating itch in psoriasis // *Dermatol Nurs.* 2006. Vol. 18. P.227–233.
11. Raut A.S., Prabhu R.H., Patravale V.B. Psoriasis clinical implications and treatment: a review // *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2013. Vol. 30. P.183–216.
12. Tidman M.J. Improving outcomes in patients with psoriasis // *Practitioner.* 2013. Vol. 257(1757). P.27–30.
13. Berne B., Blom I., Spångberg S. Enhanced response of psoriasis to UVB therapy after pretreatment with a lubricating base. A single-blind controlled study // *Acta Derm Venereol.* 1990. Vol. 70. P.474–477.
14. Boyvat A., Erdi H., Birol A., Gurgey E. Interaction of commonly used emollients with photochemotherapy // *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2000. Vol. 16. P.156–160.
15. Finlay A. Emollients as adjuvant therapy for psoriasis // *J Dermatol Treat.* 1997. Vol. 8 (Suppl. 1). P.25–27.
16. Simpson E., Trookman N.S., Rizer R.L. et al. Safety and Tolerability of a Body Wash and Moisturizer when Applied to Infants and Toddlers with a History of Atopic Dermatitis: Results from an Open-Label Study // *Pediatr Dermatol.* 2012. Vol. 29(5). P.590–597.
17. Del Rosso J.Q., Kircik L.H. The integration of physiologically-targeted skin care in the management of atopic dermatitis: focus on the use of a cleanser and moisturizer system incorporating a ceramide precursor, filaggrin degradation products, and specific «skin-barrier-friendly» excipients // *J Drugs Dermatol.* 2013. Vol. 12(7). P.85–91.

Опыт применения генно-инженерного биологического препарата секукинумаб у пациента с псориазом ногтей

Профессор Ю.М. Криницына¹, В.В. Онипченко²

¹ ФГАОУ ВО НГУ, Новосибирск

² ГБУЗ НСО «НОККВД», Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Сегодня псориаз рассматривается как системное заболевание, которое поражает не только кожу, но и другие производные соединительной ткани (суставы, энтезисы). Частота поражения ногтей у пациентов с псориазом, по разным данным, составляет 40–90%. Важно отметить, что поражение ногтей у пациентов с псориазом является предиктором развития псориатического артрита. В настоящий момент накоплено достаточно сведений о лечении псориаза различных локализаций генно-инженерными биологическими препаратами. Секукинумаб (Козэнтикс) — препарат для лечения псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия, представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело к человеческому иммуноглобулину G1κ и обладает селективным действием в отношении интерлейкина 17 типа А (IL-17A). На основании результатов многочисленных международных клинических исследований получены доказательства эффективности секукинумаба при псориазе различных локализаций, таких как псориаз ногтей, волосистой части головы, а также ладонно-подошвенный и пустулезный псориаз. В статье представлен российский опыт использования и результаты лечения секукинумабом пациента с распространенным вульгарным псориазом и псориазом ногтей.

Ключевые слова: вульгарный псориаз, псориаз ногтей, генно-инженерная биологическая терапия, секукинумаб, Козэнтикс.

Для цитирования: Криницына Ю.М., Онипченко В.В. Опыт применения генно-инженерного биологического препарата секукинумаб у пациента с псориазом ногтей // PMЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 5. С. 60–64.

ABSTRACT

Experience with the use of genetically engineered biological drug secukinumab in a patient with nail psoriasis
Yu.M. Krinitsyna¹, V.V. Onipchenko²

¹ Novosibirsk State University

² Novosibirsk Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary

Today, psoriasis is regarded as a systemic disease that affects not only skin, but also other derived connective tissues (joints, entheses). Incidence of nail lesion in patients with psoriasis according to different data is from 40 to 90%. It is important to note that the nail lesion in the patients with psoriasis is a predictor of development of psoriatic arthritis. At the moment, there is enough information about psoriasis treatment of various localizations with genetically engineered biological medications. Secukinumab (Cosentyx®) is a medication for treatment of moderate and severe psoriasis in adult patients prescribed systemic therapy or phototherapy. It is a fully human monoclonal antibody to human immunoglobulin G1κ and has selective action against type 17 interleukin A (IL-17A). Based on results of data from numerous international clinical studies of the secukinumab, evidence has been obtained of its effectiveness in the psoriasis of various localizations, such as the nail psoriasis, scalp psoriasis, as well as palmoplantar and pustular psoriasis. The article presents Russian experience of using and results of treatment with the secukinumab of a patient with a generalized vulgar psoriasis and the nail psoriasis.

Key words: vulgar psoriasis, nail psoriasis, genetically engineered biological therapy, secukinumab, Cosentyx.

For citation: Krinitsyna Yu.M., Onipchenko V.V. Experience with the use of genetically engineered biological drug secukinumab in a patient with nail psoriasis // RMJ. Medical Review. 2018. № 5. P. 60–64.

Псориаз является хроническим рецидивирующим воспалительным заболеванием, которым страдают около 125 млн человек по всему миру [1]. В Российской Федерации заболеваемость псориазом составляет 65,8 на 100 тыс. населения, причем отмечается большой удельный вес тяжелых и среднетяжелых форм в структуре заболеваемости [2]. В последние годы заболевание рассматривается как системный процесс, который поражает не только кожу, но и другие производные соединительной ткани (суставы, энтезисы).

Почему же при псориазе, особенно при его тяжелых формах, мы все чаще обращаем внимание именно на ногти? Ногти считаются эпидермальным придатком и действительно чаще всего поражаются у больных псориазом. Поражение опорно-двигательного аппарата при псориазе начинается в первую очередь с вовлечения в патологический процесс энтезисов, которыми изобилуют ногти. Часто этот процесс происходит незаметно. Сегодня ногти рассматриваются в качестве видимой части энтезисов

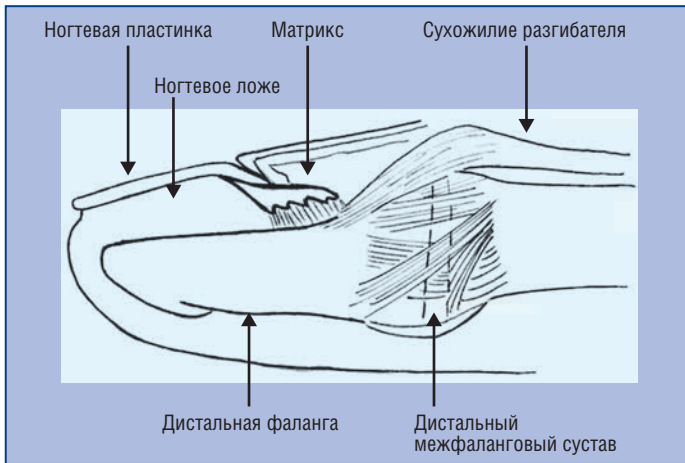


Рис. 1. Анатомические связи ногтя и дистального межфалангового экстензорного тензора (адаптировано из [3])

(рис. 1, адаптировано из [3]). В итоге поражение ногтей при псориазе является четким предиктором дальнейшего развития псориатического артрита.

Псориаз может поражать две структуры ногтей — матрикс и ногтевое ложе. Поражение матрикса ногтя может привести к таким изменениям, как лейконихия, симптом наперстка, разрушение ногтевой пластины. Вовлечение же ногтевого ложа в патологический процесс может привести к онихолизису, подногтевому гиперкератозу и кровоизлияниям. Поражения ногтей не только вызывают эстетические и функциональные нарушения, но и свидетельствуют о более тяжелых формах псориаза.

Считается, что поражение ногтей встречается у 80–90% пациентов с псориазом [3]. По другим источникам, распространенность псориаза ногтей составляет около 50% [4–6]. Исследования, проведенные в Германии в 2010 г. с участием 3531 больного псориазом, установили, что псориаз ногтей в большей степени распространен среди пациентов мужского пола (11,2%) [7]. Есть данные, что среди пациентов с псориатическим артритом распространенность поражения ногтей составляет 80,5% [7, 8]. При этом у 15% пациентов изменения ногтей могут наблюдаться при отсутствии кожных поражений [8–10].

Несмотря на свои эстетические и функциональные последствия, псориаз ногтей мало рассмотрен в литературе. Кроме того, по данной теме проведено лишь несколько эпидемиологических и клинических исследований.

ЛЕЧЕНИЕ ПСОРИАЗА

Терапия среднетяжелого и тяжелого псориаза с помощью метотрексата, циклоспорина, ароматических ретиноидов, фототерапии не всегда позволяет контролировать течение как самого дерматоза, так и поражения ногтей.

Системная терапия рекомендуется при сочетанном поражении кожи и ногтей. Несмотря на то что эффективность метотрексата в лечении кожного псориаза была описана в многочисленных исследованиях, а его применение у пациентов с псориазом ногтей малоизучено, Европейский консенсус по лечению псориаза ногтей при тяжелых формах болезни рекомендует комбинацию метотрексата с топической терапией [11, 12]. Активное изучение влияния генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) на течение псориаза и псориатического артрита началось после того, как было доказано, что псориаз и псориатический артрит являются Т-клеточно опосредованными заболеваниями,

при которых происходит активация клеточного иммунитета в коже и синовии с гиперпродукцией и дисбалансом противо- и провоспалительных цитокинов. После получения вдохновляющих данных по эффективности ГИБТ стало понятно, что появился реальный шанс помочь пациентам с этим тяжелым недугом.

Инфликсимаб — первый хорошо изученный иммунобиологический агент. Исследования доказали его эффективность как при псориазе гладкой кожи, так и при псориазе ногтей [13, 14]. Адалимумаб, этанерцепт, устекинумаб также оказались эффективными средствами в лечении пациентов с псориазом кожи и ногтей [15–17]. Важно отметить что все исследования были проведены в когорте пациентов с комбинированным поражением ногтей и кожи.

В 2016 г. в России зарегистрирован препарат, относящийся к группе ингибиторов интерлейкина-17 А (IL-17 А) — **секукинумаб** [18]. Секукинумаб (**Козэнтикс**, Новартис Фарма АГ, Швейцария) — препарат для лечения псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия, представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело к человеческому иммуноглобулину G1к (IgG1к) и обладает селективным действием в отношении IL-17А.

В результате исследований выявлено, что IL-17А является ключевым цитокином, определяющим патогенез псориаза, и действует непосредственно на кератиноциты, стимулируя секрецию провоспалительных медиаторов [19, 20].

В настоящее время относительно безопасности, эффективности и влияния терапии секукинумабом на качество жизни пациентов с псориазом различных локализаций (в т. ч. устойчивым к стандартным методам лечения и проблемной локализации — ладонно-подошвенным псориазом, псориазом волосистой части головы, псориатической ониходистрофией) и псориатическим артритом опубликованы результаты 11 масштабных прямых сравнительных клинических исследований (4 — II фазы, 7 — III фазы). Наиболее крупными из них были FIXTURE (n=1306), SCUPLTURE (n=965), ERASURE (n=738), CLEAR (n=669), TRANSFIGURE (n=198), SCALP (n=102), FEATURE (n=177), JUNCTURE (n=182), GESTURE (n=205) и др. [21–28].

Следует отметить, что результаты всех исследований показали очень высокую скорость регресса кожных проявлений, что является несомненным преимуществом препарата [29]. По результатам двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых проводилось сравнение секукинумаба с этанерцептом и устекинумабом, секукинумаб показал доказанно лучшие результаты по эффективности влияния на состояние кожи, улучшению качества жизни как в кратковременной, так и в длительной перспективе, а также благоприятный сопоставимый профиль безопасности [30, 31]. Согласно PASI 90 (Psoriasis Area and Severity Index — индекс распространенности и тяжести псориаза), уже на 16-й неделе наблюдения секукинумаб показал эффективность на 20% выше по сравнению с устекинумабом [21]. Кроме того, в клинических исследованиях получены неоспоримые доказательства эффективности секукинумаба при псориазе ногтей, волосистой части головы, а также ладонно-подошвенном и пустулезном псориазе. С точки зрения форм псориаза, плохо поддающихся лечению, таких как ладонно-подошвенный, псориаз ногтей и др., новые инновационные средства

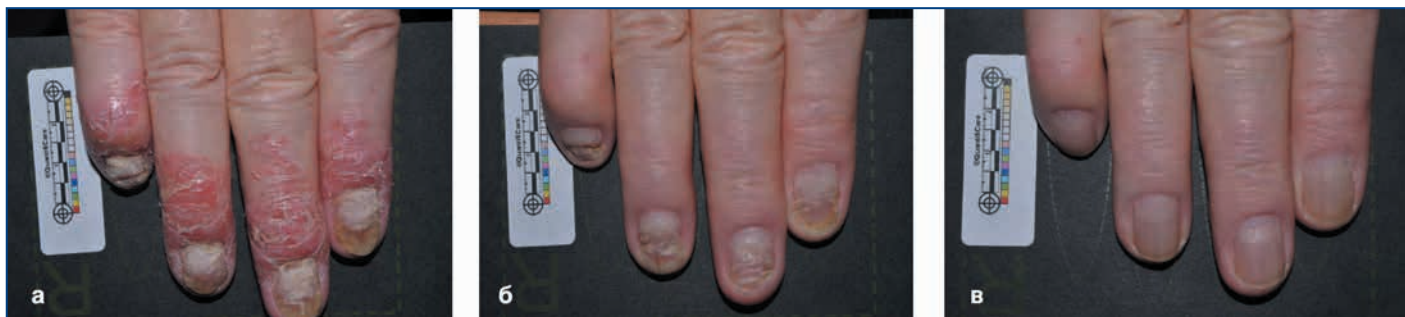


Рис. 2. Результаты терапии псориаза ногтей секукинумабом (из [3]): а – до лечения (PASI: 15.00; NAPSI: 38; pplGA: 0); б – 16-я неделя лечения (PASI: 15.60; NAPSI: 74; pplGA: 4); в – 80-я неделя лечения (PASI: 0; NAPSI: 4; pplGA: 0)

PASI (Psoriasis Area Severity Index) – индекс тяжести и распространенности псориаза;

NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) – индекс тяжести псориазического поражения ногтей;

pplGA (Palmoplantar Investigator's Global Assessment) – глобальная оценка исследователя ладоней и подошв 0 или 1 (чистая или почти чистая кожа)



Рис. 3. Состояние кожи рук пациента на момент инициации терапии (а), после первой инъекции (б) и через 9 мес. терапии (в) секукинумабом



Рис. 4. Состояние ногтевых пластин кистей рук на момент инициации (а) и через 9 мес. терапии (б) секукинумабом

представляют особый интерес. Результаты исследования TRANSFIGURE [21], в котором изучалась эффективность секукинумаба при псориазе ногтей, ярко демонстрируют прекрасные результаты лечения. Пациенты, включенные в это исследование, более 10 лет страдали от псориаза ногтей. Фото пациента, представленные в статье, наглядно демонстрируют новые возможности терапии псориаза ногтей (рис. 2а, б, в). Особенно важно отметить, что результаты терапии появлялись в короткие сроки.

Приводим пример клинической эффективности и переносимости терапии препаратом секукинумаб (Козэнтикс) в лечении пациента с вульгарным псориазом и псориазом ногтевых пластин.

Клиническое наблюдение

Пациент М., 38 лет, был направлен с диагнозом: вульгарный псориаз, распространенная форма, прогрессивная стадия. Псориаз ногтевых пластин.

Впервые обратился в 2014 г. с жалобами на высыпания на коже туловища (грудь, спина, живот), верхних и нижних конечностей, умеренный зуд в течение дня. Считает себя больным в течение 10 лет, когда впервые заметил бляшечные элементы в области разгибательных поверхностей верхних конечностей. Пациент неоднократно получал амбулаторное лечение наружными глюкокортикостероидами совместно с физиотерапией с временным эффектом. С 2016 г. получал препарат метотрексат, начальная дозировка 25 мг/нед., совместно с фолиевой кислотой, при стабильном эффекте доза была снижена до 17,5 мг/нед. На данной терапии был стабильный положительный эффект в течение года. С 2017 г. произошло ухудшение кожного процесса, возникла болезненность мелких суставов. В связи с резистентностью к данному виду терапии консилиум принял решение о применении ГИБП.

Хронические заболевания: хронический холецистит, ремиссия. Хронический тонзиллит, К-форма, стадия ремиссии, хронический ринофарингит, неполная ремиссия.

Заключение терапевта (от 02.11.2017): терапевтически здоров. На момент осмотра, лечение секукинумабом (Козэнтикс) не противопоказано.

С ноября 2017 г. начато этапное лечение секукинумабом. Перед началом терапии пациент прошел стандартные обследования для выявления возможных противопоказаний к применению ГИБП: обследования на ВИЧ, гепатиты В, С, туберкулез (рентгенография органов грудной клетки, консультация фтизиатра), исключение онкологического процесса, клинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови (уровень глюкозы, аланинаминотрансферазы — АЛТ, аспартатаминотрансферазы — АСТ, гамма-глутамилтрансферазы, креатинина, С-реактивного белка, липидный профиль). При обследовании исключены туберкулез и другие инфекционные заболевания, данных за онкологические заболевания не выявлено. До начала лечения в клиническом анализе крови отклонений от нормы не выявлено, в биохимическом анализе крови: билирубин общий — 10,3 мкмоль/л; АЛТ — 22,1 Ед/л; АСТ — 19,5 Ед/л; щелочная фосфатаза — 125 Ед/л; холестерин — 4,16 ммоль/л; глюкоза — 7,75 ммоль/л; креатинин — 63,6 мкмоль/л; мочевина — 5,45 ммоль/л; общий белок — 72,5 г/л.

Препарат секукинумаб назначен в дозе 300 мг согласно инструкции по применению препарата в виде подкожных инъекций. Иницирующий курс составил 4 еженедельные инъекции. В дальнейшем терапия продолжена в виде ежемесячных инъекций.

Status localis на момент начала терапии: на коже волосистой части головы (височные, затылочная область), туловища (грудь, спина, живот), верхних конечностей (разгибательные поверхности предплечий, локтевых суставов), нижних конечностей (передние и задние поверх-

ности бедер, голеней, разгибательные поверхности коленных суставов) — множественные, инфильтрированные по периферии бляшки розового цвета, покрытые частично прилегающими серебристыми чешуйками на поверхности. Триада Ауспитца положительная. Вокруг элементов венчик Пильнова. На ногтевых пластинах кистей определяются симптомы наперстка и масляного пятна (рис. 3а, 4а и 5а). Деформация суставов, отечность не определялись.

Результаты терапии. На фоне начала терапии уже в течение 7 дней после первой проведенной инъекции секукинумаба отмечена положительная динамика (рис. 3б, 5б). После проведения 4-недельного иницирующего курса отмечен практически полный регресс высыпаний. На коже туловища и конечностей не было появления новых элементов, зуд был полностью купирован, оставались множественные пятна поствоспалительной гиперпигментации в местах бывших высыпаний, незначительное шелушение на поверхности неплотно прилегающими чешуе-корками. Уже через 8 нед. от начала терапии секукинумабом отмечалась зона отрастания неизмененных ногтевых пластин примерно на 0,5 см.

После 6 инъекций на коже туловища (грудь, спина, живот), верхних конечностей (разгибательные поверхности предплечий, локтевых суставов), нижних конечностей (передние и задние поверхности бедер, голеней, разгибательные поверхности коленных суставов) оставались только пятна поствоспалительной пигментации, чешуе-корок нет.

После 9 инъекций наступил полный регресс клинической картины (кожа чистая, ногтевые пластины чистые; симптомы масляного пятна и наперстка отсутствуют).

В настоящее время (после 11 инъекций) сохраняется полная ремиссия. Ногтевые пластины без патологических изменений, кожные покровы без высыпаний и шелушений, пигментные пятна полностью разрешились (рис. 3в, 4б, 5в). Динамика всех показателей менялась в короткие сроки



Рис. 5. Состояние кожи нижних конечностей на момент инициации терапии (а), после первой инъекции (б) и после 9 мес. терапии (11 инъекций) (в) секукинумабом

Таблица 1. Динамика основных индексов тяжести псориаза

Индекс	До терапии	После индукции (4 нед. терапии)	После 11 инъекций
BSA	52%	6 %	0%
PASI	42	12	0
PGA	4	1	0
NAPSI	56	42	0
DLQI	15	0	0

Примечание BSA (Body Surface Area) – площадь поверхности тела; PGA (Physician Global Assessment) – глобальная оценка исследователя; DLQI (Dermatology Life Quality Index) – индекс качества жизни, связанный с дерматологическим заболеванием

от начала терапии. Данные показателей представлены подробно в таблице 1.

Влияние на качество жизни. Следует отметить, что до лечения индекс DLQI (Dermatology Life Quality Index) составлял 15 баллов, что отражает очень сильное влияние кожного заболевания на качество жизни пациента. После первой инъекции данный показатель составил 15 баллов, после второй – 11 баллов, после третьей – 10 баллов, после четвертой – 0 баллов. То есть заболевание перестало негативно воздействовать на повседневную жизнь пациента.

Курс лечения секукинумабом составил 9 мес. и будет продолжен.

Лабораторный контроль в течение первого месяца терапии проводился 1 раз в 7 дней, далее 1 р./мес. В клиническом анализе крови отклонений не выявлено. Результаты биохимического анализа крови и клинического анализа мочи – без отрицательной динамики, показатели стабильны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное наблюдение демонстрирует высокую клиническую эффективность препарата Козэнтикс (секукинумаб) в терапии пациента с вульгарным псориазом и псориазом ногтей. Достигнута быстрая и сохраняется стабильная нормализация всех показателей: PASI, BSA, PGA и DLQI.

Лечение переносится хорошо, нежелательных явлений в течение терапии не выявлено.

Можно сделать вывод, что препарат полностью контролирует заболевание и улучшает качество жизни пациентов с псориазом ногтей.

Таким образом, на сегодняшний день есть уверенность в том, что можно контролировать развитие таких тяжелокурабельных форм псориаза, как псориаз ногтей, прогрессирование которого является определенным предиктором развития псориатического артрита и инвалидизации. Раннее начало применения ГИБП позволит вовремя предупредить развитие псориатического артрита.

Литература

- Rachakonda T.D., Schupp C.W., Armstrong A.W. Psoriasis prevalence among adults in the United States // *J Am Acad Dermatol*. 2014. Vol. 70(3). P.512–516. doi.org/10.1037/e664712010-005
- Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2014 г. Успехи, достижения. Основные пути развития // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015. №4. С.109–115 [Kubanov A.A., Kubanov A.A., Melekhina L.E., Bogdanova Ye.V. Dermatovenerologiya v Rossiyskoy Federatsii. Itogi 2014 g. Uspexhi, dostizheniya. Osnovnyye puti razvitiya // *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2015. №4. S.109–115 (in Russian)].
- Raposo I., Torres T. Nail psoriasis as a predictor of the development of psoriatic arthritis // *Actas Dermosifiliogr*. 2015. Vol. 106 (6). P. 452–457.

- Baran R. The burden of nail psoriasis: an introduction // *Dermatology*. 2010. Vol. 221. P.1–5.
- Armesto S., Esteve A., Coto-Segura P. et al. Nail psoriasis in individuals with psoriasis vulgaris: a study of 661 patients // *Actas Dermosifiliogr*. 2011. Vol. 102. P.365–372.
- Augustin M., Reich K., Blome C. et al. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease // *Br J Dermatol*. 2010. Vol. 163. P.580–585.
- Brazzelli V., Carugno A., Alborghetti A. et al. Prevalence, severity and clinical features of psoriasis in fingernails and toenails in adult patients: Italian experience // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012. Vol. 26. P.1354–1359.
- Williamson L., Dalbeth N., Dockerty J.L. et al. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis – clinically important, potentially treatable and often overlooked // *Rheumatology (Oxford)*. 2004. Vol. 43. P.790–794.
- Tan E.S., Chong W.S., Tey H.L. Nail Psoriasis: A Review // *Am J Clin Dermatol*. 2012. Vol. 13. P.375–388.
- Rich P., Scher R.K. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis // *J Am Acad Dermatol*. 2003. Vol. 49. P.206–212.
- Langley R.G., Saurat J.H., Reich K. Nail Psoriasis Delphi Expert Panel. Recommendations for the treatment of nail psoriasis in patients with moderate to severe psoriasis: a dermatology expert group consensus // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012. Vol. 26. P.373–381.
- Gümüşel M., Özdemir M., Mevlitoglu I., Bodur S. Evaluation of the efficacy of methotrexate and cyclosporine therapies on psoriatic nails: a one-blind, randomized study // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011. Vol. 25. P.1080–1084.
- Dehesa L., Tosti A. Treatment of inflammatory nail disorders. *Dermatol Ther*. 2012. Vol. 25. P.525–534.
- Rich P., Griffiths C.E., Reich K. et al. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year // *J Am Acad Dermatol*. 2008. Vol. 58. P.224–231.
- Van den Bosch F., Manger B., Goupille P. et al. Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis and predictors of good clinical responses for arthritis, skin and nail lesions // *Ann Rheum Dis*. 2010. Vol. 69. P.394–399.
- Luger T.A., Barker J., Lambert J. et al. Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009. Vol. 23. P.896–904.
- Griffiths C.E., Girolomoni G. Does p40-targeted therapy represent a significant evolution in the management of plaque psoriasis? // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012. Vol. 26. P.2–8.
- Бакулев А.Л. Стратегия «лечение до достижения цели» при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016. №5. С.32–38 [Bakulev A.L. Strategiya «lecheniye do dostizheniya tseli» pri psoriaze. Aktual'nyye voprosy ustoychivosti k biologicheskoy terapii // *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2016. №5. S.32–38 (in Russian)].
- Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis // *N Engl J Med*. 2009. Vol. 361. P.496–509.
- Kim J., Krueger J.G. The immunopathogenesis of psoriasis // *Dermatol Clin*. 2015. Vol. 33. P.13–23.
- Reich K., Sullivan J., Arenberger P. et al. Secukinumab Shows Significant Efficacy in Nail Psoriasis: Week 32 Results from the TRANFIGURE Study. Presented at the 25th Congress of the EADV; September 28–2 October, 2016; Vienna, Austria, EADV 2016 Oral Presentation. Данные предоставлены компанией Новартис.
- Langley R., Elewski B.E., Lebwohl M. et al. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371. P.326–338.
- Mrowietz U., Leonardi C.L., Girolomoni G. et al. Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE) // *J Am Acad Dermatol*. 2015. Vol. 73. P.27–36.
- Thaçi D., Blauvelt A., Reich K. et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial // *J Am Acad Dermatol*. 2015. Vol. 73(3). P.400–409.
- Bagel J., Duffin K.C., Moore A. et al. The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp psoriasis: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study // *J Am Acad Dermatol*. 2017. Vol. 77. P.667–674.
- Blauvelt A., Prinz J.C., Gottlieb A.B. et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE) // *Br J Dermatol*. 2015. Vol. 172. P.484–493.
- Gottlieb A., Blauvelt A., Prinz J.C. et al. Secukinumab Self-Administration by Prefilled Syringe Maintains Reduction of Plaque Psoriasis Severity Over 52 Weeks: Results of the FEATURE Trial // *J Drugs Dermatol*. 2016. Vol. 15(10). P.1226–1234.
- Gottlieb A., Sullivan J., van Doorn M. et al. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial // *J Am Acad Dermatol*. 2017. Vol. 76. P.70–80.
- Коротаяева Т.В. Перспективы применения ингибиторов интерлейкина 17 – нового класса препаратов для таргетной терапии псориатического артрита // *Научно-практическая ревматология*. 2016. T.54(3). С.346–351 [Korotayeva T.V. Perspektivy primeneniya ingibitorov interleykina 17 – novogo klassa preparatov dlya targetnoy terapii psoriaticheskogo artrita // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016. T.54(3). S.346–351 (in Russian)].
- Strober B., Gottlieb A., Sherif B. et al. Secukinumab sustains early patient-reported outcome benefits through 1 year: Results from 2 phase III randomized placebo-controlled clinical trials comparing secukinumab with etanercept // *J. Am Acad Dermatol*. 2017. Vol. 76. P.655–661.
- Blauvelt A., Reich K., Tsai T. et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study // *J Am Acad Dermatol*. 2017. Vol. 76. P. 60–69.

Обрети уверенность с препаратом Козэнтикс

✓ **Достижение чистой* или почти чистой кожи** у 8 из 10 пациентов^{†, 1}**

✓ **Эффективность в терапии**

- псориатического артрита^{†, 2}
- псориаза ногтей^{†, 3, 4}
- ладонно-подошвенного псориаза^{†, 5}
- псориаза волосистой части головы^{†, 6}

Это не просто лечение псориаза. Это моя полноценная жизнь!⁵



Это Козэнтикс

УЗНАЙТЕ БОЛЬШЕ О ЛЕЧЕНИИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО И ТЯЖЕЛОГО ПСОРИАЗА

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КОЗЭНТИКС[®]

Секукинумаб, раствор для подкожного введения, 150 мг/мл; РУ № ЛП-003780

Примечание для врача

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Показания к применению

- Лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия.
- Лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами.
- Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Способ применения и дозы

Лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия: рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3-й неделе в виде подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженедельно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг.

Лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами: рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3-й неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженедельно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели.

Для пациентов с незначительным ответом на терапию ингибиторами ФНОα (фактор некроза опухоли α) или для пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3-й неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженедельно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Иллюстрированные изображения не являются изображениями реальных пациентов.

1. Thaci D, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Sep; 73 (3): 400–9. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.013. 2. Kavanaugh A, et al. Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care & Research* Vol. 69, No. 3, March 2017, pp 347–355. DOI 10.1002/acr.23111. 3. Abstracts of Poster Presentations. *MauDem* 2017. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017 May; 10(Suppl): S7–S31. 4. Reich K, Sullivan J, Arentberg P, et al. FRIM60 Secukinumab Shows Significant Efficacy in Nail Psoriasis: Week 32 Results from The Transfigure Study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016; 75: 603–604. 5. Gottlieb A, et al. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 70–80. 6. Bagel J, et al. The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp psoriasis: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Oct; 77 (4): 667–674. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Козэнтикс; РУ № ЛП-003780.

* PASI 100 – улучшение индекса тяжести и распространенности псориаза на 100%.

** PASI 90 – улучшение индекса тяжести и распространенности псориаза на 90%.

[†] 79% пациентов достигают PASI 90* и 44,3% пациентов достигают PASI 100* в 16-й неделе терапии¹. Международное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование CLEAR¹, n = 334, p < 0,0001, NRI.

² У 80% пациентов с псориатическим артритом не отмечено прогрессии структурных изменений суставов в течение как минимум 2 лет терапии². Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование FUTURE 1², n = 606, full analysis set.

³ 63,2% пациентов достигают улучшения по NAPSI на 32-й неделе терапии при псориазе ногтей³. NAPSI – индекс тяжести псориаза ногтей. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование TRANSFIGURE³, n = 66, p < 0,0001.

⁴ У 68,5% пациентов наблюдается улучшение по rPASI при ладонно-подошвенном псориазе через 80 недель терапии⁴; rPASI – индекс площади поражения и степени тяжести ладонно-подошвенного псориаза. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, мультицентровое исследование GESTURE⁴, n = 69, p < 0,0001, NRI.

⁵ У 52,9% пациентов наблюдается достижение PSSI 90 при псориазе волосистой части головы уже в 12-й неделе терапии⁵; PSSI 90 – улучшение индекса тяжести псориаза головы PSSI на 90%. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование⁵, n = 51, p < 0,001, NRI.

⁶ DLQI – индекс качества жизни, связанный с дерматологическим заболеванием.

дится еженедельно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг.

Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию: рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3-й неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженедельно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели.

Противопоказания

Тяжелые реакции гиперчувствительности к секукинумабу или к другим вспомогательным веществам препарата.

Клинически значимые инфекции в стадии обострения (например, активный туберкулез).

Возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.

Беременность и период грудного вскармливания

Беременность и период грудного вскармливания.

Особые указания и меры предосторожности

• **Инфекция:** следует соблюдать осторожность при решении вопроса о применении препарата Козэнтикс у пациентов с хроническими инфекциями или с наличием в анамнезе рецидивирующей инфекции. В случае развития тяжелой инфекции пациент должен находиться под наблюдением, препарат Козэнтикс не следует вводить до разрешения инфекции. До начала лечения препаратом Козэнтикс должно быть принято решение о проведении противотуберкулезной терапии у пациентов с латентными формами туберкулеза. Применение препарата у пациентов с туберкулезом в активной фазе противопоказано.

• **Болезнь Крона:** следует тщательно наблюдать пациентов с обострением болезни Крона на фоне лечения препаратом Козэнтикс.

• **Реакции гиперчувствительности:** в клинических исследованиях отмечены редкие случаи реакций гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций

применение препарата Козэнтикс следует немедленно прекратить, необходимо немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию.

• Поскольку съёмный колпачок предварительно заполненного шприца с устройством для пассивной защиты иглы / предварительно заполненного шприца в автоматизированном устройстве содержит производное натурального кокусинного латекса, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Козэнтикс у пациентов с индивидуальной непереносимостью латекса.

• **Вакцинация:** не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами на фоне лечения препаратом Козэнтикс.

• **Беременность и период грудного вскармливания:** применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Побочное действие

Очень часто (≥ 10%): инфекции верхних дыхательных путей; **часто (от 1 до 10%):** ринит, фарингит, герпетическая инфекция слизистой оболочки полости рта, ринорея, диарея, крапивница; **частота неизвестна:** кандидозная инфекция полости рта, грибковое поражение кожи стоп, кандидозный стоматит, нейтропения, конъюнктивит.

Полный список нежелательных лекарственных реакций указан в инструкции по медицинскому применению. **Взаимодействие** Препарат Козэнтикс нельзя применять одновременно с живыми вакцинами. В клинических исследованиях у пациентов с псориазом не отмечено лекарственного взаимодействия между секукинумабом и мидозоламом (субстратом изофермента CYP3A4).

NOVARTIS ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ.

КЛИНИКА МИКОЗОВ СТОП

Профессор Т.В. Соколова, К.В. Монте Росель, профессор А.П. Мальярчук

Институт медико-социальных технологий ФГБОУ ВО МГУПП, Москва

РЕЗЮМЕ

Микозы стоп (МС) являются важной междисциплинарной проблемой. Среди причин обращения к дерматологу они составляют 22%. В структуре дерматофитий их доля достигает 82%. Риск заболеть МС значительно возрастает у лиц с сопутствующими заболеваниями, а с возрастом удваивается каждые 10 лет жизни. Статья представляет собой обзор литературы по проблеме клиники МС, основанный на анализе 56 литературных источников, 58,9% которых вышли за последние 10 лет (2007–2016). Рассматриваются особенности течения дерматофитии стоп по данным многоцентрового исследования, проведенного в 50 городах РФ. Диагноз МС в большинстве случаев базируется на клинических и бактериоскопических данных. Обнаружение септированного мицелия указывает на наличие дерматофитии, псевдомицелия — на дрожжевое поражение кожи. Поэтому при МС в первом случае оправдана постановка диагноза «дерматофития стоп». В статье освещаются особенности клинических проявлений МС, позволяющие врачу уже на первом приеме с большой долей вероятности выдвинуть предположение о варианте течения МС, наметить план его обследования и выбрать рациональную тактику лечения.

Ключевые слова: микозы стоп, дерматофития стоп, эпидермофития, рубромикоз.

Для цитирования: Соколова Т.В., Монте Росель К.В., Мальярчук А.П. Клиника микозов стоп // PMJ. Медицинское обозрение. 2018. № 5. С. 66–72.

ABSTRACT

The clinic of foot mycoses

T.V. Sokolova, K.V. Montes Rosel, A.P. Malyarchuk

Institute of Medical and Social Technologies of Moscow State University of Food Production, Moscow

Foot mycoses is an important cross-disciplinary problem. It amounts to 22% of all the reasons of visiting a dermatologist. Its share is about 82% in the structure of dermatophytosis. The risk of foot mycoses significantly increases in patients with concomitant diseases, and it doubles every 10 years of life. This article provides an overview of the literature on the clinical problem of foot mycoses, based on the analysis of 56 references, 58,9% of which were published in the last 10 years (2007–2016). Features of the course of foot dermatophytosis in the Russian Federation are considered according to a multicenter study conducted in 50 Russian cities. In most cases the diagnosis of foot mycosis is based on clinical data and bacterioscopic method of diagnosis. Detection of septate mycelium indicates the presence of dermatophytosis, while pseudomycelia indicates the yeast infections. Therefore, in the first case the diagnosis of «Dermatophytosis of feet» is justified. The article highlights the features of the clinical manifestations of foot mycoses, allowing the doctor already at the first visit with a high degree of probability to make an assumption about the variant of foot mycosis, to outline the plan of examination and to choose rational treatment tactics.

Key words: foot mycoses, dermatophytosis of feet, epidermophytia, rubromycosis.

For citation: Sokolova T.V., Montes Rosel K.V., Malyarchuk A.P. The clinic of foot mycoses // RMJ. Medical Review. 2018. № 5. P. 66–72.

Микозы стоп (МС) — одна из значимых междисциплинарных проблем в связи с повсеместным ростом числа больных [1–6]. Среди дерматофитий МС регистрируются в 82% случаев [7]. По данным многоцентрового исследования, проведенного в РФ (2009–2010), дерматомикозы в структуре поверхностных микозов кожи у амбулаторных больных составляли две трети (66%) случаев, МС — более трети (36,4%) [3]. Риск заболеть МС значительно возрастает у лиц с сопутствующими заболеваниями, а с возрастом удваивается каждые 10 лет жизни [8]. Значительная часть больных МС имеют большую давность заболевания, несмотря на то, что неоднократно обращались к врачам различных специальностей по поводу сопутствующей патологии органов и систем.

В настоящее время диагностика МС в большинстве случаев основывается на клинических проявлениях и обнаружении в соскобах с очагов поражения или в кусочках ног-

тей нитей истинного мицелия или псевдомицелия. Местом первичной локализации возбудителей МС чаще являются межпальцевые складки стоп, при прогрессировании МС поражение выходит за их пределы.

Классификация МС

Общепринято, что эпидермофития стоп может клинически протекать в виде сквамозной, интертригинозной, дисгидротической, острой форм и онихомикоза. Рубромикоз подразделяют на рубромикоз стоп, стоп и кистей, ногтевых пластинок. При рубромикозах стоп выделяют сквамозно-гиперкератотическую, дисгидротическую и интертригинозную формы [9].

После утверждения в нашей стране МКБ-10 стали использовать обобщенный термин «дерматофития стоп» без подразделения на эпидермофитию и рубромикоз. В последние годы авторы выделяют следующие клинические

формы дерматофитий стоп: интертригинозная, сквамозная, дисгидротическая и острая [10–12]. К указанным формам предлагают добавить еще стертую и гиперкератотическую/сквамозно-гиперкератотическую формы [13], а также единичное и множественное поражение ногтей [14–16]. В классификации А.М. Ариевича и Н.Д. Шеклакова (1995) рубромикоз стоп подразделяют на сквамозно-гиперкератотический и экссудативно-дисгидротический [9]. Кроме того, выделяют классическую (сочетание сквамозно-гиперкератотической, интертригинозной форм и онихомикоза), стертую, сквамозно-гиперкератотическую, интертригинозную и дисгидротическую формы. Их течение не отличается от аналогичных форм эпидермофитии стоп [14]. Смешанная форма дерматофитии стоп [12], по сути дела, идентична классической форме рубромикоза.

В зарубежной литературе и новых отечественных изданиях МС обобщены под названием «дерматофитии стоп», *tinea pedis*, «стопа атлета». У зарубежных авторов также отсутствует единый подход к классификации клинических форм МС. Одни выделяют межпальцевую, подошвенную, дисгидротическую, глубокую дерматофитию [17], другие — хронические интертригинозные и гиперкератотические типы, везикулобуллезный и острый язвенный типы [18], третьи — межпальцевую, острую везикулезную дерматофитию стоп и хроническое шелушение подошв [19]. Трудно понять, что положено в основу этих классификаций — топика процесса, характер высыпаний, глубина поражения кожи или стадии течения (острая, хроническая). В некоторых источниках подразделение МС на клинические формы вообще отсутствует, а план лечения включает только топические антимикотики [20–22]. Международные классификации МС с выделением интертригинозной, кератотической и везикулобуллезной форм используются отечественными специалистами при оценке эффективности топических антимикотиков [23].

Таким образом, появилась необходимость обобщить имеющиеся в литературе данные по особенностям течения МС, оценить встречаемость клинических форм и вариантов их течения по результатам многоцентровых исследований в различных регионах РФ, систематизировать клинические дифференциально-диагностические критерии и выработать единую тактику ведения больных. Это особенно актуально в связи с тем, что в настоящее время отечественный фармакологический рынок насыщен системными и топическими антимикотиками. Постоянно появляются новые оригинальные препараты и их дженерики, обладающие не только антимикотическим, но и бактерицидным эффектом. Не секрет, что интенсивная реклама высокой эффективности этих препаратов, коротких курсов терапии является причиной отказа врачей, особенно молодых специалистов, от традиционных канонов ведения больных МС. Отсюда рецидивы заболевания, инфицирование окружающих лиц и рост заболеваемости в целом.

ВЛИЯНИЕ КЛАССИФИКАЦИИ НА ОЦЕНКУ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Отсутствие единого подхода к классификации МС порождает трудности как для врачей практического здравоохранения, так и для специалистов, занимающихся научными исследованиями. Это в первую очередь касается сравнения эффективности различных антимикотиков при лечении МС. Большинство авторов приводят оцен-

ку эффективности противогрибковых препаратов в целом по выборке без подразделения МС на клинические формы и варианты их течения. Это нелогично, т. к. стертая форма разрешается быстрее, чем дисгидротическая, а сквамозная — быстрее, чем гиперкератотическая. Второй аспект данной проблемы состоит в том, что и выбор тактики лечения напрямую зависит от клинической формы МС. При одних формах (стертая, сквамозная, интертригинозная с минимальными проявлениями) лечение начинают сразу топическими антимикотиками. При формах, сопровождающихся появлением экссудативных морфологических элементов, топическим антимикотикам должна предшествовать противовоспалительная терапия — анилиновые красители, примочки, присыпки, аэрозоли, желательно с противогрибковым и антибактериальным действием. При выраженном гиперкератозе используют кератолитические препараты или содержащие их антимикотики. МС, осложненные вторичной пиодермией или микотической экземой, требуют комплексной и более продолжительной терапии [24]. Нельзя не учитывать также и отсутствие бактериологической диагностики с верификацией вида возбудителей МС в большинстве лечебных учреждений. Особенности течения МС зависят от вида и рода возбудителя, места и площади очагов поражения, иммунного статуса больного.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ МС

С клинической точки зрения МС подразделяются на несколько форм. Это деление в определенной степени условно, т. к., с одной стороны, данные формы большей частью представляют собой лишь отдельные стадии заболевания, с другой — эти формы могут возникать по отдельности, с определенными клиническими проявлениями или существовать одновременно. В то же время клинические проявления МС нередко говорят о виде возбудителя, но решающее значение для его выявления и окончательной диагностики имеет культуральное исследование [25, 26].

Следует учитывать, что выделение различных клинических форм МС имеет большое практическое значение [25, 26].

- ♦ На основании клинической картины заболевания можно судить о возбудителе болезни. Например, дисгидротическая форма чаще возникает при МС, вызванном *Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale*, т. е. при эпидермофитии стоп. Для *T. rubrum* характерно вялотекущее хроническое течение заболевания в виде сквамозно-гиперкератотической формы рубромикоза стоп. Для распространенного процесса, хронического течения и дисгидротической формы характерно наличие дерматофитов и условно-патогенных *Candida spp.* и *Aspergillus*. Данный симбиоз обладает выраженным синергизмом [27].

- ♦ Патогенез различных клинических форм МС различен. При дисгидротической форме эпидермофитии стоп более выражены сенсibilизация организма к возбудителю и возникновение аллергических реакций в виде микидов, не содержащих патогенов. Хроническая сквамозно-гиперкератотическая форма МС, обусловленная *T. rubrum*, свидетельствует о снижении реактивности организма и наличии сопутствующей патологии органов и систем.

- ♦ От клинической формы МС зависит правильный выбор наружной терапии — сочетанное использование топических антимикотиков, противовоспалительной терапии и кератолитических препаратов.

СКВАМАЗНАЯ (СКВАМАЗНО-ГИПЕРКЕРАТОТИЧЕСКАЯ) ФОРМА ДЕРМАТОФИТИИ СТОП

Для начальной стадии заболевания характерно умеренное шелушение на фоне слабой гиперемии и небольшие трещины в области III и IV межпальцевых складок. При распространении процесса на боковые и тыльные поверхности стоп возникает типичный периферический воспалительный валик, заметна граница отшелушивающегося эпидермиса в виде бордюра. Поражение по форме напоминает мокасины [10, 26, 28]. Типично поражение ногтевых пластинок.

Сквамозно-гиперкератотическую форму дерматофитии стоп предложил выделять О.Л. Иванов [14].

Выявлены отличия в течении сквамозно-гиперкератотической формы дерматофитии стоп с учетом вида возбудителя [26]. При инфицировании *T. mentagrophytes var. interdigitale* (эпидермофития стоп) поражение подошв не сплошное. Появляются отдельные очаги различной величины с неправильными очертаниями. В процесс вовлекаются ногтевые пластинки I и V пальцев, чаще по нормотрофическому типу. Сквамозно-гиперкератотическая форма рубромикоза стоп наиболее часто регистрируется при инфицировании *T. rubrum*. Процесс, как правило, симметричный, выражен гиперкератоз, часто распространяющийся на тыльную поверхность стоп и пальцев. Возникает онихомироз с поражением нескольких ногтевых пластинок, чаще по гипертрофическому типу. Высыпания могут появляться и на других участках кожного покрова.

Хроническое шелушение подошв [19] по своей сути является сквамозно-гиперкератотической формой рубромикоза стоп, т. е. этиологическим фактором чаще выступает *T. rubrum*. Выражен гиперкератоз подошв с обильными тонкими серебристыми чешуйками на фоне эритемы. *T. rubrum* при сквамозной форме могут вызывать образование мелких пузырьков. Вскрываясь, они оставляют шелушение округлой формы в виде венчика диаметром менее 2 мм [18].

ИНТЕРТРИГИНОЗНАЯ (МЕЖПАЛЬЦЕВАЯ) ФОРМА ДЕРМАТОФИТИИ СТОП

Заболевание чаще вызывается *T. mentagrophytes var. interdigitale*, реже — *T. rubrum* и *Epidermophyton floccosum* (*E. inguinale*) [10, 25, 26, 28]. Заболеванию способствуют выраженная потливость стоп, потертости. При дерматофитии стоп, вызванной *T. mentagrophytes var. interdigitale*, обычно поражаются III и IV межпальцевые промежутки, при инфицировании *T. rubrum* — чаще все межпальцевые складки. Ранее выделяли 4 клинических варианта течения интертригинозного МС: 1) с сухим желтоватым отрубевидным шелушением; 2) с эрозиями и мокнущими участками; 3) с глубокими эрозиями и трещинами; 4) с мацерацией и утолщением межпальцевого эпителия [29].

Важную роль в патогенезе интертригинозной формы дерматофитии стоп, вызываемой *T. mentagrophytes var. interdigitale*, играют контаминация межпальцевых складок микробной флорой и повышенная потливость стоп. Поражение всех межпальцевых складок стоп с выраженной мацерацией эпидермиса и трещинами нередко свидетельствует о смешанной бактериально-грибковой инфекции [26, 30]. Клиническая картина МС при этом нередко меняется, заболевание протекает более тяжело [26]. Существенно, что *Staphylococcus aureus* у здоровых людей часто колонизирует межпальцевые промежутки (до 23%) [31].

ДИСГИДРОТИЧЕСКАЯ ФОРМА ДЕРМАТОФИТИИ СТОП

Часто возникает при МС, вызванном *T. mentagrophytes var. interdigitale*, реже — *E. floccosum* (*E. inguinale*) и *T. rubrum* [25, 26, 30]. Публикации последних лет указывают на увеличение значимости *T. rubrum* в патогенезе дисгидротической формы МС [13]. Дисгидротическая форма МС протекает тяжелее, сопровождается зудом, болезненностью, отличается упорным, длительным течением, склонностью к рецидивам [32]. Она нередко сопровождается миксидами (эпидермофитидами), чаще на кистях, и осложняется микотической экземой за счет сенсibilизации к дерматомицетам [33]. Характерной особенностью дисгидротической формы является односторонняя локализация на стопах. Если поражены обе подошвы, но неодновременно, то имеет место последовательное заражение [29]. Эта форма локализуется на коже подошв, главным образом в области свода. Процесс может распространяться на пятки, нижнебоковые поверхности стоп и даже на кожу ниже лодыжек.

При присоединении бактериальной инфекции возникают напряженные пустулы (импетиго), нередко сопровождающиеся болезненностью, лихорадкой, регионарным лимфаденитом [10, 25, 26, 28]. Считают также, что изначально дисгидротическая форма, особенно при эпидермофитии стоп, сразу сопровождается выраженным воспалением кожи [34]. Возникает летом, проявляется резко выраженной гиперемией, воспалительным отеком всей стопы, множественными эрозиями, мокнущей поверхностью кожи, болью, что затрудняет ходьбу, паховым и бедренным лимфаденитом, лимфангоитом. Некоторые авторы отмечают, что только в начальной стадии везикулы, окруженные воспалительной каймой, локализуются на клинически невоспаленной коже. При длительном процессе кожа всегда отечна и гиперемирована [29]. Отмечается, что дисгидротическая форма рубромикоза стоп регистрируется у детей, подростков и лиц молодого возраста [9].

ЭКСУДАТИВНО-ДИСГИДРОТИЧЕСКАЯ ФОРМА ДЕРМАТОФИТИИ СТОП

Данная форма изучалась в двух многоцентровых исследованиях в РФ [35]. Причиной ее возникновения является инфицирование *T. rubrum*. Она начинается как интертригинозная форма с поражением нескольких межпальцевых промежутков. Затем процесс распространяется на подошву, боковые поверхности и тыл стоп. В процесс вовлечено несколько ногтевых пластинок, преимущественно по гипертрофическому типу. Эта клиническая форма, по сути, соответствует смешанной форме рубромикоза стоп (интертригинозная, дисгидротическая, гиперкератотическая). В отличие от острой формы процесс не углубляется в дерму и язвы не образуются. В литературе описываются сочетания интертригинозной и дисгидротической форм, представляющих собой единый патологический очаг. Вследствие преобладания везикул, эрозий, корочек очаг поражения представлен мокнущей поверхностью, что создает условия для быстрого инфицирования и нагноения [32].

СТЕРТАЯ ФОРМА ДЕРМАТОФИТИИ СТОП

Эту форму выделяют лишь отдельные авторы. Она впервые описана Л.Н. Машкиллейсоном. Считается наиболее типичной для эпидермофитии стоп [14]. Возникает через несколько дней после инфицирования. Субъектив-

ные ощущения отсутствуют. Полагают, что она является проявлением МС на начальной стадии заболевания. Локализуется чаще в III и IV межпальцевых складках стоп в виде небольшого шелушения и мацерации кожи. При локализации в области свода стопы или на ее боковых поверхностях появляются ограниченные очаги шелушения без признаков воспаления. В таком виде заболевание может существовать месяцы и даже годы. Больные являются источниками инфекции для окружающих их людей [32]. Длительно существующая стертая форма МС может сопровождаться образованием в межпальцевых складках трещин, которые становятся входными воротами для пиогенной инфекции, что позднее приводит к развитию рецидивирующего рожистого воспаления нижних конечностей [26].

ОСТРАЯ ФОРМА ДЕРМАТОФИТИИ СТОП

Впервые описана в 1937 г. О.Н. Подвысоцкой. Вызывается обострением интертригинозной и дисгидротической форм заболевания. Нередко возникает сенсибилизация к грибковым антигенам при нерациональной терапии. Чрезмерная терапия топическими антимикотиками без предварительного применения противовоспалительных средств приводит к усилению воспалительных, экссудативных проявлений в очаге заболевания и появлению аллергических высыпаний на других участках кожного покрова. Заболевание вызывают *T. mentagrophytes var. interdigitale* и *T. rubrum* [13]. Клинически заболевания, вызванные этими возбудителями, протекают идентично. Инфицирование приводит к развитию пиодермии у 40% больных, отмечена резистентность к терапии. Это обусловлено тем, что бактериальная флора под действием антибиотиков, вырабатываемых грибами, приобретает повышенную устойчивость к антибактериальным препаратам, используемым при лечении [13]. При этой форме осложнения возникают в 3 раза чаще. Помимо пиодермии, может развиваться рецидивирующее рожистое воспаление голеней, сопровождающееся лимфостазом и даже элевантiazом. Процесс углубляется в дерму с образованием язв. У больных нередко появляются общие симптомы (лихорадка, слабость, недомогание), выраженная местная болезненность, затрудняющая ходьбу, и генерализованные аллергические высыпания. Симметрично на коже кистей и нижней трети предплечий появляются везикулезные и буллезные эпидермофитиды [14, 25, 26].

КЛАССИЧЕСКАЯ ФОРМА ДЕРМАТОФИТИИ СТОП

Типична только для рубромикоза стоп [14]. Представляет собой сочетание сквамозно-гиперкератотической, интертригинозной форм и онихомикоза. Преобладают резко выраженные симптомы сквамозно-гиперкератотической формы. Характерно распространение процесса на боковые поверхности, тыл стоп и пальцев. Имеются типичные проявления интертригинозной формы МС. Зачастую поражаются все ногтевые пластинки, чаще по гипертрофическому типу. В процесс вовлекаются кисти.

ВЕЗИКУЛОБУЛЛЕЗНАЯ («ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ») ФОРМА ДЕРМАТОФИТИИ СТОП

Эту форму выделяют зарубежные авторы, зачастую определяя ее как острую [19]. Она может развиваться из хронической межпальцевой формы дерматофитии стоп. Всегда сопровождается зудом. Высыпания локализуются на подошвах, у основания и на боковых поверхностях пальцев, тыле стоп. Характерно появление эритемы

с везикулами на поверхности. Везикулы либо сливаются в пузыри, либо длительное время остаются неизменными из-за толстой покрывки. Очаги увеличиваются в размере (периферический рост) и сливаются. Часто множественно поражаются ногтевые пластинки [19, 26]. Как правило, возбудителем является *T. rubrum* [18]. Эта форма, по сути, не отличается от экссудативно-дисгидротического рубромикоза стоп.

ЯЗВЕННАЯ ФОРМА ДЕРМАТОФИТИИ СТОП

В зарубежной литературе эту форму дерматофитии стоп также называют глубокой и считают, что она представляет собой осложнение процесса грамтрицательной бактериальной инфекцией с поражением дермы и изъязвлениями [17]. Она чаще возникает при инфицировании *T. mentagrophytes var. interdigitale* [18]. Обширные гнойные язвы чаще локализуются на подошвенной поверхности стоп. По отечественной классификации язвенная форма протекает как острая форма МС [10, 36].

НЕРАСПОЗНАННАЯ, АТИПИЧНАЯ ДЕРМАТОФИТИЯ СТОП (TINEA INCOGNITO)

В последние годы стали появляться публикации об атипичных формах МС, в т. ч. резистентных к терапии противогрибковыми препаратами [26, 30, 37, 38]. Бесконтрольное применение при МС топических кортикостероидов приводит к изменению клинической картины заболевания. В России *tinea incognito* описана как пурпурозно-фестончатая форма дерматофитии стоп [30]. В этом случае типичная картина МС с наличием периферического валика и шелушения стирается. Формируются глубокие узелковые элементы. Частое применение топических кортикостероидов, дающих лишь кратковременный эффект, способствует атрофии кожи, гиперпигментации и появлению телеангиэктазий [38]. Выделены следующие признаки, которые помогают врачу заподозрить *tinea incognito* [26, 30]. Данные анамнеза: первоначальная положительная динамика разрешения кожного процесса после применения топических кортикостероидов с последующим рецидивом заболевания и распространением высыпаний. Наличие на тыльной и боковой поверхностях стоп очагов ярко-красного цвета с фестончатыми очертаниями и геморрагическими высыпаниями. Персистирующие узлы и пустулы. Наличие микоза кожи других локализаций (например, в области крупных складок, на туловище и конечностях, онихомикоз).

ПОРАЖЕНИЕ НОГТЕВЫХ ПЛАСТИНОК И ВОЛОС ПРИ МС

Поражение ногтевых пластинок регистрируется у 20–30% больных [32]. Дифференциально-диагностическими критериями различных форм дерматофитии стоп может служить характер изменения ногтей. Для МС, обусловленного *T. rubrum*, типично множественное поражение, чаще по гипертрофическому, реже — нормотрофическому и атрофическому типу. Может наблюдаться онихолизис. Отмечаются лейконихии — белые пятна или полосы в толще ногтя. При поражении стоп *T. mentagrophytes var. interdigitale* в процесс вовлекаются преимущественно I и V ногтевые пластинки, чаще по нормотрофическому типу [16].

T. rubrum может поражать пушковые волосы, в которых элементы гриба располагаются как внутри (эндотрикс), так и снаружи волоса (эктотрикс), что получило название неозндотрикс [26]. Мицелий грибов длительное время на-

ходится вне волоса, затем начинается его медленное внедрение с постепенным заполнением фолликулярной части. В итоге споры заполняют стержень волоса.

Особенно ценны сведения, указывающие, что дерматофитии стоп в настоящее время могут протекать как многоочаговый процесс. Наглядно иллюстрируют картину заболевания примеры, приведенные в книге Ю.В. Сергеева «Будни дерматолога» [30]. При генерализованном рубромикозе, помимо стоп, поражается кожа туловища, конечностей, крупных складок. Заболевание сопровождается сильным зудом [39].

Осложнения при дерматофитиях стоп

Дерматофитии стоп нередко осложняются микотической экземой, являющейся по своей сути вариантом микробной экземы, вторичной пиодермией, аллергическим дерматитом инфекционного и медикаментозного генеза. Реже наблюдаются лимфангоит, лимфаденит, рецидивирующее рожистое воспаление голени, паронихии.

Патогенная микробиота может длительное время сохраняться под ногтями при несоблюдении правил гигиены. Персистенция МС повышает риск инфицирования кожи бактериями за счет нарушения трофики и целостности кожи при наличии трещин, эрозий [40, 41]. Присоединение вторичной пиодермии при дисгидротически-экссудативных формах дерматофитии стоп наблюдается у 25–30% пациентов. В этих случаях МС протекают торпидно и труднее поддаются терапии [42–44]. При экссудативно-дисгидротической форме дерматофитии стоп вторичная пиодермия наблюдается в 3 раза чаще, чем при сквамозной или сквамозно-гиперкератотической форме [13]. Например, в республике Татарстан зарегистрировано 14,8% случаев МС, осложненных вторичной пиодермией [45]. Дерматофитии стоп являются актуальной проблемой при рожистом воспалении нижних конечностей [46, 47]. Встречаемость МС с онихомикозом у данного контингента больных достигает 72–91% [48]. Одни авторы не считают МС фактором риска рожистого воспаления [49], другие определяют его весьма значимым [50, 51]. Основным возбудителем МС у больных с рецидивирующим рожистым воспалением нижних конечностей является *T. rubrum* (96%). В 44% он ассоциируется с *C. albicans*. Важную роль в патогенезе заболевания играет дефицит цинка, содержание которого у больных МС с рецидивами рожистого воспаления в 2 раза ниже, чем без рецидивов [50].

Редким осложнением интертригинозной и дисгидротической дерматофитии стоп является лимфангоит. Заболевание сопровождается высокой температурой, болями и невозможностью ходить. При интертригинозном МС описан случай тяжелого флебита, осложнившегося тромбозом болей легкого [29]. Аллергический дерматит при наличии МС развивается в 3 раза чаще, а непереносимость лекарственных препаратов, особенно антибиотиков пенициллинового ряда, — в 4 раза чаще [13].

Особенности течения МС у детей

Рубромикоз стоп у детей протекает с минимальным гиперкератозом на фоне умеренной эритемы, незначительным отрубевидным или мелкопластинчатым шелушением [52]. Считается, что полиморфизм высыпаний и экссудативные проявления МС у детей обусловлены микст-инфекцией. Культуральным методом более чем в 70% случаев с очагов поражения высеваются кокки. Вы-

явлено сочетание *T. rubrum* с дрожжеподобными грибами рода *Candida spp.*, с *T. violaceum* и *T. mentagrophytes var. interdigitale*. Н.П. Кашкиным и Н.Д. Шеклаковым (1978) предложены критерии диагностики МС у детей: одновременное поражение обеих стоп, кистей и ногтей; склонность высыпаний к группировке; «географические очертания» с фестончатыми краями; наличие отечного возвышенного прерывистого валика; хроническое течение; обострения в теплое время года; ухудшение и генерализация процесса при наружном использовании антибактериальных препаратов и топических кортикостероидов. Развитие онихомикоза у детей — вторичный процесс. Первично поражается кожа стоп и кистей. При дерматофитии стоп выделяют 3 формы онихомикоза: дистальный подногтевой, проксимальный подногтевой и белый поверхностный [53]. Дистальный подногтевой онихомикоз, возбудителем которого, как правило, является *T. rubrum*, характеризуется поражением краевой части ногтевого ложа с быстрым распространением процесса в проксимальном направлении. Поражение ногтей у детей протекает по нормотрофическому и атрофическому типу [54].

Особенности течения дерматофитии стоп у больных в РФ

В рамках многоцентрового исследования, проведенного в РФ в 2012–2013 гг. [24, 35, 55], были проанализированы данные 995 анкет, заполненных 174 дерматологами из 50 городов РФ. Критерии включения: больные дерматофитиями стоп, в т. ч. при неэффективности предыдущего лечения; МС с минимальным поражением ногтевых пластинок, когда индекс КИОТОС (клинический индекс оценки тяжести онихомикоза Сергеева) позволял проводить только местную терапию [1]. Лабораторная диагностика МС осуществлялась бактериоскопически и бактериологически. Наличие истинного септированного мицелия свидетельствовало в пользу дерматофитии. Культуральным методом диагноз эпидермофитии стоп подтвержден у 34,5% больных, рубромикоза — у 40,4%. Чувствительность клинического метода для эпидермофитии составила 81%, рубромикоза — 82%.

Больных с давностью эпидермофитии до 1 мес. было в 1,6 раза больше, чем таковых с рубромикозом, в то время как при рубромикозе в 3,1 раза чаще (28,6% против 9,1%) встречались пациенты с давностью микотического процесса более года. Больные эпидермофитией стоп в 1,4 раза превышали по численности больных рубромикозом стоп (58,5% против 41,5%). Это не случайно, т. к. по условиям эксперимента в выборку включались пациенты с минимальным поражением ногтевых пластинок. Такая форма онихомикоза преобладает при эпидермофитии стоп. При рубромикозе стоп, протекающем с экссудативными морфологическими элементами, врачи практически всегда отмечали сочетание двух форм заболевания — интертригинозной и дисгидротической, которые соответствуют экссудативно-дисгидротической форме. Это согласуется с данными других авторов [13].

В структуре эпидермофитии стоп лидировала интертригинозная форма (41,2%), треть (31,3%) больных имели сквамозную форму, около четверти (23,4%) — дисгидротическую, единичные (4,1%) — стертую. В структуре рубромикоза стоп у двух третей (63,2%) пациентов зарегистрирована сквамозно-гиперкератотическая форма, у 29,1% — экссудативно-дисгидротическая, у 8,7% — скрытая.

Сквамозно-гиперкератотическая форма рубромикоза стоп встречается в 2 раза чаще сквамозной формы эпидермофитии стоп (63,2% против 31,3%), а интертригинозная и дисгидротическая формы эпидермофитии стоп, наоборот, выявляются в 2,2 раза чаще экссудативно-дисгидротической формы рубромикоза стоп (64,6% против 29,1%).

Одновременное поражение кистей и стоп при рубромикозе наблюдалось в 7,3% случаев. Онихомикоз (индекс КИОТОС 1–2) в 3,6 раза чаще (43,6% против 12,2%) регистрировался при рубромикозе стоп с преобладанием в 3,8 раза (85% против 22,4%) над гипертрофическим типом. При эпидермофитии стоп, наоборот, в 5,2 раза (77,6% против 15%) чаще регистрировался нормотрофический тип. Среднее число пораженных ногтевых пластинок при рубромикозе стоп было достоверно в 1,9 раза больше, чем при эпидермофитии стоп ($2,8 \pm 0,9\%$ против $1,5 \pm 0,6\%$). Достоверные отличия в частоте их поражения с учетом топики процесса выявлены только для IV и I пальцев стоп. Ногтевая пластинка IV пальца вовлекалась в процесс в 1,4 раза чаще (52,1% против 38,3%) при эпидермофитии стоп, а I пальца — исключительно при эпидермофитии.

Осложнения МС зарегистрированы у 15,3% больных, при эпидермофитии стоп в 1,5 раза чаще, чем при рубромикозе стоп (17,9% против 11,6%). В структуре осложнений при МС в целом преобладала вторичная пиодермия (41,4%), треть выборки (30,9%) составляла микотическая экзема, пятую часть (20,4%) — аллергический дерматит, в единичных случаях сочетались микотическая экзема и вторичная пиодермия (7,2%). Регистрация различных вариантов осложнений коррелировала с клинической формой МС. При рубромикозе стоп в 1,8 раза чаще (43,8% против 25%) регистрировалась микотическая экзема и в 3,8 раза чаще (14,6% против 3,8%) — ее сочетание со вторичной пиодермией. При эпидермофитии стоп в 2,5 раза чаще (51% против 20,8%) отмечалась вторичная пиодермия.

Микотическая сенсibilизация зарегистрирована у 10,8% больных. Установлено, что микиды в 2,8 раза чаще (28,8% против 10,2%) возникали при эпидермофитии стоп. На кистях микоаллергиды регистрировались в 24,5% случаев, и только при эпидермофитии стоп.

Выводы

1. Диагноз МС в большинстве случаев базируется на данных бактериоскопического метода диагностики. Обнаружение септированного мицелия указывает на наличие дерматофитии, псевдомицелия — на поражение кожи дрожжеподобными грибами. Поэтому при МС в первом случае оправдана постановка диагноза «дерматофития стоп».
2. При анализе литературы выявлены следующие клинические варианты дерматофитии стоп: интертригинозная, дисгидротическая, сквамозная, сквамозно-гиперкератотическая, экссудативно-дисгидротическая (сочетание интертригинозной и дисгидротической), классическая (сочетание сквамозно-гиперкератотической и интертригинозной), острая, осложненная (вторичной пиодермией, микотической экземой, аллергическим дерматитом и др.), атипичная (*tinea incognita*). Их целесообразно учитывать при оценке эффективности топических антимикотиков, особенно при больших выборках пациентов.
3. Используя культуральный метод верификации возбудителя МС, выделили две общепринятые формы

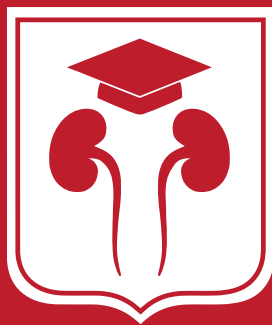
заболевания — эпидермофитию и рубромикоз стоп. Количественный анализ встречаемости клинических симптомов эпидермофитии и рубромикоза стоп указывает на наличие объективных клинических дифференциально-диагностических критериев этих заболеваний. При индексе КИОТОС 1–2 эпидермофития стоп регистрируется в 1,4 раза чаще, чем рубромикоз стоп, преобладают ее экссудативные варианты (в 2,2 раза), нормотрофический тип онихомикоза (в 5,2 раза), вторичная пиодермия (в 2,5 раза), микоаллергиды (в 2,8 раза). Рубромикоз стоп отличается более агрессивным течением: чаще регистрируется сквамозно-гиперкератотический вариант (в 2 раза), онихомикоз (в 3,6 раза), в т. ч. его гипертрофическая форма (в 3,8 раза), множественное поражение ногтевых пластинок (в 1,9 раза), микотическая экзема (в 1,8 раза), а также микотическое поражение кистей.

Литература

1. Сергеев А.Ю., Сергеев В.Ю. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. Москва: Бином, 2008. 450 с. [Sergeev A.Yu., Sergeev V.Yu. Gribkovye infekcii. Rukovodstvo dlya vrachej. Moskva: Binom, 2008. 450 s. (in Russian)].
2. Иванова М.А., Огрызко Е.В., Бендриковская А.И. Динамика заболеваемости дерматомикозами в РФ в 2003–2007 гг. // Клиническая дерматология и венерология. 2009. №2. С.26–31. [Ivanova M.A., Ogryzko E.V., Bendrikovskaya A.I. Dinamika zabolvaemosti dermatomikozami v RF v 2003–2007 gg. // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2009. №2. S.26–31 (in Russian)].
3. Соколова Т.В., Малайчук А.П. Клинико-эпидемиологический мониторинг поверхностных микозов в России и совершенствование терапии // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 19. № 21. С.1327–1332 [Sokolova T.V., Malaychuk A.P. Kliniko-ehpidemiologicheskij monitoring poverhnostnyh mikozov v Rossii i sovershenstvovanie terapii // Russkij medicinskij zhurnal. 2011. T.19. № 21. S.1327–1332 (in Russian)].
4. Усубалиев М.Б., Касымов О.Т., Балтабаев М.К. Динамика заболеваемости дерматомикозов в Кыргызской Республике в 2000–2010 гг. // Медицина Кыргызстана. 2011. №7. С.43–45 [Usubaliev M.B., Kasymov O.T., Baltabaev M.K. Dinamika zabolvaemosti dermatomikozov v Kyrgyzskoj Respublike v 2000–2010 gg. // Medicina Kyrgyzstana. 2011. №7. S.43–45 (in Russian)].
5. Vena G.A., Chieco P., Posa R. et al. Epidemiology of dermatophytoses: retrospective analysis from 2005 to 2010 and comparison with previous data from 1975 // New Microbiol. 2012. Vol. 35. №2. P.207–213.
6. Budak A., Bogusz B., Tokarczyk M. et al. Dermatophytes isolated from superficial fungal infections in Krakow, Poland, between 1995 and 2010 // Mycoses. 2013. Vol. 56. №4. P.422–428.
7. Сергеев Ю.В., Бунин В.М., Сергеев А.Ю. Поликлинические микозы // Кремлевская медицина. 2010. №5. С.24–29 [Sergeev Yu.V., Bunin V.M., Sergeev A.Yu. Poliklinicheskie mikozy // Kremlevskaya medicina. 2010. №5. S.24–29].
8. Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А., Безрученко И.А. Перспективы применения новых азолов при лечении микозов // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. 2009. Т.4. №35. С.65–68 [Kutasevich Ya.F., Mashtakova I.A., Bezruchenko I.A. Perspektivy primeneniya novyh azolov pri lechenii mikozov // Ukrain'skij zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii. 2009. T.4. №35. S.65–68 (in Russian)].
9. Скрипкин Ю.К., ред. Руководство «Кожные и венерические болезни. Москва: Медицина. 1995. Т.1. 886 с. [Skripkin Yu.K., red. Rukovodstvo «Kozhnye i venericheskie bolezni. Moskva: Medicina. 1995. T.1. 886 s. (in Russian)].
10. Скрипкин Ю.К., ред. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. 896 с. [Skripkin Yu.K., red. Dermatovenerologiya. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. M.: GEOTAR-Media. 2013. 896 s. (in Russian)].
11. Рубин А. Дерматовенерология. Москва: Панфилов, 2011. 347 с. [Rubins A. Dermatovenerologiya. Moskva: Panfilov, 2011. 347 s. (in Russian)].
12. Степаненко В.И., ред. Дерматология и венерология. Киев: КИМ, 2012. 848 с. [Stepanenko V.I., red. Dermatologiya i venerologiya. Kiev: KIM, 2012. 848 s. (in Russian)].
13. Мурзина Э.А. Микозы стоп: Диагностика и лечение // Лики Украины. 2012. Т.1–2. №9–10. С.16–19 [Murzina E.A. Mikozy stop: Diagnostika i lechenie // Liki Ukrainy. 2012. T.1–2, №9–10. S.16–19 (in Russian)].
14. Иванов О.Л., ред. Кожные и венерические болезни: учебник. Москва: Шико, 2002. 77 с. [Ivanov O.L., red. Kozhnye i venericheskie bolezni: uchebnik. Moskva: Shiko, 2002. 77 s. (in Russian)].
15. Соколовский Е.В., Аравийская Е.А., Монахов К.Н. Дерматовенерология. Учебник для студентов вузов. М.: Академия, 2005. 896 с. [Sokolovskij E.V., Aravjiskaya E.A., Monahov K.N. Dermatovenerologiya. Uchebnik dlya studentov vuzov. M.: Akademiya, 2005. 896 s. (in Russian)].
16. Адаскевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни. 2-е издание. М.: Медицинская литература, 2009. 672 с. [Adaskevich V.P., Kozin V.M. Kozhnye i venericheskie bolezni. 2-e izdanie. M.: Medicinskaya literatura, 2009. 672 s. (in Russian)].

17. Фитцпатрик Т., Джонсон Д., Вульф К.М. Дерматология. Атлас-справочник. Пер. с англ. М.: Практика, 1998. 946 с. [Fitzpatrick T., Dzhonson D., Vul'f K.M. Dermatologiya. Atlas-spravochnik. Per. s angl. M.: Praktika, 1998. 946 s. (in Russian)].
18. Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилкрест Б.А. Дерматология Фитцпатрика в клинической практике. Пер. с англ. М.: Бином. 2012. Т.3. 1168 с. [Vol'f K., Goldsmit L.A., Kac S.I., Dzhilkrrest B.A. Dermatologiya Fitcpatrika v klinicheskoy praktike. Per. s angl. M.: Binom. 2012. T.3. 1168 s. (in Russian)].
19. Хэбиф Т. Кожные болезни: диагностика и лечение. Пер. с англ. М.: Медпресс-информ, 2006. 700 с. [Hebif T. Kozhnye bolezni: diagnostika i lechenie. Per. s angl. Moskva: Medpress-inform, 2006. 700 s. (in Russian)].
20. Уилкинсон Д., Шоу С., Ортон Д. Дерматология. Атлас-справочник. Пер. с англ. Москва: Медицинская литература, 2007. 208 с. [Uilkinson D., Shou S., Orton D. Dermatologiya. Atlas-spravochnik. Per. s angl. M.: Medicinskaya literatura, 2007. 208 s. (in Russian)].
21. Кацамбас А.Д., ред. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 723 с. [Kacambas A.D., red. Evropejskoe rukovodstvo po lecheniyu dermatologicheskikh boleznej. Per. s angl. M.: MED press-inform, 2008. 723 s. (in Russian)].
22. Бакстон П.К. Дерматология. Пер. с англ. М.: Бином, 2005. 173 с. [Bakston P.K. Dermatologiya. Per. s angl. M.: Binom, 2005. 173 s. (in Russian)].
23. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.В. Оптимизация терапии микозов стоп у женщин с применением 1% крема Ламизил // Клиническая дерматология и венерология. 2006. №2. С.13–14 [Perlamutrov Yu.N., Ol'hovskaya K.V. Optimizatsiya terapii mikofov stop u zhenshchin s primeneniem 1% krema Lamizil // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2006. №2. S.13–14 (in Russian)].
24. Соколова Т.В., Мальярчук Т.А. Объективизация подхода к оценке эффективности лечения микозов стоп // РМЖ. Дерматология и венерология. 2014. №8. С.578–585 [Sokolova T.V., Malyarchuk T.A. Ob'ektivizatsiya podhoda k ocenke ehffektivnosti lecheniya mikofov stop // RMZh. Dermatologiya i venerologiya. 2014. №8. S.578–585 (in Russian)].
25. Родионов А.Н. Грибковые заболевания кожи. Руководство для врачей. 2-е издание. СПб.: Питер, 2000. 288 с. [Rodionov A.N. Gribkovye zabolevaniya kozhi. Rukovodstvo dlya vrachej. 2-e izdanie. SPb.: Piter, 2000. 288 s. (in Russian)].
26. Разнатовский К.И., Родионов А.Н., Котрехова Л.П. Дерматомикозы: руководство. С-Пб.: СПбМАПО, 2003. 159 с. [Raznatovskij K.I., Rodionov A.N., Kotrekhoval P. Dermatomikozy: rukovodstvo. S-Pb.: SPbMAPO, 2003. 159 s. (in Russian)].
27. Акышбаева К.С., Рамазанова Б.А. Клинико-лабораторная характеристика микозов стоп в Казахстане // Успехи медицинской микологии. 2015. №14. С.8–10. [Akyshbaeva K.S., Ramazanova B.A. Kliniko-laboratornaya harakteristika mikofov stop v Kazahstane // Uspekhi medicinskoj mikologii. 2015. №14. S.8–10 (in Russian)].
28. Скрипкин Ю.К., ред. Клиническая дерматовенерология. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т.1. 928 с. [Skripkin Yu.K., red. Klinicheskaya dermatovenerologiya. Rukovodstvo dlya vrachej. M.: GEOTAR-Media, 2009. T.1. 928 s. (in Russian)].
29. Фейер Э., Олах Д., Сатмари Ш. и др. Медицинская микология и грибковые заболевания. Пер. с венг. Будапешт: Академии наук Венгрии, 1966. 982 с. [Fejer E., Olah D., Satmari Sh. i dr. Medicinskaya mikologiya i gribkovye zabolevaniya. Per. s veng. Budapesht: Akademii nauk Vengrii, 1966. 982 s. (in Russian)].
30. Сергеев Ю.В. Будни дерматолога. Атлас и текст. М.: Студия МДВ, 2012. 664 с. [Sergeev Yu.V. Budni dermatologa. Atlas i tekst. M.: Studiya MDV, 2012. 664 s. (in Russian)].
31. Нобл У.К. Микробиология кожи человека. М.: Медицина, 1986. 496 с. [Nobl U.K. Mikrobiologiya kozhi cheloveka. M.: Medicina, 1986. 496 s. (in Russian)].
32. Тарасенко Г.Н., Тарасенко Ю.Г. Основы практической микологии. М.: ОАЗИС-Дизайн, 2008. 120 с. [Tarasenko G.N., Tarasenko Yu.G. Osnovy prakticheskoy mikologii. M.: OAZIS-Dizajn, 2008. 120 s. (in Russian)].
33. Котрехова Л.П. Диагностика и рациональная терапия дерматозов сочетанной этиологии // Consilium medicum. Дерматология. 2010. №4. С.6–11 [Kotrekhoval P. Diagnostika i racional'naya terapiya dermatozov sochetannoj ehtiologii // Consilium medicum. Dermatologiya. 2010. №4. S.6–11 (in Russian)].
34. Романенко И.М., Кулага В.В., Афонин С.Л. Лечение кожных и венерических болезней. Руководство для врачей в 2 томах. М. Медицинское информационное агентство, 2006. Т.1. 903 с. [Romanenko I.M., Kulaga V.V., Afonin S.L. Lechenie kozhnyh i venericheskikh boleznej. Rukovodstvo dlya vrachej v 2 tomah. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2006. T.1. 903 s. (in Russian)].
35. Соколова Т.В., Мальярчук А.П., Мальярчук Т.А. Результаты многоцентрового исследования по изучению поверхностных микозов кожи в регионах РФ и оценке эффективности их лечения сертаконазолом // Клиническая дерматология и венерология. 2013. №5. С.24–34 [Sokolova T.V., Malyarchuk A.P., Malyarchuk T.A. Rezul'taty mnogocentrovogo issledovaniya po izucheniyu poverhnostnyh mikofov kozhi v regionah RF i ocenke ehffektivnosti ih lecheniya sertakonazolom // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2013. №5. S.24–34 (in Russian)].
36. Скрипкин Ю.К., ред. Дерматовенерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1024 с. [Skripkin Yu.K., red. Dermatovenerologiya. Nacional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2011. 1024 s. (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



**МОСКОВСКАЯ
УРОЛОГИЧЕСКАЯ ШКОЛА**

ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ ОБРАЩАЙТЕСЬ:

Лилия Обухова
Тел.: +7 (495) 646-01-55 доб. 140
E-mail: uroscool@ctogroup.ru

UROSTANDART.MOSCOW

**20-21 сентября 2018
Москва**

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

- Андрология
- ДГПЖ
- Мочекаменная болезнь
- Реконструктивно-пластическая урология
- Урогинекология
- Нейроурология
- Онкоурология



XVIII КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ И РОССИЙСКО-КИТАЙСКИЙ ФОРУМ ПО УРОЛОГИИ

8-10 НОЯБРЯ 2018,
Екатеринбург



КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ:

- ◆ ОСНОВНЫЕ ПУТИ РАЗВИТИЯ СОВРЕМЕННОЙ УРОЛОГИИ
- ◆ НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В УРОЛОГИИ
- ◆ ИННОВАЦИИ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ И ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ
- ◆ 3D ТЕХНОЛОГИИ В УРОЛОГИИ
- ◆ ДОСТИЖЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ В УРОЛОГИИ
- ◆ РОБОТАССИСТИРОВАННАЯ ХИРУРГИЯ В УРОЛОГИИ
- ◆ ИННОВАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА И АДЕНОМЫ ПРОСТАТЫ
- ◆ КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В УРОЛОГИИ
- ◆ НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА ПОЧКИ И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ
- ◆ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МКБ

Контакты

По вопросам участия Вы можете обращаться:

Шишкова Яна

Телефон: +7 (495) 646-01-55, доб. 210

E-mail: congress_rou@ctogroup.ru

Организаторы



Российское общество урологов



Сеченовский Университет



Уральский Медицинский Университет



Российско-Китайская Ассоциация Медицинских Университетов



Министерство здравоохранения РФ



Министерство здравоохранения Свердловской области



Европейская Ассоциация Урологов

Технический организатор



Компания «СТО Конгресс»

www.congress-rou.ru ◆

РАБЕПРАЗОЛ

РАЗО®

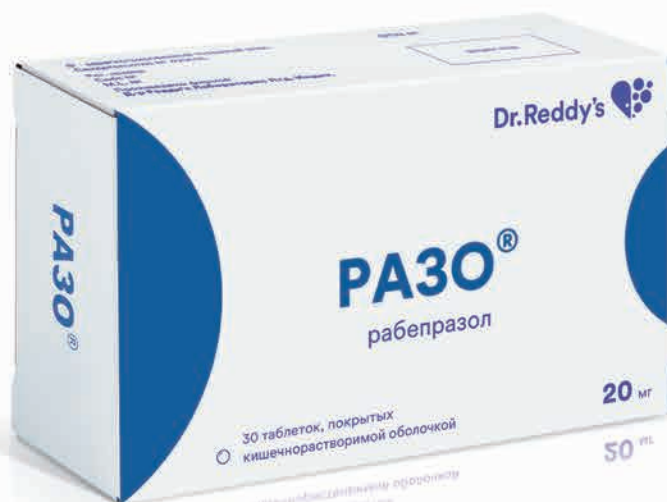


pH Удобный прием 1 раз в день независимо от времени и приема пищи*

pH Низкий риск лекарственного взаимодействия¹

pH 30 таблеток в упаковке по доступной цене¹

САМЫЙ ПРИМЕНЯЕМЫЙ РАБЕПРАЗОЛ В РОССИИ²



Рег. №ЛП-002666 от 30.05.2018

ДОСТАТОЧНО ОДНОГО РАЗО®*

* Прием 1 раз в день независимо от времени и приема пищи для терапии пациентов с ГЭРБ, НЭРБ, ЯБЖ и ДК неассоциированных с *Helicobacter pylori*.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения РАЗО®.

2. По результатам исследования Prindex(tm) "Мониторинг назначений врачей", проведенного ООО "Ипсос Комкон" весной 2018 года в 16 крупнейших городах России, препарат РАЗО занимает первое место в части применения среди пациентов по назначениям субстанции Рабепразол (МНН) терапевтами амбулаторно-поликлинического звена.

Для медицинских работников. Реклама.

ООО «Др. Редди'с Лабораторис», Россия, 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1,
тел./факс: +7 (495) 783-29-01; сайт компании: www.drreddys.ru