

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ. ДЕРМАТОЛОГИЯ



Уровень тестостерона  
и показатели сердечно-сосудистого  
здоровья

Диагностика и лечение боли в спине  
на уровне амбулаторной терапевтической  
службы

Топические и системные ретиноиды  
в терапии акне различной степени тяжести

№ 4, 2018

ISSN 2587-6821



# ДВАДЦАТЬ ЧЕТВЕРТАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

## Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны — Двадцать четвертой Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 8 по 10 октября 2018 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро “Юго-Западная”).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности “Гастроэнтерология”; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделями **с 5 по 7 октября 2018 года** будет проведена Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

**Вход на научные заседания Гастронедели свободный**

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, “ГАСТРО”

Телефоны для справок: +7 926 213-25-52

Электронная почта: [fin.fin@ru.net](mailto:fin.fin@ru.net), [rga-org@yandex.ru](mailto:rga-org@yandex.ru)

Адреса в интернете: [www.gastro.ru](http://www.gastro.ru), [www.liver.ru](http://www.liver.ru)

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

**Ж**урнал «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](mailto: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

**Добротова 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 Ю.А.**, 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



**XIX** ВСЕРОССИЙСКИЙ  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ФОРУМ

# Мать и Дитя

**26–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА**  
**Москва, МВЦ «Крокус Экспо»**

## Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



## Контактная информация

### Участие в научной программе

Баранов Игорь Иванович  
Тел.: +7 (495) 438-94-92  
+7 (495) 438-77-44  
E-mail: i\_baranov@oparina4.ru

### Участие в выставке

Ранская Светлана  
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)  
Моб.: +7 (926) 610-23-74  
E-mail: svetlana@mediexpo.ru

### Регистрация участников

Сизова Мария  
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)  
Моб.: +7 (929) 646-51-66  
E-mail: reg@mediexpo.ru

### Бронирование гостиниц, авиа и ж/д билетов

Лазарева Елена  
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)  
Моб.: +7 (926) 095-29-02  
E-mail: lazareva@mediexpo.ru

**М+Э МЕДИ Экспо**

### Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

Тел.: +7 (495) 721-88-66  
E-mail: expo@mediexpo.ru  
Сайт: www.mediexpo.ru

**Подробнее на сайтах: [www.mother-child.ru](http://www.mother-child.ru), [www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)**

## РМЖ. Медицинское обозрение

№ 4, 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**

А.А. Делендик

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 № 240228

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**

25.06.2018

# Содержание

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ

### Кардиология

**Тестостерон и атеросклероз: есть ли связь?**  
*В.В. Кашталап, О.Н. Хрячкова, И.А. Шибанова, О.Л. Барбараш* ..... 4

**Неалкогольная жировая болезнь печени —  
неучтенный фактор риска атеросклероза**  
*М.Д. Смирнова* ..... 8

### Неврология

**Пациент с болью в спине на приеме у терапевта**  
*А.Л. Верткин, М.М. Шамуилова, Г.Ю. Кнорринг, П.Д. Алиева* ..... 13

**Диагностический и лечебный алгоритм при жалобах  
на нарушение сна**  
*П.В. Пчелина, М.Г. Полуэктов* ..... 18

### Хирургия

**Хронические заболевания вен: особенности патогенеза  
и рациональные подходы к терапии**  
*М.Л. Максимов, А.С. Ермолаева, А.А. Вознесенская, А.К. Стародубцев* ..... 25

**Эндовенозная лазерная абляция перфорантных вен:  
опыт применения**  
*Н.А. Касумов, М.С. Алиев, В.А. Фаттах-Пур, И.М. Аскерова* ..... 30

### Клиническая фармакология

**Современный взгляд на эффективность  
и безопасность кеторолака**  
*А.В. Матвеев, А.Е. Крашенинников, Е.А. Егорова* ..... 34

## ДЕРМАТОЛОГИЯ

**Качество жизни и уровень депрессии у больных  
мастоцитозом**  
*Н.П. Теплюк, П.М. Пятилова* ..... 40

**Особенности эффективности мультикомпонентного  
ароматического ретиноида в наружной терапии  
легких и среднетяжелых форм акне**  
*О.В. Лысенко, О.А. Латанская* ..... 43

**Декспантенол в лечении атопического дерматита  
у детей и взрослых**  
*Н.В. Грязева, Л.С. Круглова* ..... 48

**Эффективность применения системного препарата  
на основе изотретиноина при различной степени  
тяжести акне**  
*Л.С. Круглова, А.М. Талыбова, Н.В. Грязева* ..... 53

# Тестостерон и атеросклероз: есть ли связь?

Д.м.н. В.В. Кашталап<sup>1,2</sup>, О.Н. Хрячкова<sup>1</sup>, к.м.н. И.А. Шибанова<sup>1</sup>,  
член-корр. РАН О.Л. Барбараш<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово

## РЕЗЮМЕ

*Атеросклероз — это распространенное и социально значимое заболевание, являющееся основной причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности в индустриальном мире. Для мужчин роль основного полового гормона — тестостерона в патогенезе атеросклероза и его осложнений остается недостаточно изученной. Механизм атерогенеза — комплексный и включает множество сложно взаимодействующих факторов внутренней и внешней среды. Существует точка зрения о наличии гендерных различий в механизмах атерогенеза у мужчин и женщин, обусловленных биологическими эффектами соответствующих гормонов. В обзоре экспериментальных и клинических исследований освещены современные представления о связи уровня тестостерона с показателями сердечно-сосудистого здоровья, старением, формированием атеросклероза и об эффектах гормонозаместительной терапии у мужчин. Для написания обзорной статьи использованы доступные материалы из зарубежных библиотечных баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database).*

**Ключевые слова:** тестостерон, атеросклероз, старение, гормонозаместительная терапия, инфаркт миокарда, ишемический инсульт.

**Для цитирования:** Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Шибанова И.А., Барбараш О.Л. Тестостерон и атеросклероз: есть ли связь? // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 4. С. 4–7.

## ABSTRACT

**Testosterone and atherosclerosis — is there any relationship?**

**Kashtalap V. V.<sup>1,2</sup>, Khryachkova O. N.<sup>1</sup>, Shibanova I. A.<sup>1</sup>, Barbarash O. L.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

<sup>2</sup> Kemerovo State Medical University

*Atherosclerosis is a common and socially significant disease, and the main cause of morbidity, disability and mortality in the industrialized world. For men, the role of the main sex hormone — testosterone in the pathogenesis of atherosclerosis and its complications remains insufficiently studied. The mechanism of atherogenesis is complex and involves a lot of interacting complex factors, both internal and external. There is an opinion, that there are gender differences in the atherogenesis mechanisms in men and women, caused by the biological effects of the hormones. The review, based on the results of experimental and clinical studies, highlights current ideas about the relationship between testosterone levels and cardiovascular health, aging, the formation of atherosclerosis, and current ideas about the effects of hormone replacement therapy in men. To compile a review article, available materials from foreign library databases (Library's MEDLINE / PubMed database) were used.*

**Key words:** testosterone, atherosclerosis, aging, hormone replacement therapy, myocardial infarction, ischemic stroke.

**For citation:** Kashtalap V.V., Khryachkova O.N., Shibanova I.A., Barbarash O.L. Testosterone and atherosclerosis — is there any relationship? // RMJ. Medical Review. 2018. № 4. P. 4–7.

Известно, что атеросклероз — это распространенное и социально значимое заболевание, являющееся основной причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности в индустриальном мире [1].

В то же время атеросклероз — заболевание инволютивное, связанное со старением организма и популяции в целом. Пожилой возраст является самостоятельным фактором сердечно-сосудистого риска [2]. При этом угнетение функций половых желез также ассоциируется с процессами старения независимо от пола.

Для женщин доказано, что пик заболеваемости атеросклерозом и развития его осложнений приходится на период их жизни, связанный с угнетением гормонопродуцирующей функции половых желез (в среднем старше 65 лет). Для мужчин такой закономерности не выявлено. По дан-

ным американских авторов, в любом возрасте атеросклероз у женщин развивается реже, чем у мужчин, а разница между возрастом развития атеросклероза у мужчин и женщин составляет 9–10 лет [3].

Тем не менее доказательств того, что назначение гормонозаместительной терапии (ГЗТ) экзогенными аналогами эстрадиола у женщин может повлиять на риск развития и прогрессирование атеросклероза, до настоящего времени не получено [4].

Для мужчин роль основного полового гормона — тестостерона в патогенезе атеросклероза и его осложнений остается недостаточно изученной [5]. Существует точка зрения о наличии гендерных различий в механизмах атерогенеза у мужчин и женщин, обусловленных биологическими эффектами соответствующих гормонов [6].

## ПРОБЛЕМАТИКА

Целью настоящего обзора явилось описание имеющихся в настоящее время представлений о связи уровня мужского полового гормона тестостерона с факторами сердечно-сосудистого риска, развитием атеросклероза и его осложнений.

Известно, что тестостерон — ведущий половой гормон мужского организма (андроген), вырабатывается клетками Лейдига яичек (95–98% синтеза) и надпочечниками (3–5% синтеза). Являясь многоликим гормоном, он отвечает не только за сохранную репродуктивную функцию мужского организма, но и принимает участие в физиологических реакциях сердечно-сосудистой, нервной, выделительной, эндокринной и опорно-двигательной систем [7].

До 60–70% тестостерона в крови обратимо связывается с белками-альбуминами или необратимо — с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС). Тестостерон, связанный с ГСПС, в кровеносном русле не оказывает своих физиологических эффектов на клеточном уровне, поэтому получил название «биодоступный тестостерон». Активным в отношении метаболических эффектов (андрогенного, анаболического, антигонадотропного, репродуктивного, гемопозитического и психофизиологического) является только свободный тестостерон. Он составляет около 2% от уровня общего тестостерона, циркулирующего в крови («биодоступный тестостерон») [8].

Андрогенный дефицит (мужской гипогонадизм) — это функциональная недостаточность яичек, сопровождающаяся лабораторными проявлениями в виде снижения уровня тестостерона в крови и характерными клиническими проявлениями [9]. Под гипогонадизмом следует понимать нарушения синтеза тестостерона в яичках независимо от их развития и размеров. Термин «андрогенный дефицит» чаще используется для обозначения всех нарушений синтеза, метаболизма и биологических эффектов тестостерона, а не только снижения его синтеза в яичках [10].

Оценка андрогенного дефицита основывается на определении иммуноферментным методом концентрации в крови общего тестостерона и радионуклидным методом — ГСПС с последующим расчетом индекса свободного тестостерона (ИСТ) по формуле:

$$\text{ИСТ} = \frac{\text{общий тестостерон (нмоль/л)}}{\text{ГСПС (нмоль/л)}} \times 100.$$

Границей нормы является уровень общего тестостерона 8–12 нмоль/л (231–346 нг/дл). Свободный тестостерон оценивается при пограничных значениях общего тестостерона и наличии лабораторных возможностей [11].

В последнее время отдельно выделяют возрастной гипогонадизм, когда прослеживается связь между угнетением функции мужских половых желез с пожилым возрастом пациента. Считается что начиная с 30 лет у мужчин концентрация эндогенного тестостерона снижается ежегодно на 3,1–3,5 нг/дл. Такой гипогонадизм относится к позднему приобретенному и носит сочетанный характер по охвату поражения [12]. Он как раз и является предметом активного научного интереса у практикующих врачей всех специальностей, поскольку это клиническое состояние осложняет течение сердечно-сосудистых и обменных заболеваний у пациентов мужского пола старшей возрастной группы [13]. Для таких больных обсуждается возможная польза от назначения терапии экзогенным тестостероном.

Физиологический процесс старения организма имеет много общего с развитием патологического процесса гипогонадизма: в обоих случаях снижается мышечная масса, увеличиваются жировые депо, снижается жизненная емкость легких, повышается уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижается чувствительность тканей к инсулину [14]. Однако до сих пор не ясно, насколько гипогонадизм у пожилого мужчины самостоятельно влияет на сердечно-сосудистый риск и можно ли активно вмешаться в этот процесс с целью оптимизации риска и замедления процессов старения.

В норме тестостерон оказывает непосредственное влияние на большинство тканей, действуя через специфические рецепторы андрогенов. Эффекты тестостерона в отношении сердечно-сосудистой системы обусловлены его влиянием на активизацию выработки эндогенного оксида азота, который обладает антигипертензивным и антиатерогенным эффектами [5]. В исследовании Vlachopoulos C. et al. [15] выявлены сильные обратные корреляционные связи уровня общего тестостерона с центральным артериальным давлением, скоростью пульсовой волны и массой миокарда левого желудочка у мужчин с артериальной гипертензией (АГ). Авторы делают вывод, что выявление низких уровней тестостерона у таких пациентов может быть использовано в качестве дополнительного критерия сердечно-сосудистого риска.

Помимо хорошо изученного вазодилатирующего эффекта тестостерона [16–18], этот гормон также обладает протективным действием в отношении развития сосудистого воспаления и инсулинорезистентности — ключевых факторов атерогенеза [19].

В большинстве клинических исследований выявлена обратная корреляционная связь уровня эндогенного тестостерона у мужчин с рядом факторов сердечно-сосудистого риска, такими как АГ [20, 21], сахарный диабет (СД) 2-го типа [22], ожирение и метаболический синдром [23], а также дислипидемия [24].

Помимо влияния на сердечно-сосудистую систему, тестостерон обладает и другими эффектами. Выявлены ассоциации уровня эндогенного тестостерона с различными параметрами метаболизма костной ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Так, низкий уровень тестостерона может ассоциироваться с развитием остеопенического синдрома, остеопороза, а также кальциноза коронарных артерий [25, 26], что повышает у таких пациентов риск развития неблагоприятных событий из-за ограничений для выполнения открытой реваскуляризации миокарда.

Еще один возможный механизм проатерогенного действия низкого уровня тестостерона — его продепрессивный эффект, описанный ранее исследователями [27]. В свою очередь, наличие тревоги и депрессии — это известные факторы, повышающие риск раннего и агрессивного течения мультифокального атеросклероза [28].

Несмотря на несомненный антиатерогенный эффект тестостерона, результаты исследований связи уровня тестостерона у пациентов-мужчин с «жесткими» конечными точками в виде клинических проявлений атеросклероза, инфаркта миокарда и ишемического инсульта крайне противоречивы.

В недавнем эпидемиологическом исследовании Srinath R. et al. [29], которое включало более 1500 пациентов мужского пола, изучались ассоциации уровня

тестостерона с развитием ишемического инсульта и других ишемических поражений головного мозга атеросклеротического генеза. В этой работе были выявлены связи низкого уровня тестостерона с высокими показателями индекса массы тела, окружности талии, высокой частотой СД, АГ, низкими значениями холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Однако не было выявлено связи с ишемическим инсультом и изменениями головного мозга ишемического характера, выявляемыми с помощью лучевых методов диагностики. Также парадоксально не было установлено связи низкого уровня тестостерона с пожилым возрастом пациентов-мужчин, что авторы объясняют небольшим разбросом возраста обследуемых пациентов ( $63,1 \pm 5,6$  года). Не было установлено и связи между уровнем тестостерона и уровнем холестерина ЛПНП, что авторы относят к ограничениям исследования, однако указывают, что в ранее проведенных работах связь уровня тестостерона с параметрами липидограммы также была противоречивой и не всегда полностью объяснимой [30]. Однозначно можно лишь говорить о том, что низкие значения эндогенного тестостерона могут ассоциироваться с такими проявлениями дислипидемии, как пониженный уровень холестерина ЛПВП и высокие значения триглицеридов. В отношении связи уровней тестостерона у мужчин и холестерина ЛПВП однозначных результатов в настоящее время нет [30].

В более ранних исследованиях у пожилых мужчин также не было выявлено ассоциаций эндогенного тестостерона с развитием ишемического инсульта [31] или комбинированной конечной точкой, которая включала ИБС, ишемический инсульт и периферический атеросклероз [32].

В североамериканском исследовании Cardiovascular Health Study не было обнаружено связи низкого уровня тестостерона у пациентов мужского пола старше 65 лет с развитием ишемического инсульта в течение почти 10 лет наблюдения [33].

С другой стороны, в австралийском эпидемиологическом исследовании, продолжавшемся почти 7 лет, с участием мужчин в возрасте от 70 до 89 лет было выявлено, что высокий уровень тестостерона ассоциировался с меньшей частотой развития ишемического инсульта даже после коррекции влияния других факторов сердечно-сосудистого риска. При этом не было установлено значимого влияния уровня женского полового гормона эстрогена на это ишемическое событие [34]. В датском популяционном исследовании пациентов обоего пола с периодом наблюдения более 20 лет была выявлена связь низкого уровня тестостерона (менее 10-го перцентиля) с высокой частотой развития ишемического инсульта до и после уравнивания по сопутствующим факторам сердечно-сосудистого риска у пациентов-мужчин [35].

В исследовании Zhao J. V. et al. выявлено, что высокие уровни эндогенного тестостерона, обусловленные повышенной активностью фолликулостимулирующего гормона вследствие генетического заболевания, ассоциируются у пациентов с более высокой частотой ИБС и инфарктов миокарда, чем у больных без такого дефекта. Авторы исследования, однако, подчеркивают, что такие результаты могут быть обусловлены не эффектом самого тестостерона, а другими, пока неизвестными взаимодействиями [36].

В другом проспективном исследовании, проведенном по принципу «случай-контроль», определялись ассоциации между уровнем эндогенного тестостерона и сердеч-

но-сосудистыми событиями атеротромботического генеза (инфарктами миокарда и инсультами) у пациентов-мужчин из Франции старше 65 лет (French 3 C cohort) [37]. Была выявлена J-образная кривая такой ассоциации (типичная для влияния многих факторов на ишемические сосудистые события, например артериальное давление). По мнению авторов исследования, существует оптимум уровня тестостерона, не сопровождающийся повышением риска ишемических событий, тогда как отклонения от оптимума сопровождаются повышением риска развития таких событий.

Такие противоречивые результаты подтверждают, что механизм атерогенеза — комплексный и включает множество сложно взаимодействующих факторов внутренней и внешней среды, тестостерон в данном случае — один из них.

### ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Тем не менее до последнего времени считалось, что благоприятные биологические эффекты нормального уровня эндогенного тестостерона в отношении формирования атеросклероза очевидны, и назначение заместительной терапии тестостероном у пациентов с гипогонадизмом может оптимизировать риск развития сердечно-сосудистых событий [38, 39]. Результаты экспериментальных исследований подтверждали такую точку зрения, позиционируя многообещающую перспективу ингибирования начальных этапов атерогенеза с помощью применения экзогенных половых гормонов [40].

Однако реальные эффекты ГЗТ тестостероном в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий остаются до сих пор предметом многочисленных дискуссий в научном медицинском сообществе [41].

Если говорить обобщенно, то, с одной стороны, по результатам клинических исследований не удалось выявить несомненной пользы ГЗТ для профилактики атеросклероза, с другой стороны, не исключаются серьезные побочные эффекты такой медикаментозной интервенции [42].

Так, в исследовании Alexander G. C. et al. не выявлено связи между назначением экзогенного тестостерона и развитием сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда и ишемического инсульта) [43]. В исследовании Ramasamy R. et al. также не выявлено, что экзогенный тестостерон влияет на риск развития острых сосудистых событий — не уменьшает и не увеличивает таковых [44]. Аналогичные результаты получены и в клиническом исследовании Shores M. M. et al. [45]. Однако в известном исследовании Vigen R. et al. было показано, что ГЗТ тестостероном увеличивает число сердечно-сосудистых событий в группе активной терапии [46]. Абсолютно аналогичные результаты получены в исследовании Finkle W. D. et al., что не прибавило среди практикующих врачей сторонников активного применения тестостерона у пожилых пациентов [47].

Однако в нерандомизированном когортном исследовании, где пациентам-мужчинам старше 40 лет с клиническими признаками гипогонадизма и значениями эндогенного тестостерона менее 300 нг/дл назначалась ( $n=8808$ ) либо не назначалась ( $n=35527$ ) ГЗТ в течение почти 3,5 лет и ретроспективно оценивалась частота развития комбинированной конечной точки (внезапной смерти, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации, ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки). Частота комбинированной конечной точки в группе паци-



ентов с назначением экзогенного тестостерона составила 16,9 на 1000 человеко-лет, а в группе без назначения тестостерона — 23,9 на 1000. Скорректированный относительный риск при этом составил 0,67 (95% доверительный интервал 0,62–0,73). Такие же достоверные результаты были получены отдельно для ишемических кардиальных и церебральных событий. Авторы сделали вывод о несомненной пользе назначения экзогенного тестостерона у мужчин с признаками гипогонадизма как профилактики сердечно-сосудистых событий [48].

Существенным недостатком всех перечисленных исследований является малое количество наблюдений в каждом из них и нерандомизированный характер. Делать выводы, основываясь на результатах, полученных в таких исследованиях, проблематично. Это понимают регулирующие структуры в Европе, США и Японии и декларируют необходимость инициации многоцентровых рандомизированных проспективных исследований для получения доказательных результатов [49]. Таковых, однако, в настоящее время нет, поэтому сделать однозначные выводы о пользе и рисках ГЗТ тестостероном не представляется возможным.

Однако с учетом того, что число пациентов и спортсменов, получающих по показаниям тестостерон, велико, особенно в США, на основании данных, уже полученных в клинических исследованиях, изучавших эффекты ГЗТ тестостероном, американская административная и надзорная структура, регулирующая фармацевтический рынок (Food and Drug Administration), 25 октября 2016 г. выпустили релиз, обращающий внимание практикующих врачей на необходимость активно оценивать и сообщать все подозрения на возможную связь между назначением ГЗТ тестостероном и развитием у пациентов неблагоприятных событий: тромбоза, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, ишемического инсульта, депрессии, агрессивности, гепатита и бесплодия.

Таким образом, нормальное функционирование половых желез и одного из продуцируемых ими гормонов — тестостерона является критически важным для мужского организма в отношении поддержания сосудистого здоровья. Перспективы более широкого назначения заместительной терапии экзогенным тестостероном у пациентов-мужчин с выявленными признаками гипогонадизма для профилактики прогрессирования атеросклероза и его осложнений остаются спорными до проведения многоцентровых рандомизированных проспективных исследований.

## Литература

- Barbarash L.S., Kashtalov V.V., Zykov M.V. et al. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010. № 3 (5). С.31–36 [Barbarash L.S., Kashtalov V.V., Zykov M.V. et al. Rasprostranennost i klinicheskaya znachimost multifokal'nogo ateroskleroza u pacientov s infarktom miokarda i pod'emom segmenta ST // Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. 2010. № 3 (5). С.31–36 (in Russian)].
- Lopez A.D., Murray C.C. The global burden of disease, 1990–2020 // Nat Med. 1998. Vol. 4. P.1241–1243.
- Rosengren A., Wallentin L., Gitt K.A. Sex, age and clinical presentation of acute coronary syndromes // Eur. Heart J. 2004. Vol. 25. P.663–667.
- Mikkola T.S., Tuomikoski P., Lyytinen H. et al. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality // Menopause. 2015. Vol. 22 (9). P.976–983. doi: 10.1097/GME.0000000000000450
- Jones T.H. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? // Trends Endocrinol Metab. 2010. Vol. 21. P.496–503.
- Mendelsohn M.E., Karas R.H. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences // Science. 2005. Vol. 308 (5728). P.158–1587.

- Daniel K.M., Jones T.H. Testosterone and Cardiovascular Risk in Men. Granata R, Isgaard J (eds). Cardiovascular Issues in Endocrinology // Front Horm Res. Basel, Karger. 2014. Vol. 43. P.1–20. doi: 10.1159/000360553
- Fahed A.C., Gholmieh J.M., Azar S.T. Connecting the Lines between Hypogonadism and Atherosclerosis. International Journal of Endocrinology. 2012. Article ID 793953. 12 p. doi:10.1155/2012/793953
- Jackenhovel F. Male Hypogonadism. Auflage-Bremen: Uni-Med. 2004. 185 p.
- Yeap B.B. Androgens and cardiovascular disease // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010. Vol. 17. P.269–276.
- Gorbachinsky I. Metabolic Syndrome and Urological Diseases // Rev Urol. 2010. Vol. 12 (4). P.157–180.
- Тюзииков И.А., Калинин С.Ю. Андрогенный дефицит в общей врачебной практике: эндокринология, рациональная диагностика и клинические маски // Медицинский алфавит. Больница — вся для ЛПУ. 2012. № 1. С.13–19 [Tyuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu. Androgenny deficit v obschey vrachebnoy praktike: endokrinologiya, racional'naya diagnostika i klinicheskije maski // Medicinskiy alfavit. Bolnica — vsya dlya LPU. 2012. № 1. S.13–19 (in Russian)].
- Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzmann M. et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men // Aging Male. 2015. Vol. 18 (1). P.5–15.
- Liverman C.T., Blazers D.G. Testosterone and aging: clinical research directions. The National academies of press. Washington, D.C. 2004. 219 p.
- Vlachopoulos C., Pietri P., Ioakeimidis N. et al. Inverse association of total testosterone with central haemodynamics and left ventricular mass in hypertensive men // Atherosclerosis. 2016. Vol. 250. P.57–62 doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.04.018
- Webb C.M., McNeill J.G., Hayward C.S. et al. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease // Circulation. 1999. Vol. 100. P.1690–1696.
- Deenadayalu V.P., White R.E., Stallone J.N. et al. Testosterone relaxes coronary arteries by opening the large-conductance, calcium-activated potassium channel // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2001. Vol. 281. P.1720–H1727.
- English K.M., Jones R.D., Jones T.H. et al. Testosterone acts as a coronary vasodilator by a calcium channel antagonist action // J. Endocrinol. Invest. 2002. Vol. 25. P.455–458.
- Yeap B.B., Chubb S.A., Hyde Z. et al. Low serum testosterone is independently associated with insulin resistance in non-diabetic older men: the Health in Men Study // Eur. J. Endocrinol. 2009. Vol. 161. P.591–598.
- Barrett-Connor E., Khaw K.T. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study // Circulation. 1988. Vol. 78. P.539–545.
- Torkler S., Wallaschofski H., Baumeister S. et al. Inverse association between total testosterone concentrations, incident hypertension and blood pressure // Aging Male. 2011. Vol. 14. P.176–182.
- Schiff S., Haring R., Friedrich N. et al. Low total testosterone is associated with increased risk of incident type 2 diabetes mellitus in men: results from the Study of Health in Pomerania (SHIP) // Aging Male. 2011. Vol. 14. P.168–175.
- Kalyani R.R., Dobs A.S. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2007. Vol. 14. P.226–234. doi: 10.1097/MED.0b013e32814db856
- Firtser R., Juonala M., Magnussen C.G. et al. Relation of total and free testosterone and sex hormone-binding globulin with cardiovascular risk factors in men aged 24–45 years. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study // Atherosclerosis. 2012. Vol. 222. P.257–262.
- Golovkin A.S., Kokov A.N., Masenko V. et al. Markers of calcium and phosphate metabolism and osteopenic syndrome in patients with coronary artery disease // Panminerva Med. 2016. Vol. 58 (4). P.253–262.
- Кашталов В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. «Новый» патологический континуум: гипогонадизм, остеопороз и кальцинирующий атеросклероз. Общие факторы формирования и прогрессирования // Атеросклероз. 2016. Т.12. № 4. С.68–78 [Kashtalov V.V., Hryachkova O.N., Barbarash O.L. «Novyy» patologicheskij kontinuum: gipogonadizm, osteoporoz i kalciniruyuschij ateroskleroz. Obschie faktory formirovaniya i progressirovaniya // Ateroskleroz. 2016. T.12. № 4. S.68–78 (in Russian)].
- Rabkin G.G., Wagner G.J., Rabkin R. A double-blind, placebo-controlled trial of testosterone therapy for HIV-positive men with hypogonadal symptoms // Archives of General Psychiatry. 2000. Vol. 57 (2). P.141–147.
- Сумин А.Н. Поведенческий тип личности Д (дистрессорный) при сердечно-сосудистых заболеваниях // Кардиология. 2010. № 50 (10). С.66–73 [Sumin A.N. Povedencheskiy tip lichnosti D (distressorny) pri serdechno-sosudistyh zabolovaniyah // Kardiologiya. 2010. № 50 (10). S.66–73 (in Russian)].
- Srinath R., Gottesman R.F., Golden H.S. et al. Association Between Endogenous Testosterone and Cerebrovascular Disease in the ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). // Stroke. 2016. Vol. 47 (11). P.2682–2688.
- Wang X., Magkos F., Mittendorfer B. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones // J Clin Endocrinol Metab. 2011. Vol. 96. P.885–893. doi: 10.1210/jc.2010–2061
- Abbott R.D., Launer L.J., Rodriguez B.L. et al. Serum estradiol and risk of stroke in elderly men // Neurology. 2007. Vol. 68. P.563–568. doi: 10.1212/01.wnl.0000254473.88647.ca
- Arnlov J., Pencina M.J., Amin S. et al. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men // Ann Intern Med. 2006. Vol. 145. P.176–184.
- Shores M.M., Biggs M.L., Arnold A.M. et al. Testosterone, dihydrotestosterone, and incident cardiovascular disease and mortality in the cardiovascular health study // J Clin Endocrinol Metab. 2014. Vol. 99. P.2061–2068. doi: 10.1210/jc.2013–3576

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

# Неалкогольная жировая болезнь печени — неучтенный фактор риска атеросклероза

К.м.н. М.Д. Смирнова

НИИ клинической кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен взаимосвязи атеросклероза и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). НАЖБП рассматривается как печеночная манифестация и компонент метаболического синдрома. Приводятся данные, подтверждающие роль НАЖБП как независимого предиктора атеросклеротического поражения сосудов и увеличения сосудистой жесткости, в частности у больных низкого сердечно-сосудистого риска. Рассматриваются возможные общие механизмы патогенеза НАЖБП и атеросклероза. Обосновывается целесообразность оценки состояния сосудистой стенки у больных с НАЖБП без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний для своевременного начала мероприятий по предотвращению сердечно-сосудистых осложнений. Начинать профилактические мероприятия необходимо с таких универсальных методов, как правильное питание, достаточная физическая активность и нормализация массы тела. На примере исследования *The Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation* показано, что прием статинов снижает не только сердечно-сосудистый риск, но и риск развития осложнений НАЖБП. Рассматривается роль гепатопротекторов в терапии дислипидемий у больных с НАЖБП. Так, целесообразно применение эссенциальных фосфолипидов, например Эссенциале® форте Н, которые способствуют нормализации липидного спектра крови, показателем перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, атеросклероз, сосудистая стенка, гепатопротекторы, Эссенциале® форте Н.

**Для цитирования:** Смирнов М.Д. Неалкогольная жировая болезнь печени — неучтенный фактор риска атеросклероза // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 4. С. 8–11.

## ABSTRACT

**Non-alcoholic fatty liver disease as an unaccounted risk factor for atherosclerosis**

**Smirnova M.D.**

*Research Institute of Clinical Cardiology «National Medical Research Center Of Cardiology», Moscow*

*A review is devoted to the interrelation between atherosclerosis and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). NAFLD is considered as a hepatic manifestation and a metabolic syndrome. The article provides data confirming the role of NAFLD as an independent predictor of the atherosclerotic vascular disease and an increase of vascular stiffness, in particular in patients with low cardiovascular risk. Possible common mechanisms of pathogenesis of these two diseases are considered. The article confirms the need to assess the state of the vascular wall in NAFLD patients without diagnosed cardiovascular diseases (CVD) for taking prompt measures to prevent cardiovascular complications. The preventive measures should include first of all such universal methods as a proper diet, sufficient physical activity and normalization of body weight. The research conducted by *The Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE)* showed that administration of statins reduces not only cardiovascular risk, but also the risk of complications of NAFLD. The role of hepatoprotectors in the therapy of dyslipidemia in patients with NAFLD is considered. So it is advisable to use essential phospholipids, for example *Essentiale® forte N*, to normalize the blood lipids, parameters of lipid peroxidation and antioxidant support network.*

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, atherosclerosis, vascular wall, hepatoprotectors, *Essentiale® forte N*.

**For citation:** Smirnova M.D. Non-alcoholic fatty liver disease as an unaccounted risk factor for atherosclerosis // *RMJ. Medical Review*. 2018. № 4. P. 8–11.

Одна из причин высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — недостаточная эффективность мер по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО), связанная с трудностью своевременного выявления лиц с высоким индивидуальным риском ССО. Значимость для развития ССЗ таких известных факторов риска, как возраст, сахарный диабет (СД), мужской пол, курение, семейный анамнез раннего развития ССЗ, артериальная гипертензия (АГ), убедительно доказана. Однако достаточно часто и при отсутствии этих факторов впервые возникают

клинические проявления атеросклероза: острый инфаркт миокарда и стенокардия. Поэтому для улучшения прогнозирования заболеваемости ишемической болезнью сердца и другими ССЗ, а следовательно, определения показаний к активной первичной профилактике необходимо изучение дополнительных критериев, позволяющих более точно оценить индивидуальный риск пациента. В последнее время в качестве одного из возможных факторов развития атеросклероза рассматривают неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), наиболее часто встречающуюся печеночную патологию.

НАЖБП включает стеатоз, неалкогольный стеатогепатит и цирроз печени. Распространенность этого заболевания неодинакова в разных странах. В среднем она колеблется от 20 до 37% среди взрослого населения [1, 2]. В Российской Федерации частота выявления НАЖБП в 2007 г. составила 27,0%, а в 2014 г. — уже 37,1%, в результате чего она заняла 1-е место среди заболеваний печени — 71,6% [3]. Прирост заболеваемости более чем на 10% связан не только с лучшей диагностикой, но и с объективными факторами, прежде всего с возрастающей распространенностью метаболического синдрома, который становится глобальной проблемой. Это связано с изменением образа жизни населения, эпидемией ожирения, особенно в развитых странах, неправильным питанием, малоподвижным образом жизни. Метаболический синдром, как известно, характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ. Эти патогенетические механизмы лежат в основе развития как атеросклероза и СД 2-го типа, так и НАЖБП. У больных гиперлипидемией НАЖБП наблюдается в 50% случаев. У лиц с высоким индексом массы тела (ИМТ) и метаболическим синдромом распространенность НАЖБП достигает 70–90% [4, 5]. Чем больше компонентов метаболического синдрома присутствует у конкретного пациента, тем выше риск развития НАЖБП [6]. С другой стороны, 90% пациентов с НАЖБП имеют одно или более из следующих заболеваний: ожирение, СД 2-го типа, АГ или дислипидемию. Более чем у 33% пациентов с НАЖБП имеется метаболический синдром, соответствующий всем диагностическим критериям этого состояния, что и позволяет оценивать НАЖБП как печеночную манифестацию метаболического синдрома или предиктор его развития [7–11].

Таким образом, НАЖБП — одно из ассоциированных с метаболическим синдромом заболеваний, которое, к сожалению, часто выпадает из поля зрения кардиологов как малозначимое. Гепатологи, конечно, не согласятся с такой оценкой. Воспаление и фиброз, связанные с НАЖБП, вносят вклад в прогрессирование заболевания и обуславливают заболевания печени смертности. Но НАЖБП опасна не только как возможная причина развития рака и цирроза печени. К настоящему времени накоплено уже немало данных о взаимосвязи НАЖБП и атеросклероза.

## НАЖБП и ССЗ

В 2007 г. под руководством академика РАМН В.Т. Ивашкина было проведено самое крупное в мире эпидемиологическое открытое многоцентровое рандомизированное проспективное наблюдательное исследование DIREG\_L\_01903 [12]. Было обследовано более 30 тыс. пациентов. У 26,1% из них на основании анамнеза, лабораторных данных и ультразвукового исследования печени была выявлена НАЖБП. При этом у 27,8% больных с НАЖБП были жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, что позволило рассматривать НАЖБП как фактор риска кардиоваскулярных заболеваний.

За последние годы несколько исследований, проведенных в разных странах, выявили связь между стеатозом печени и атеросклерозом брахиоцефальных артерий. Несколько исследований «случай-контроль» и кросс-секторальных исследований [13–17] показали взаимосвязь меж-

ду НАЖБП и толщиной комплекса интима-медиа (ТКИМ) брахиоцефальных артерий, раннего предиктора ССО.

Случайное выявление стеатоза печени может свидетельствовать о наличии субклинического атеросклероза брахиоцефальных артерий. В итальянском исследовании [18] наличие стеатоза ассоциировалось с большей ТКИМ даже при введении поправки на наличие ожирения и самых распространенных факторов риска ССО. Атеросклероз брахиоцефальных артерий выявлен у 57,8% больных с НАЖБП, тогда как в группе контроля — лишь у 37,5% ( $p=0,02$ ). НАЖБП повышала риск обнаружения бессимптомных атеросклеротических бляшек на 85% (ОШ 1,85).

НАЖБП ассоциируется и с увеличением сосудистой жесткости. Так, исследование, проведенное в Балтиморе, показало 42% возрастание риска увеличения скорости пульсовой волны (СПВ) у больных с НАЖБП, независимо от ИМТ, охвата талии, курения, СД 2-го типа и АГ [19].

Еще одно исследование [20] подтвердило роль НАЖБП как независимого фактора риска быстрого увеличения СПВ при динамическом наблюдении у больных с метаболическим синдромом, по данным пошагового регрессионного анализа в моделях, включающих известные факторы риска (для мужчин  $\beta=0,843$ ;  $p<0,001$  и для женщин  $\beta=0,575$ ;  $p<0,001$ ).

В исследовании, проведенном X. Li et al. [21], участвовали 1007 женщин в постменопаузе, которых поделили на три группы: 1) с НАЖБП в сочетании с метаболическим синдромом, 2) с НАЖБП без метаболического синдрома и 3) группу контроля. У больных с НАЖБП ТКИМ была достоверно больше, чем в группе контроля. Повышенная артериальная жесткость выражалась в большей СПВ. О нарушении эндотелиальной функции свидетельствовало снижение величины потокозависимой дилатации у больных с НАЖБП по сравнению с контролем. Что особенно важно, эти показатели не отличались у женщин двух основных групп: с НАЖБП с метаболическим синдромом и с НАЖБП без метаболического синдрома. Это позволило исследователям сделать вывод, что наличие НАЖБП ассоциируется с увеличением сосудистой жесткости и эндотелиальной дисфункцией независимо от наличия метаболического синдрома.

Очень интересно исследование [22], проведенное в группе молодых мужчин в возрасте 20–40 лет без факторов риска ССО. В исследовании участвовали 61 больной с НАЖБП, подтвержденной биопсией, и 41 здоровый доброволец. СПВ и ТКИМ были значимо больше, а потокозависимая дилатация — меньше у больных с НАЖБП по сравнению с таковыми в группе контроля. При этом, так же как у женщин в постменопаузе, не было выявлено достоверного различия между больными с наличием и отсутствием метаболического синдрома. Таким образом, НАЖБП ведет к увеличению риска эндотелиальной дисфункции и атеросклероза у больных низкого риска ССО, независимо от наличия метаболического синдрома.

Риск развития атеросклероза зависит не только от наличия НАЖБП у больного, но и от активности и выраженности процесса. Так, СПВ и ТКИМ больше у больных с подтвержденным фиброзом печени, чем у больных с НАЖБП без фиброза [23]. Наличие фиброза — независимый предиктор увеличения ТКИМ (ОШ 1,98), образования атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных артериях (ОШ 2,28), увеличения СПВ (ОШ 2,68) [23]. Выраженность фиброза по Шкале оценки стадии фиброза при НАЖБП (NAFLD

fibrosis score) прямо коррелирует с ТКИМ, наличием атеросклеротических бляшек и СПВ. Больные с фиброзом печени имеют большие значения индекса инсулинорезистентности, что, возможно, является одним из объяснений выявленных закономерностей. Однако наличие фиброза печени ассоциируется с большим риском развития атеросклероза и увеличением сосудистой жесткости независимо от инсулинорезистентности и других кардиометаболических факторов риска [23].

В нескольких исследованиях подтверждена роль повышенного уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) у больных с НАЖБП как независимого фактора риска развития атеросклероза. Повышение АЛТ сохраняло свою прогностическую значимость при введении поправки на пол, возраст, наличие метаболического синдрома и число его компонентов [24, 25].

НАЖБП — частый спутник СД 2-го типа. В литературе имеются данные о роли НАЖБП и степени фиброза печени как предиктора увеличения артериальной жесткости и жесткости аорты у больных СД 2-го типа [26]. Однако, по данным других исследователей, НАЖБП у больных СД 2-го типа, не сопровождающаяся инсулинорезистентностью, не ассоциируется с атеросклеротическим поражением, тогда как НАЖБП с инсулинорезистентностью — независимый предиктор увеличения ТКИМ у таких больных [27].

Таким образом, подтверждений влияния НАЖБП на состояние сосудистой стенки накоплено немало. К сожалению, в доступной нам литературе мы не обнаружили данных, касающихся влияния НАЖБП на ССО. По всей видимости, такие исследования еще впереди. Не изучены и механизмы, связывающие НАЖБП и атеросклероз. Собственно, и патогенез НАЖБП до конца не ясен.

Существующая модель патогенеза НАЖБП укладывается в теорию «двух толчков». При прогрессировании ожирения увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот и развивается стеатоз печени («первый толчок»). Высокие концентрации свободных жирных кислот стимулируют липогенез в клетках печени с чрезмерным образованием триглицеридов и синтезом липопротеидов очень низкой плотности. В результате формируется атерогенная дислипидемия с повышенным уровнем триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и сниженным уровнем антиатерогенных липопротеидов высокой плотности. Снижается связывание и деградация инсулина на уровне печени, что приводит к торможению супрессивного действия инсулина на продукцию глюкозы печенью, к гиперинсулинемии и в конечном итоге к инсулинорезистентности. Инсулинорезистентность способствует развитию как НАЖБП, так и атеросклероза, нарушая клеточный энергетический метаболизм, повреждая периферические ткани, нарушая поглощение и синтез жирных кислот и способствуя накоплению их в печени, с одной стороны, и повреждению сосудистого эндотелия — с другой. В результате происходит усиление процессов окисления свободных жирных кислот и образование продуктов перекисного окисления липидов и активных форм кислорода с развитием окислительного стресса («второй толчок»). В развитии стеатогепатита важное клиническое и прогностическое значение имеет именно окислительный стресс. Непосредственными факторами, вызывающими воспаление, служат нарушение функций внутриклеточных структур (митохондрий), а факторами, вызывающими гибель гепатоцитов и развитие фиброза, — перекисное окисление липидов и секреция цитокинов [28].

В патогенезе атеросклероза играют важную роль оба эти компонента. Стеатоз печени и окислительный стресс индуцируют синтез провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), фетуин-А, С-реактивный белок, фибриноген. Фетуин-А — это белок, образующийся в печени, природный ингибитор активности инсулинового рецептора и эндогенный лиганд для толл-подобного рецептора-4, посредством которого липиды усиливают инсулинорезистентность. В ряде исследований доказано, что фетуин-А связан с начальными стадиями воспаления, эндотелиальной дисфункцией, атеросклерозом коронарных артерий и СД 2-го типа [29]. Также рассматривается роль повышения липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2, повышения уровня гомоцистеина и др. [29]. Играет роль и часто наблюдающаяся при ожирении активация симпатико-адреналовой системы.

Как видим, на настоящий момент вопросов больше, чем ответов. И главный из них: действительно ли ожирение печени, по очень точному определению проф. О.М. Драпкиной, не просто безмолвный свидетель и предиктор кардиоваскулярных нарушений, но и играет главенствующую роль в их развитии и определяет их исход? [29]. Но уже сейчас можно сделать некоторые практические выводы. Первый и очевидный: больные с НАЖБП требуют внимания, причем не только гепатологов и гастроэнтерологов, но кардиологов. Целесообразно проведение дополнительных исследований для оценки состояния сосудистой стенки у этих больных: ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) брахиоцефальных артерий, сфигмографии — для оценки индивидуального риска ССО и своевременного начала профилактических мероприятий.

## ЛЕЧЕНИЕ

Начинать профилактические мероприятия необходимо с таких универсальных методов, как правильное питание, достаточная физическая активность и нормализация массы тела — это основа лечения инсулинорезистентности и НАЖБП. Пациентам с НАЖБП подходит средиземноморский тип питания: большое количество фруктов (с учетом их калорийности), овощей, рыбы, ограничение потребления жирного красного мяса — хорошо зарекомендовавший себя и как профилактика атеросклероза и ССО [3].

Еще один аспект проблемы — назначение статинов больным с НАЖБП. Трехлетнее проспективное исследование The Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation [30] показало, что из 880 больных с НАЖБП, которые принимали статины, менее 1% полностью прекратили прием препарата из-за развития побочного эффекта, связанного с поражением печени (отмечалось повышение концентрации АЛТ или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы). Более того, в подгруппе больных с исходно повышенной концентрацией АЛТ, АСТ или гамма-глутамилтранспептидазы на фоне начатой терапии статинами отмечено улучшение биохимических показателей функции печени. В течение 3-х лет показатели функции печени нормализовались у 89% больных. Риск развития ССО на фоне приема статинов снизился на 68%. Таким образом, у больных со слабо и умеренно повышенным уровнем биохимических показателей функции печени, предположительно обусловленным НАЖБП, применение статинов не только безопасно, но и может улучшить биохимические по-

казатели функции печени. Такое наблюдение позволяет сформулировать важный в практическом отношении вывод: прием статинов снижает не только сердечно-сосудистый риск, но и риск развития некоторых осложнений хронического вирусного гепатита и НАЖБП.

Гепатотоксический эффект статинов как в исследованиях, так и в реальной практике встречается довольно редко (причем не всегда повышение уровня трансаминаз действительно связано именно с приемом статинов). В этих случаях рекомендована замена одного статина на другой, снижение дозы препарата, прерывистый прием (через день). Также рациональным считается одновременный прием гепатопротекторов. В частности, для предотвращения гепатотоксических реакций при приеме статинов у больных с НАЖБП целесообразно проводить курсы гепатопротективной терапии эссенциальными фосфолипидами (например, Эссенциале® форте Н) или препаратами урсодезоксихолевой кислоты.

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие, способны восстанавливать целостность клеточных мембран [3]. По некоторым данным, у больных с НАЖБП они уменьшают выраженность стеатоза печени (по данным УЗИ) и снижают уровень активности сывороточных трансаминаз. В зависимости от соотношения количества линолевой и линоленовой кислот у препаратов ЭФЛ могут отмечаться дополнительные свойства (например, гиполипидемические). Подтверждение благоприятного долгосрочного эффекта пероральной лекарственной формы ЭФЛ в лечении стеатоза печени получено в пяти рандомизированных исследованиях [31–35]. 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. Применение Эссенциале® форте Н в терапевтической дозе по 2 капсулы 3 р./день в течение 2-х месяцев по 2–3 курса в год, по данным отечественных исследователей [28], способствует нормализации липидного спектра крови и баланса прооксидантных и антиоксидантных механизмов. Длительное применение ЭФЛ предотвращает развитие фиброза печени и дальнейшее прогрессирование заболевания [28]. При сочетании НАЖБП и СД 2-го типа одновременное назначение ЭФЛ и метформина способствует нормализации активности аминотрансфераз, уменьшению выраженности гипертриглицеридемии и снижению уровня ЛПНП [34, 35]. Первое в России наблюдательное многоцентровое исследование по оценке практики назначения препарата Эссенциале® форте Н LIDER, выполненное в соответствии с современными международными стандартами, показало высокую удовлетворенность клинической эффективностью терапии и хороший профиль безопасности препарата при использовании в рекомендованных дозах (1800 мг/сут) и режиме (по 2 капсулы 3 р./день) в течение 12 нед. в условиях реальной практики [36].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, НАЖБП, являясь печеночным компонентом метаболического синдрома, развивается параллельно с другими его компонентами, в т. ч. атеросклерозом. Печень — центральный орган регуляции липидного

обмена, ее поражение потенцирует дислипидемию, а также опосредованно нарушает работу эндотелия сосудов. Стеатоз печени, который не так давно расценивался всего лишь как случайная находка при УЗИ органов брюшной полости, в настоящее время приобрел значение еще одного независимого предиктора атеросклероза и ССО. НАЖБП можно считать предвестником и спутником атерогенеза, а значит, лечение и профилактика этих двух состояний имеют общие черты и должны вестись параллельно друг другу.

## Литература

- Browning J. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // *Hepatology*. 2004. Vol. 40. P.1387–1395.
- Clark J.M. et al. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States // *Am J Gastroenterol*. 2003. Vol. 98. P. 960–967.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: Метод. рекомендации. М.: М-Вести. 2009. 20 с. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Shul'pekova Ju.O. Diagnostika i lechenie nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni: Metod. rekomendacii. M.: M-Vesti. 2009. 20 s. (in Russian)].
- Reusch J.E. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and the metabolic syndrome // *Am. J. Cardiol*. 2002. Vol. 90 (5). P. 19–26.
- Brunzell J.D., Hokanson J.E. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance // *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. Suppl. 3. P. 10–13.
- Armstrong M.J., Houlihan D.D., Bentham L. et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort // *J. Hepatol*. 2012. Vol. 56(1). P. 234–240.
- Kucukazman M., Ata N., Yavuz B. et al. Evaluation of early atherosclerosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013. Vol. 25(2). P. 147–151.
- Kotronen A., Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008. Vol. 28(1). P. 27–38. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.147538
- Lonardo A., Ballestri S., Marchesini G. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome // *Dig Liver Dis*. 2015. Vol. 47(3). P. 181–190. doi: 10.1016/j.dld.2014.09.020
- 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.
- Marchesini G., Brizi M., Bianchi G. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome // *Diabetes*. 2001. Vol. 50. P. 1844–1850.
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREGL 01903) // *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол*. 2014. № 24(4). С. 32–38 [Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologicheskie osobennosti nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni v Rossii (rezul'taty otkrytogo nogocentrovogo prospektivnogo issledovaniya-nabljudeniya DIREGL 01903) // *Ros zhurn gastroenterol, gepatol, koloproktol*. 2014. № 24 (4). S. 32–38 (in Russian)].
- Targher G., Bertolini L., Padovani R. et al. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men: role of visceral fat accumulation // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. P. 2498–2500.
- Brea A., Mosquera D., Martín E., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005. Vol. 25. P. 1045–1050.
- Targher G., Bertolini L., Padovani R. et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. P. 1325–1330.
- Aygun C., Kocaman O., Sahin T. et al. Evaluation of metabolic syndrome frequency and carotid artery intima-media thickness as risk factors for atherosclerosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Dig Dis Sci*. 2008. Vol. 53. P. 1352–1357.
- Kim H.C., Kim D.J., Huh K.B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome // *Atherosclerosis*. 2009. Vol. 204. P. 521–525.
- S. Ramilli, S. Pretolani, A. Muscari et al. Carotid lesions in outpatients with nonalcoholic fatty liver disease Carotid lesions in outpatients with nonalcoholic fatty liver disease // *World J Gastroenterol*. 2009. Vol. 15(38). P. 4770–4774. doi: 10.3748/wjg.15.4770
- Chung G.E., Choi S.-Y., Kim D. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Risk Factor of Arterial Stiffness Measured by the Cardioankle Vascular Index // *Medicine (Baltimore)*. 2015. Vol. 94(12). P. 654. doi: 0.1097/MD.0000000000000654
- Li N., Zhang G.W., Zhang J.R. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with progression of arterial stiffness // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015. Vol. 25(2). P. 218–223. doi: 10.1016/j.numecd.2014.10.002
- Li X., Shi H., Wang Z. et al. Arterial stiffness is increased in nondiabetic, nonhypertensive postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease // *J Hypertens*. 2017. Vol. 35(6). P. 1226–1234.
- Ozturk K., Uygun A., Guler A.K. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for atherosclerosis in young adult men // *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 240(2). P. 380–386. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.009.

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



# СВЕЖИЙ ПОДХОД

сайт для практикующих  
врачей

[www.RMJ.ru](http://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!

# Пациент с болью в спине на приеме у терапевта

Профессор А.Л. Верткин, профессор М.М. Шамуилова, к.м.н. Г.Ю. Кнорринг, П.Д. Алиева

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

## РЕЗЮМЕ

*Цель исследования: обобщение современных подходов к диагностике и лечению синдрома боли в спине на уровне амбулаторной терапевтической службы.*

*Синдром боли в спине остается одной из самых частых причин обращения к врачу, акцент заболеваемости смещен на трудоспособный возраст. Именно терапевтическое звено оказания медицинской помощи несет наибольшую нагрузку по работе с этой категорией пациентов. В статье структурированы диагностические алгоритмы работы с пациентами, предъявляющими жалобы на боли в спине, рассмотрены основные причины возникновения болей, дифференциально-диагностические подходы, представлены сравнительные характеристики различных вариантов возникновения боли в спине. Отдельно выделены «красные флаги» — симптомы и синдромы, требующие неотложных действий и диагностических процедур, включая консультации узких специалистов. Приведены алгоритмы стандартных и минимально необходимых диагностических манипуляций, очерчены показания для назначения консультаций смежных специалистов.*

*В блоке, посвященном терапии синдрома боли в спине, отдельно проанализированы эффективность и безопасность использования комбинированного препарата на основе ибупрофена и парацетамола для купирования болей в спине, приведены результаты рандомизированных исследований этой комбинации.*

**Ключевые слова:** боль в спине, боль в нижней части спины, радикулопатия, ибупрофен, парацетамол.

**Для цитирования:** Верткин А.Л., Шамуилова М.М., Кнорринг Г.Ю., Алиева П.Д. Пациент с болью в спине на приеме у терапевта // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 4. С. 13–16.

## ABSTRACT

**Patient with back pain at the therapist's appointment**

**Vertkin A.L., Shamuilova M.M., Knorring G.Yu., Alieva P.D.**

*A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry*

*The aim of the study is to summarize current approaches to the diagnosis and treatment of back pain syndrome at the level of an outpatient therapeutic service.*

*The back pain syndrome remains one of the most frequent reasons for visiting a doctor, the focus of morbidity is shifted on the working age. It is the therapist who manages this category of patients most often. The article provides the structure of diagnostic algorithms for working with patients complaining of back pain, and presents the main causes of pain, differential-diagnostic approaches, comparative characteristics of various variants of back pain. The review highlights the «red flags» - symptoms and syndromes requiring urgent action and diagnostic procedures, including consultations of specialized doctors. Algorithms of standard and minimally necessary diagnostic manipulations are given, indications for appointment of consultations of adjacent specialists are outlined.*

*The part of the article, dedicated to the treatment of back pain syndrome, analyzes the efficacy and safety of using the combined preparation based on ibuprofen and paracetamol for the management of back pain, and the results of randomized studies of this combination are presented.*

**Key words:** back pain, lower back pain, radiculopathy, ibuprofen, paracetamol.

**For citation:** Vertkin A.L., Shamuilova M.M., Knorring G.Yu., Alieva P.D. Patient with back pain at the therapist's appointment // R.M.J. Medical Review. 2018. № 4. P. 13–16.

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром боли в спине остается одной из самых частых причин обращения к врачу как в нашей стране, так и за рубежом [1, 2]. Согласно последним эпидемиологическим исследованиям, в течение жизни боль в спине возникает у 70–90% населения, преимущественно у людей трудоспособного возраста, а у 20–25% регистрируется ежегодно [3]. Глобальное исследование заболеваемости населения (Global Burden of Disease Study) признало боль в спине главной причиной нетрудоспособности в мире [4]. Боль в нижней части спины (БНС) является одной из самых частых причин обращения к врачам самых разных специальностей.

Европейское многоцентровое исследование продемонстрировало, что хронической болью страдает более 20% жителей Европы, при этом большинство пациентов испытывало боль именно в нижней части спины [5].

При этом на терапевтическое звено оказания медицинской помощи падает наибольшая нагрузка по работе с данной категорией пациентов. Согласно опросу, проведенному Всероссийским центром изучения общественного мнения (ВЦИОМ) в ноябре 2017 г., охватившему более 700 жителей РФ трудоспособного возраста (от 22 до 45 лет), испытывавших боли в спине в настоящее время или в течение последнего года, выявлено, что более

1/3 из них обращались именно к терапевту с жалобами на боли в спине (рис. 1).

**Диагностический поиск при БНС**

Очевидно, что боль как патологический феномен является целой цепью изменений на разных уровнях организма [2]. Поначалу защитный механизм, сигнализирующий о проблеме, позднее становится серьезным и, подчас, самостоятельным страданием. Как писал еще Авиценна: «Боль помогает врачу распознать заболевание, нередко указывая правильный путь лечения. Такая боль приносит пользу, подобно огню, когда он согревает, а не сжигает; подобно воде, когда она орошает, а не затопляет, подобно ветру, когда он освежает, а не разрушает».

Поэтому задачи терапевтической службы — не столько постановка точного топического диагноза, сколько скрининг и анализ основных жалоб и симптомов, исключение серьезной патологии (так называемых «красных флагов»), назначение противоболевой терапии, которая сама по себе может дать подсказки о причине развития болевого синдрома, и при необходимости направление пациента к узкому специалисту для уточнения диагноза [1, 3].

БНС характеризуют как боль, мышечное напряжение и/или скованность, локализующиеся между нижней парой ребер и ягодичными складками с иррадиацией в нижние конечности или без таковой. Доброкачественная скелетно-мышечная боль в спине не считается нозологической единицей. Высокая распространенность и частое отсутствие конкретной объективно визуализируемой анатомической причины заставили выделить синдром БНС в МКБ-10 в качестве регистрационной, а не нозологической категории М 54.5. Для этой формы БНС не выявлено связи между тяжестью морфологических изменений позвоночника (по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии) и выраженностью боли в спине. Так, явная патология межпозвонковых дисков зачастую обнаруживается у практически здоровых людей, при этом выявление патологических изменений в межпозвонковых дисках не приводит к развитию боли в спине в дальнейшем [2, 3, 5].

С практической точки зрения удобно выделять 3 основные причины болей в спине.

♦ Неспецифическая боль в спине (частота встречаемости — 85–90%). Этот термин означает, что не удалось



**Рис. 1.** Частота обращения пациентов с болью в спине к специалистам разного профиля (ВЦИОМ, 2017)

выявить серьезную патологию (заболевание), явившуюся причиной боли: инфекцию, травму, воспаление, опухоль, остеопороз, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, заболевание соединительной ткани и др. Помимо этого, должны отсутствовать специфические признаки вовлечения в процесс корешков спинномозговых нервов (радикулопатия — 1–5%, синдром конского хвоста — до 2%) и стеноза спинномозгового канала.

- ♦ Специфические причины (частота встречаемости 4–7%):
  - перелом позвоночника;
  - первичные и метастатические опухоли позвоночника;
  - миеломная болезнь;
  - спондилоартрит;
  - остеомиелит;
  - эпидурит;
  - сирингомиелия;
  - опухоли спинного мозга и спинномозговых корешков;
  - заболевания внутренних органов.
- ♦ Боль, вызванная компрессионной радикулопатией, стенозом поясничного канала (частота встречаемости — 7%).

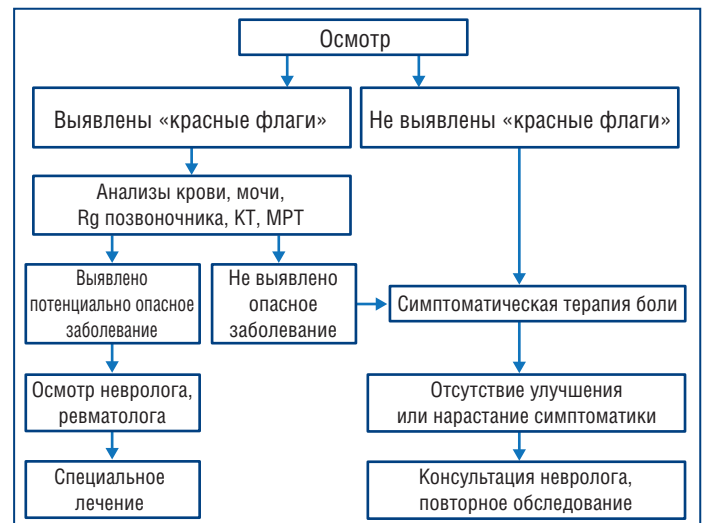
С учетом того, что большинство заболеваний внутренних органов находятся в сфере ответственности терапевта, становится ясно, что именно этому врачу чаще всего приходится решать проблему болей в спине.

В помощь терапевтам разработаны относительно простые диагностические алгоритмы и опросники [3, 6]. Не требующий специальных инструментов, простой, но скрупулезный диагностический поиск позволяет уже на амбулаторном терапевтическом приеме не только верифицировать самые распространенные причины болевого синдрома, но и заподозрить серьезные заболевания, требующие неотложных мер, диагностических процедур, направления к узким специалистам (табл. 1).

Минимальный лабораторный диагностический набор состоит из анализа крови и мочи, оценки скорости клубочковой фильтрации, концентраций глюкозы и — при возможности — высокоточной оценки С-реактивного белка.

Минимальный инструментально-диагностический набор состоит из измерения артериального давления, ЭКГ, рентгеновского исследования органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Алгоритм действий врача-терапевта представлен на рисунке 2.



**Рис. 2.** Алгоритм ведения пациента с болью в спине



Таблица 1. «Красные флаги» и направления диагностического поиска при боли в спине

Вопросы	Возможная патология	Диагностические действия*
Связано ли появление боли в спине с травмой (особенно важно у женщин в менопаузе)?	Перелом позвоночника и/или остеопороз	Рентгенография. Консультация травматолога, эндокринолога
Кроме боли в спине отмечается сильная боль на всем протяжении ноги, ощущение онемения пальцев стопы, слабость в конечности, недержание мочи и кала?	Люмбоишалгия, стеноз позвоночного канала, синдром конского хвоста	Консультация невролога
Имеются ли лихорадка, лимфоаденопатия, лейкоцитоз, повышение СОЭ и С-реактивного белка?	Септический процесс или онкологическое заболевание	Обследование для исключения инфекционного или онкологического заболевания
Были ли хирургические вмешательства, повторные инъекции препаратов (в т. ч. у лиц с наркотической зависимостью)? Имеются признаки иммунодефицита на фоне инфекционного заболевания (СПИД) или химиотерапии?	Септический процесс (дисцит, туберкулез, остеомиелит позвоночника)	Обследование для исключения инфекционного заболевания
Имеются ли онкологические заболевания в анамнезе? Отмечаются немотивированное похудание, анемия, лихорадка?	Онкологическое заболевание	Онкопоиск. Консультация онколога
Появление болевого синдрома в раннем возрасте (до 25 лет), боль в спине продолжается в течение длительного времени, носит воспалительный характер: усиливается в состоянии покоя и ночью, особенно под утро, не уменьшается после отдыха, но снижается после нагрузки (разминки)?	Спондилит (в частности, анкилозирующий спондилит и др.)	Консультация ревматолога, рентгенография позвоночника, КТ, МРТ
Имеются ли признаки висцерального заболевания, которое может проявляться острой болью в спине (панкреатит, язва желудка или двенадцатиперстной кишки, почечная колика, аневризма аорты, заболевания малого таза и др.)?	Соответствующая висцеральная патология	Диагностика соответствующей висцеральной патологии, консультация узкого специалиста

\* Обследование проводится в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи, принятыми для конкретной патологии [1]

## Терапия боли в спине

Сложности в достижении адекватного обезболивания в рутинной практике определяются упомянутой выше коморбидностью, неизбежной полипрагмазией и необходимостью долгосрочной терапии болевого синдрома [7, 8]. У коморбидных пациентов с целой палитрой соматических заболеваний предпочтительным критерием выбора становится безопасность лекарственного препарата и безопасность лекарственного взаимодействия.

Проведенные эпидемиологические исследования показывают, что не более чем у 20% пациентов удается обеспечить адекватное обезболивание. Это связано с использованием недостаточно эффективных либо устаревших лекарств, необоснованных схем применения, рефрактерностью у пациентов, часто использующих анальгетики, нежелательными побочными реакциями и др. [8].

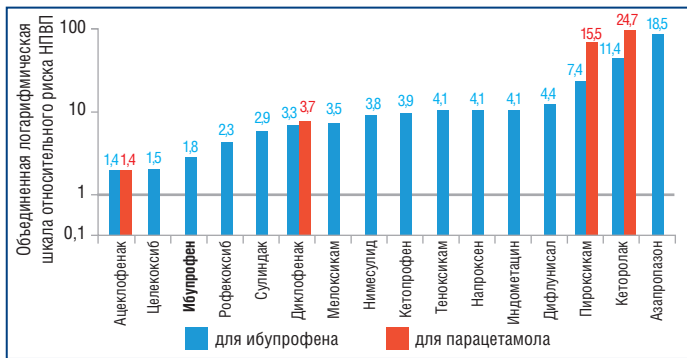
У большинства пациентов проводимая терапия эффективно купирует боли в течение 4 нед. Однако почти у 73% больных в течение первого года наблюдения развивается как минимум одно обострение [7]. Также отмечено, что 20–25% больных продолжают испытывать боль в спине, т. е. страдание становится хроническим, что приводит к существенному возрастанию нагрузки и на органы здравоохранения, и на бюджет в целом: на эту когорту больных тратится до 80% средств здравоохранения [7].

Самым частым средством купирования как острых, так и хронических болевых синдромов в отечественной и мировой практике являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Это корреспондирует и с Рекомендациями по ведению хронической боли [9]. Ключевыми препаратами они остаются и при лечении болей в спине [10]. Выбор НПВП должен быть обдуманным и взвешенным, с оценкой соотношения риска и пользы конкретного препарата.

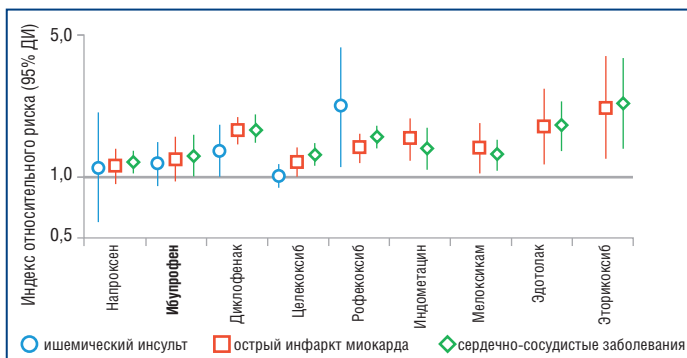
Чем в основном определяется сегодня безопасность терапии НПВП? Ответ, очевидно, лежит в области коморбидности пациентов, отмечаемой в последнее время не толь-

ко у пожилых, но и у относительно молодых больных. Так, риск повреждения слизистой оболочки органов желудочно-кишечного тракта (в т. ч. НПВП-гастропатии) есть у большинства пациентов отделений кардиологии, терапии, гастроэнтерологии. Причем кровотечения, связанные с собственно язвенной болезнью, составляют лишь небольшую часть всех желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) в структуре смертельных осложнений, явившихся причиной летального исхода [11]. При безальтернативности применения НПВП при болевых синдромах одной из основных задач менеджмента боли остается выбор правильного препарата и его лекарственной формы [10, 11].

Понимание различной роли изоформ циклооксигеназы (ЦОГ) в механизмах воспаления и генезе побочных эффектов препаратов НПВП привело к разработке и внедрению в широкую клиническую практику наряду с «классическими» и относительно селективных и высокоселективных ЦОГ-2 ингибиторов. Эти препараты имеют лучший профиль гастроэнтерологической безопасности. Однако практика их применения сопровождается сообщениями о кардиоваскулярных рисках высокоселективных ЦОГ-2 ингибиторов. Результаты *клинического исследования VIGOR*, в котором проводилось сопоставление эффективности и безопасности напроксена и рофекоксиба в симптоматической терапии ревматоидного артрита, показали, что при более низкой частоте желудочно-кишечных побочных эффектов у пациентов, получавших рофекоксиб, частота инфаркта миокарда в этой группе составила 0,4% в сравнении с 0,1% у пациентов группы напроксена [12]. Существенное увеличение риска кардиоваскулярных катастроф при использовании рофекоксиба было получено и в *исследовании APPROVe* [13]. Поэтому интерес исследователей и клиницистов при применении НПВП при острой и хронической боли смещается к препаратам со сбалансированной активностью в отношении ЦОГ [14]. Особенно это важно для коморбидных пациентов, т. к. сердечно-



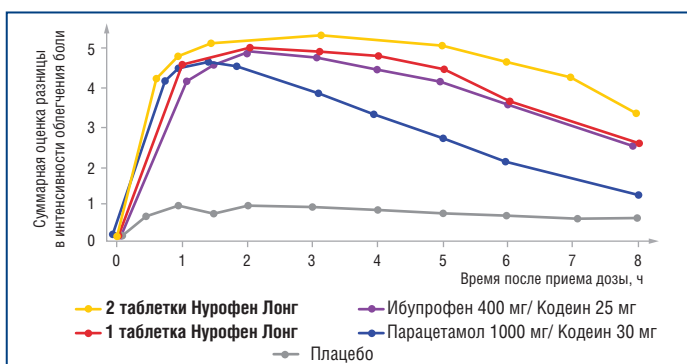
**Рис. 3.** Результаты сравнительной оценки относительных рисков развития желудочно-кишечных осложнений на фоне применения различных НПВП для ибупрофена и парацетамола



**Рис. 4.** Результаты сравнительной оценки относительных рисков развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне применения различных НПВП для ибупрофена



**Рис. 5.** Оценка степени облегчения боли



**Рис. 6.** Сравнительная эффективность комбинированных анальгетиков [19]

сосудистые заболевания и поражения ЖКТ относятся к самым частым вариантам коморбидности.

Представителем НПВП, обладающим благоприятным профилем ингибирования активности ЦОГ, является **ибупрофен**, считающийся и одним из наиболее изученных анальгетиков в группе НПВП. При лечении сильных болевых синдромов, требующих быстрого купирования, перспективной оказалась комбинация ибупрофена с парацетамолом, обеспечивающая потенцирование действия обоих компонентов, возможность снижения дозировок с минимизацией риска побочных эффектов [15]. Оценка рисков развития желудочно-кишечных осложнений при терапии различными НПВП проведена в исследованиях *J. Castellsague et al., A.E. Karpateeva и др.*, результаты приведены на рисунке 3 [16, 17].

Риски сердечно-сосудистых осложнений при терапии различными НПВП оценены в исследовании *C. Varas-Lorenzo et al.* (2013), результаты приведены на рисунке 4 [18].

Собственная анальгетическая эффективность предлагаемой комбинации (ибупрофен 200 мг + парацетамол 500 мг, например, препарат **Нурофен Лонг**) превосходит эффективность монокомпонентных НПВП и даже комбинированных препаратов, содержащих кодеин (рис. 5, 6) [19]. Эта комбинация и в одинарной, и в двойной дозе (ибупрофен 400 мг + парацетамол 1000 мг) имеет самый низкий коэффициент NNT, превосходя по эффективности диклофенак и декскетопрофен [20].

Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование *S.E. Daniels et al.* (n=600) показало, что комбинация ибупрофен 200 мг + парацетамол 500 мг, содержащаяся в препарате **Нурофен Лонг**, обеспечивает сопоставимое и даже более эффективное обезболивание, чем комбинированные кодеинсодержащие препараты [19].

Современная технология Synchro-Tech™ позволяет быстро высвободить компоненты препарата, при этом эффективный обезболивающий эффект развивается уже к 15-й мин, достигает максимума к 40 мин и продолжается до 8 ч. Клинически важным оказывается и наличие противовоспалительного эффекта препарата **Нурофен Лонг**, реализуемого за счет нескольких механизмов: ингибирования ЦОГ, снижения выработки простагландинов на центральном уровне регуляции, уменьшения выработки провоспалительных медиаторов на локальном уровне, ингибирования миграции лейкоцитов в очаг воспаления.

Терапия болевого синдрома в спине может требовать дополнительного назначения и препаратов, содержащих витамины группы В, миорелаксантов, применения аппаратных методов лечения, физиотерапии, когнитивно-поведенческой терапии, которую ряд исследователей относит к первостепенным подходам. При всей обоснованности этих рекомендаций именно успешность (скорость и мощность) обезболивания определяет впечатление пациента от назначений врача, формирует уровень доверия и повышает комплаентность, что в конечном итоге служит залогом эффективности терапии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечением болевых синдромов в спине занимаются врачи разных специальностей, однако в первую очередь такие пациенты обращаются на амбулаторный прием к врачу-терапевту. Этот синдром требует вдумчивой диагностики и терпеливого подхода к терапии с использованием современных лекарственных средств и немедикаментозных подходов.

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

# Нурофен Лонг — новый<sup>1</sup> безрецептурный препарат сильного действия против различных видов боли<sup>2</sup>



- Оказывает более выраженный обезболивающий эффект и обладает благоприятным соотношением польза/риск по сравнению с диклофенаком и декскетопрофеном<sup>3</sup>
- Уникальная технология производства — высвобождение ибупрофена и парацетамола происходит одновременно, и это способствует более мощному терапевтическому эффекту<sup>4</sup>
- Начинает действовать уже через 15 минут<sup>5</sup>, а обезболивающий эффект сохраняется до 9 часов<sup>6</sup>

<sup>1</sup>В продаже на российском рынке с декабря 2016 года. <sup>2</sup>Инструкция по медицинскому применению препарата Нурофен Лонг, раздел «Показания к применению». <sup>3</sup>Мур Р.А., Виффен П.Дж., Дерри С., Магуайр Т., Рой Й.М., Тиррелл Л. Безрецептурные (ОТС) пероральные анальгетики при острой боли - краткая информация по Кохрановскому обзору. Кохрановская база данных систематических обзоров 2015. Выпуск 11. Статья № CD010794. DOI: 10.1002/14651858.CD010794.pub2. <sup>4</sup>Описание изобретения к патенту RU 2438656 CZ от 07.09.2006. После приема одной таблетки обезболивающий эффект отмечается в среднем через 15 минут после приема препарата, клинически значимый обезболивающий эффект достигается через 40 минут после приема препарата. <sup>5</sup>Обезболивающий эффект сохраняется в течение 8 часов при приеме одной таблетки и в течение 9 часов при приеме двух таблеток. Инструкция по медицинскому применению препарата Нурофен Лонг. В продаже на российском рынке с декабря 2016 года. Ибупрофен 200 мг и парацетамол 500 мг. Фармакотерапевтическая группа: НПВП + анальгезирующее ненаркотическое средство. Регистрационное удостоверение: ЛП-003836. Представитель в России: ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскаэр», П5114, Россия, г. Москва, Шлюзовая наб., 4. Тел. горячей линии: 8 800 200-82-20. Дата выхода материала: май 2017. Номер материала: 000618. Подробную информацию о способах применения и дозах, противопоказаниях и побочных эффектах смотрите в инструкции по применению.

# ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

# Диагностический и лечебный алгоритм при жалобах на нарушение сна

П.В. Пчелина, к.м.н. М.Г. Полуэктов

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

## РЕЗЮМЕ

Жалобы на нарушенный сон характерны для самых разных расстройств сна и требуют грамотной дифференциальной диагностики. Несмотря на то что чаще всего такие жалобы встречаются при инсомнии (бессоннице), важно исключить другие распространенные причины нарушений сна: синдром обструктивного апноэ сна, расстройства движений во сне (синдром беспокойных ног, синдром периодических движений конечностей), парасомнии. После определения причин необходимо уточнить природу расстройств и провести этиопатогенетическое лечение. В диагностике расстройств сна могут широко применяться различные анкеты и опросники (Индекс тяжести инсомнии, Питтсбургский опросник сна, анкета балльной оценки субъективных характеристик сна, Эпвортская шкала сонливости, Шкала скрининга синдрома апноэ во сне), инструментальные методы (полисомнография, кардиореспираторный мониторинг, пульсоксиметрия), анализ сопутствующих заболеваний. Спектр доступных методов лечения достаточно широк: от сеансов психотерапии при хронической бессоннице до операции на ЛОР-органах. В статье представлены алгоритм опроса и обследования пациентов с жалобами на нарушения сна и лечебная тактика, включающая медикаментозное и немедикаментозное лечение.

**Ключевые слова:** сон, инсомния, синдром обструктивного апноэ сна, синдром беспокойных ног, парасомнии, полисомнография, когнитивно-поведенческая терапия, СИПАП-терапия.

**Для цитирования:** Пчелина П.В., Полуэктов М.Г. Диагностический и лечебный алгоритм при жалобах на нарушение сна // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 4. С. 18–24.

## ABSTRACT

### Diagnostic and treatment procedure for sleep complaints

Pchelina P.V., Poluektov M.G.

Sechenov University, Moscow

Sleep complaints are common for a wide variety of sleep disorders and require a competent differential diagnostic procedure. Although these complaints are most common in insomnia, the other widespread sleep disorders should be excluded: obstructive sleep apnea syndrome, sleep related movement disorders (restless leg syndrome, periodic limb movement disorder), parasomnias. After the syndrome is identified, its etiology should be specified and etiopathogenetic treatment should be assigned. In the diagnosis of sleep disorders, various questionnaires and scales are widely used: (Insomnia Severity Index, Pittsburgh sleep questionnaire, questionnaire of subjective sleep characteristics, Epworth Sleepiness Scale, sleep apnea screening scale), instrumental methods (polysomnography, cardiorespiratory monitoring, pulse oximetry), analysis of concomitant diseases. The range of treatment options is very broad as well: from psychotherapy at chronic insomnia to laryngeal surgery. The article presents an algorithm for questioning and examining patients with complaints of sleep disorders and therapeutic tactics, including medication and non-drug treatment.

**Key words:** insomnia, obstructive sleep apnea syndrome, restless legs syndrome, parasomnias, polysomnography, cognitive-behavioral therapy, CPAP-therapy.

**For citation:** Pchelina P.V., Poluektov M.G. Diagnostic and treatment procedure for sleep complaints // RMJ. Medical Review. 2018. № 4 P. 18–24.

## ВВЕДЕНИЕ

Эпизодические нарушения сна встречаются у 33% людей в общей популяции, а после 65 лет этот показатель возрастает до 50–65% [1]. Пациенты жалуются на трудности при засыпании, длительное бодрствование в течение ночи, поверхностный сон с частыми пробуждениями, раннее утреннее пробуждение, головные боли, дневную сонливость, снижение работоспособности, плохое общее самочувствие утром и в течение дня. Дневные проявления нарушений сна обуславливают снижение качества жизни и работоспособности таких пациентов.

В клинической практике с такими жалобами чаще всего встречаются неврологи и терапевты.

При нарушениях сна дифференциальный диагноз проводится между наиболее часто встречающимися расстройствами сна: инсомнией (бессонницей, встречается у 9–15% людей в популяции) и расстройствами дыхания во сне (1–3,9%) [2, 3]. Отдельные симптомы могут указывать на более редкие заболевания, такие как парасомнии и нарушения движений во сне. Сложность диагностики зачастую обусловлена неконкретной формулировкой жалобы на «плохой сон», без пояснения, связаны ли нарушения

сна с пробуждениями из-за остановки дыхания во сне или с дискомфортом в ногах, как при синдроме беспокойных ног. В таких случаях необходимо задать пациенту уточняющие вопросы, воспользоваться специально разработанными опросниками, а при подозрении на расстройства дыхания или движений во сне направить на полисомнографическое исследование.

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Как уже говорилось, инсомния — самая распространенная причина нарушений сна. Это заболевание характеризуется длительным засыпанием, частыми ночными пробуждениями, длительным бодрствованием в течение ночи, поверхностным сном, ранним утренним пробуждением, несмотря на достаточное время и подходящие условия для сна, что вызывает дневную сонливость, ухудшение памяти и внимания, снижение работоспособности, социальную дисфункцию. Ухудшение состояния в дневное время пациенты отмечают не реже 3-х раз в неделю. Бессонницу объясняют тем, что в голове «крутятся мысли» и они «не могут расслабиться».

Инсомния часто развивается как реакция на стрессовое событие, в этом случае ставится диагноз «острая инсомния». При длительно текущей инсомнии развиваются поведенческие и нейрофизиологические механизмы, поддерживающие гиперактивацию головного мозга и препятствующие нормальному сну. Инсомния, продолжающаяся более 3-х месяцев, становится хронической. Хроническая инсомния выявляется, по разным данным, у 615% людей в общей популяции, что сопоставимо с распространенностью сахарного диабета [4, 5]. Женщины страдают инсомнией в 1,5–2 раза чаще, чем мужчины, люди старше 65 лет — в 2 раза чаще, чем в среднем возрасте [5].

Факторы риска развития инсомнии:

- личностные особенности пациента (повышенная тревожность и эмоциональность);
- имеющиеся заболевания (тревожно-депрессивные расстройства, мышечно-скелетные или суставные боли, сердечно-сосудистые заболевания);
- нарушения гигиены сна (ночная работа, сменная работа, привычка засыпать с включенным светом или телевизором, дневной сон).

Однако в дебюте инсомнии пациенты, как правило, отмечают стрессовую ситуацию (конфликты на работе, в семье или в другой сфере общения), появление того или иного заболевания, перелет в другой часовой пояс. В разных возрастных группах значение имеют разные факторы риска. Так, в пожилом возрасте большее значение приобретают сопутствующие заболевания и прием лекарственных препаратов. После ухода на пенсию частой причиной нарушения сна является изменение распорядка жизни (дневной сон, длительное пребывание в постели за чтением, просмотром телевизора) [6]. Анализ факторов риска и триггеров инсомнии важен для подбора этиотропной и патогенетической терапии.

Жалобы при инсомнии, как правило, заключаются в субъективном ощущении нехватки сна, поэтому оценку выраженности инсомнии и динамики на фоне терапии можно проводить с помощью опросников: Индекса тяжести инсомнии, Питтсбургского опросника сна, анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, а также Шкалы дисфункциональных убеждений в отношении сна (для

оценки выраженности мыслей, поддерживающих неправильное поведение в отношении сна и усугубляющих инсомнию) [7–10]. Полисомнографическое исследование (ПСГ) неэффективно для диагностики инсомнии, т. к. нарушения сна могут сильно варьировать от одной ночи к другой, а эффект незнакомой обстановки, вызывающий повышенную тревогу у таких пациентов, может исказить результаты исследования. В то же время при феномене парадоксальной инсомнии, когда пациенты неправильно оценивают продолжительность своего сна, ПСГ помогает продемонстрировать, что объективная продолжительность их сна значительно превышает субъективно воспринимаемую.

Расстройства дыхания во сне у взрослых представлены преимущественно синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС). Это заболевание чаще встречается среди мужчин в возрасте от 40 до 64 лет, с частотой 3–8%, для женщин той же возрастной группы распространенность составляет 2% [3, 11]. Расстройства дыхания во сне ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертности (смертность 11% за 5 лет), метаболическими нарушениями. При СОАС наблюдаются шумное дыхание и храп, в дальнейшем трансформирующиеся в остановки дыхания во сне. За остановкой дыхания в некоторых случаях следует пробуждение, сопровождающееся двигательной активностью. В большинстве случаев пациенты жалоб активно не предъявляют, т. к. не замечают нарушений, и обращаются к врачу, когда храп и остановки дыхания начинают беспокоить родственников. Диагностические сложности возникают, когда пациент с СОАС жалуется на поверхностный сон, частые пробуждения, отсутствие чувства бодрости и головные боли после пробуждения. Такие жалобы напоминают симптомы инсомнии, и постановка правильного диагноза требует дальнейших расспросов. Повышенное артериальное давление в течение ночи и утром свидетельствует об активации сердечно-сосудистой системы вследствие гипоксии. Учащенное мочеиспускание в течение ночи является следствием повышенного выделения натрийуретического пептида. Важный диагностический признак — дневная сонливость из-за объективной нехватки сна, которая приводит к засыпанию в обстановке, не предполагающей к отдыху: на работе, на лекции, в транспорте, за рулем автомобиля. При инсомнии состояние гиперактивности, наоборот, затрудняет дневной сон пациентов.

Предрасполагающими к развитию СОАС факторами являются лишний вес, определенные конституциональные особенности: короткая толстая шея, крупный язык, ретрогнатия, микрогнатия, высокое куполообразное небо (встречаются при синдромах Аперта, Крузона), III–IV степень сужения дыхательных путей при тесте Mallampati, увеличение мягких тканей глотки (тонзилломегалия, длинный язычок, низко нависающее мягкое небо или сужение дыхательных путей за счет небных дужек) [12].

Проведение дифференциальной диагностики между СОАС и инсомнией весьма важно, поскольку эти состояния требуют принципиально разного лечения, а снотворные препараты, часто назначаемые при инсомнии, могут угнетать дыхательный центр и усугублять нарушения дыхания, что опасно при СОАС.

При подозрении на СОАС рекомендуется использовать Эпвортскую шкалу сонливости, Шкалу скрининга синдрома апноэ во сне [12, 13]. Однако «золотым стандартом» диагностики остается проведение ПСГ с регистрацией параметров дыхания. Это исследование позволяет под-

твердить диагноз СОАС и определить степень его тяжести. Менее информативным и точным, но более простым методом является кардиореспираторный мониторинг, который регистрирует параметры дыхания. Еще более упрощенный метод диагностики — пульсоксиметрия (измерение сатурации крови), которую можно провести в домашних условиях. Кардиореспираторный мониторинг и пульсоксиметрия с достаточно высокой точностью позволяют выявлять тяжелые нарушения дыхания во сне. Однако у пациентов с легкой и средней степенью тяжести СОАС точность диагностики снижается. Таким образом, при выявлении СОАС средней и легкой степени пациент должен быть направлен на ПСГ для уточнения диагноза.

В результате инструментального обследования определяется индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), который рассчитывается как количество эпизодов нарушений дыхания (апноэ и гипопноэ) за 1 час сна. Нормальным считается ИАГ <5 часов. На основании данных ПСГ СОАС различается по степени тяжести:

- легкая степень: ИАГ 5–15 часов;
- средняя степень: ИАГ 15–30 часов;
- тяжелая степень: ИАГ >30 часов.

От степени выраженности дыхательных нарушений зависит выбор метода лечения.

Среди расстройств движений во сне лидирующую позицию занимает синдром беспокойных ног (СБН), который встречается чаще у пожилых людей и с частотой 2–3% в общей популяции [14]. Основная жалоба заключается в ощущении дискомфорта, необходимости двигать ногами (реже — руками или всем телом), возникающих в состоянии покоя. При движении неприятные ощущения исчезают, поэтому пациенты вынуждены постоянно менять положение ног в постели, а иногда вставать и ходить. Симптомы, как правило, возникают поздним вечером и в первой половине ночи. При предъявлении таких жалоб важно исключить полинейропатический синдром. Нередко пациенты жалуются не на неприятные ощущения в ногах, а на трудности засыпания, что может привести к постановке неправильного диагноза. Для дифференциальной диагностики с инсомнией важно уточнить, что мешает заснуть и что делает пациент, когда не может заснуть (двигает ли ногами, встает ли с постели).

СБН может развиваться как первично, так и на фоне других заболеваний и функциональных состояний: железодефицитной анемии, уремии, диабетической и алкогольной полинейропатии, сосудистых заболеваний нижних конечностей, артропатий, повреждений спинного мозга, радикулопатий, эссенциального тремора, болезни Паркинсона, ревматических заболеваний, беременности. В патогенезе заболевания, вероятно, играет роль дофаминергическая система, что подтверждается более частым развитием СБН на фоне приема антидепрессантов и антидофаминергических препаратов, а также регрессом симптомов при лечении дофаминергическими средствами. Для оценки степени тяжести СБН рекомендуется использовать Международную шкалу оценки тяжести синдрома беспокойных ног [15]. При подозрении на СБН важно провести полный клинический осмотр пациента, исключить первичные заболевания, которые могут быть причиной СБН: провести анализ крови на скрытый дефицит железа (уровень ферритина), содержание глюкозы, креатинина, мочевины, витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, а также электроэнцефалографию в случае подозрения на наличие полинейропатии.

ПСГ проводится в случаях затруднения при постановке диагноза, например при нетипичном течении СБН, сочетании с инсомнией, СОАС, синдромом периодических движений конечностей (СПДК).

СПДК проявляется произвольными стереотипными движениями конечностей во сне — тыльным сгибанием больших пальцев стоп, однако возможно вовлечение и других суставов. Длительность таких движений составляет 0,5–5 с, интервалы — 20–90 с, серии включают по 4 и более движений [15]. Серии движений сопровождаются церебральной активацией, что на ПСГ выглядит, как десинхронизация ритма, а иногда и пробуждениями. Чаще всего серии движений отмечаются в период с 24:00 до 02:00. Распространенность синдрома составляет около 6% в популяции, а в группе людей старше 60 лет увеличивается до 34%. Несмотря на высокую распространенность, СПДК трудно диагностировать, т. к. мелкие движения незаметны как для пациентов, так и для их родственников, а основной жалобой остаются частые ночные пробуждения и длительное бодрствование в течение ночи. Заподозрить СПДК на амбулаторном приеме можно, выявив отсутствие связи жалоб со стрессовыми ситуациями, низкую эффективность снотворных препаратов и антидепрессантов, назначаемых при инсомнии. Дифференциальный диагноз СПДК проводится с эпилепсией, вздрагиваниями при засыпании, расстройствами поведения в быстрой фазе сна, повышенной двигательной активностью при СОАС. Точной диагностике СПДК способствует проведение ПСГ с регистрацией электромиограммы передних малоберцовых мышц.

Выявлена высокая коморбидность СПДК с СБН, которая может быть обусловлена сходным патогенезом, связанным с дефицитом дофаминергической системы. При этом интенсивность движений при СПДК коррелирует с выраженностью проявлений СБН, что может использоваться при диагностике и оценке эффективности лечения [16].

Ночные крампи (внезапные произвольные болезненные мышечные сокращения) так же, как и СБН, требуют дифференциальной диагностики с сосудистыми и суставными заболеваниями, моно- и полинейропатиями, радикулопатиями, недостаточностью натрия и калия. Эти жалобы часто развиваются на фоне интенсивных физических нагрузок, в период беременности и активного роста.

Нарушения сна могут быть основной жалобой при парасомниях, которые являются достаточно распространенными в популяции: снохождение у 2% людей, сноговорение у 4,4%, ночные страхи у 2,2%, бруксизм у 8,2%, энурез у 5%, ночные кошмары (частые у 5,8%, время от времени у 29%) [17]. Перечисленные парасомнии могут быть причиной ночных пробуждений, поверхностного сна. Парасомнии у детей встречаются в 10 раз чаще, чем у взрослых и, как правило, исчезают по мере взросления. Снохождение, ночные страхи, энурез, сохраняющиеся или впервые возникшие во взрослом возрасте, требуют исключения эпилептической природы приступов и проведения ПСГ. Еще одним важным поводом для дифференциальной диагностики является стереотипность приступов при эпилепсии и разнообразии их при парасомниях. Чаще всего жалобы на нарушения сна возникают при ночных кошмарах. Данное явление так же, как и бессонница, может отражать реакцию человека на стресс, когда он переживает угрожающую ситуацию в сновидении.

Ночной сон может нарушаться при расстройствах поведения в быстрой фазе сна (РПБС). Пациенты с РПБС

# ДОБРОКАМ®

## Добрый Сон

Безрецептурный препарат для нормализации сна



РУ: ЛП-000141

- ✓ Облегчает наступление естественного сна
- ✓ Помогает в борьбе с бессонницей
- ✓ Короткий курсовой прием – всего 10 дней

БЕЗ  
РЕЦЕПТА

  
avexima®  
[www.avexima.ru](http://www.avexima.ru)

ОАО «Авексима», Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1, тел. +7 (495) 258-45-28 Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

предъявляют жалобы на сноговорение, крики и двигательную активность, нередко агрессивную и травмоопасную для самих пациентов и их близких (связано с содержанием сновидений), с последующим пробуждением. Сами по себе такие жалобы являются высокочувствительным и специфичным фактором диагностики РПБС. При подозрении на сложные парциальные эпилептические приступы со спутанностью сознания показано проведение ПСГ с видеомониторингом. Объективное исследование позволяет выявить, в какой фазе сна развиваются описанные приступы: пробуждения при РПБС происходят в фазе быстрого сна, когда возникают наиболее эмоционально окрашенные сновидения, в то время как эпилептические приступы развиваются в фазе медленного сна.

РПБС, являясь патогномичным симптомом болезни Паркинсона и других синуклеинопатий, появляются за несколько лет до дебюта двигательных нарушений и могут служить предвестниками последующего заболевания. РПБС чаще встречаются у мужчин, дебютируют в возрасте 60–70 лет [18].

## Лечение расстройств сна

В лечении инсомнии существуют два подхода: лекарственная терапия и психотерапевтические методики.

Снотворным эффектом обладает большое количество лекарственных препаратов разных классов. При острой инсомнии, когда выраженные нарушения сна связаны с актуальным для человека стрессовым событием, назначается короткий курс снотворных (зопиклон, золпидем, залеплон) или антигистаминных (доксиламин) средств. При сочетании инсомнии с повышенной тревожностью в течение дня, паническими атаками, назначаются анксиолитики (алпразолам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, гидроксизин, алимемазин). При том, что инсомния является состоянием, которое требует пристального внимания специалиста, большинство пациентов, особенно в возрастной категории более 55 лет, предпочитают использовать привычные и доступные способы нормализации сна — применение традиционных препаратов на спиртовой основе, содержащих фенobarбитал. Однако по сравнению со снотворными следующих поколений барбитураты имеют наиболее высокий потенциал развития привыкания и лекарственной зависимости, изменяют естественную структуру сна, оказывают негативный эффект на когнитивные (когнитивная токсичность) и двигательные функции (поведенческая токсичность).

При легких нарушениях сна можно начать терапию с растительных препаратов мяты, валерианы, ноотропов с седативным действием (аминофенилмасляная кислота).

Отдельно стоит отметить самостоятельный класс седативных препаратов, к которому относятся препараты брома — натрия бромид и калия бромид, бромистая камфора. Бромиды начали применяться в медицине очень давно, еще в XIX в. Влияние солей брома на высшую нервную деятельность было детально изучено И.П. Павловым и его учениками при экспериментально вызванных неврозах у собак, а также на здоровых животных. Согласно данным школы И.П. Павлова, основное действие бромидов связано со способностью концентрировать и усиливать процессы торможения в коре головного мозга, восстанавливая нарушенное равновесие между процессами торможения и возбуждения, особенно при повышенной возбудимости

центральной нервной системы. Седативный препарат Доброкам (ОАО «Авексима», Россия) содержит бромистую камфору и рекомендован к назначению при повышенной нервной возбудимости, неврастении, нарушениях сна, кардиалгии, тахикардии, лабильности артериального давления. Назначается Доброкам взрослым и детям старше 7 лет по 1–2 таблетки 2–3 р./день курсом 10–15 дней [19].

Следует отметить, что не существует научных доказательств эффективности препаратов для коррекции нарушений сна при острой инсомнии, поскольку клинические исследования, соответствующие критериям доказательной медицины, в этой нозологической группе не проводились. Лекарственные средства назначаются исходя из физиологических представлений о роли лимбико-ретикулярной системы в организации системного ответа на стрессовое воздействие, который проявляется в т. ч. повышением уровня тревоги, нарушением ночного сна.

Методом выбора при лечении хронической инсомнии согласно клиническим руководствам является когнитивно-поведенческая терапия (уровень доказательности 1А). У пациента с хронической инсомнией формируются ложные (дисфункциональные) представления о сне, которые приводят к нарушению его гигиены (стремление проводить больше времени в постели), ограничительному поведению (уменьшение физической и умственной активности из-за недостаточного сна). Несмотря на то что, по мнению пациентов, такое поведение может способствовать улучшению сна, эффект оказывается обратным, поэтому необходимо разъяснять правила гигиены сна: установить ежедневное время укладывания и подъема, не находиться в постели при отсутствии сонливости, не спать днем. Полезным может оказаться ведение дневника сна, в котором пациент будет отмечать время укладывания и подъема, время засыпания, количество ночных пробуждений и время засыпания после них, время и количество приема лекарственных препаратов, алкоголя, продуктов, содержащих кофеин, физическую активность в течение дня, самочувствие. Психотерапия помогает преодолеть страх и тревогу перед предстоящей мучительной ночью и негативные ассоциации, связанные с временем укладывания и постелью. После купирования основных проявлений инсомнии необходимо подготовить пациента к возможности рецидива бессонницы на фоне очередного стресса.

Проблемой, фактически исключающей применение когнитивно-поведенческой терапии хронической инсомнии в реальной клинической практике, являются необходимость специальной подготовки в этой области и длительность работы с пациентом (стандартная методика лечения инсомнии включает 6 терапевтических сессий). Поэтому чаще всего при хроническом течении инсомнии выбор делается в пользу лекарственных препаратов. Современные снотворные с доказанной эффективностью, которые разрешено применять длительно, в настоящее время в Российской Федерации недоступны. Продолжительность применения ГАМКергических снотворных препаратов ограничена 2–4 нед., после чего, как считается (но не подтверждено клиническими исследованиями), увеличивается риск развития привыкания к этим препаратам.

Снотворным эффектом обладают трициклические антидепрессанты (амитриптилин, пипофезин), четырехциклические антидепрессанты (миансерин, миртазапин), ингибиторы обратного захвата серотонина (тразодон). При хронической инсомнии применяют нейролептики



Таблица 1. Алгоритм диагностики и лечения при жалобах на нарушения сна

Жалоба	Трудности засыпания		Частые ночные пробуждения и поверхностный сон				Ранние утренние пробуждения
<b>С чем связаны жалобы</b>	Тревожные мысли. Невозможность расслабиться	Неприятные ощущения в ногах, потребность двигать ногами	Храп, остановки дыхания во сне. Необходимость сходить в туалет	Повышенная восприимчивость к внешним раздражителям	Кошмарные, неприятные сновидения	Агрессивное поведение, крики, связанные с содержанием сновидений	Повышенная восприимчивость к внешним раздражителям
<b>Дополнительные методы диагностики</b>	Индекс тяжести инсомнии. Питтсбургский индекс качества сна	Международная шкала оценки тяжести синдрома беспокойных ног	ПСГ. Кардиореспираторный мониторинг. Пульсоксиметрия. Эпвортская шкала сонливости. Анкета скрининга синдрома апноэ сна	Индекс тяжести инсомнии. Питтсбургский индекс качества сна	ПСГ с видеомониторингом	ПСГ с видеомониторингом	Индекс тяжести инсомнии. Питтсбургский индекс качества сна
<b>Диагноз</b>	Инсомния	Синдром беспокойных ног	СОАС	Инсомния	Парасомнии (кошмары)	РПБС	Инсомния
<b>Лечение</b>	Острая инсомния: снотворные, седативные. Хроническая инсомния: психотерапия, антидепрессанты, нейролептики, противосудорожные препараты	Агонисты дофаминовых рецепторов. Антиконтрацептивы	Операция на ЛОР-органах. Ротовые аппликаторы. СИПАП-терапия	Острая инсомния: снотворные, анксиолитики. Хроническая инсомния: психотерапия, антидепрессанты, нейролептики, противосудорожные препараты	Психотерапия. Седативные препараты	Клоназепам. Мелатонин	Острая инсомния: снотворные, седативные. Хроническая инсомния: психотерапия, антидепрессанты, нейролептики, противосудорожные препараты

с седативным действием (хлорпротиксен, кветиапин, алимемазин, клозапин). Снотворный эффект упомянутых препаратов связывают, прежде всего, с блокадой центральных гистаминергических H1-рецепторов. Также применяют противосудорожные препараты прегабалин и габапентин. Эффективность всех указанных выше препаратов не превышает уровня доказательности 2B.

При СОАС универсальной рекомендацией является снижение массы тела, поскольку 3/4 больных СОАС имеют ожирение. Показано, что снижение веса на 10% в среднем снижает ИАГ на 50%.

СОАС легкой степени или изолированный храп корректируются оперативным путем. В зависимости от особенностей строения гортаноглотки оториноларинголог может назначить проведение увулотомии, тонзиллэктомии или увулопалатофарингопластики. Эффективной считается операция, которая приводит к снижению числа апноэ/гипопноэ на 50%. Особенности строения ротоглотки могут быть компенсированы с помощью ротовых аппликаторов — удерживателей языка, нижнечелюстной шины (капы), внешних расширителей носа, ортезов, поднимающих мягкое небо.

При СОАС средней и тяжелой степени эффект от оперативного вмешательства недостаточен (50% улучшение достигается в 50% случаев). В этой ситуации показана СИПАП-терапия (создание постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях) прибором, создающим положительное давление воздуха, при котором верхние дыхательные пути остаются открытыми. Этот способ лечения обладает чрезвычайно высокой эффективностью в отношении симптомов СОАС. Для сохранения эффекта прибор должен применяться регулярно не реже 5 дней в неделю не менее 4-х часов за ночь. При тяжелом апноэ сна, когда необходимо использовать высокие цифры положительного давления воздуха, или при сопутствующей сердечной и дыхательной патологии пациент может испытывать дискомфорт в связи с затруднением выдоха. Для таких ситуаций разработаны приборы БайПАП (с двухуровневым давлением воздуха), в которых можно установить различное давление на вдохе и на выдохе, что обеспечивает лучшую переносимость терапии.

Несмотря на высокую эффективность СИПАП-терапии в отношении симптомов СОАС, снижения риска сердечно-сосудистых и дисгормональных заболеваний и даже снижения веса, пациенты идут на такую терапию неохотно в связи с дискомфортом сна в маске, подключенной к работающему аппарату. Поэтому при выявлении показаний к лечению важно объяснить и наглядно продемонстрировать пациенту, как развиваются нарушения дыхания во сне, как это отражается на всем организме, и рассказать о повышении риска острых и хронических сердечно-сосудистых заболеваний — для повышения приверженности лечению.

Лечение вторичного СБН должно быть направлено на поиск и устранение основного заболевания. Чаще всего это подразумевает восполнение содержания железа в депо при помощи оральных препаратов. При идиопатическом СБН лечение начинается с дофаминомиметиков в низких дозах с постепенным увеличением (прамипексол, ропинирол) или с габапентина. При недостаточной эффективности назначается леводопа. Положительный эффект оказывает повышение уровня физической активности и ходьбы в течение первой половины дня. Лечение СПДК проводится по такой же схеме, что и лечение СБН.

Лечение большинства парасомний (снохождение, сновидение, конфузионные пробуждения, ночной энурез) обычно не требуется, в возрасте старше 14 лет они практически исчезают. Устранение ночных кошмаров должно проводиться при анализе причин тревожных сновидений с использованием психотерапевтических методик. При тяжело протекающих, дезадаптирующих ночных кошмарах назначаются транквилизаторы, начиная от препаратов лекарственных трав и заканчивая бензодиазепиновыми производными.

Лечение РПБС при отсутствии дневных двигательных расстройств заключается в увеличении глубины сна с помощью седативных препаратов, мелатонина и некоторых антидепрессантов (амитриптилин).

В таблице 1 представлена краткая информация о рассмотренных формах нарушений сна, методах их диагностики и лечения.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Итак, жалобы на нарушения сна могут возникать при различных формах патологии сна и требуют проведения дифференциальной диагностики, поскольку неправильно поставленный диагноз может привести к ухудшению течения заболевания. Например, назначение бензодиазепиновых снотворных по поводу нарушения сна при СОАС вызовет усугубление дыхательных расстройств и, как следствие, усиление инсомнических нарушений.

**Литература**

- Ohayon M. M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn // *Sleep Medicine Reviews*. 2002. Vol. 6 (2). P.97–111.
- Lichstein K. L., Taylor D. J., McCrae C. S., Petrov M. E. Insomnia: epidemiology and risk factors. In: Kryger M. H., Roth T., Dement W. C. (eds.). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier. 2016. P.761–768.
- Bixler E. O., Vgontzas A. N., Lin H. M. et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001. Vol. 163. P.608–613.
- Morin C. M., LeBlanc M., Bélanger L. et al. Prevalence of insomnia and its treatment in Canada // *Can J Psychiatry*. 2011. Vol. 56 (9). P.540–548.
- Ohayon M. M., Reynolds C. F., III Epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the DSM-IV and the International Classification of Sleep Disorders (ICSD) // *Sleep Med*. 2009. Vol. 10 (9). P.952–960.
- Monane M. Insomnia in the elderly // *Journal of Clinical Psychiatry*. 1992. Vol. 53 P.23–28.
- Morin CM. *Insomnia: Psychological assessment and management*. New York: Guilford Press, 1993. 238 p.
- Buysse D. J., Reynolds C. F., Monk T. H. et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): a new instrument for psychiatric research and practice // *Psychiatry Res*. 1989. Vol. 28. P.193–213.
- Левин Я.И., Елигулашвили Т.С., Посохов С.И. и др. Фармакотерапия инсомний: роль Имована. в кн.: *Расстройства сна*. Под ред. Ю.А. Александровского, А.М. Вейна. СПб.: Мед. информ. агентство, 1995. С.56–61 [Levin Ja.I., Eligulashvili T.S., Posohov S. I. i dr. Farmakoterapija insomnij: rol' Imovana // *Rasstrojstva sna*. Pod red. Ju.A. Aleksandrovsogo, A.M. Vejna. SPb.: Med. inform. agentstvo. 1995. S.56–61 (in Russian)].

- Тхостов А.Ш., Рассказова Е.И. Шкала дисфункциональных убеждений в отношении сна. Учебно-методическое пособие. М.: изд-во МГУ. 2007. 220 с. [Shkala disfunkcional'nykh ubezhdenii v otnoshenii sna. Uchebno-metodicheskoe posobie. Tkhostov A. Sh., Rasskazova E. I. M.: izd-vo MGU. 2007. 220 s. (in Russian)].
- Bixler E. O., Vgontzas A. N., Ten Have T. et al. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998. Vol. 157. P.144–148.
- Kushida C. A. *Handbook of sleep disorders*. 2nd ed. Informa Healthcare USA, New York, 2009. P.694.
- Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение // Вейн А.М. *Диагностика расстройств дыхания во сне*. М.: Эйдос Медиа, 2002. С.127–138 [Vejn A.M., Eligulashvili T. S., Polujektov M. G. Sindrom apnoje vo sne i drugie rasstrojstva dyhanija, svjzannye so snom: klinika, diagnostika, lechenie // Vejn A. M. Diagnostika rasstrojstv dyhanija vo sne. M.: Jejdos Media, 2002. S.127–138 (in Russian)].
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale // *Sleep*. 1991. Vol.14. P. 540–545.
- Allen R.P., Walters A.S., Montplaisir J. et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study // *Archives of Internal Medicine*. 2005. Vol. 165. P.1286–1292.
- Ковальчук М.О., Калинин А.Л. Синдром беспокойных ног: патогенез, диагностика, лечение. Обзор литературы // *Нервно-мышечные болезни*. 2012. Т.3. С.8–19 [Koval'chuk M.O., Kalinkin A.L. Sindrom bespokojnyh nog: patogenez, diagnostika, lechenie. Obzor literatury // *Nervno-myshechnye bolezni*. 2012. Vol. 3. S.8–19 (in Russian)].
- Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. Под ред. М.Г. Полуэктова. М.: Медфорум, 2016. С.414–438 [Somnologija i medicina sna. Nacional'noe rukovodstvo pamjati A. M. Vejna i Ja.I. Levina. Pod red. M. G. Polujektova. M.: Medforum, 2016. S.414–438. (in Russian)].
- Partinen M., Hublin C. Epidemiology of Sleep Disorders In: *Principles and practice of sleep medicine* [edited by] M. H. Kryger, T. Roth, W. C. Dement. 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2011.
- Добротам. Электронный ресурс. URL: <https://avexima.ru/upload/clouds/1/iblock/37d/37d6ddd75d6ac423853e129b99e3c611/f8f00773687ded257dac97e1b383eeb0.pdf>. (Дата обращения: 30.03.18) [Dobrota. Jelektronnyj resurs. URL: <https://avexima.ru/upload/clouds/1/iblock/37d/37d6ddd75d6ac423853e129b99e3c611/f8f00773687ded257dac97e1b383eeb0.pdf>. (Data obrashhenija: 30.03.18) (in Russian)].



# IV МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ

17–19 октября 2018 года

## «ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ» В ПЕДИАТРИИ

### Организаторы

- Департамент здравоохранения города Москвы
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»

Место проведения: Здание Правительства Москвы,  
Новый Арбат, д. 36

Подробности на сайте: [www.pediatr-mos.ru](http://www.pediatr-mos.ru)

### Конгресс-оператор

Организационно-технические вопросы,  
участие в выставочной экспозиции  
ООО «КСТ Интерфорум»  
Москва, ул. Профсоюзная, 57  
телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)

В рамках Съезда пройдет представление  
педиатрических лечебно-профилактических  
учреждений:

- детских больниц (стационары)
- детских поликлиник
- диспансеров
- детских отделений родильных домов
- детских санаториев

### Научный комитет

По вопросам участия в научной программе  
Петрайкина Елена Ефимовна  
Москва, 4-ый Добрынинский переулок, дом 1/9  
Административный корпус, 3 кабинет  
телефон: +7-903-170-23-69  
электронная почта: [lepet\\_morozko@mail.ru](mailto:lepet_morozko@mail.ru)

# Хронические заболевания вен: особенности патогенеза и рациональные подходы к терапии

Д.м.н. М.Л. Максимов<sup>1</sup>, к.м.н. А.С. Ермолаева<sup>2</sup>, А.А. Вознесенская<sup>2</sup>, профессор А.К. Стародубцев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## РЕЗЮМЕ

Хронические заболевания вен (ХЗВ) нижних конечностей — чрезвычайно распространенная патология, поражающая до 50% взрослого населения, среди ХЗВ варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) является наиболее распространенной. Ранее считалось, что причина ВБНК заключается в недостаточности венозных клапанов и наличии рефлюкса. Однако ультразвуковые и гистологические исследования показывают, что патологии клапанов могут предшествовать структурные и функциональные изменения в венозной стенке, которые, с одной стороны, являются ответом на нарушение гемодинамики в венах, а с другой — провоцируют дальнейшее замедление кровотока, застой крови и растяжение стенки вены. Формируется замкнутый круг, лежащий в основе варикозной трансформации. В настоящем обзоре приведены современные представления о механизмах развития этого процесса.

Рассматриваются вопросы консервативного лечения ХЗВ, а именно применение препаратов с флеботонизирующим эффектом. Они оказывают системное действие, направленное на улучшение функции венозной и лимфатической систем, при курсовом применении улучшают качество жизни пациентов и замедляют прогрессирование заболевания.

**Ключевые слова:** варикозная болезнь, хроническая венозная недостаточность, патогенез, комплаентность, венотонизирующий эффект, флебопротекторы, Эскузан.

**Для цитирования:** Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Вознесенская А.А., Стародубцев А.К. Хронические заболевания вен: особенности патогенеза и рациональные подходы к терапии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 4. С. 25–29.

## ABSTRACT

Chronic venous diseases: features of pathogenesis and rational approaches to therapy

Maksimov M.L.<sup>1</sup>, Ermolaeva A.S.<sup>2</sup>, Voznesenskaya A.A.<sup>2</sup>, Starodubtsev A.K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical Academy — branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

<sup>2</sup> Sechenov University, Moscow

Chronic venous disease (CVD) of the lower extremities is a rather common pathology affecting up to 50% of the adult population, among which lower extremity varicose vein disease (LEVVD) is the most common vascular disease. Previously it was believed that the cause of LEVVD is the failure of venous valves and reflux. Nevertheless, data from ultrasound and histological studies indicate that valve pathologies may be preceded by structural and functional changes in the venous wall. These changes, on the one hand, are a response to the violation of hemodynamics in the veins, and on the other — provoke further slowing of blood flow, blood congestion and stretching of the vein wall. A vicious circle, underlying the varicose transformation, is formed. The review presents current ideas about the mechanisms of the development of this process.

The article presents the issues of conservative treatment of CVD. The place and tasks of pharmacotherapy in the treatment of patients with CVD, namely the administration of phlebotonics, are considered. They provide a systemic effect aimed at improving the function of the venous and lymphatic systems. When received by courses, they improve the quality of life of patients and slow down the progression of the disease.

**Key words:** varicose disease, chronic venous insufficiency, pathogenesis, compliance, venotonic effect, phlebotonics, Aescusan.

**For citation:** Maksimov M.L., Ermolaeva A.S., Voznesenskaya A.A., Starodubtsev A.K. Chronic venous diseases: features of pathogenesis and rational approaches to therapy // RMJ. Medical Review. 2018. № 4. P. 25–29.

Хронические заболевания вен (ХЗВ) нижних конечностей являются чрезвычайно актуальной медицинской и социальной проблемой, поскольку широко распространены среди трудоспособной части населения из-за низкой обращаемости за медицинской помощью на ранних стадиях заболевания [1].

По данным российских популяционных исследований, распространенность ХЗВ в популяции составляет от 10 до 19,3%, а доля класса С2 в структуре ХЗВ составляет

около 30% [2]. Зарубежные популяционные исследования показывают распространенность варикозного расширения вен на уровне 23–35%, однако в эти данные часто включаются пациенты с хронической венозной недостаточностью (классы С3–С6 по CEAP) [3–6]. Наиболее частыми формами являются клинические классы С1–С3, которые, с одной стороны, не приводят к снижению трудоспособности, однако значительно снижают качество жизни и требуют постоянного лечения и профилактики [7].

Значительная распространенность позволяет рассматривать ХЗВ как «болезнь цивилизации». В настоящее время отмечается омоложение заболевания: если раньше ХЗВ были уделом лиц старшей возрастной группы (от 50 лет), то сейчас признаки венозного рефлюкса выявляют и у школьников [1–3, 8]. Несмотря на многовековую историю, проблемы эпидемиологии, профилактики, диагностики и лечения данной патологии остаются актуальными [9].

## Классификация

К ХЗВ относят варикозную (первичное варикозное расширение вен) и посттромботическую болезни, ретикулярный варикоз и телеангиэктазии, венозные мальформации и функциональную венозную недостаточность (флебопатии, класс C0S). Варикозная болезнь, ключевым симптомом которой служит узловатая трансформация подкожных вен, представляет собой наиболее известное и наиболее распространенное ХЗВ.

Существующая на сегодняшний день классификация ХЗВ (СЕАР) полностью отвечает запросам повседневной практики, т. к. учитывает клинические проявления (С — clinic), этиологию (Е — etiology), анатомическую локализацию (А — anatomy) и патогенез (Р — pathogenesis) заболевания.

Поводом для отнесения больного к тому или иному классу (C0–C6) служит наличие у него наиболее выраженного объективного симптома ХЗВ:

- C0 — нет видимых или пальпируемых признаков ХЗВ;
- C1 — телеангиэктазии или ретикулярные вены;
- C2 — варикозно измененные подкожные вены;
- C3 — отек;
- C4 — трофические изменения кожи и подкожных тканей: а — гиперпигментация и/или варикозная экзема; б — липодерматосклероз и/или белая атрофия кожи;
- C5 — зажившая венозная язва;
- C6 — открытая (активная) венозная язва.

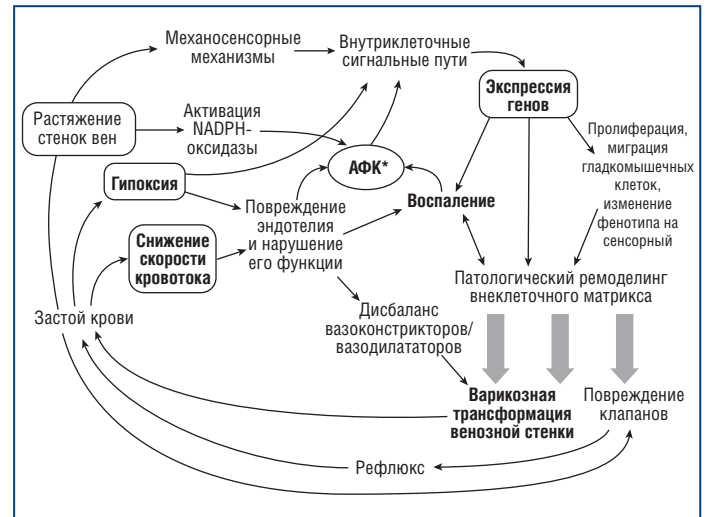
В таблице 1 представлены заболевания вен по Международной классификации болезней (МКБ) и классификации СЕАР [10].

**Таблица 1.** Клинические классы по СЕАР и коды диагноза по МКБ

Клинический класс по СЕАР	Формулировка диагноза по МКБ-10	Код диагноза по МКБ-10*
C0–C1	Другие уточненные поражения вен	I87.8
C2–C3	Варикозное расширение вен нижних конечностей без язвы или воспаления	I83.9
C4–C5	Варикозное расширение вен нижних конечностей с воспалением**	I83.1
C4–C6	Варикозное расширение вен нижних конечностей с язвой и воспалением	I83.2
C6	Варикозное расширение вен нижних конечностей с язвой	I83.0

\* В МКБ-10 посттромботическая болезнь обозначена отдельным кодом — I87.0.

\*\* Поскольку в МКБ есть отдельный код для поверхностного тромбофлебита, очевидно, что данная формулировка должна быть отнесена к случаям трофических расстройств при ХЗВ (варикозная экзема, липодерматосклероз)



**Рис. 1.** Предполагаемый цикл патологических изменений при варикозной трансформации.

\* АФК — активные формы кислорода

## Патогенез и клиника

Механизм развития варикозной болезни нижних конечностей (ВБНК) в настоящее время до конца не изучен. Установлено, что важную роль в патогенезе ВБНК и ее осложнений играют изменения гемодинамики, возникающие вследствие нарушения венозного оттока. Снижение ламинарной скорости кровотока и застой крови уменьшают касательное напряжение и вызывают перерастяжение стенки сосуда. Эти изменения, а также связанная с ними гипоксия способны запустить каскад биохимических процессов варикозной трансформации [11–13]. При этом снижение тонуса вен способствует венозному стазу, который, в свою очередь, провоцирует дальнейшую деформацию сосуда — так создается порочный круг, когда нарушения взаимно усугубляют друг друга. Ранее считалось, что основой патологического цикла являются недостаточность венозных клапанов и рефлюкс. Однако ультразвуковые и гистологические исследования опровергли эти представления. Дефекты клапанов действительно могут в некоторых случаях предшествовать развитию ВБНК, но, как правило, эта патология вторична по отношению к изменениям в венозной стенке [11, 12, 14]. Так как к моменту клинических проявлений ВБНК стенка вены уже изменена, трудно определить инициирующее событие. Вероятно, варикозная трансформация является патологическим ответом на естественные нагрузки. Сниженная способность противостоять стрессовым воздействиям может быть обусловлена генетическими факторами, вклад которых в развитие ВБНК не вызывает сомнений [15]. В пользу этой теории свидетельствует то, что внешними факторами риска ВБНК являются состояния, способствующие снижению оттока венозной крови либо влияющие на состав соединительной ткани: беременность, ожирение, пожилой возраст, малоподвижный образ жизни, продолжительные статические нагрузки в вертикальном положении и др. [12]. Таким образом, сочетанное влияние внешних провоцирующих факторов и генетических особенностей с течением времени может приводить к хроническому нарушению гемодинамики. Не исключено, что первичные изменения в стенке сосуда вызваны каким-то внутренним процессом, который еще предстоит установить. На рисунке 1 представлены механизмы влияния гемодинамических нарушений на патологические процессы при варикозной трансформации [16].

Таким образом, основа развития ВБНК — порочный круг, где патоморфологические изменения венозной стенки и клапанов являются и причиной, и следствием гемодинамических нарушений. Хроническое растяжение стенок вен, снижение скорости кровотока и гипоксия запускают каскад взаимосвязанных процессов, изменяющих экспрессию генов в клетках сосудистой стенки и вызывающих повреждение эндотелия. Эндотелиальные клетки утрачивают свою регуляторную функцию, выделяют несбалансированные количества вазоактивных соединений и факторов роста и провоцируют развитие воспалительных реакций. Гладкомышечные клетки меняют фенотип с сократительного на секреторный, пролиферируют, мигрируют в соседние оболочки и активно продуцируют внеклеточный матрикс. Дисбаланс синтеза ферментов ремоделинга и белков, ответственных за упорядочение элементов внеклеточного матрикса, приводит к нарушению его организации и изменяет свойства венозных стенок [16].

Прогресс в понимании патофизиологии ХЗВ позволил выявить многочисленные потенциальные фармакологические мишени.

Внешне ВБНК проявляется наличием расширенных извитых вен в виде узловатых бугорков под кожей. С течением времени развивается отек, позднее присоединяются гиперпигментация, липодерматосклероз и трофические язвы. Морфологические изменения вен при ВБНК представлены чередованием зон атрофии и гипертрофии и затрагивают все три анатомических слоя сосуда. В атрофированных сегментах снижено количество клеточных элементов, компонентов внеклеточного матрикса и питающих сосудов, в то время как на участках гипертрофии наблюдается обратная картина [17].

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

В 2017 г. Ассоциацией флебологов России и Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России были утверждены новые клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей без хронической венозной недостаточности (ХВН) [18]. В данных рекомендациях, так же как и в рекомендациях Европейского [19] и Американского [20] обществ сосудистых хирургов, определены основные направления лечебно-профилактических мероприятий при различных стадиях ХЗВ:

1. Общие мероприятия (коррекция массы тела, образ жизни)
2. Консервативное лечение
  - ◆ Компрессионное
  - ◆ Фармакотерапия
  - ◆ Физиотерапия (массаж, лечебная физкультура)
3. Флебосклерозирующее лечение (склеротерапия)
4. Хирургическое лечение
  - ◆ Традиционное хирургическое вмешательство (кроссектомия и удаление ствола большой/малой подкожной вены (стриппинг), коррекция клапанов глубоких вен)
  - ◆ Эндовазальная термическая облитерация (абляция)
  - ◆ Удаление (флебэктомия) варикозных подкожных вен
  - ◆ Вмешательства на перфорантных венах

Рассмотрим консервативные мероприятия.

### КОМПРЕССИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ: ЗА И ПРОТИВ

Стоит отметить, что на ранних стадиях ХЗВ компрессионная терапия имеет высокую эффективность. Наряду с фармакотерапией компрессионный трикотаж является

основным средством профилактики и лечения ХЗВ. Принято считать, что компрессионная терапия противодействует эффектам венозной гипертензии и препятствует развитию отека. В Кохрейновском обзоре, посвященном эффективности компрессионной терапии как методу профилактики рецидива венозных язв, было проанализировано 4 рандомизированных исследования с участием 979 пациентов [21]. В исследовании, сравнившем частоту рецидива зажившей язвы при регулярном ношении компрессионного трикотажа и без него, показано, что компрессионная терапия существенно снизила частоту рецидива через 6 мес. [22]. Компрессионная терапия, вероятно, является важной составляющей профилактики рецидива язв, однако низкая комплаентность затрудняет ее эффективное использование. По разным данным, лишь 37–84% пациентов придерживаются рекомендаций по применению компрессионного трикотажа [23–26]. Регулярное ношение трикотажа во многом зависит от понимания пациентами причин их заболевания ( $p=0,002$ ), а также балльной оценки по шкале самооценки эффективности ( $p=0,026$ ) и депрессии ( $p=0,009$ ) [27]. Часто упоминаемые факторы — возраст, пол, сложности при надевании трикотажа, внешний вид — не влияют на частоту использования трикотажа [28].

Оценка комплаентности пациентов касательно ежедневного ношения компрессионного трикотажа является непростой задачей. Внешняя непривлекательность, дискомфорт при ношении, трудности при надевании трикотажа, аллергические реакции, финансовые затраты, а также недостаточный уровень знаний пациента о своем заболевании лежат в основе низкой комплаентности.

Молодые пациенты, ведущие активный образ жизни, часто отказываются от регулярного применения компрессионной терапии в жаркое время года, при работе в условиях повышенной температуры и влажности, а также при необходимости соблюдения дресс-кода. В этих случаях необходимо назначать курсовой прием флеботропных лекарственных препаратов.

Согласно Рекомендациям Японской дерматологической ассоциации по лечению язв голени/варикозных вен (2016) компрессионная терапия является наиболее важной составляющей лечения. Авторы отмечают целесообразность хирургического лечения и склеротерапии для первичных варикозов и необходимость строгой компрессионной терапии для вторичных варикозов [29].

Согласно Рекомендациям Европейского общества сосудистой хирургии (ESVS) (2015) компрессионная терапия остается важнейшим компонентом комплексного лечения благодаря неинвазивности и быстрому эффективному снижению венозной гипертензии. Компрессионная терапия, как правило, дополняет хирургическое и флебосклерозирующее лечение варикозных вен. Венозные препараты следует рассматривать как средства для уменьшения отека и боли, характерных для ХЗВ [19].

### ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Фармакотерапия не является средством радикальной коррекции ХЗВ, однако в соответствии с большинством рекомендаций служит компонентом комплексного лечения, а также средством повышения устойчивости венозной системы нижних конечностей к неблагоприятным экзогенным и эндогенным факторам [10, 18, 20]. Консервативное лечение пациентов с ХЗВ должно быть направлено на пато-

генетические механизмы развития заболевания и устранение симптомов, оно включает [10]:

- профилактику и лечение осложнений;
- устранение или уменьшение веноспецифических симптомов и синдромов;
- потенцирование эффекта компрессионной терапии и других методов лечения;
- уменьшение нежелательных побочных эффектов инвазивных методов лечения.

Консервативное лечение ХЗВ наиболее актуально на ранних стадиях заболевания с целью снижения скорости прогрессирования процесса и облегчения субъективной симптоматики. Среди большого количества лекарственных средств, применяемых для лечения ХЗВ, выделяют две группы: препараты из натурального растительного сырья и синтетические (табл. 2). Фитопрепараты сочетают достоверную терапевтическую эффективность, хорошую переносимость и системное влияние на патогенез заболевания [30].

Эскузан (Espana GmbH, Германия) — один из препаратов с доказанной эффективностью в отношении веноспецифических симптомов начальных форм ХЗВ. Этот растительный препарат представляет собой смесь тритерпеновых сапонинов, получаемых из конского каштана, в комбинации с тиамином. Основным действующим веществом, определяющим венотонизирующий эффект Эскузана, является эсцин, стимулирующий выработку гормонов коры надпочечников, увеличивающий в сосудистой стенке количество простагландинов [31]. Эскузан обладает венотонизирующим, антиэкссудативным, капилляропротективным, противоотечным и антиоксидантным действием. Все вышперечисленные эффекты заключаются в снижении концентрации лизосомальных ферментов, в результате чего снижается распад мукополисахаридов в области стенок капилляров. Кроме того, Эскузан снижает проницаемость

сосудов, предотвращая фильтрацию через них низкомолекулярных протеинов, электролитов и воды в межклеточное пространство.

Лекарственные достоинства конского каштана широко представлены в научной литературе. Многие исследования подтвердили эффективность экстрактов семян растения для лечения венозной недостаточности. Метаанализ 6 двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований с участием 543 пациентов (2006) обнаружил эффективность и безопасность экстракта семян каштана для лечения венозной недостаточности, уменьшение отеков, боли и зуда [19, 32]. Обзор литературы, проведенный A. Suter et al. в Швейцарии в 2006 г., с включением 5 клинических испытаний (4-х с участием пациентов с ХВН и одного с участием пациентов с ВБНК) подтвердил эффективность, переносимость и безопасность препаратов конского каштана [33]. Наконец, результаты метаанализа, включившего 13 рандомизированных контролируемых исследований (с участием 1051 пациента) и 3 обсервационных исследования (с участием 10 725 пациентов), также подтвердили эффективность и безопасность экстрактов семян конского каштана [34].

В работе J. Joseph et al. доказано, что эсцин, являющийся действующим веществом Эскузана, обладает сильной противовоспалительной активностью, укрепляет венозные клапаны, уменьшает скорость фильтрации капилляров и отеки [35, 36]. Эсцин в настоящее время включен в рекомендации флебологов как средство для терапии I–III стадии ХВН по СЕАР [1]. Таким образом, Эскузан (действующее вещество — эсцин) оказывает выраженное венотонизирующее и антиэкссудативное действие, повышает тонус венозной стенки, укрепляет стенки капилляров и снижает их проницаемость.

Авторы единственной на сегодняшний день работы по сравнению флебопротекторов и компрессионной терапии (1996) продемонстрировали, что через 12 нед. у пациентов, принимавших экстракт конского каштана и использовавших компрессионный трикотаж, наблюдалось значимое уменьшение отека по сравнению с принимавшими плацебо. В то же время значимых различий между медикаментозным и компрессионным лечением не зафиксировано ( $p=0,001$ ). Можно сделать вывод, что применение экстракта конского каштана является альтернативой компрессионному лечению хронического венозного отека [37, 38].

В клинических рекомендациях 2017 г. экстракт конского каштана стоит в одном ряду с другими венотониками. Данные препараты целесообразно назначать в виде монотерапии или фиксированных комбинаций, поскольку одновременный прием двух и более лекарственных препаратов, относящихся к родственным химическим классам, не усиливает терапевтического эффекта, но увеличивает вероятность развития нежелательных побочных реакций [18]. Флебопротекторы назначают курсами, продолжительность которых подбирается эмпирически, на основании динамики симптомов и продолжительности ремиссии. Стоит отметить, что Эскузан имеет преимущества перед другими венотониками за счет самой низкой цены одного дня и курса лечения при схожей терапевтической эффективности. Таким образом, Эскузан — эффективный лекарственный препарат на натуральной основе, который выгодно использовать с фармако-экономической точки зрения. Безопасный, хорошо переносимый и приемлемый для пациентов, он может быть препаратом

**Таблица 2.** Классификация венопротективных лекарственных средств

Группа	Действующая субстанция
<b>Лекарственные препараты из натурального растительного сырья</b>	
α-бензопироны	Кумарин*
γ-бензопироны	Флавоны и флаванолы. Диосмин, диосметин, кверцетин. Рутины и дериваты, рутозиды, гидроксирутозиды. Флаваны и флаванолы. Гесперидин, катехин, метилхалькон, флавоновая кислота и др.
Сапонины	Эсцин, экстракт конского каштана, экстракт <i>Ruscus Aculeatus</i> (рускозиды).
Другие растительные экстракты	Ginkgo Biloba. Производные спорыньи (дигидроэрготамин, дигидроэргокристин, дигидроэргокриптин). Пикногенолы — очищенный экстракт виноградных косточек. Антоцианоиды — экстракты черники, голубики.
<b>Синтетические лекарственные препараты</b>	
Синтетические ангиопротекторы	Кальция добезилат. Трибенезид. Гептаминол.

\* В Российской Федерации не зарегистрирован

# Эскузан®

## Свобода для ног

выбора для лечения пациентов с легкой и умеренной венозной недостаточностью [33].

Продолжительность курса приема Эскузана у пациентов с начальными стадиями ХЗВ варьирует обычно от 1,5 до 3-х месяцев, но чаще всего продолжается 2,5–3,0 мес. При хронических венозных отеках, трофических нарушениях кожи, и особенно открытых язвах, длительность применения может быть увеличена до 6 мес. и более. При тяжелых формах хронической венозной недостаточности, особенно у пациентов, страдающих ожирением и испытывающих непреодолимые трудности с ношением компрессионных биндажей или медицинского трикотажа, а также когда компрессионная терапия невозможна, назначают Эскузан для постоянного приема.

### ФИЗИОТЕРАПИЯ

В целом физиотерапевтические методики направлены на активацию работы мышечной помпы, суставов нижних конечностей (особенно коленного), что улучшает венозный и лимфатический отток, уменьшая отек и болевые ощущения у пациентов. Периодическое положение лежа на спине с поднятыми ногами — старое средство, которое рекомендуется пациентам с варикозом, особенно при невозможности использовать компрессионное лечение (например, при наличии острых воспалительных процессов нижних конечностей или из-за значительного дискомфорта у пациентов с ожирением). Массаж ног может быть частью комплексного лечения, он направлен на уменьшение отека тканей. Если у пациента имеется язвенное поражение нижней конечности, то проводится глубокий массаж вокруг язвы. Легкий массаж показан пациенту через компрессионные чулки [19].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия, направленная на улучшение венозного и лимфатического оттока и препятствующая развитию структурных изменений венозной стенки, входит в стандарты лечения больных с ХЗВ, ВБНК и ХВН. Эффективное лечение ХВН возможно лишь при индивидуальном подходе, рациональном использовании современного арсенала хирургических и терапевтических технологий, четком осознании пациентом необходимости следовать рекомендациям врача.

### Литература

1. Мубаракшина О.А., Сомова М.Н., Дронова Ю.М. Применение препаратов экстракта конского каштана в практике лечения хронических заболеваний вен // Терапия. 2017. №6. С.114–120 [Mubarakshina O.A., Somova M.N., Dronova Ju.M. Primenenie preparatov ekstrakta konского kashтана v praktike lechenija hronicheskikh zabolevanij ven // Terapija. 2017. №6. S.114–120 (in Russian)].
2. Золотухин И., Селиверстов Е., Шевцов Ю. и др. Распространенность хронических заболеваний вен: результаты популяционного эпидемиологического исследования // Флебология. 2016. №4. С.119–125 [Zolotuhin I., Seliverstov E., Shevcov Ju. I dr. Rasprostranennost' hronicheskikh zabolevanij ven: rezul'taty populjacionnogo jepidemiologicheskogo issledovanija // Flebologija. 2016. №4. S.119–125 (in Russian)].
3. Evans C.J., Fowkes F.G., Ruckley C.V., Lee A J. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study // J Epidemiol Community Heal. 1999. Vol. 53. №3. P.149–153.
4. Langer R.D., Ho E., Denenberg J.O. et al. Relationships between symptoms and venous disease: the San Diego population study // Arch Intern Med. 2005. Vol. 165. №12. P.1420–1424.
5. Chiesa R., Marone E.M., Limoni C. et al. Chronic venous insufficiency in Italy: the 24-cities cohort study // Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005. Vol. 30. №4. P.422–429.
6. Jawien A., Grzela T., Ochwat A. Prevalence of chronic venous insufficiency in men and women in Poland: multicenter cross-sectional study in 40095 patients // Phlebology. 2003. Vol. 18. P.110–121.

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



## Снова в аптеках

- Для укрепления сосудистой стенки вен нижних конечностей
- Для лечения отеков, судорог, болей в ногах при венозной недостаточности

Регистрационный номер П № 013385/01 от 30.12.2011

Представительство «Эспарма ГмБХ» в России:  
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306  
Тел.: 8 (499) 579-33-70; факс: 8 (499) 579-33-71  
[www.esparma.ru](http://www.esparma.ru)

**esparma®**  
Сделано в Германии

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ  
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ  
ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

# Эндовенозная лазерная абляция перфорантных вен: опыт применения

Профессор Н.А. Касумов, М.С. Алиев, к.м.н. В.А. Фаттах-Пур, И.М. Аскерова

АзГИУВ им. А. Алиева Минздрава Азербайджана, Баку

## РЕЗЮМЕ

*Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей — гетерогенное патологическое состояние. Варикозная болезнь (ВБ), вызванная недостаточностью перфорантных вен (ПВ), служит одной из основных причин этого состояния. В качестве миниинвазивного метода устранения горизонтального рефлюкса применяется эндовенозная лазерная абляция (ЭВЛА) несостоятельных ПВ.*

**Цель исследования:** оценить эффективность ЭВЛА ПВ в лечении ВБ как альтернативы хирургическому лечению.

**Материал и методы:** исследование включало 42 пациента (51 ПВ), из которых 34 женщины и 8 мужчин, в возрасте от 31 года до 74 лет (средний возраст 45,8 года) с недостаточностью ПВ (одной и более) или в комбинации с рефлюксом в магистральных варикозно расширенных венах. Всем пациентам была произведена ЭВЛА ПВ диодным лазером с длиной волны 1470 нм амбулаторно. После процедуры пациенты были обследованы через 1 день, 1 нед., 1, 3, 6 и 12 мес.

**Результаты исследования:** у 41 пациента была достигнута облитерация с отсутствием рефлюкса во время дуплексного обследования. У 1 пациента потребовалась повторная абляция, которая была произведена с успешным исходом через месяц после неудачной облитерации. Экхимоз наблюдался у 26, индурация у 21, парестезии у 17 пациентов. Поверхностных ожогов, артериовенозных фистул и тромбозов глубоких вен не наблюдалось.

**Выводы:** ЭВЛА является надежным, безопасным и эффективным методом устранения патологического рефлюкса в ПВ бедра и голени при ВБ и при ее рецидиве. Требуется дальнейшие исследования для оценки долгосрочных результатов ЭВЛА ПВ.

**Ключевые слова:** эндовенозная лазерная абляция, перфорантная вена, варикозная болезнь, рецидив варикозной болезни.

**Для цитирования:** Касумов Н.А., Алиев М.С., Фаттах-Пур В.А., Аскерова И.М. Эндовенозная лазерная абляция перфорантных вен: опыт применения // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 4. С. 30–33.

## ABSTRACT

**Endovenous laser ablation of perforating veins: our first experience of application**

**Kasumov N.A., Aliiev M.S., Fattah-Pur V.A., Askerova I.M.**

*Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku*

*Chronic venous insufficiency of lower extremities is a heterogeneous pathological condition. Varicose disease (VD), caused by a deficiency of perforating veins (PV), is one of the main causes of this condition. Endovenous laser ablation (EVLA) of inadequate PV is a minimally invasive method of eliminating of horizontal reflux.*

**Aim:** evaluate efficacy of the endovenous laser ablation (EVLA) of the perforating veins (PV) in the treatment of varicose disease (VD) as an alternative to surgical treatment.

**Patients and Methods:** The study included 42 patients (51 PVs), of which 34 women and 8 men aged 31 to 74 years (mean age 45.8 years) with insufficiency of the PV (one or more), or in combination with reflux in trunk varicose veins. All patients underwent the EVLA of PV with a diode laser with a wavelength of 1470 nm on an outpatient basis. After the procedure, the patients were examined after 1 day, 1 week, 1,3,6,12 months.

**Results:** obliteration was achieved in 41 patients with no reflux during a duplex examination. The 1-st patient required a repeated ablation with a successful outcome, which was performed one month after unsuccessful obliteration. Ecchymosis was observed in 26, induration in 21, paresthesia in 17 patients. Surface burns, arterio-venous fistulas and deep vein thrombosis were not observed.

**Conclusion:** EVLA is a reliable, safe and effective method of eliminating abnormal reflux in the PV of a hip and a shin as with the VD and with recurrent of the VD. Further studies are required to evaluate long-term results of the EVLA of PV.

**Key words:** endovenous laser ablation, perforating vein, varicose disease, recurrent varicose disease.

**For citation:** Kasumov N.A., Aliiev M.S., Fattah-Pur V.A., Askerova I.M. Endovenous laser ablation of perforating veins: our first experience of application // RMJ. Medical Review. 2018. № 4. P. 30–33.

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей является гетерогенным патологическим состоянием, проявления которого варьируют от незначи-

тельных телеангиэктазий, доставляющих эстетические неудобства пациенту, до венозных хронических ран, серьезно нарушающих качество жизни и нередко приводящих к инвалидности [1]. Варикозная болезнь (ВБ), вызванная недо-



статочностью перфорантных вен (ПВ), — одна из основных причин этого состояния (рис. 1, 2).

Рецидив ВБ (РВБ) — один из самых неоднозначных терминов во флебологии. РВБ определяется как наличие варикозного синдрома после хирургического вмешательства (флебэктомии, термооблитерации, флeбосклерозирования). Причины данного состояния весьма разнообразны [2]. В основном это диагностические, тактические и технические погрешности первоначального оперативного вмешательства. У части больных РВБ развивается как дальнейшее прогрессирование заболевания [3]. Можно выделить в отдельную группу причин сохранение несостоятельных ПВ во время первого вмешательства, формирование патологического рефлюкса в ранее состоятельной ПВ. У подавляющего большинства больных имеет место сочетание нескольких причин развития рецидива [4]. Частота тех или иных причин РВБ в общей их совокупности неизвестна.

В настоящее время точно не определены критерии несостоятельности ПВ. Ни один из ультразвуковых параметров (диаметр, продолжительность рефлюкса, двунаправленный кровоток) не может быть основанием для признания определенной ПВ несостоятельной. Оценку гемодинамического значения ПВ проводит клиницист с учетом клинической картины, наличия трофических изменений мягких тканей конечности и отношения к ним исследуемой ПВ, а также этиологии заболевания. При варикозном синдроме, в т. ч. рецидивном, перед вмешательством следует определить и указать наличие, локализацию и диаметр в вертикальном положении несостоятельных ПВ бедра и голени, имеющих связь с варикозно измененными подкожными венами.

В настоящее время основным методом устранения рефлюкса по ПВ при отсутствии трофических изменений кожи является их надфасциальная перевязка. Открытая диссекция ПВ (методом Линтона — Фельдера) не должна применяться в современной хирургии ВБ в связи с высокой травматичностью и наличием альтернативных мало-

инвазивных методик, включая флeбосклерозирование. В свою очередь, склерозирование ПВ сопряжено с наибольшим риском попадания склерозанта в глубокие вены и поэтому может проводиться только опытным специалистом.

Эндовенозная лазерная абляция (ЭВЛА) несостоятельных ПВ — миниинвазивный метод устранения горизонтального рефлюкса — не имеет ограничений по локализации ПВ, не требует отсрочки лечения в связи с наличием отека, индурации, атрофии кожи, выполнимо даже на фоне открытой язвы. Вместе с тем эффективность данного вмешательства в среднесрочном и отдаленном периодах изучена недостаточно.

С учетом более 15-летнего опыта выполнения ЭВЛА «золотым стандартом» в настоящее время является диодный лазер с длиной волны 1470 нм, с применением радиальных световодов. Данное лазерное излучение в большей степени поглощается водой, которая находится в стенке вены, и тем самым достигается полная облитерация венозного просвета. Кроме того, лазерное излучение с указанной длиной волны имеет в 4 раза большую проникающую способность в биоткани в сравнении с длиной волны 980 нм, т. е. при длине волны 1470 нм требуется мощность аппарата 10–15 Вт, а для длины волны 810/980 нм необходима мощность 30 Вт. Разная мощность приводит к различным болевым ощущениям у пациента после ЭВЛА, выбирая мощность, можно минимизировать болевые ощущения. Радиальные световоды, в отличие от торцевых, исключают возможность перфорации венозной стенки. Тумесцентная анестезия является обязательной и преследует следующие цели: обеспечить обезболивание во время процедуры, сжать вену и минимизировать ее просвет для обеспечения максимального обескровливания сосуда и тесного контакта его стенок со световодом, защитить окружающие структуры от воздействия лазерной энергии и снизить риск их повреждения.

**Цель:** оценить эффективность ЭВЛА ПВ в лечении ВБ в качестве альтернативы хирургическому лечению.



**Рис. 1.** Наружный вид ноги с перфорантом голени (до ЭВЛА)



**Рис. 2.** Наружный вид ноги с перфорантом голени (через 1 мес. после ЭВЛА)

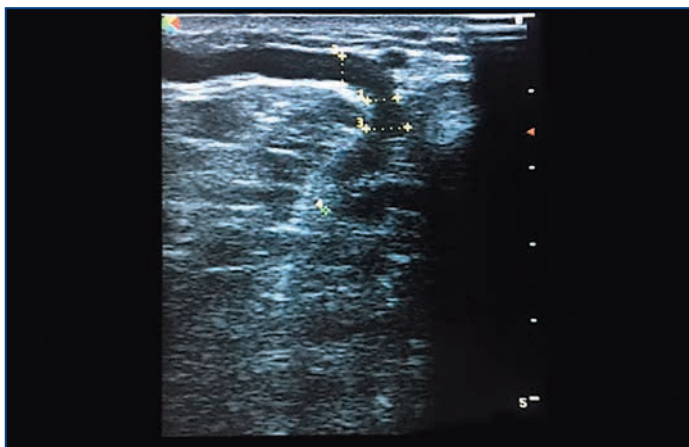


Рис. 3. УЗИ ПВ голени (рефлюкс более 0,5 с)

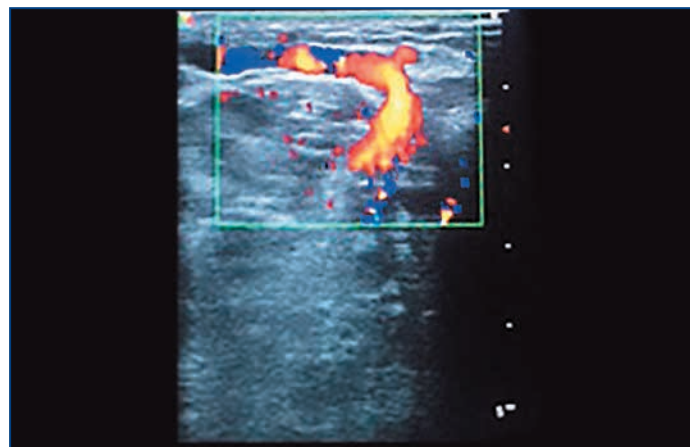


Рис. 4. УЗИ ПВ голени (диаметр 3,77 мм)

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данное проспективное исследование проводилось с марта 2016 г. по февраль 2017 г. у 42 пациентов (34 женщин, 8 мужчин) со средним возрастом 45,8 года (от 31 до 74 лет). У всех пациентов диагностирована ВБ С2–С6 клинического класса по классификации СЕАР, обусловленная недостаточностью ПВ, без рефлюкса или с рефлюксом в магистральных подкожных венах. Это подтверждалось дуплексным исследованием вен нижних конечностей у всех пациентов. Всем пациентам проводилась ЭВЛА ПВ и магистральных вен для устранения соответственно горизонтального и вертикального рефлюкса, с применением 1470 нм диодного лазера (Biolites, Германия). После ЭВЛА они наблюдались в течение 12 мес. (через 1 день, 1 нед., 1, 3, 6 и 12 мес.). Из исследования исключались пациенты с лодыжечно-плечевым индексом ниже 0,7, неспособные активно передвигаться, перенесшие тромбоз глубоких вен, беременные. Все пациенты подвергались тщательному физикальному осмотру, дуплексному обследованию вен обеих нижних конечностей, детальному анкетированию со сбором анамнеза. Цветная дуплексная ультрасонография (Sonoscape S6 и Sonoscape S8, Китай) с датчиком 8 МГц выполнялась в вертикальном положении с целью выявления источника венозного рефлюкса, маркировки кожи в проекции ПВ и измерения диаметра и длины эпифасциального сегмента. Показанием к устранению ПВ служил объективно зарегистрированный с помощью УЗИ патологический венозный рефлюкс по ним. Даже при выявлении несостоятельности ПВ учитывали особенности течения заболевания у конкретного пациента, локализацию ПВ и ее характеристики. Критериями целесообразности проведения ЭВЛА считали: диаметр перфоранта более 3,5 мм с продолжительностью рефлюкса по нему более 0,5 с вне зависимости от наличия или отсутствия каких-либо трофических изменений в области его бассейна (рис. 3, 4); диаметр перфоранта менее 3,5 мм с продолжительностью рефлюкса по нему более 0,5 с, с локализацией в зоне трофических нарушений (классы С4–С6).

Процедура проводилась в специальной операционной с соблюдением мер предосторожности при работе с лазерами. Пункция вены выполнялась венозным катетером 18G, после чего в нее вводился радиальный лазерный световод «слим» диаметром 1,3 мм (BIOLITES, Германия), дистальный конец которого устанавливался в месте перехода в инфрафасциальную часть ПВ (рис. 5).

Перивенозную тумесцентную анестезию проводили под сонографическим контролем. Количество анестезиру-

ющего раствора составляло 50–100 мл, в качестве которого применялся стандартный раствор Кляйна, состоящий из физиологического раствора (1000 мл), 1% лидокаина (100 мл) и 8,4% раствора гидрокарбоната натрия (10 мл). Лазерная энергия запускалась в непрерывном режиме, производились тракционные движения световода ручным способом «вперед-назад» с постепенной экстракцией фибера. Средняя потребляемая энергия на ПВ составила 310 Дж (от 150 до 550 Дж).

С целью скорого достижения удовлетворительного эстетического результата была произведена симультанная дополнительная минифлебэктомия у 4 пациентов, пенная склеротерапия вариксов у 8 пациентов (3–10 мл) с использованием полидоканола или натрия тетрадецилсульфата. Послеоперационное ношение компрессионного трикотажа 2-го класса было рекомендовано всем пациентам в течение 4-х недель. Все оперированные сразу после окончания процедуры ходили в течение 40–60 мин. В течение 5 дней делали инъекции низкомолекулярного гепарина в профилактической суточной дозе согласно инструкции препарата. В качестве обезболивающего средства при необходимости назначалось пероральное применение флурбипрофена/тиоколхикозида (100 мг/8 мг) до 1 нед. Все пациенты были обследованы клинически и сонографически через 1, 7 дней, 1, 3, 6 и 12 мес. после ЭВЛА. Оценивались удовлетворенность пациентов, состояние облитерированной ПВ, возможные побочные явления и осложнения. Большое внимание уделяли таким критериям, как послеоперационная боль, экхимоз, индурация, парестезия, симптоматичес-

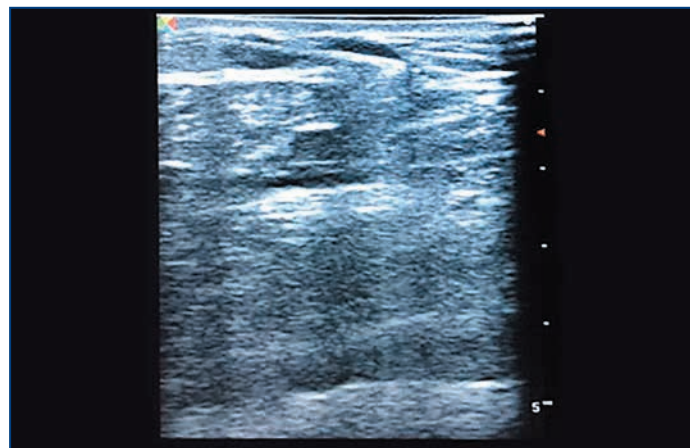


Рис. 5. Световод «слим» установлен в ПВ голени

кий тромбоз глубоких вен и артериовенозные фистулы, которые регистрировались во время каждого визита в индивидуальной карте пациента.

Эффективность лечения определялась по уменьшению и/или исчезновению симптомов, а также уменьшению диаметра ПВ и отсутствию гемодинамики в окклюзированном просвете при дуплексном обследовании. Для жалоб и субъективных симптомов использовались визуально-аналоговая шкала и опросник оценки качества жизни пациентов с ХВН CIVIQ [5]. При контроле динамики хронического венозного отека применялась измерительная лента. При трофических нарушениях об эффективности лечения свидетельствовало уменьшение воспалительных явлений и площади индуративного целлюлита, а также признаки эпителизации венозной язвы.

Сонография облитерированных вен через 6 или 12 мес. выявляла полную абсорбцию или тонкую фиброзную прослойку без каких-либо признаков кровотока. Реканализация ПВ, определяющаяся при УЗИ, сохранение потока крови без клинического улучшения оценивались как полное отсутствие результата лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Успешный транскутанный доступ в ПВ и размещение в нем лазерного световода были осуществлены у 41 пациента. У 1 пациента была зафиксирована экстравазация с образованием гематомы во время пункции, в связи с чем пункция ПВ в рамках данной процедуры осталась незавершенной. Следует отметить, что безуспешность в реализации ЭВЛА отмечена у 3-го пациента, что мы объясняем начальным этапом освоения техники ЭВЛА ПВ и относительно маленьким диаметром и длиной ПВ в данном случае. Процедура хорошо переносилась всеми пациентами. Средний диаметр обработанной ПВ составил 3,7 мм (от 3 до 4,8 мм), а длина — 3,6 см (от 2,4 до 6,8 см).

Качественная облитерация ПВ проведена у 41 пациента, что подтверждено дуплексной сонографией (рис. 6). Повторное вмешательство потребовалось у 1 пациента после неудачной попытки пункции ПВ. Средняя потребляемая энергия на ПВ составила 310 Дж.

Боль в послеоперационном периоде наблюдалась у 9 пациентов (21,43%), из которых 5 получали флурбипрофен тиоколизозида в качестве анальгетика, по 1 таблетке 2 р./день перорально в течение 4-х дней, а остальные 4 — в течение 1 нед. Экхимоз наблюдался у 19 пациентов (45,24%), который исчез в течение 1–3-х недель. Индурация наблюдалась у 11 пациентов (26,19%), которая также исчезала в течение 2–3-х недель. На парестезии жаловались 28 пациентов (66,67%), через 3–6 мес. (в среднем 3,4 мес.) жалобы не предъявлялись. Следует отметить, что ни одному из пациентов с индурацией, экхимозом и парестезией не назначались какие-либо препараты для купирования этих состояний. В послеоперационном периоде отсутствовали такие осложнения, как поверхностные ожоги, тромбоз глубоких вен и артериовенозные фистулы (табл. 1).

Ни одно из указанных осложнений после ЭВЛА не ограничивало бытовую активность пациентов начиная с 1-х суток после процедуры.

Следует отметить, что в противовес классическому хирургическому лечению несостоятельности ПВ малоинвазивные методы направлены на улучшение косметического

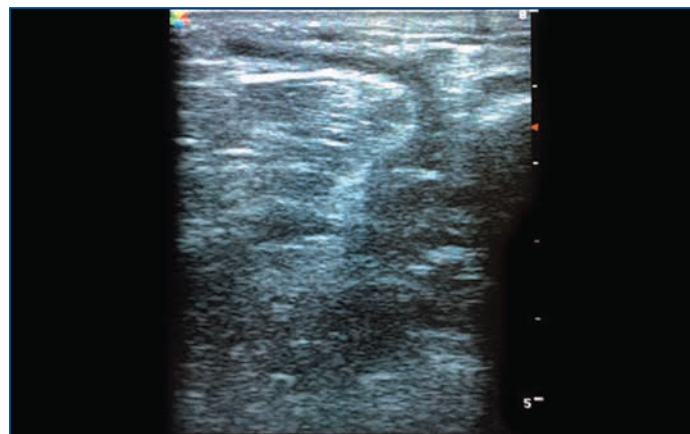


Рис. 6. Дуплексная сонография ПВ голени через 1 мес. после ЭВЛА

эффекта и сокращение реабилитационного периода, о чем убедительно говорят результаты ЭВЛА.

ЭВЛА ПВ с применением диодного лазера с длиной волны 1470 нм является клинически безопасным, приемлемым и хорошо переносимым методом с отличным косметическим результатом и позволяет оперированным практически немедленно возвращаться к обычной повседневной деятельности. Мы использовали непрерывный режим подачи лазерной энергии, применяя технику тракции в диапазоне 1 см с экстракцией на 0,5 см после подачи порции энергии в 50–60 Дж.

Адекватная тумесцентная анестезия является важным компонентом ЭВЛА для опорожнения просвета вены, т. к. кровь поглощает энергию, передаваемую на стенку вены. В результате окклюзия вены происходит за счет тромбоза, разрешение которого в будущем приводит к реканализации.

## Выводы

ЭВЛА представляет собой безопасный, эффективный и менее травматичный метод устранения несостоятельных перфорантных вен, выполняемый в амбулаторной практике. Правильный индивидуальный расчет энергии и учет показаний позволяет рассмотреть данную миниинвазивную технику как успешный метод устранения рефлюкса в перфорантные вены для лечения варикозной болезни и ее рецидивов и может быть альтернативой традиционному хирургическому лечению. Недостатками нашего исследования считаем малое количество исследуемых пациентов и отсутствие долгосрочного наблюдения после ЭВЛА. Требуется дальнейшие исследования для оценки долгосрочных результатов ЭВЛА ПВ.

Таблица 1. Частота осложнений после ЭВЛА ПВ

Осложнение	Количество пациентов
Боль	9 (21,43%)
Экхимоз	19 (45,24%)
Индурация	11 (26,19%)
Парестезии	28 (66,67%)
Поверхностный ожог	0
Тромбоз глубоких вен	0
Артериовенозные фистулы	0

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

# Современный взгляд на эффективность и безопасность кеторолака

К.м.н. А.В. Матвеев<sup>1,2</sup>, к.фарм.н. А.Е. Крашенинников<sup>2</sup>, к.фарм.н. Е.А. Егорова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь

<sup>2</sup> АНО «Национальный научный центр фармаконадзора», Москва

## РЕЗЮМЕ

*Острый болевой синдром или усиление хронической боли при воспалительных заболеваниях, заболеваниях суставов, дегенеративных заболеваниях позвоночника, невралгии, миалгии, травме, заболеваниях почек, легких остается одной из наиболее частых причин обращения больных за медицинской помощью как в России, так и во всем мире. Доступным методом облегчения, устранения боли является применение анальгетических средств, наиболее популярная группа которых – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Одним из препаратов группы НПВП, обладающих выраженной анальгетической активностью, является кеторолак. В статье проводится научная оценка данных различных исследований по эффективности и безопасности препарата кеторолак для лекарственной терапии боли при различных патологиях и после оперативных вмешательств. Также представлены данные сравнительных исследований кеторолака с другими представителями группы НПВП. Анализ многочисленных исследований с участием кеторолака позволяет получить дополнительную информацию о фармакологических свойствах препарата для его дальнейшего рационального использования в практической медицине.*

**Ключевые слова:** боль, нестероидные противовоспалительные препараты, кеторолак, анальгетическая активность.  
**Для цитирования:** Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А. Современный взгляд на эффективность и безопасность кеторолака // PMЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 4. С. 34–39.

## ABSTRACT

**Modern view on the efficacy and safety of ketorolac**  
Matveev A.V.<sup>1,2</sup>, Krashenninikov A.E.<sup>2</sup>, Egorova E.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Academy n.a. S.I. Georgievsky (Academic Unit) of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol

<sup>2</sup> National Pharmacovigilance Research Center, Moscow

*Acute pain syndrome or exacerbation of chronic pain in patients with inflammatory diseases, joint diseases, degenerative disk diseases, neuralgias, myalgia, trauma, kidney and lung diseases is still one of the leading cause for visiting a doctor in Russia and in other countries. The available method of pain relieving is the use of analgesics, the nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are most popular class of analgesics. Ketorolac is the NSAID with a pronounced analgesic activity. The article makes a scientific analysis of the data of various studies on the efficacy and safety of the use of ketorolac for relieving pain in various pathologies and after surgical interventions. Data of comparative studies of ketorolac and other NSAIDs are also presented. The analysis of numerous studies involving ketorolac provides additional information on the pharmacological properties of the drug for its further use in practical medicine.*

**Key words:** pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs, ketorolac, analgesic activity.

**For citation:** Matveev A.V., Krashenninikov A.E., Egorova E.A. Modern view on the efficacy and safety of ketorolac // RMJ. Medical Review. 2018. № 4. P. 34–39.

## ВВЕДЕНИЕ

Острый болевой синдром или усиление хронической боли при воспалительных заболеваниях, заболеваниях суставов, дегенеративных заболеваниях позвоночника, невралгии, миалгии, травме, заболеваниях почек, легких остается одной из наиболее частых причин обращения больных за медицинской помощью как в России, так и во всем мире [1]. Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описанное в терминах такого повреждения [2].

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP, 1994), под острой (преходящей) болью следует понимать боль, обусловленную острым заболеванием, травмой и прекращающуюся по мере выз-

доровления и заживления ран; хроническая (персистирующая) боль связана с длительно существующим патологическим процессом или посттравматическим состоянием, она продолжается от 1–3 мес. до многих лет [3].

Важным механизмом возникновения боли является раздражение нервных рецепторов (ноцицепторов) медиаторами, высвобождающимися при повреждении тканей. Устранение боли возможно при рациональном и своевременном этиотропном и патогенетическом лечении заболевания. Однако существуют ситуации, при которых показана симптоматическая терапия боли: при выраженном болевом синдроме, требующем немедленного лечения, или в случаях, когда причину боли устранить невозможно [4].

Терапия острой боли имеет свои правила: быстрота обезболивания, его адекватность и кратковременность на-

значения. Невыполнение указанных правил приводит к неблагоприятным нейрогуморальным нарушениям в ответ на сохраняющуюся боль (симптоадреналовые влияния на сердце и сосуды, усугубление гипоксии, задержка жидкости и т. д.), и как исход отмечается декомпенсация хронической соматической патологии. Поэтому при выборе препарата для купирования острой боли приоритетом являются лекарственные средства с максимальной обезболивающей активностью [2].

Доступным методом облегчения, устранения боли является применение анальгетических средств, наиболее популярный класс которых – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [5]. Основным механизмом действия НПВП – ингибирование синтеза простагландинов (ПГ) и тромбоксанов путем блокирования циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента метаболизма арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота образуется из разрушенных фосфолипидов клеточных мембран. Физические, химические и механические негативные факторы (прямое повреждение, гипоксия, иммунный процесс) запускают метаболизм арахидоновой кислоты [6]. Известно, что в организме человека существует две изоформы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), играющие различную роль в регуляции синтеза ПГ. При этом ЦОГ-2 регулирует синтез ПГ, индуцированный различными провоспалительными стимулами, в то время как активность ЦОГ-1 определяет продукцию ПГ, принимающих участие в нормальных физиологических клеточных реакциях, не связанных с развитием воспаления.

Одним из препаратов группы НПВП, обладающих выраженной анальгетической активностью, является кеторолак. Данный препарат – производное пирроло-пиррола,  $\alpha$ -замещенной арилуксусной кислоты [7], неселективный ингибитор ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Препарат кеторолак впервые был зарегистрирован в США в 1989 г. в качестве парентерального анальгетика и имеет сложную многоступенчатую систему проверки клинической эффективности и безопасности лекарственных средств. В широкой клинической практике кеторолак используется с 1990 г. Буквально через год кеторолак начал применяться в Европе, составив серьезную конкуренцию двум наиболее популярным в этой части света парентеральным НПВП – диклофенаку и кетопрофену [8].

Основная клиническая ценность данного препарата связана с его мощным анальгезирующим действием, по степени которого он превосходит большинство НПВП, таких как диклофенак, ибупрофен, кетопрофен и многие другие; и сопоставим с морфином [9, 10]. Однако, в отличие от наркотических анальгетиков, кеторолак не угнетает дыхание, не вызывает лекарственной зависимости и не обладает седативным и анксиолитическим действием, не вызывает спазм гладкой мускулатуры внутренних органов [11].

Кеторолак хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность при приеме внутрь составляет 80–100%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30–50 мин после приема внутрь, после в/м введения – через 15 мин. Связывается с белками плазмы крови на 99%. В печени подвергается биотрансформации с образованием глюкуронидов. Выводится почками в неизменном виде – 10% и в виде неактивных метаболитов – 90%. Продолжительность действия – около 4–6 ч, иногда – до 10 ч [12].

Важным достоинством препарата является многообразие его лекарственных форм. Кеторолак чаще применяется

в виде внутримышечных и внутривенных инъекций, также он может быть использован в виде таблеток, ректальных свечей, глазных капель, трансдермальных систем и лекарственных форм для парентерального введения, что облегчает подбор необходимого режима использования препарата в разных клинических ситуациях.

В России он используется исключительно у взрослого населения, между тем в США и Европе описан опыт его применения и в детской практике. Так, А.М. Lynn et al. [13] провели исследование фармакокинетики и фармакодинамики кеторолака у детей. Авторы отмечают, что информации о фармакокинетике кеторолака в этой группе пациентов мало, что делает дозирование препарата сложным процессом. В данном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании проведено изучение эффективности и безопасности обезболивания кеторолаком у детей ясельного возраста, проведен подбор эффективной дозы методом изучения его клиренса. В ходе исследования измерялось насыщение препаратом при 4- и 6-часовых интервалах в виде внутривенной 10-минутной инфузии. В исследовании не было обнаружено побочных эффектов со стороны печени и функции почек. В дозе 0,5 и 1 мг/кг при заявленной кратности введения накопления кеторолака не происходило, но у детей старше 6 мес. была установлена потребность в 4-часовых интервалах, в то время как у детей младше 6 мес. достаточным оказался 6-часовой интервал.

Целью нашего исследования является проведение научной оценки литературных данных по эффективности и безопасности препарата кеторолак для лекарственной терапии боли.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За последние 20 лет были проведены многочисленные исследования с участием кеторолака [14]. Анализ этих исследований позволит получить дополнительную информацию об эффективности препарата и профиле безопасности кеторолака со стороны различных органов и систем для его дальнейшего использования в практической медицине.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ КЕТОРОЛАКА В КАЧЕСТВЕ АНАЛЬГЕТИКА

Одним из основных критериев эффективности лечения является устранение болевого синдрома. общепризнанный эталон обезболивающего эффекта – у опиоидов, которые воздействуют непосредственно на ноцицептивную систему, однако не лишены множества побочных эффектов. К настоящему времени получены доказательства сопоставимого с наркотическими анальгетиками болеутоляющего действия кеторолака. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном Т.Н. Rainer et al., сравнивали анальгетическое действие в/в кеторолака 10–30 мг и морфина 5–15 мг у 148 больных с острой травмой. Уменьшение боли оценивали каждые 30 мин в первые 1,5 ч после введения препарата и спустя 6 ч. По данным авторов, кеторолак оказался эффективнее морфина, действие его было продолжительнее, а количество возникающих побочных эффектов ниже, чем у наркотического анальгетика [15].

В исследовании, проведенном S.O. Henderson et al., сравнивали анальгетическое действие кеторолака и меперидина для облегчения боли у 324 больных с печеночной коликой. Оценку боли проводили с помощью устного

опроса пациентов с помощью 4-значной категориальной вербальной шкалы, а также визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). По результатам исследования не было обнаружено существенной разницы в контроле боли между кеторолаком и меперидином для любого изученного интервала времени. Однако пациенты, получавшие меперидин, более часто жаловались на тошноту и головокружение [16].

Также выявлено сопоставимое анальгетическое действие кеторолака с морфином и меперидином после артроскопических вмешательств в исследовании D.A. McGuire et al. [17].

Результаты предыдущих исследований подтверждают данные исследования J. Calmet et al., в котором после артроскопической менискэктомии внутрисуставное введение 60 мг кеторолака оказывало более выраженный анальгетический эффект, чем внутрисуставное введение 0,25% раствора бупивакаина или 1 мг морфина [18].

При выраженной боли, требующей комплексной анальгетической терапии, кеторолак является прекрасным дополнением к наркотическим анальгетикам. Сравнительное изучение анальгетической эффективности диклофенака натрия в различных дозах и кеторолака в дозе 30 мг в сравнении с группой плацебо было проведено T.J. Gan et al. у пациентов с острой умеренной и сильной болью после абдоминальной операции или операции на органах малого таза. Результаты данного многоцентрового рандомизированного исследования показали, что введение диклофенака натрия либо кеторолака вызывало значительное снижение интенсивности боли по сравнению с плацебо, а также значительное снижение потребности в дополнительном введении морфина [19].

По данным J. Chen et al., совместное использование морфина и кеторолака после полостных операций (колоректальная резекция) способствовало снижению дозы морфина на 29% по сравнению с таковой в группе, получавшей только морфин. При этом продолжительность пареза кишечника, вызванного введением морфина, сокращалась [20]. Результаты данного исследования были подтверждены в 2009 г. на большем количестве испытуемых [21].

В открытом рандомизированном исследовании Университета Павии проводили сравнительную оценку анальгетической активности кеторолака (10 мг 3 р./сут перорально) и комбинации парацетамола 325 мг и трамадола 37,5 мг 3 р./сут у пациентов с острой болью после иссечения грыжи. Количество пациентов с субоптимальным контролем боли (интенсивность боли по числовой рейтинговой шкале не превышает 4) при приеме кеторолака незначительно отличалось от количества пациентов, принимавших комбинацию парацетамола и трамадола [22].

Нас заинтересовали также результаты сравнительных исследований кеторолака с плацебо, позволяющие оценить величину обезболивающего эффекта данного препарата. Так, специалистами клиники Mayo (США) в 2008 г. изучалась анальгетическая активность внутривенного введения кеторолака (90 мг в 1 л физиологического раствора) по сравнению с таковой плацебо у пациентов-доноров после лапароскопической нефрэктомии. Результаты данного двойного слепого рандомизированного исследования показали, что кеторолак уменьшал выраженность боли, оцененной по ВАШ, в течение 24 ч после вмешательства ( $2,4 \pm 1,8$  против  $3,1 \pm 2,3$  в группе плацебо) и уменьшал количество дополнительно назначаемых опиатов в 1-е сут после операции. При этом серьезных побочных эффектов в результате приема кеторолака не возникало ни в одном из описанных выше исследований [23].

Сравнение анальгетической активности кеторолака по сравнению с таковой у плацебо и дексаметазона с целью профилактики постинтубационных осложнений у пациентов, перенесших тиреоидэктомию, проводилось с 2013 по 2015 г. в Южной Корее. В результате исследования было обнаружено преимущество кеторолака перед плацебо и дексаметазоном только в течение 1-го ч после вмешательства. Авторы пришли к заключению, что кеторолак не может быть рассмотрен в качестве препарата выбора для уменьшения послеоперационной боли в горле [24].

Сравнительное исследование эффективности кеторолака и парекоксиба с точки зрения послеоперационного контроля боли у пациентов, перенесших операцию слияния позвонков поясничного отдела позвоночника, проводилось K. Siribumrungwong et al. Каждый пациент получал кеторолак, парекоксиб или плацебо путем инъекции за 30 мин до оперативного вмешательства. Эффективность послеоперационного контроля боли оценивали с помощью словесной численной шкалы. Также для анализа учитывались различные послеоперационные факторы (общий прием опиоидов, осложнения и оценка кровопотери). Превентивное обезболивание пациентов с использованием как кеторолака, так и парекоксиба показало более эффективный ранний послеоперационный контроль боли, чем в контрольной группе [25].

Одним из наиболее масштабных исследований эффективности и безопасности кеторолака стал метаанализ De Oliveira et al. [26], в который было включено 13 рандомизированных клинических исследований с участием 782 пациентов. В ходе исследований кеторолак назначали в дозе 30 и 60 мг однократно до или после хирургического вмешательства. Средняя взвешенная разница комбинированных эффектов показала преимущества кеторолака по сравнению с плацебо для таких показателей, как выраженность послеоперационной боли, уменьшение потребления опиоидов, особенно проявившееся при внутримышечном введении кеторолака, а также снижение частоты развития послеоперационной тошноты и рвоты (при применении кеторолака в дозе 60 мг – почти в 2 раза). Авторы пришли к выводу, что даже разовая доза кеторолака является эффективным дополнением схемы снижения интенсивности послеоперационной боли.

Также требует особого внимания новая лекарственная форма кеторолака – назальный спрей, зарегистрированный на данный момент в США и Западной Европе. Американские ученые N. Singla et al. [27] провели масштабное исследование, в котором сравнивали эффективность данного препарата и плацебо у пациентов после различных хирургических вмешательств. Кеторолак уже через 20 мин после первого введения обеспечивал достоверное уменьшение боли и улучшение самочувствия пациентов. При этом в группе больных, получавших активное лечение, наблюдалось снижение дозы морфина на 26%. В целом ряде исследований была показана высокая обезболивающая активность кеторолака при интраназальном пути введения [28, 29]. Таким образом, применение кеторолака в виде спрея может уменьшить потребность в наркотических анальгетиках [30].

Зависимость болеутоляющего эффекта кеторолака от введенной дозы изучалась Национальным институтом здоровья США в 2015 г. в проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании. Оно было посвящено сравнительной эффективности 3 доз кеторолака (10, 15 и 30 мг), вводимых внутривенно для лечения умеренной и сильной боли. Было определено, что дозы, превышаю-

**Таблица 1.** Общая оценка эффективности лекарственных препаратов группы НПВП

Лекарственный препарат	Разница между исходным уровнем интенсивности боли и спустя 180 мин после введения препарата, баллы	Достоверность (p) между исходным уровнем интенсивности боли и спустя 180 мин после введения препарата
Кеторолак	42,6	p<0,05
Диклофенак натрия	33,6	p<0,05
Комбинированный препарат (метамизол натрия, питофенон и фенпивериния бромид)	25,4	p<0,05
Парацетамол	24,7	p<0,05

щие 10 мг кеторолака, не обеспечивают дополнительного обезболивания и не повышают риск развития побочных эффектов. Внутривенное введение кеторолака в дозе 10 мг столь же эффективно при лечении тяжелой острой боли у пациентов, как и введение 15 или 30 мг [31].

Хотелось бы обратить внимание на отечественные исследования, посвященные эффективности препарата кеторолак при различных видах боли.

В исследовании, проведенном в многопрофильной стоматологической клинике г. Екатеринбурга в 2012 г., изучалась анальгетическая эффективность кеторолака в комплексном лечении лицевой боли. Интенсивность боли, ее влияние на трудоспособность оценивались путем опроса 42 пациентов с помощью специальных анкет и ВАШ до терапии и через 5 дней после курсового приема кеторолака. Результаты исследования показали, что интенсивность боли снизилась у 53% пациентов, у 21% пациентов боль была устранена. Через 5 дней терапии препаратом болевой синдром был полностью купирован у 61% пациентов, что позволяет судить о его выраженной анальгетической активности [32].

Это подтвердилось и исследованием с использованием препарата кеторолак у пациентов после хирургических стоматологических манипуляций. Прием кеторолака (10 мг перорально) осуществлялся непосредственно после хирургических манипуляций, на фоне действия анестетика. Результаты показали, что все пациенты не наблюдали усиления болевых ощущений через 1–2 ч после операций, когда снижалось действие анестетика. При этом побочные эффекты при непродолжительном лечении пациентов не наблюдались. Это позволило рекомендовать данный препарат пациентам с послеоперационными болями [33].

Изучение эффективности препарата кеторолак в послеоперационном периоде (выполнялась вестибулопластика) показало, что он может быть использован в качестве болеутоляющего средства как сразу после операции, так и в реабилитационный период. Это подтверждалось высокой скоростью наступления обезболивающего эффекта (40 мин) и уменьшением интенсивности болевых ощущений у всех пациентов [34].

#### СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КЕТОРОЛАКА С ДРУГИМИ ПРЕДСТАВИТЕЛЯМИ ГРУППЫ НПВП

Заслуживают внимания сравнительные исследования эффективности и безопасности кеторолака и других представителей группы НПВП для купирования болевого синдрома.

**Таблица 2.** Нежелательные эффекты при назначении обезболивающих препаратов группы НПВП

Лекарственный препарат	Доля больных, у которых обнаружена аллергическая реакция, %			
	Крапивница	Диспепсия	Местные реакции	Всего
Кеторолак	2,9	9,4	—	12,3
Диклофенак натрия	5,7	11,5	2,5	19,7
Комбинированный препарат (метамизол натрия, питофенон и фенпивериния бромид)	10,7	—	10,7	21,4
Парацетамол	—	—	—	—

В одно из исследований было включено 627 пациентов с острой болью или рецидивом хронической боли, находившихся на стационарном лечении в многопрофильном стационаре скорой медицинской помощи. В качестве препаратов сравнения были использованы кеторолак, диклофенак натрия, парацетамол и комбинированный препарат, содержащий метамизол натрия, спазмолитик питофенон и ганглиоблокатор фенпивериния бромид. Наиболее выраженный (42,6 балла) и быстрый (48,7 мин) обезболивающий эффект ощутили пациенты, которым был назначен кеторолак (табл. 1) [35]. При этом доля пациентов, принимавших кеторолак, у которых были обнаружены побочные реакции в виде аллергии, составила всего 12,3%, что было ниже, чем у комбинированного препарата и диклофенака натрия (табл. 2).

Сравнение анальгетической активности препаратов кеторолак и диклофенак проводилось также у пациентов на этапе оказания скорой медицинской помощи. Интенсивность болевого синдрома и эффективность проводимой терапии оценивались с помощью ВАШ и шкалы облегчения боли, определялось время наступления полного обезболивания. Результаты исследования показали, что разница в интенсивности боли до и после лечения, оцененная по шкале ВАШ, при внутримышечном введении кеторолака составила  $77,8 \pm 1,9$ , а при введении диклофенака –  $60,0 \pm 4,6$ . Средний балл по шкале облегчения боли составил для диклофенака  $2,17 \pm 0,21$ , что достоверно ( $p < 0,01$ ) уступало кеторолаку. Таким образом, среди исследуемых препаратов кеторолак обладает более выраженным анальгетическим действием и может быть рекомендован для обезболивания на этапе скорой медицинской помощи [1].

Эффективность и безопасность НПВП неселективного действия (кеторолака, метамизола натрия и парацетамола) сравнивались также у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов. Более выраженный обезболивающий эффект по ВАШ отмечался у пациентов, получавших внутривенные инъекции кеторолака. В этой группе исследуемых также наблюдалось наиболее короткое время до первого активного движения после проведения операции. Это свидетельствует о том, что кеторолак является альтернативой наркотическим анальгетикам при оперативных вмешательствах при заболеваниях суставов [36].

Эффективность использования различных форм кеторолака в лечении болевого синдрома была изучена в открытом

клиническом исследовании на базе Винницкого национального медицинского университета с участием 115 пациентов. Общая длительность лечения больного в исследовании составила 3 дня. На первом этапе лечения больным назначали кеторолак в виде 2-кратной внутривенной инъекции в дозе 60 мг, затем внутримышечно (30 мг 2 р./сут) в течение 2-х сут, на 3-и сут – в таблетированной форме в суточной дозе 20–30 мг (по 10 мг 2–3 р./сут). Авторы исследования считают, что кеторолак во всех лекарственных формах оказывает достоверно выраженное обезболивающее действие и может быть с успехом использован для эффективного купирования выраженных болевых синдромов при травмах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата как в стационарной, так и в амбулаторной травматологической практике [37].

### ИЗУЧЕНИЕ ПРОФИЛЯ БЕЗОПАСНОСТИ КЕТОРОЛАКА

Противоположной стороной высокого лечебного потенциала кеторолака являются побочные эффекты, возникающие при его применении, наиболее частые из которых – поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нарушение агрегации тромбоцитов, функции почек, негативное влияние на систему кровообращения – относятся к числу класс-специфических и связаны с подавлением активности изомера ЦОГ-1. Были также зарегистрированы случаи смерти, тяжелых кровотечений и развития острой почечной недостаточности после введения кеторолака [38, 39]. Однако имеются достоверные доказательства того, что эти побочные эффекты минимизируются при соблюдении дозировок и контроле продолжительности приема кеторолака (до 5 дней) [40].

Так как внимание всей медицинской общественности в последние годы приковано к проблеме отрицательного влияния НПВП на состояние сердечно-сосудистой системы, необходимо более подробно остановиться на изучении возможного влияния кеторолака на возникновение кровотечений в послеоперационный период и на увеличении риска развития кардиоваскулярных осложнений при его применении.

Метаанализ 27 рандомизированных контролируемых исследований случаев нежелательных реакций при приеме кеторолака показал, что частота послеоперационных кровотечений не была значительно увеличена по сравнению с таковой в группе контроля, при этом нежелательные явления в этих группах также не были статистически различны [41]. Было также определено, что использование кеторолака при проведении кардиохирургических вмешательств у особых групп педиатрических пациентов при его правильном дозировании и продолжительности терапии связано с минимальным риском развития кровотечения или нарушения функции почек [42].

Изучение влияния введения кеторолака на уровень гемоглобина и риск возникновения кровотечений проводилось на пациентах после первичной эндоскопической хирургии пазух. Результаты исследования 34 пациентов показали отсутствие достоверных различий в уровне гемоглобина между группами, получавшими после операции кеторолак внутривенно в дозе 30 мг и фентанил внутривенно 25 мкг [43].

Также представляет интерес многоцентровое рандомизированное клиническое испытание, посвященное сравнению риска развития побочных эффектов в группах пациентов (11 245 человек), получавших кеторолак, диклофенак

или кетопрофен после «больших» хирургических операций. Частота послеоперационных кровотечений составила 1,1%, 1,4% и 0,6% в данных группах соответственно. При этом ЖК-кровотечения возникли лишь у 4 больных (причем среди них не было пациентов, получавших кеторолак) [44].

Согласно рекомендациям Food and Drug Administration, основанным на анализе систематического обзора и метаанализе сотрудничества исследователей коксидов и традиционных НПВП отдела обслуживания клинических исследований и эпидемиологических исследований Университета Оксфорда, в инструкции по использованию препаратов группы НПВП (включая кеторолак) необходимо внести информацию о риске развития инсульта и приступов стенокардии при их приеме. Также в этих рекомендациях сообщается об ассоциированном с приемом НПВП риске развития сердечной недостаточности [45].

Увеличение риска развития кардиоваскулярных осложнений описывалось также в обновленном обзоре специалистов Therapeutic Goods Administration (TGA) Министерства здоровья Австралии. TGA рекомендует использовать все НПВП (кроме ацетилсалициловой кислоты) с осторожностью у лиц, перенесших инфаркт миокарда, при наличии стенокардии, сердечной недостаточности, гиповолемии, а также при поражениях периферических сосудов [46].

Изучение базы данных системы национального медицинского страхования Тайваня, включающей пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ), показало, что наиболее высоким риском, связанным с ОИМ, среди 3 парентеральных и 14 пероральных форм НПВП обладал кеторолак [47].

Для снижения риска развития кардиоваскулярных событий перед назначением кеторолака пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы необходимо принимать меры для их минимизации, включающие индивидуальную оценку факторов риска, соотношение польза/риск развития осложнений, проведение оценки артериального давления, функции почек и массы тела [46].

Однако имеются и противоположные данные, полученные у пациентов после кардиохирургических вмешательств. Так, при анализе результатов ретроспективного наблюдательного исследования, в котором пациенты получали кеторолак с целью обезболивания после коронарного шунтирования или замены клапанов сердца, было установлено, что такие пациенты имели сходные или лучшие послеоперационные исходы по сравнению с пациентами, которые кеторолак не принимали. Эти данные указывают на необходимость дальнейших исследований в отношении послеоперационного применения кеторолака при кардиохирургических вмешательствах [48].

Интерес представляет вопрос взаимодействия кеторолака с другими НПВП и препаратами других групп. Так, одновременное применение кеторолака с ацетилсалициловой кислотой или другими НПВП однонаправленного действия, препаратами кальция, глюкокортикоидами, этанолом может привести к образованию язв ЖКТ и развитию желудочно-кишечных кровотечений. Совместное назначение кеторолака с парацетамолом повышает нефротоксичность, а с метотрексатом – гепато- и нефротоксичность препарата. Из-за способности снижать продукцию простагландина кеторолак может вызвать гастроинтестинальные симптомы и нефротоксический эффект и должен быть использован с осторожностью у пациентов с хроническими расстройствами этих органов и систем [12].



**Таблица 3.** Взаимодействие кеторолака с другими лекарственными средствами

Взаимодействующее ЛС	Результат взаимодействия
Антиагреганты	Повышение риска развития кровотечений
Антитромботические средства, антагонисты витамина К	Несовместимость (в высоких дозах), риск развития желудочно-кишечных кровотечений, потенцирование антиагрегантного эффекта
Вальпроат натрия	Нарушение агрегации тромбоцитов
Верапамил	Повышение концентрации в плазме верапамила
Гипотензивные препараты	Ослабление гипотензивного эффекта
Дигоксин	Степень связывания кеторолака с белками не меняется
Диуретики	Ослабление диуретического эффекта за счет снижения синтеза простагландинов
Ингибиторы АПФ	Повышение нефротоксичности кеторолака
Инсулины	Усиление гипогликемического действия (необходим перерасчет дозы)
Кортикотропин	Повышение риска образования язв ЖКТ и развития желудочно-кишечных кровотечений
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Снижение клиренса кеторолака и повышение его концентрации в плазме
ЛС, конкурирующие за связь с белками плазмы	Повышение концентрации ЛС из-за связывания с белками плазмы (фармакокинетическое взаимодействие)
ЛС с нефротоксическим действием	Усиление выраженности нефротоксического действия
Метотрексат	Возможно замедленное выведение метотрексата
Нифедипин	Повышение концентрации в плазме нифедипина
НПВП	Фармацевтическая несовместимость
Опиоидные анальгетики	Потенцирование эффекта
Пентоксифиллин	Повышение риска развития кровотечений
Пероральные антикоагулянты	Повышение риска развития кровотечений
Пероральные гипогликемические ЛС	Усиление гипогликемического действия (необходим перерасчет дозы)
Препараты золота	Увеличение риска развития поражения почек
Препараты лития	Фармацевтическая несовместимость
Пробенецид	Увеличивается период полувыведения кеторолака, и повышается его концентрация в плазме
Трамадол	Фармацевтическая несовместимость
Фуросемид	У лиц с нормоволемией кеторолак снижает диуретический эффект фуросемида на 20%
Цефамандол, цефоперазон, цефотетан	Повышение риска развития кровотечений
Этанол	Повышение риска образования язв ЖКТ и развития желудочно-кишечных кровотечений

Существенную роль в развитии побочных реакций кеторолака могут играть негативные последствия нерационального комбинирования препарата с другими ЛС (табл. 3) [49–52]. Рациональная фармакотерапия кеторолаком предполагает строгое соблюдение предостережений, которые могут существенно повлиять на эффективность и безопасность медицинского применения препарата [49, 53].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая обезболивающая эффективность и хороший профиль безопасности кеторолака, доказанный в исследованиях, посвященных послеоперационному и периоперационному обезболиванию в больших международных исследованиях, позволяют рекомендовать его как препарат первой линии при купировании болевого синдрома. Результаты анализа литературных данных показали, что кеторолак может активно применяться в качестве парентерального обезболивающего средства как важный компонент мультимодальной аналгезии при «больших» хирургических операциях и серьезных травмах. Использование кеторолака в качестве монотерапии позволяет контролировать боль после амбулаторных хирургических вмешательств (например, в стоматологии), при травматических медицинских манипуляциях и болезненных процедурах. Этот препарат эффективен также для купирования почечной и билиарной колики, острой боли в спине, головной боли напряжения и мигрени, может быть назначен при дисменорее и т. д.

Использование различных лекарственных форм препарата кеторолак позволяет максимально индивидуализировать программы послеоперационного обезбоживания и повысить качество жизни и удовлетворенность пациентов лечением.

## Литература

1. Тамкаева М.А., Коцелапова Э.Ю., Сугаипов А.А., Шамуилова М.М. Эффективность кеторолака для купирования острых болевых синдромов // Острые и неотложные состояния в практике врача. 2013. № 6(37). С. 12–16 [Tamkayeva M.A., Kotselapova E.YU., Sugaiyov A.A., Shamuilova M.M. Effektivnost' ketorolaka dlya kupirovaniya ostrykh bolevykh sindromov // Ostrye i neotlozhnyye sostoyaniya v praktike vracha. 2013. № 6(37). S. 12–16 (in Russian)].
2. Максимов М.Л. Современные подходы к терапии болевого синдрома // Российский медицинский журнал. 2013. № 34. С. 1734–1737 [Maksimov M.L. Sovremennyye podkhody k terapii bolevogo sindroma // Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2013. № 34. S. 1734–1737 (in Russian)].
3. IASP Committee on Taxonomy [Электронный ресурс]. URL: <http://www.iasp-pain.org> (дата обращения: 13.02.2018).
4. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли: клин. рек. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2010. 67 с. [Osipova N.A., Abuzarova G.R., Petrova V.V. Printsipy primeneniya analgeticheskikh sredstv pri ostroy i khronicheskoy boli: klin. rek. M.: FGBU «MNI OI im. P.A. Gertsena» Minzdravsotsrazvitiya Rossii, 2010. 67 s. (in Russian)].
5. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 167 с. [Karateyev A.Ye., Yakhno N.N., Lazebnik L.B. i dr. Primeniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskiye rekomendatsii. M.: IMA-PRESS, 2009. 167 s. (in Russian)].
6. Шавловская О.А. Клиническая эффективность и переносимость кеторолака в терапии болевых синдромов // Consilium Medicum. 2013. № 2. С. 85–88 [Shavlovskaya O.A. Klinicheskaya effektivnost' i perenosimost' ketorolaka v terapii bolevykh sindromov // Consilium Medicum. 2013. № 2. S. 85–88 (in Russian)].
7. Лебедева Р.Н. Нестероидные противовоспалительные и другие ненаркотические анальгетики в лечении острой боли [Электронный ресурс]. URL: [http://www.medlibrary.ru/library/?rubric\\_id=15](http://www.medlibrary.ru/library/?rubric_id=15) (дата обращения: 13.02.2018) [Lebedeva R.N. Nesteroidnyye protivovospalitel'nyye i drugie nenarkoticheskiye analgetiki v lechenii ostroy boli (in Russian)].
8. Gillis J., Brogden R. Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetics and therapeutics use in pain management // Drug. 1997. Vol. 53. P. 139–188.

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

# Качество жизни и уровень депрессии у больных мастоцитозом

Профессор Н.П. Теплюк, П.М. Пятилова

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

## РЕЗЮМЕ

*Мастоцитоз — редкое заболевание, характеризующееся скоплением тучных клеток (ТК) в различных органах, с индолентным или агрессивным течением.*

**Цель исследования:** оценить качество жизни и психический статус больных с разными подтипами мастоцитоза.

**Материал и методы:** проведено анкетирование и оценены неврологические симптомы 30 больных мастоцитозом в возрасте от 20 до 66 лет. Пациенты имели разные подтипы заболевания: кожный мастоцитоз (КМ) (n=2), индолентный системный мастоцитоз (ИСМ) (n=4), тлеющий системный мастоцитоз (ТСМ) (n=3), агрессивный системный мастоцитоз (АСМ) (n=3), мастоцитоз в коже (n=18). Качество жизни оценивали при помощи валидизированного опросника для определения дерматологического индекса качества жизни, а психоэмоциональный статус — индекса депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI).

**Результаты исследования:** у всех больных системным мастоцитозом, в отличие от КМ, было выявлено снижение качества жизни. Причем степень влияния заболевания коррелировала с его агрессивностью. Неврологические симптомы, включая головные боли и когнитивные расстройства, были отмечены у 20 из 30 больных (67%). У 12 пациентов из 30 (40%) диагностированы признаки депрессии (BDI≥10), причем у 50% — средней и тяжелой степени. Средние показатели BDI при КМ, ИСМ, ТСМ и АСМ составили 5±5, 12±5, 13±5, 32±4 соответственно. Статистически значимые различия отмечались между больными с доброкачественными формами (КМ, ИСМ и ТСМ) и больными с агрессивными формами мастоцитоза (в данном случае АСМ), при которых у 100% диагностирована тяжелая депрессия (p<0,05).

**Заключение:** качество жизни и психический статус опосредованы степенью поражения внутренних органов в рамках основного заболевания, а не сопутствующей патологией и/или косметическим дефектом. У больных мастоцитозом отмечается высокий риск поражения нервной системы.

**Ключевые слова:** мастоцитоз, качество жизни, депрессия, неврологические симптомы.

**Для цитирования:** Теплюк Н.П., Пятилова П.М. Качество жизни и уровень депрессии у больных мастоцитозом // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 4. С. 40–42.

## ABSTRACT

Quality of life and depression in patients with mastocytosis

Tepluyuk N.P., Pyatilova P.M.

Sechenov University, Moscow

*Mastocytosis is a rare disease characterized by the accumulation of mast cells (MCs) in various organs, with indolent or aggressive flow.*

**Aim:** To assess the quality of life and mental state of patients with different subtypes of mastocytosis.

**Patients and Methods:** Questioning and assessing the neurological symptoms of 30 mastocytosis patients aged from 20 to 66 years was performed. Patients were divided into the following groups: cutaneous mastocytosis (CM) (n=2), indolent systemic mastocytosis (ISM) (n=4), smoldering systemic mastocytosis (SSM) (n=3), aggressive systemic mastocytosis (ASM) (n=3), mastocytosis in the skin (n=18). The quality of life was assessed using a validated questionnaire to determine the Dermatology Life Quality Index (DLQI), and the Beck Depression Inventory (BDI) was used to estimate the psychoemotional status.

**Results:** in all patients with systemic mastocytosis, in contrast to cutaneous mastocytosis, a decrease in the quality of life was detected and correlated with the aggressiveness of the disease. Neurological symptoms, including headaches and cognitive disorders, were noted in 20 of 30 patients with mastocytosis (67%). In 12 of 30 patients (40%), signs of depression (BDI≥10) were diagnosed, and in 50% — moderate and severe. The mean BDI score for CM, ISM, SSM and ASM was 5±5, 12±5, 13±5, 32±4, respectively. Statistically significant differences were noted between the patients with benign forms (CM, ISM and SSM) and aggressive forms of mastocytosis (in this case ASM), in which 100% of patients suffered from severe depression (p<0.05).

**Conclusion:** The quality of life and mental status are mediated by the extent of internal organ damage caused by the underlying disease, and not by concomitant pathology and /or cosmetic defect. In patients with mastocytosis, there is a high risk of damage to the nervous system.

**Key words:** mastocytosis, the quality of life, depression, neurological symptoms.

**For citation:** Tepluyuk N.P., Pyatilova P.M. Quality of life and depression in patients with mastocytosis // RMJ. Medical Review. 2018. № 4. P. 40–42.

## ВВЕДЕНИЕ

Мастоцитоз — редкое заболевание, характеризующееся скоплением тучных клеток (ТК) в различных органах, с индолентным или агрессивным течением [1]. Более 70% больных мастоцитозом, независимо от степени вовлечения внутренних органов в патологический процесс, отмечают выраженное воздействие заболевания на качество жизни (чрезвычайное в 40% случаев, умеренное в 35% случаев) [2, 3]. Снижение качества жизни опосредовано непредсказуемостью симптомов (25%), желудочно-кишечными расстройствами (18%), неспособностью работать или участвовать в повседневной жизни (15%), болью (13%), анафилактическими эпизодами (12%), усталостью (10%), страхом или беспокойством (4%) [2]. Клинические проявления мастоцитоза связаны с высвобождением медиаторов ТК, инфильтрацией тканей ТК и/или наличием ассоциированного миелопролиферативного заболевания. Различные органы, в т. ч. кожа (симптомы: зуд и покраснение), желудочно-кишечный тракт (симптомы: диспептические расстройства), центральная нервная система (симптомы: головная боль, депрессия, когнитивные расстройства) и костно-мышечная система (симптомы: остеопения, остеопороз, патологические переломы), могут быть вовлечены в патологический процесс (рис. 1) [3–5]. Интенсивность симптомов варьирует от легкой степени до тяжелой или жизнеугрожающей [4, 6–12]. В ходе исследования O. Hermine [3] с участием 363 больных мастоцитозом было выявлено десять симптомов, которые в наибольшей степени влияют на качество жизни (в порядке убывания влияния): психологическое состояние, астения/усталость, зуд, пищевая аллергия, внезапное покраснение, боли в мышцах и суставах, поллакиурия, лекарственная непереносимость, аэрофагия/отрыжка и затруднение дыхания/бронхореактивность.

Психологические и неврологические симптомы встречаются у 64–72% больных мастоцитозом [3, 13–15] и включают депрессию (57–64%), усталость (82%), трудности с социальными взаимодействиями (55%), снижение памяти (66%), головную боль (69%), 23% пациентов оценивают их интенсивность как тяжелую и крайне тяжелую. Следует отметить, что выраженность депрессии не коррелирует со степенью поражения кожи [3]. Тяжесть депрессии, в свою очередь, может варьировать от умеренной (в 56% случаев) до тяжелой (в 8% случаев) [13] и развивается вследствие активации ТК [13]. Мозг содержит многочисленные ТК, которые расположены периваскулярно вблизи гематоэнцефалического барьера [16]. ТК были выявлены в большом количестве в гипоталамусе и таламусе, участвующих в формировании стресс-реакций, эмоций и познания [17, 18]. Таким образом, повышенная активность ТК может нарушать функционирование нервной системы [19, 20]. ТК секретируют провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкины (ИЛ): ИЛ-1 и ИЛ-6, индуцирующие активацию индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) [21]. Метаболиты кинуренина также способны активировать ТК [22–24]. Следовательно, происходит активация большого количества ТК, секретирующих провоспалительные цитокины, которые воздействуют на экспрессию фермента IDO. Наряду с активацией IDO усиливается экспрессия кинуренин-3-монооксигеназы, фермента, превращающего кинуренин (KYN) в 3-гидроксикинуренин, что приводит к снижению синтеза кинуреновой кислоты, обладающей нейропротекторными свойствами. В результате сдвига метаболизма триптофана в сторону KYN снижается уровень серотонина, что опосредует развитие депрессии и когнитивных нарушений [25].

**Цель исследования:** оценить качество жизни и психический статус больных с разными подтипами мастоцитоза.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено анкетирование 30 больных старше 20 лет (9 мужчин, 21 женщина), страдающих разными подтипами мастоцитоза: 2 — КМ, 4 — ИСМ, 3 — ТСМ, 3 — АСМ и 18 — мастоцитозом в коже. Все больные находились на лечении в клинике кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России. Длительность заболевания варьировала от 1 года до 35 лет, медиана — 9,5 (6,25; 13). Диагноз был поставлен на основании критериев ВОЗ. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

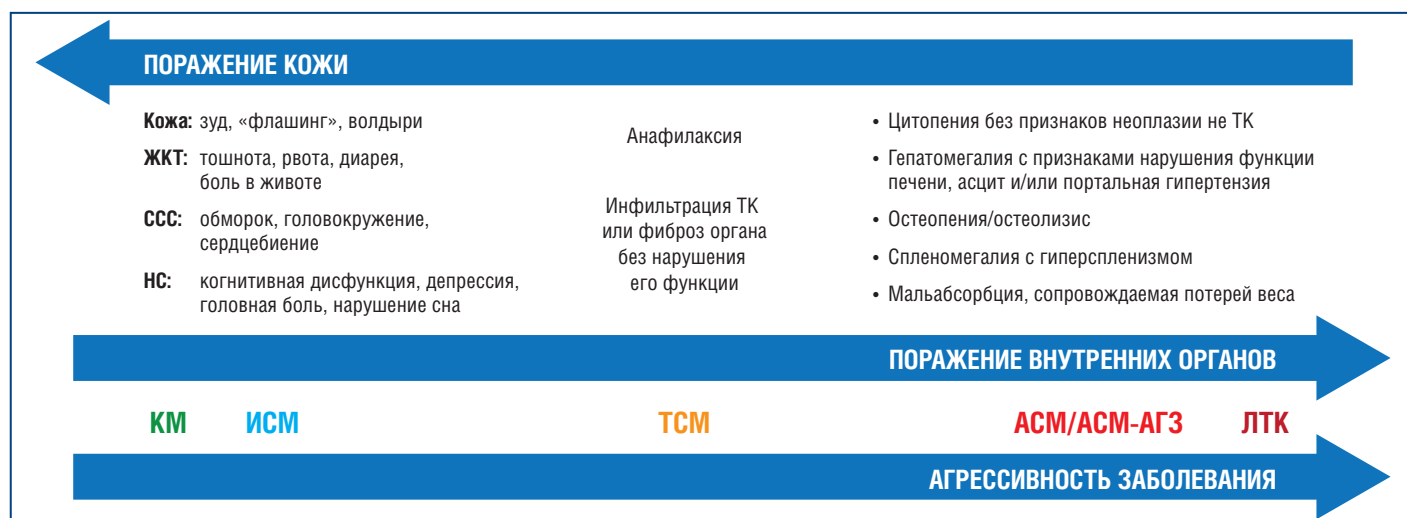


Рис. 1. Типичные клинические признаки больных с различными подтипами мастоцитоза.

**Примечание.** КМ — кожный мастоцитоз; ИСМ — индолентный системный мастоцитоз; ТСМ — телеющий системный мастоцитоз; АСМ — агрессивный системный мастоцитоз; АСМ-АГН — агрессивный системный мастоцитоз с ассоциированным гематологическим заболеванием не ТК; ЛТК — лейкоз ТК; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ССС — сердечно-сосудистая система; НС — нервная система

Качество жизни оценивали с помощью валидизированного опросника для определения дерматологического индекса качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI) [26]. Ответы на вопросы, сильно ли влияли симптомы мастоцитоза на состояние больного, оценивались по шкале от 0 до 3-х баллов: 3 балла — очень сильно, 2 балла — достаточно сильно, 1 балл — незначительно и 0 баллов — нет. При ответе на 7-й вопрос «да» — 3 балла, «нет» — 0 баллов. Индекс рассчитывался путем суммирования баллов и варьировал от 0 до 30 баллов. Чем больше сумма баллов, тем ниже качество жизни пациента вследствие заболевания (табл. 1).

Уровень депрессии оценивался по индексу депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) [27]. Опросник включает 21 категорию симптомов и жалоб, больной выбирает наиболее подходящее для себя утверждение из каждой категории. Ответы оцениваются по шкале от 0 до 3-х баллов. Сумма баллов в исследовании варьировала от 0 до 63 (табл. 2).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех больных системным мастоцитозом, в отличие от КМ, было выявлено снижение качества жизни, которое коррелировало с агрессивностью заболевания. Среднее значение по шкале DLQI составило  $1 \pm 0$ ,  $5 \pm 4$ ,  $11 \pm 4$  и  $18 \pm 1$  балл при КМ, ИСМ, ТСМ и АСМ соответственно. Таким образом в ходе исследования было выявлено, что КМ не влияет на качество жизни пациента, системная форма с минимальным вовлечением внутренних органов оказывает незначительное влияние, системная форма с поражением внутренних органов без нарушения их работы оказывает умеренное влияние, агрессивная форма системного мастоцитоза оказывает очень сильное влияние на качество жизни пациента. Сопутствующая патология выявлена у 14 (47%) из 30 больных. Значительных различий между средними показателями DLQI в группе с сопутствующей патологией и без нее не отмечено ( $8 \pm 2$  против  $5 \pm 1$ ).

Кроме того, больные были разделены на 2 группы относительно распространенности высыпаний:  $<80\%$  и  $\geq 80\%$  всей площади поверхности кожи. Среднее значе-

ние DLQI в группах составило  $7 \pm 2$  и  $6 \pm 1$ , что указывает на отсутствие связи между степенью поражения кожного покрова и качеством жизни. Следовательно, качество жизни больных мастоцитозом в первую очередь опосредовано физическим состоянием больного, а не сопутствующей патологией и/или косметическим дефектом.

Неврологические симптомы, включая головные боли и когнитивные расстройства, выявлены у 20 (67%) из 30 больных. При оценке психического статуса у 12 (40%) больных были выявлены признаки депрессии ( $BDI \geq 10$ ), причем у 50% — средней и тяжелой степени. Средние показатели BDI при КМ, ИСМ, ТСМ и АСМ составили  $5 \pm 5$ ,  $12 \pm 5$ ,  $13 \pm 5$  и  $32 \pm 4$  соответственно. Статистически значимые различия отмечались между больными с доброкачественными формами (КМ, ИСМ и ТСМ) и больными с агрессивными формами (в данном случае АСМ), у вторых была выявлена тяжелая депрессия ( $p < 0,05$ ). У больных с неврологическими симптомами показатель BDI оказался статистически выше по сравнению с группой пациентов без неврологических симптомов и составлял  $5 \pm 2$  и  $13 \pm 2$  ( $p = 0,03$ ) соответственно. Такая же связь, но статистически незначимая была отмечена относительно симптомов, связанных с поражением ЖКТ и костно-мышечной системы. Следует также отметить, что у больных с признаками патологии органов брюшной полости, опосредованной инфильтрацией ТК, BDI составил  $16 \pm 3$ , в отличие от группы пациентов без признаков патологии, где BDI был равен  $5 \pm 1$  ( $p = 0,01$ ). Средний показатель BDI при поражении  $\geq 80\%$  кожи —  $10 \pm 3$ , при поражении  $< 80\%$  —  $12 \pm 2$ , что также указывает на отсутствие связи между уровнем депрессии и степенью вовлечения кожного покрова.

## Выводы

1. Системная форма мастоцитоза оказывает значительное влияние на качество жизни больных.
2. У большинства больных мастоцитозом выявлены признаки поражения нервной системы, часть из этих больных страдают депрессией, в т. ч. тяжелой степени.
3. Качество жизни и уровень депрессии в первую очередь опосредованы степенью поражения внутренних органов, а не сопутствующей патологией или тяжестью поражения кожного покрова.
4. Показатели DLQI и BDI могут быть информативны для определения прогноза заболевания и решения вопроса об объеме дальнейшего обследования.

## Литература

1. Valent P. et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal // Leuk Res. 2001. Vol. 25 (7). P.603–625.
2. Jennings S. et al. The Mastocytosis Society survey on mast cell disorders: patient experiences and perceptions // J Allergy Clin Immunol Pract. 2014. Vol. 2 (1). P.70–76.
3. Hermine O. et al. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis // PLoS One. 2008. Vol. 3 (5). P.e2266.
4. Valent P. et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria // Eur J Clin Invest. 2007. Vol. 37 (6). P.435–453.
5. Van der Veer E. et al. High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis // Allergy. 2012. Vol. 67 (3). P.431–438.
6. Bonadonna P. et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels // J Allergy Clin Immunol. 2009. Vol. 123 (3). P.680–686.

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

Таблица 1. Трактовка значения индекса DLQI

DLQI	Трактовка
0–1	Кожное заболевание не влияет на жизнь пациента
2–5	Заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента
6–10	Заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента
11–20	Заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента
21–30	Заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента

Таблица 2. Трактовка значения индекса BDI

BDI	Трактовка
0–9	Отсутствие депрессивных симптомов
10–15	Легкая депрессия (субдепрессия)
16–19	Умеренная депрессия
20–29	Выраженная депрессия (средней тяжести)
30–63	Тяжелая депрессия

# Особенности эффективности мультикомпонентного ароматического ретиноида в наружной терапии легких и среднетяжелых форм акне

Профессор О.В. Лысенко, О.А. Латанская

ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

## РЕЗЮМЕ

Для наружного лечения акне часто используют топические ретиноиды (ТР), имеющие определенные побочные эффекты. Уменьшить раздражающее действие ТР можно, применяя мультикомпонентные средства.

**Цель исследования:** сравнение эффективности эмульсии ТриАкнеаль Эксперт Авен у пациентов разных возрастных групп с легкими и среднетяжелыми формами акне.

**Материал и методы:** под наблюдением находились 100 больных, распределенных на 4 подгруппы по 25 человек: 1) с легким течением, 2) со среднетяжелым течением, 3) с юношеским акне, 4) с возрастным акне. При наружной терапии пациенты всех групп использовали эмульсию ТриАкнеаль Эксперт Авен. Участники исследования наносили ее на область высыпаний 1 р./сут в течение 3-х месяцев. Поскольку в исследовании участвовали пациенты только с легкой и среднетяжелой формами акне, ТриАкнеаль Эксперт Авен применяли в виде монотерапии. Оценка полученных результатов проводилась трижды с интервалом в 1 мес.

**Результаты исследования:** эмульсия ТриАкнеаль Эксперт Авен через 1 мес. использования оказала положительный эффект у 60% пациентов с легкой и среднетяжелой формами акне, через 3 мес. — у 96% пациентов.

**Выводы:** терапевтическое воздействие эмульсии было более выражено у больных со среднетяжелой формой заболевания, у 28% из них получены отличные результаты. Различий в эффективности препарата между разными по возрасту группами пациентов не выявлено.

**Ключевые слова:** акне, топические ретиноиды, ТриАкнеаль Эксперт Авен, эмульсия.

**Для цитирования:** Лысенко О.В., Латанская О.А. Особенности эффективности мультикомпонентного ароматического ретиноида в наружной терапии легких и среднетяжелых форм акне // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 4. С. 43–47.

## ABSTRACT

Features of the efficacy of multicomponent aromatic retinoid in the topical therapy of mild and moderate acne

Lysenko O.V., Latanskaya O.A.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk

Topical retinoids (TR), which are often used for acne treatment, have certain side effects. The irritant effect of TR can be reduced by the use of the multicomponent preparations.

**Aim:** to compare the efficacy of Triacneal Expert Avene emulsion in patients of different age groups with mild and moderate acne.

**Patients and Methods:** the study enrolled 100 patients, there were 25 people in each group: mild and moderate, juvenile and age-related acne. In external therapy, patients of all groups used Triacneal Expert Avene emulsion. The study participants applied it to the area of 1 time per day rashes for 3 months. Since the study involved only patients with mild to moderate forms of acne, Triacneal Expert Avene used in the form of monotherapy. Evaluation of the results was carried out three times with an interval of 1 month.

**Results:** after 1 month of use, Triacneal Expert Avene emulsion showed a positive effect in 60% of patients with mild and moderate acne, after 3 months — in 96% of patients.

**Conclusion:** the therapeutic effect of the emulsion was more pronounced in patients with a moderate-to-severe form of the disease, and 28% of these patients had excellent results. The differences in the efficacy of the drug between age groups of patients were not identified.

**Key words:** acne, topical retinoids, Triacneal Expert Avene, emulsion.

**For citation:** Lysenko O.V., Latanskaya O.A. Features of the efficacy of multicomponent aromatic retinoid in the topical therapy of mild and moderate acne // RMJ. Medical Review. 2018. № 4. P. 43–47.

Акне (acne vulgaris, шифр по МКБ 10 — L73.0) — один из наиболее распространенных дерматозов человека, проявляющийся открытыми и закрытыми комедонами и воспалительными элементами в виде папул, пустул, узлов [1]. Согласно различным клинико-эпидемиологическим исследованиям акне встречается у 44,1–94,9% лиц

подросткового возраста и у 18,4–50,9% лиц старше 21 года, при этом среди подростков преобладают пациенты мужского пола, а среди взрослых — женского [2].

Как известно, клинические проявления заболевания могут быть очень разными, от самых легких комедональных до тяжелых форм, таких как узловатые и конглобатные

акне. Выделяют угри обыкновенные, шаровидные, осповидные, тропические, детские, келоидные и др. У женщин описывают стойкие, персистирующие, с поздним началом и рецидивирующие акне. Превалируют в структуре заболеваемости комедональные и папуло-пустулезные акне [3]. Пациенты с тяжелыми формами или продолжительным течением акне примерно в 15–30% случаев нуждаются в системной медикаментозной терапии, назначенной врачом [4]. В любом возрасте само заболевание, а также его последствия (гиперпигментные пятна, рубцы) оказывают значительное влияние на психоэмоциональный статус человека, вызывая дисморфологию, снижение самооценки, расстройства депрессивного характера и даже суицидальные наклонности. Все это существенно снижает качество жизни пациента и приводит к социальной дезадаптации [5].

Акне является мультифакторным дерматозом, при котором важную роль играют генетически обусловленные гиперандрогения и тип секреции сальных желез, а звеньями патогенеза являются увеличение продукции кожного сала, избыточный фолликулярный гиперкератоз, воспаление и патологическое размножение *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), принимающих участие в формировании микрокомедонов. Кроме этого, доказано, что заболевание развивается на фоне иммунных, нейроэндокринных, обменных, микроциркуляторных и других нарушений в организме пациентов. В связи с этим только комбинированный подход к лечению дерматоза, т. е. воздействие на каждое звено, обеспечивает положительный эффект [6].

Очевидно, что необходимым для успешной терапии условием является предварительная оценка тяжести патологического процесса. Оценка может быть проведена несколькими методами, поскольку единой классификации степеней тяжести акне не существует. Наиболее часто используются критерии Н. Vincent et al., N. Nayashi et al., G. Plewing, M. Kligman, Dreno et al. [6]. Все классификации выделяют легкую, среднюю и тяжелую степени акне, однако в настоящее время нет единой методики оценки степени тяжести заболевания.

В зависимости от степени тяжести применяют системные и/или наружные методы, причем топическую терапию используют при любой форме заболевания, поскольку целью этого вида лечения является ликвидация или значительное уменьшение воспалительных явлений, предотвращение рецидивов заболевания и профилактика постакне. Действие современных наружных препаратов обусловлено их влиянием на основные патогенетические механизмы, лежащие в основе акне: воспаление, фолликулярный гиперкератоз, жизнедеятельность *P. acnes* и т. д. [1]. Препаратами первой линии, по мнению большинства авторов, являются топические ароматические ретиноиды (ТР).

Механизм действия ТР нового поколения заключается в прямом влиянии на гиперкератоз, нормализации процесса фолликулярной пролиферации и дифференцировки кератиноцитов (антикомедональное действие), удалении сально-кератиновой пробки (комедонолитическое действие) и косвенном деблокировании анаэробных условий, что уменьшает количество *P. acnes* и воспаление [7]. ТР обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, подавляя пролиферацию таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин (IL)-6, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , способствуют снижению простагландинов и молекул адгезии [8]. Как правило, видимый терапевтический

эффект отмечается через 4–12 нед. от начала терапии, однако нередко приходится использовать ТР и более длительное время, что увеличивает требования к безопасности используемых препаратов. Побочные эффекты при их применении (эритема, сухость и шелушение кожи) отмечаются практически у всех пациентов. Частота и выраженность побочных эффектов третиноина выше, чем у адапалена [9]. Пациентам с молодой, чувствительной и пересушенной кожей рекомендуется использовать топические средства, обладающие наименьшими побочными действиями.

Избежать побочных эффектов ТР можно, применяя препараты, содержащие активные вещества природного, растительного происхождения. Например, ТриАкнеаль Эксперт Авен, содержащий три активных компонента: ретинальдегид, гликолевую кислоту и эффекиозу. Гликолевая кислота (гидроксиуксусная кислота, гидроксизановая кислота) широко встречается в винограде, сахарной свекле, сахарном тростнике. Гликолевая кислота (6%) осуществляет легкий пилинг, отшелушивая омертвевшие клетки эпидермиса, и, таким образом, предотвращая появление комедонов и рубцов, заметно выравнивая кожу. Ретинальдегид (0,1%), препятствует появлению новых высыпаний и стимулирует клеточное обновление, оказывает антибактериальное действие. Ретинальдегид, отличаясь от ретинола наличием альдегидной группы, в соединении с белком опсином образует родопсин, который оказывает заметное влияние на реакции местного иммунитета и сам по себе обладает антибактериальными свойствами, чего нет у остальных производных ретинола. Кроме того, он также предупреждает процесс образования соединительной ткани и обладает комедонолитическим действием. Эффекиоза (0,1%), благодаря запатентованной форме активного соединения рамнозы в виде углеродной цепи с повышенной биодоступностью, регулирует выброс медиаторов, ответственных за гиперреактивность кожи и обеспечивает значительно более выраженное противовоспалительное действие [10]. Эмульсия ТриАкнеаль Эксперт Авен активно применяется в дерматологии и уже давно оценена специалистами как средство лечения среднетяжелых и тяжелых форм акне [11], но в доступной литературе нам не встретились исследования ее активности при легких формах заболевания в юношеском и зрелом возрасте.

**Цель нашей работы:** сравнительное изучение эффективности и безопасности действия эмульсии ТриАкнеаль Эксперт Авен, содержащей запатентованный топический ретиноид — ретинальдегид, в наружной терапии легких и среднетяжелых форм акне у пациентов различных возрастных групп.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для выполнения поставленной задачи на базе кафедры дерматовенерологии Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск) было проведено открытое сравнительное проспективное наблюдательное исследование в параллельных группах. Для этого были сформированы 2 группы по 50 человек (всего в исследовании приняла участие 100 больных — 78% женщин и 22% мужчин) со среднетяжелой и легкой клиническими формами акне. Внутри каждой группы больные делились по возрастным критериям на подгруппы по 25 человек: до 25 лет (юношеские акне) и после 25 лет (возрастные акне). Таким образом, эффективность препаратов изучалась в 4-х сравниваемых группах.

Для каждого пациента была составлена индивидуальная карта, включающая добровольное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Карта состояла из 2-х частей, заполняемых курирующим врачом и самим пациентом. Пациент указывал возраст начала заболевания, его длительность, сопутствующую патологию, предшествующую терапию, аллергологический и наследственный анамнез, характер питания, образ жизни и влияние угрей на эмоциональное состояние. Врач оценивал дерматологический статус пациента, указывал клиническую форму акне и степень тяжести процесса. Степень тяжести акне оценивалась с помощью критериев N. Nayashi et al., G. Plewing, M. Kligman: указывались количество элементов, их характер, степень выраженности воспалительного процесса и наличие вторичных морфологических элементов в виде пятен или рубцов. Для объективности сравнения выполняли фотоснимки.

При наружной терапии пациенты всех групп использовали эмульсию ТриАкнеаль Эксперт Авен. Участники исследования наносили ее на область высыпаний 1 р./сут в течение 3-х месяцев. Поскольку в исследовании участвовали пациенты только с легкой и среднетяжелой формами акне, ТриАкнеаль Эксперт Авен применяли в виде монотерапии.

Оценка полученных результатов проводилась трижды с интервалом в 1 мес., во время контрольных наблюдений применялась фотофиксация и те же критерии оценки тяжести процесса, что и при первом обращении, изучались карты оценки эффективности препарата, заполняемые больными.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.0 (for Windows; Stat Soft, Inc., 2001).

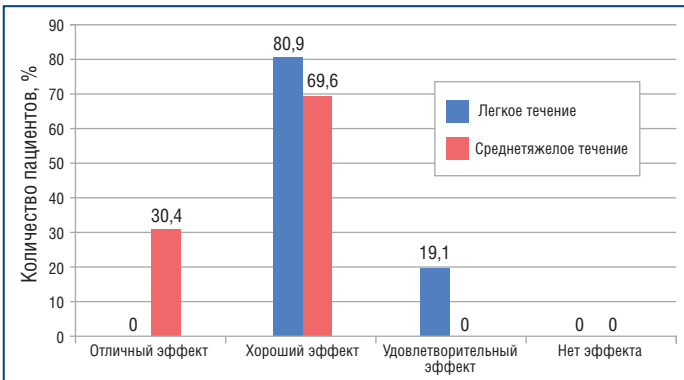
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным нами данным, возраст дебюта заболевания не зависел от тяжести акне и у 58 пациентов (58%) заболевание дебютировало в возрасте до 14 лет, у 26 — в 15–17 лет, у 16 пациентов процесс начался после 18 лет. При этом различия в возрасте дебюта были отчетливо связаны с полом. Так, у 54 (69,2%) женщин процесс начался в раннем возрасте (до 14 лет), у 12 (15,3%) — заболевание дебютировало в 15–17 лет и у 12 — в возрасте после 25 лет (акне с поздним началом). У мужчин, напротив, в основном возраст дебюта был 15–17 лет — у 15 (68,1%) пациентов, до 14 лет — у 6 (27,2%) и только у 1 пациента акне появилось позже 18 лет. Наличие заболевания у одного из родителей отмечали немногим более половины (52%) наблюдаемых, среди которых 73,0% (38 человек) составили женщины и 27% (14 человек) — мужчины. Возможно, последние были менее внимательны и информированы в данном вопросе и тем самым уменьшили процент выявленной наследственности. К моменту обследования длительность заболевания менее 5 лет отмечена у 81,8% девушек и у 20% юношей в группе пациентов с юношеской формой акне и только у 10,54% женщин с поздним акне. Более 5 лет процесс продолжался у 18,2% женщин и 80% мужчин с юношескими угрями и у 89,46% женщин и 100% мужчин

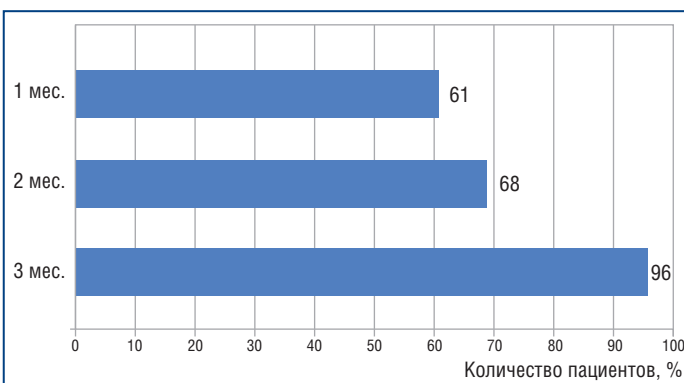
# EAU THERMALE Avène

успокаивающая сила воды





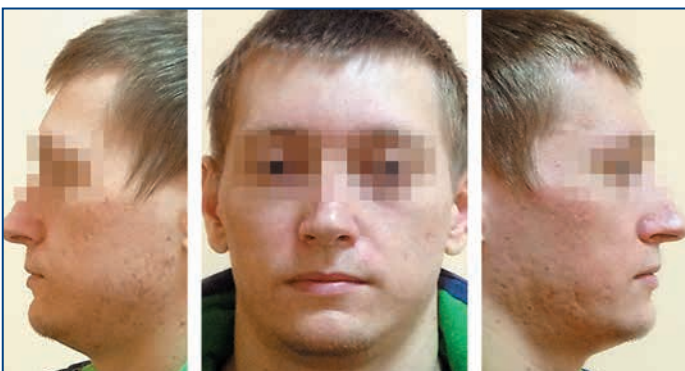
**Рис. 1.** Эффективность терапии через 3 мес. применения эмульсии ТриАкнеаль Эксперт Авен в зависимости от степени тяжести акне



**Рис. 2.** Суммарная эффективность применения эмульсии ТриАкнеаль Эксперт Авен при терапии акне легкой и среднетяжелой степени в зависимости от длительности лечения



**Рис. 3.** Больной среднетяжелой формой акне до лечения эмульсией ТриАкнеаль Эксперт Авен



**Рис. 4.** Больной среднетяжелой формой акне через 3 мес. монотерапии эмульсией ТриАкнеаль Эксперт Авен

с поздним акне. На наличие сопутствующей соматической патологии на момент осмотра или в анамнезе указали 10% пациентов, о курении сообщили также 10 человек. При оценке влияния акне на социальную адаптацию установлено, что 100% женщин и 48,6% мужчин обеих возрастных групп отмечали умеренное и сильное влияние на эмоциональное состояние, депрессию, смущение, а также затруднение общения с окружающими.

При объективной оценке дерматологического статуса установлено, что до начала терапии среди больных с легким течением заболевания комедональная форма акне имела у 20,6% женщин и 8,3% мужчин, у 79,4% женщин и 91,7% мужчин выявлена папуло-пустулезная форма заболевания. У всех 50 пациентов со среднетяжелой степенью имела место папуло-пустулезная форма процесса.

Как было указано ранее, все группы исследуемых при лечении акне использовали эмульсию ТриАкнеаль Эксперт Авен, наносимую 1 р./сут в виде монотерапии на протяжении 3-х месяцев. Учитывая возможное развитие шелушения, препарат рекомендовалось применять в вечернее время, и у пациентов с первым и вторым фототипом кожи, а также с чувствительной кожей лечение начинали в интермиттирующем режиме, используя ретиноид через день.

При первом контрольном осмотре через 1 мес. от начала терапии более выраженный терапевтический эффект был отмечен в группе пациентов со среднетяжелым течением акне. Из них 3 человека сообщили об отличном терапевтическом эффекте, 6 человек — о хорошем, и 28 (56%) — об умеренном. При легкой форме акне 19 (38%) пациентов отметили умеренный эффект действия препарата, а 7 (14%) — хороший. Подобная тенденция сохранилась через 2 мес. лечения. По-прежнему о более выраженном положительном влиянии на течение акне сообщили пациенты со среднетяжелой формой заболевания. Так, еще 4 человека отметили отличное терапевтическое действие и 16 (32%) — хорошее. При легкой форме акне отличного эффекта не отмечено, но 31 (62%) пациент указал на положительный результат лечения эмульсией ТриАкнеаль Эксперт Авен.

Наиболее выраженные изменения произошли к 3-му месяцу лечения. К этому времени количество наблюдаемых несколько уменьшилось, поскольку 8 человек не явились на осмотр, 2 женщины проинформировали о наличии у них беременности и выбыли из исследования, еще 2-х мужчин исключили в связи с несоблюдением режима лечения. Со среднетяжелым течением акне выбыли 4 человека, с легким течением — 8 человек. Монотерапия эмульсией ТриАкнеаль Эксперт Авен, наносимой 1 р./сут, у 14 (30,4%) пациентов со среднетяжелой формой акне привела, по их оценке, к отличному результату, у 32 (69,6%) — к хорошему, у 4-х — к удовлетворительному. При легком течении хороший эффект получен у 34 (80,9%) пациентов и удовлетворительный — у 8 (19,1%) (рис. 1).

Различий в эффективности эмульсии между возрастными группами пациентов не выявлено.

Суммируя результаты лечения акне эмульсией ТриАкнеаль Эксперт Авен в виде монотерапии в исследуемых группах, мы установили, что уже через месяц применения препарата 61 пациент из 100 отметил положительный эффект лечения, через 2 мес. число пациентов с положительным эффектом увеличилось до 68 и через 3 мес. это число достигло 96% (рис. 2). Результаты использования эмульсии ТриАкнеаль Эксперт Авен можно увидеть на рис. 3 и 4.



Среди побочных эффектов 60 пациентов отметили сухость и 32 — шелушение и стягивание кожи после нанесения препарата, что наблюдается при использовании топических ароматических ретиноидов во всех случаях — это результат их себостатического эффекта. Данный недостаток может быть купирован применением подобранных индивидуально средств дермокосметического ухода, что не проводилось в нашем исследовании для сохранения чистоты эксперимента. К тому же указанные изменения не были существенными и наблюдение удалось закончить без дополнительных вмешательств.

## Выводы

1. Эмульсия ТриАкнеаль Эксперт Авен через 1 мес. использования оказывает положительный терапевтический эффект у 60% больных легкими и среднетяжелыми формами акне, через 3 мес. терапии число больных с положительным эффектом увеличивается до 96%.

2. Терапевтическое воздействие эмульсии ТриАкнеаль Эксперт Авен более выражено у больных со среднетяжелой формой заболевания, у 28% наблюдались отличные результаты. Количество пациентов с хорошим лечебным эффектом в обеих группах наблюдения статистически не отличалось и равнялось 80,9% и 69,6%. Различий в эффективности препарата между разными по возрасту группами пациентов не выявлено.

## Литература

1. Самцов А.В., Аравийская Е.В. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. М., 2015. 23 с. [http://www.cnikvi.ru/docs/clinic\\_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkov-kozhi/](http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkov-kozhi/) [Samcov A.V., Aravijskaja E.V. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniju bol'nyh akne. M., 2015. 23 s. [http://www.cnikvi.ru/docs/clinic\\_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkov-kozhi/](http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkov-kozhi/) (in Russian)].
2. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Кохан М.М. и др. Эффективность и переносимость терапии акне с использованием системного изотретиноина // Вестник дерматологии и венерологии. 2015. №5. С. 128–133 [Perlamutrov Ju.N., Ol'hovskaja K.B., Kohan M.M. i dr. Jeffektivnost' i perenosimost' terapii akne s ispol'zovaniem sistemnogo izotretinoina // Vestnik dermatologii i venerologii. 2015. №5. S. 128–133 (in Russian)].
3. Хлебникова А.Н. Влияние азелаиновой кислоты на патогенез акне // Вестник дерматологии и венерологии. 2015. №5. С. 116–121 [Hlebnikova A.N. Vlijanie azelajnoj kisloty na patogenez akne // Vestnik dermatologii i venerologii. 2015. №5. S. 116–121 (in Russian)].
4. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Терапия больных с тяжелой и средней степенью тяжести акне // Вестник дерматологии и венерологии. 2015. №3. С. 141–146 [Perlamutrov Ju.N., Ol'hovskaja K.B. Terapija bol'nyh s tjazhelej i srednej stepen'ju tjazhesti akne // Vestnik dermatologii i venerologii. 2015. №3. S. 141–146 (in Russian)].
5. Кондратьева Ю.С., Шепилева Т.Н. Сравнительный анализ эффективности комбинированной топической терапии больных папуло-пустулезной формой акне легкой и средней степени тяжести // Вестник дерматовенерологии и венерологии. 2015. №3. С. 135–140 [Kondrat'eva Ju.S., Shepileva T.N. Sravnitel'nyj analiz jeffektivnosti kombinirovannoj topicheskoj terapii bol'nyh papulo-pustuleznoj formoj akne legkoj i srednej stepeni tjazhesti // Vestnik dermatovenerologii i venerologii. 2015. №3. S. 135–140 (in Russian)].
6. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. М.: ФАРМТЕК. 2014. 352 с. [Samcov A.V. Akne i akneformnye dermatozy. M.: FARMTEK. 2014. 352 s. (in Russian)].
7. Fisher G.J., Esmann J., Griffiths C.E.M. et al. Cellular, immunologic and biochemical characterization of topical retinoic acid-treated human skin // J Invest Dermatol. 1991. Vol. 96. P. 699–707.

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

сайт  
для практикующих  
врачей

всегда на связи

[www.rmj.ru](http://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!

# Декспантенол в лечении атопического дерматита у детей и взрослых

К.м.н. Н.В. Грязева, профессор Л.С. Круглова

ФГБУ ДПО ЦГМА УДП РФ, Москва

## РЕЗЮМЕ

*Нарушение кожного барьера играет основную роль в развитии многих кожных заболеваний и состояний, таких как сухая кожа, чувствительная кожа, себорейный дерматит, атопический дерматит, контактный дерматит. Декспантенол улучшает гидратацию кожи за счет своих гигроскопических свойств и способности удерживать влагу.*

**Цель исследования:** оценка эффективности применения топических средств Д-Пантенол мазь/крем у пациентов с ксерозом и зудом в период ремиссии различных дерматозов или возникших на фоне соматических заболеваний.

**Материал и методы:** под наблюдением находились 36 пациентов в возрасте от 3-х месяцев до 49 лет с хроническими дерматозами в стадии ремиссии (неполной ремиссии) или соматической патологией, в клинической картине которых присутствовали ксероз и зуд. Пациенты в качестве монотерапии или в составе комплексного лечения использовали крем (n=21) и мазь (n=15) Д-Пантенол 2 р./день на протяжении 28 дней. Эффективность лечения оценивалась через 28 дней.

**Результаты исследования:** через 28 дней применения Д-Пантенола индекс Visual Analog scale (VAS) (зуд) снизился на 32% ( $p < 0,0001$ ), индекс VAS (ксероз) — на 30% ( $p < 0,0001$ ). Купирование зуда, улучшение качества ночного сна и устранение ксероза способствовали повышению качества жизни пациентов. Переносимость лекарственных препаратов Д-Пантенол, по оценке исследователя (врача) и пациентов, по всем позициям была статистически сопоставима и составила при применении мази 90,6%, крема — 97,6%, включая оценку «хорошо/очень хорошо».

**Выводы:** проведенное постмаркетинговое исследование показало достоверно значимое улучшение всех показателей индекса дерматологического статуса (зуд, ксероз), что свидетельствует о целесообразности назначения Д-Пантенола пациентам с различными заболеваниями кожи или соматической патологией, сопровождающимися зудом и ксерозом.

**Ключевые слова:** декспантенол, пантотеновая кислота, атопический дерматит, барьерная функция кожи, гидратация кожи.

**Для цитирования:** Грязева Н.В., Круглова Л.С. Декспантенол в лечении атопического дерматита у детей и взрослых // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 4. С. 48–52.

## ABSTRACT

Dexpanthenol in the treatment of atopic dermatitis in children and adults  
Gryazeva N.V., Kruglova L.S.

«Central State Medical Academy» of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow

*An impaired skin barrier plays an important role in many skin diseases and conditions, such as dry skin, sensitive skin, seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, contact dermatitis. Dexpanthenol improves the hydration of the skin due to its hygroscopic properties and the ability to retain moisture.*

**Aim:** to evaluate the efficacy of topical agents (D-Panthenol Ointment / Cream) in patients with xerosis and pruritis in remission of various dermatoses or associated with somatic diseases.

**Patients and Methods:** 36 patients aged from 3 months to 49 years with chronic dermatoses in remission (partial remission) or somatic pathology with xerosis and pruritis in the clinical picture. The patients used D-Panthenol cream (n=21) and ointment (n=15) twice a day for 28 days as a monotherapy or as a part of a complex treatment. The effectiveness of treatment was assessed after 28 days.

**Results:** after 28 days of D-Panthenol application, the Visual Analog scale (VAS) index (pruritis) decreased by 32% ( $p < 0.0001$ ), VAS (xerosis) index by 30% ( $p < 0.0001$ ). Pruritis relieving, improving the quality of night sleep and eliminating the xerosis contributed to improving the quality of life of this category of patients. The tolerability of D-Panthenol drugs was statistically comparable according to the assessment of the researcher (doctor) and the patient in all positions and was 90.6% with the ointment and 97.6% with the cream including good / very good values.

**Conclusions:** postmarketing research showed a significant improvement in all indices of dermatological status index (pruritis, xerosis), which indicates the advisability of prescribing D-Panthenol to patients with various skin diseases or somatic pathology accompanied by pruritis and xerosis.

**Key words:** dexpanthenol, pantothenic acid, atopic dermatitis, skin barrier function, skin hydration.

**For citation:** Gryazeva N.V., Kruglova L.S. Dexpanthenol in the treatment of atopic dermatitis in children and adults // RMJ. Medical Review. 2018. № 4. P. 48–52.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Пантотеновую кислоту (витамин В<sub>5</sub>) открыл в 1931 г. исследователь Роджер Вильямс во время изучения им факторов роста микробов. Название пантотеновой кислоты связано с широким распространением ее в природе (греческое слово «пантотен» означает «всюду») [1, 2]. После изучения ее стимулирующего эффекта на пролиферацию клеток плесени [3] в дальнейшем было синтезировано топическое средство декспантенол.

Декспантенол — стабильный спиртовой аналог пантотеновой кислоты. Топический декспантенол в виде мази впервые появился более 70 лет назад. При наружном применении декспантенол в отличие от пантотеновой кислоты быстро абсорбируется кожей и конвертируется в пантотеновую кислоту, входящую в состав кофермента А [4–6]. Коэнзим А катализирует синтез жирных кислот и сфинголипидов, входящих в состав рогового слоя кожи [7–10]. Пантотеновая кислота необходима для нормального функционирования эпителия [11]. Было доказано, что топический декспантенол работает как увлажнитель, улучшая барьерные свойства кожи, ускоряя заживление ран [10, 12–17]. Поэтому два основных показания к использованию декспантенола — это увлажнение кожи (восстановление кожного барьера) и ускорение раневого заживления.

Нарушение кожного барьера играет основную роль в развитии многих кожных заболеваний и состояний, таких как сухая кожа, чувствительная кожа, себорейный дерматит, атопический дерматит, контактный дерматит [18, 19].

Декспантенол улучшает гидратацию кожи за счет своих гигроскопических свойств и способности удерживать влагу [11, 20]. Гидратирующий эффект взаимосвязан с его способностью восстанавливать эпидермальную барьер [5]. Недавнее экспериментальное исследование влияния препарата на кожу свиней показало, что декспантенол увеличивает молекулярную подвижность липидных и белковых структур рогового слоя, тем самым создавая условия для гидратации кожи в обезвоженных участках. В частности, было продемонстрировано, что декспантенол взаимодействует с липидными структурами экстрацеллюлярных ламелл и белковыми остатками в корнеоцитах рогового слоя и за счет увеличения молекулярной подвижности компенсирует недостаточную гидратацию [21]. Механизм, за счет которого декспантенол восстанавливает и защищает кожный барьер, до конца не изучен.

Увлажнители создают условия, которые стимулируют физиологические процессы (функционирование ферментов), необходимые для сохранения или восстановления структуры кожного барьера. Топические средства проникают в эпидермис и встраиваются в процесс синтеза барьерных липидов и созревания корнеоцитов [20]. Можно сказать, что декспантенол стимулирует регенерацию эпидермиса, усиливая его дифференцировку и синтез липидов [19].

## ЛЕЧЕНИЕ

Нарушения в функционировании кожного барьера приводят к увеличению трансэпидермальной потери воды и уменьшению гидратации рогового слоя, что является характерным признаком атопического дерматита (АтД) [22, 23].

Клинические исследования показали, что ежедневное использование базисных средств может предотвратить АтД и увеличить период ремиссии [24–26]. В клинических рекомендациях по ведению больных АтД Российского обще-

ства дерматовенерологов от 2015 г. эмолентам в терапии данного заболевания отводится ведущая роль: «Базовая терапия является основополагающей в ведении всех больных атопическим дерматитом и включает в себя регулярное использование смягчающих и увлажняющих средств», «Увлажняющие средства должны применяться постоянно и ежедневно, объем увлажняющих средств должен в 10 раз превышать объем используемых стероидов».

Благодаря доказанному увлажняющему и регенерирующему действию декспантенол незаменим при различных проявлениях АтД. В двойном слепом контролируемом рандомизированном исследовании с участием 60 здоровых пациентов был использован топический декспантенол в концентрации 2,5%. Ежедневное 2-кратное использование в течение 7 дней значительно улучшило гидратацию кожного барьера и уменьшило трансэпидермальную потерю воды в сравнении с группой контроля [27].

Сходные результаты получены в исследовании по изучению эффективности 2,5% декспантенола у 20 пациентов, постоянно использующих средства с лаурилсульфатом [28, 29]. Proksch и Nissen [10] показали, что крем, содержащий 5% декспантенол, восстанавливает кожный барьер и роговой слой в экспериментально поврежденной коже при ежедневном 2-кратном использовании в течение 7 дней. Biro [30] провел двойное слепое контролируемое исследование с участием 25 добровольцев с целью определения эффективности декспантенола при раздраженной коже. На предплечье пациентов наносили мазь, содержащую 5% декспантенол либо плацебо, 2 р./день в течение 26 дней. С 15-го по 22-й день на эти области также наносили 2% лаурилсульфат. Гидратация рогового слоя у пациентов, применяющих декспантенол, осталась стабильной, в то время как в группе плацебо гидратация резко упала к концу периода исследования ( $p < 0,05$ ). Таким образом, декспантенол показал протективное свойство за счет способности сохранять гидратацию рогового слоя даже под воздействием ирритантов.

Stettler [31] провел 2 рандомизированных сравнительных исследования топического декспантенола с участием 43 здоровых добровольцев с целью оценки влажности кожи, степени восстановления барьерной функции и эффекта, оказываемого на микрофлору кожи. Первое исследование проводили на пациентах с невоспаленной сухой и чувствительной кожей (как в стадии ремиссии при АтД). Результаты показали улучшение свойств рогового слоя, повышение влажности, увеличение длины межклеточных ламелл липидов рогового слоя (на 22-й день: 120,61 против 35,85 нм/1000 нм<sup>2</sup> в начале исследования,  $p < 0,001$ ). Результаты второго исследования показали, что декспантенол не влияет на жизнеспособность бактерий-комменсалов.

Еще в одном исследовании Н. Stettler [32] изучил увлажняющий эффект декспантенола у здоровых взрослых людей с сухой кожей и у их здоровых детей. Получены данные, что эмолент повышает гидратацию рогового слоя, что отражается в увеличении электрической емкости поверхности кожи. Кроме того, декспантенол хорошо переносился детьми. При опросе пациенты с АтД подтвердили хорошую переносимость и эффективность препарата [33, 34].

**Цель исследования:** оценка эффективности применения топических средств (Д-Пантенол мазь/крем) у пациентов с ксерозом и зудом в период ремиссии различных дерматозов или возникших на фоне соматических заболеваний.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клинических условиях под наблюдением находились 36 пациентов (62% женщин и 38% мужчин) в возрасте от 3-х месяцев до 49 лет (медиана возраста —  $23,4 \pm 14,6$  года) с хроническими дерматозами в стадии ремиссии (неполной ремиссии) или соматической патологией, в клинической картине которых присутствовали ксероз и зуд. Среди причин возникновения ксероза и сопровождающего его зуда преобладал АтД (78,4%), остальная патология в общем числе занимала менее 23%: сенильный зуд (3,5%), пруриго (3,2%), псориаз (3,6%), ихтиоз (3,6%), постскабиозное состояние (2,1%), другие дерматозы (2%), соматические заболевания (2,6%), у 1% пациентов причина не была установлена.

Критерии включения:

- возраст старше 2-х лет;
- наличие ксероза кожи и зуда;
- ремиссия (частичная ремиссия) основного кожного заболевания;
- подписание информированного согласия.

Критерии невключения:

- обострения воспалительных дерматозов с неконтролируемым прогрессированием вторичной инфекции (бактериальной, вирусной);
- низкая комплаентность.

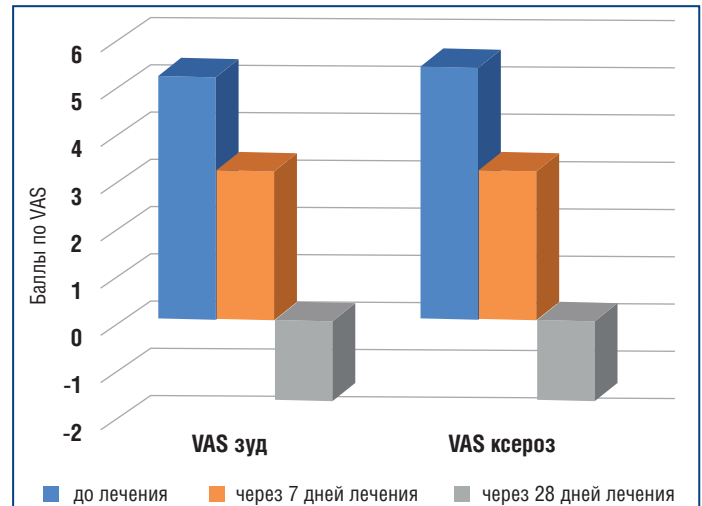
Пациенты в качестве монотерапии (большинство респондентов) или в составе комплексного лечения использовали крем ( $n=21$ ) и мазь ( $n=15$ ) Д-Пантенол (ЗАО «Фармацевтический завод Эгис», Венгрия) 2 р./день на протяжении 28 дней. Мазь назначалась при наличии очень сухой кожи у пациентов, при лифенификации, инфильтрации. Крем — при сухой, чувствительной, склонной к сухости коже. Комбинированное лечение получали 3% пациентов: топические кортикостероиды/ингибиторы кальциневрина ( $n=6$ ) и системное лечение ( $n=5$ ).

Эффективность оценивалась через 28 дней применения препарата с учетом динамики клинических симптомов (ксероза, зуда) по Visual Analog scale (VAS), индекса качества жизни (по двум адаптированным опросникам Дерматологического индекса качества жизни — ДИКЖ — для пациентов младше 17 лет и старше 18 лет) и анкетирования пациентов и врачей по вопросу удобства использования изучаемых топических препаратов.

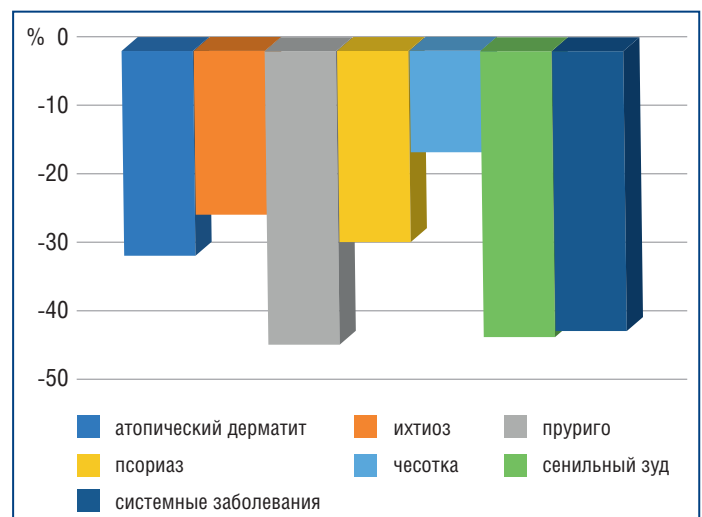
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В начале исследования наблюдался ксероз и зуд от умеренной до тяжелой степени выраженности, средние значения индекса VAS составили  $5,3 \pm 1,6$  балла и  $5,1 \pm 2,1$  балла соответственно. У 62% находившихся под наблюдением пациентов отмечался зуд в течение 7 дней; зуд продолжительностью менее 6 часов имел место в 2/3 случаев (67%). У 82% пациентов зуд усиливался преимущественно в ночное время и/или вечером. За неделю до включения в исследование нарушение сна из-за зуда отмечалось у пациентов с медианой индекса VAS  $3,5 \pm 2,3$ . У 95% зуд локализовался на коже лица и туловища, у 81% и 72% — на верхних и нижних конечностях соответственно.

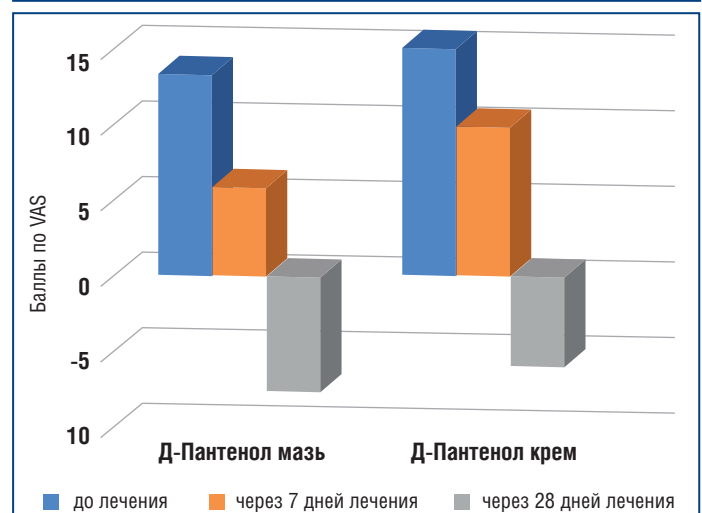
У всех пациентов отмечалось снижение качества жизни: ДИКЖ  $16 \pm 7,2$  балла, при этом в группе пациентов, получавших крем Д-Пантенол, индекс был несколько выше —  $19,1 \pm 6,2$  балла, чем в группе получавших мазь —  $14,3 \pm 7,1$  балла.



**Рис. 1.** Снижение выраженности зуда и ксероза через 7 и 28 дней применения Д-Пантенола (по оси ординат указаны медианы значений,  $p < 0,0001$  в соответствии с критерием Манна – Уитни)



**Рис. 2.** Снижение выраженности ксероза через 28 дней применения Д-Пантенола при разных причинах возникновения зуда



**Рис. 3.** Изменение ДИКЖ через 7 и 28 дней применения Д-Пантенола мази/крема (по оси ординат указаны медианы значений,  $p < 0,0001$  в соответствии с критерием Манна – Уитни)

Через 28 дней применения Д-Пантенола индекс VAS (зуд) снизился на 32% — с  $5,2 \pm 1,8$  до  $3,1 \pm 0,9$  балла ( $p < 0,0001$ ). Индекс VAS (ксероз) уменьшился на 30% — с  $5,1 \pm 2,0$  балла до  $3,1 \pm 0,9$  балла ( $p < 0,0001$ ) (рис. 1).

Снижение выраженности ксероза через 28 дней после применения препаратов при разных причинах возникновения сухости представлено на рисунке 2. Так, у пациентов с атопическим дерматитом индекс VAS (ксероз) снизился на 30% — до  $3,7 \pm 0,3$  балла ( $p < 0,0001$ ), при ихтиозе на 24% — до  $3,0 \pm 0,4$  балла ( $p < 0,0001$ ), при пруриго на 41% — до  $2,3 \pm 0,3$  балла ( $p < 0,0004$ ), при псориазе на 26% — до  $3,8 \pm 0,3$  балла ( $p < 0,0007$ ), при постскабиозном остянии (при чесотке) — до  $4,1 \pm 0,6$  балла ( $p = 0,2003$ ), при сенильном зуде на 41% — до  $2,3 \pm 0,6$  балла ( $p < 0,0001$ ). Ксероз у пациентов с системными соматическими заболеваниями снизился на 40% и составил  $2,9 \pm 0,3$  балла ( $p < 0,0035$ ).

Средние сроки статистически достоверного снижения зуда по VAS варьировали от 2 до 7 дней и зависели от основного заболевания. Так, самые короткие сроки отмечались при псориазе —  $2,1 \pm 0,2$  дня ( $p < 0,001$ ), при пруриго —  $3,6 \pm 0,2$  дня ( $p < 0,002$ ), при постскабиозном зуде —  $3,9 \pm 0,3$  дня ( $p < 0,02$ ), при АтД —  $4,3 \pm 0,1$  дня ( $p < 0,001$ ) и при ихтиозе —  $4,2 \pm 0,3$  дня ( $p < 0,001$ ). Наиболее отсроченный результат отмечался при сенильном зуде —  $7,3 \pm 0,3$  дня ( $p < 0,001$ ).

Исследовалось качество ночного сна, нарушение которого в начале исследования отмечалось у большинства пациентов (83,2%). На фоне применения Д-Пантенола вне зависимости от лекарственной формы препарата (мазь/крем) отмечалось улучшение качества ночного сна ( $p = 0,3617$ ), что подтверждено снижением индекса VAS (нарушение сна) в среднем на 25%: с  $3,7 \pm 0,5$  до  $2,3 \pm 0,2$  балла ( $p < 0,0001$ ).

Купирование зуда, улучшение качества ночного сна и устранение ксероза способствовали повышению качества жизни. В среднем по группе индекс ДИКЖ улучшился на 47%: с  $13,2 \pm 0,8$  до  $7,7 \pm 1,8$  балла ( $p < 0,0001$ ) (рис. 3).

В работе исследовался еще один показатель — «удовлетворенность», который отражает мнение пациента или врача на основании сопоставления ожидаемого и полученного эффекта в сравнении с применением других препаратов, применяемых по аналогичным показаниям. Показатель «удовлетворенность», по оценке исследователей (врачей) и пациентов, по всем позициям был статистически сопоставим для мази и крема. Девять из 10 пациентов отметили хорошую и очень хорошую удовлетворенность применением Д-Пантенола мази/крема (рис. 4).

Отзывы пациентов полностью соотносятся с отзывами врачей, проводивших исследование: 9 из 10 сообщили, что удовлетворены или очень удовлетворены эффективностью Д-Пантенола независимо от формы выпуска препарата (100% для крема против 91,8% для мази) (рис. 5).

Переносимость лекарственных препаратов Д-Пантенол, по оценке исследователей (врачей) и пациентов, по всем позициям была статистически сопоставима и составила при применении мази 90,6%, при применении крема — 97,6%, включая оценку «хорошо/очень хорошо».

## Выводы

1. Проведенное постмаркетинговое исследование эффективности применения топических средств Д-Пантенол мазь/крем в виде монотерапии

# Д-Пантенол

МАЗЬ 25 и 50 г

КРЕМ 25 и 50 г



## Эксперт в заживлении поврежденной кожи



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Д-Пантенол (Мазь РН: П N011108, Крем РН: ЛС-001251). Код АТХ D03AХ03

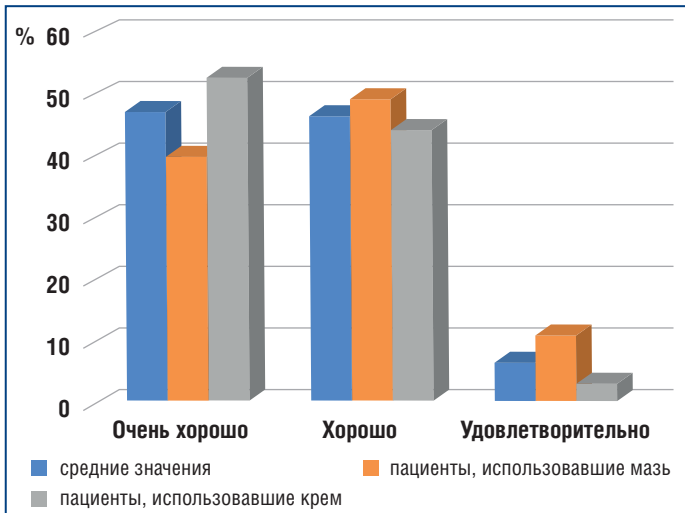
Торговое название. Мазь, крем: Д-Пантенол. МНН. Мазь, крем: декспантенол. **ПОКАЗАНИЯ.**

*Мазь:* Лечение и профилактика трещин и воспаления сосков молочной железы во время лактации, опрелостей у грудных детей. *Крем:* Повреждения кожи легкой степени: царапины, ссадины, ожоги различного происхождения (в т.ч. солнечные), дерматиты. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Мазь, крем: Повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Мазь, крем: Возможны незначительные аллергические реакции. **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Крем: Только для наружного применения. Не наносить на мокнущие раны. Мазь: Не наносить на мокнущие раны. Лечение трофических язв и плохо заживающих кожных трансплантатов должно проводиться под наблюдением лечащего врача.

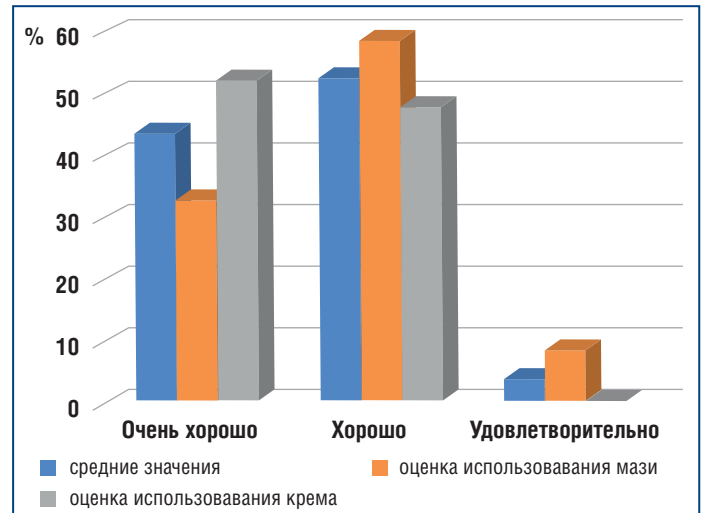
Компания, принимающая претензии потребителей:

000 «ЭГИС-РУС», 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8, телефон: (495) 363-39-66

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



**Рис. 4.** Показатели удовлетворенности удобством применения Д-Пантенола мази/крема согласно опросу пациентов через 28 дней лечения



**Рис. 5.** Отзывы врачей, проводивших исследование эффективности применения Д-Пантенола мази/крема (через 28 дней лечения)

или в комплексе с медикаментозным лечением показало достоверно значимое улучшение всех показателей индекса дерматологического статуса (зуд, ксероз), что свидетельствует о целесообразности их назначения данной категории пациентов.

2. Применение средств Д-Пантенол мазь/крем способствует устранению ксероза кожи, что подтверждается снижением индекса VAS на 40%. Купирование зуда у большинства пациентов (77%) отмечается в сроки 3–7 дней.
3. Применение средств Д-Пантенол мазь/крем, по оценке пациентов, высокоэффективно, способствует улучшению качества жизни, что в совокупности с удобством использования и отсутствием побочных эффектов обуславливает высокую комплаентность.
4. Средства Д-Пантенол мазь/крем показаны пациентам с различными заболеваниями кожи или соматической патологией, сопровождающимися зудом и ксерозом.

### Литература

1. Kelly G.S. Pantothenic acid. Monograph // *Altern Med Rev*. 2011. Vol. 16. P.263–274.
2. Lanska D.J. The discovery of niacin, biotin, and pantothenic acid // *Ann Nutr Metab*. 2012. Vol. 61. P.246–253.
3. Williams R.J., Saunders D.H. The effects of inositol, crystalline vitamin B (1) and «pantothenic acid»; on the growth of different strains of yeast // *Biochem J*. 1934. Vol. 28. P.1887–1893.
4. Stuttgart G., Krause H. Die percutane absorption von Tritium- € markiertem panthenol bei mensch und tier // *Arch Klin Exp Derm*. 1960. Vol. 209. P.578–582.
5. Wollina U., Kubicki J. Multiaktive eigenschaften von dexpanthenol-haltigen externa // *Kosm Med*. 2007. Vol. 2. P.14–18.
6. Abiko Y., Tomikawa M., Shimizu M. Enzymatic conversion of pantothenylalcohol to pantothenic acid // *J Vitaminol (Kyoto)*. 1969. Vol. 15. P.59–69.
7. Proksch E., Jensen J.M., Dexpanthenol. In Barel A.O., Paye M., Maibach H.I., ed. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. 2nd ed. New York, London: Taylor and Francis Group. 2006. P.399–406.
8. Proksch E., Holleran W.M., Menon G.K. et al. Barrier function regulates epidermal lipid and DNA synthesis // *Br J Dermatol*. 1993. Vol. 128. P.473–482.
9. Slyshtenkov V.S., Rakowska M., Moiseenok A.G., Wojtczak L. Pantothenic acid and its derivatives protect Ehrlich ascites tumor cells against lipid peroxidation // *Free Radic Biol Med*. 1995. Vol. 19. P.767–772.
10. Proksch E., Nissen H.P. Dexpanthenol enhances skin barrier repair and reduces inflammation after sodium lauryl sulphate-induced irritation // *J Dermatolog Treat*. 2002. Vol. 13. P.173–178.
11. Wollina U. Zur klinischen wirksamkeit von dexpanthenol // *Kosm Med*. 2001. Vol. 4. P.180–184.
12. Hosemann W., Wigand M.E., Gode U. et al. Normal wound € healing of the paranasal sinuses: clinical and experimental investigations. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1991. Vol. 248. P.390–394.

13. Hosemann W., Gode U., Wigand M.E., et al. Experimentelle untersuchungen zur wunderheilung in den nasennebenhoh // *HNO*. 1991. Vol. 39. P.48–54.
14. Weimann B.I., Hermann D. Studies on wound healing: effects of calcium D-pantothenate on the migration, proliferation and protein synthesis of human dermal fibroblasts in culture // *Int J Vitam Nutr Res*. 1999. Vol. 69. P.113–119.
15. Wollina U., Kubicki J. Dexpanthenol supports healing of superficial wounds and injuries // *Kosm Med*. 2006. Vol. 27. P.240–249.
16. Marquardt Y., Amann P.M., Heise R. et al. Characterization of a novel standardized human three-dimensional skin wound healing model using non-sequential fractional ultrapulsed CO2 laser treatments // *Lasers Surg Med*. 2015. Vol. 47. P.257–265.
17. Oguz A., Uslukaya O., Alabalk U. et al. Topical N-acetylcysteine improves wound healing comparable to dexpanthenol: an experimental study // *Int Surg*. 2015. Vol. 100. P.656–661.
18. Danby S.G. Biological variation in skin barrier function: from A (atopic dermatitis) to X (xerosis) // *Curr Probl Dermatol*. 2016. Vol. 49. P.47–60.
19. Gimenez-Arnau A. Standards for the protection of skin barrier function // *Curr Probl Dermatol*. 2016. Vol. 49. P.123–134.
20. Loden M. Treatments improving skin barrier function. *Curr Probl Dermatol*. 2016. Vol. 49. P.112–122.
21. Bjorklund S., Pham Q.D., Jensen L. B. et al. The effects of polar € excipients transcitol and dexpanthenol on molecular mobility, permeability, and electrical impedance of the skin barrier // *J Colloid Interface Sci*. 2016. Vol. 479. P.207–220.
22. Proksch E. The role of emollients in the management of diseases with chronic dry skin. *Skin Pharmacol Physiol* // 2008. Vol. 21. P.75–80.
23. Ring J., Alomar A., Bieber T. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012. Vol. 26. P.1045–1060.
24. Simpson E.L., Berry T.M., Brown P.A., Hanifin J.M. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis // *J Am Acad Dermatol*. 2010. Vol. 63. P.587–593.
25. Simpson E.L., Chalmers J.R., Hanifin J.M. et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers protective atopic dermatitis prevention // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 134. P.818–823.
26. Gelmetti C., Metz M., Proksch E. Expert panel on best practices in atopic dermatitis management: outcome and recommendations // *KOM Dermatol*. 2015. Vol. 10. P.1–4.
27. Gehring W., Gloor M. Effect of topically applied dexpanthenol on epidermal barrier function and stratum corneum hydration. Results of a human in vivo study // *Arzneimittelforschung*. 2000. Vol. 50. P.659–663. 6 E. PROKSCH ET AL.
28. Gehring W., Gloor M. Der repetitive waschtest als modell zur beurteilung von hautschutzpreparaten am beispiel einer dexpanthenolhaltigen formulierung // *Akt Dermatol*. 2001. Vol. 27. P.279–284.
29. Gehring W., Gloor M. Der effekt von dexpanthenol bei experimentell geschädigter haut // *Z Hautkr*. 2001. Vol. 76. P.212–218.
30. Biro K., Thaci D., Ochsendorf F.R. et al. Efficacy of dexpanthenol in skin protection against irritation: a double-blind, placebo-controlled study // *Contact Dermatitis*. 2003. Vol. 49. P.80–84.
31. Stettler H., Kurka P., Lunau N. et al. A new topical panthenol-containing emollient: results from two randomized controlled studies assessing its skin moisturization and barrier restoration potential, and the effect on skin microflora // *J Dermatolog Treat*. 2017. Vol. 28. P.173–180.
32. Stettler H., Kurka P., Wagner C. et al. A new topical panthenol-containing emollient: skin-moisturizing effect following single and prolonged usage in healthy adults, and tolerability in healthy infants // *J Dermatolog Treat*. 2016. Vol. 22. P.1–7. [Epub ahead of print]

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

# Эффективность применения системного препарата на основе изотретиноина при различной степени тяжести акне

Профессор Л.С. Круглова, к.м.н. А.М. Талыбова, к.м.н. Н.В. Грязева

ФГБУ ДПО ЦГМА УДП РФ, Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить эффективность применения изотретиноина (Верокутан®) у пациентов с юношескими акне и акне взрослых.

**Материал и методы:** в исследовании приняли участие 25 пациентов с акне различной степени тяжести. В зависимости от степени тяжести пациенты были распределены на 3 группы. Эффективность оценивалась по дерматологическому индексу шкалы симптомов (ДИШС), мониторинг безопасности включал биохимический анализ крови, тест на беременность у женщин детородного возраста, нежелательные явления.

**Результаты исследования:** динамика суммарного ДИШС была сопоставимой во всех группах наблюдения. При мониторинге безопасности показатели аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, триглицеридов у части пациентов (16%) через 2 и 6 мес. имели тенденцию к увеличению, но с превышением исходных значений не более 10%. Данная отрицательная динамика не требовала отмены препарата. Среди нежелательных явлений отмечались ксероз (90%), хейлит (60%), сухость слизистых (30%), ретиноидный дерматит (17%), которые были выражены преимущественно в 1–2-й месяцы лечения и в дальнейшем имели тенденцию к уменьшению.

**Выводы:** назначение изотретиноина у пациентов с акне средней и тяжелой степени тяжести хорошо переносится и является безопасным. Побочные явления со стороны кожи и слизистых оболочек возникают достаточно часто, но носят преходящий характер (степень выраженности значительно снижается со временем), хорошо поддаются увлажняющей местной терапии и не требуют отмены препарата.

**Ключевые слова:** системная терапия, изотретиноин, папуло-пустулезные акне, узловые акне, конглобатные акне, постакне.

**Для цитирования:** Круглова Л.С., Талыбова А.М., Грязева Н.В. Эффективность применения системного препарата на основе изотретиноина при различной степени тяжести акне // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 4. С. 53–56.

## ABSTRACT

The efficacy of systemic isotretinoin drug for treating acne of various severity degrees

Kruglova L.S., Talybova A.M., Gryazeva N.V.

Central State Medical Academy of the Facilities and Property Management Office under the President of Russian Federation, Moscow

**Aim:** to study the efficacy of isotretinoin (Verocutane) usage in patients with juvenile and adult acne.

**Patients and Methods:** the study involved 25 patients with various severity degrees of acne. The patients were divided into 3 groups, depending on severity degrees of acne. Efficacy assessment included the calculation of the DISS (dermatological index of the symptom scale), safety monitoring included a biochemical blood test for a pregnancy test in women of childbearing age, taking into account undesirable phenomena.

**Results:** the dynamics of the total DISS was comparable in all observation groups. When monitoring safety, the parameters of ACAT, ALAT, alkaline phosphatase, triglycerides in some patients (16%) after 2 and 6 months tended to increase, but did not exceed 10% of the baseline values. This negative dynamics did not require the withdrawal of the drug. Among the undesirable phenomena were xerosis (90%), cheilitis (60%), dry mucous (30%), retinoid dermatitis (17%), which occurred mostly in 1–2 months of admission and subsequently tended to decrease.

**Conclusions:** the prescribed isotretinoin in patients with medium and severe acne are well tolerated and safe. Side effects from the skin and mucous membranes occur quite often, but they are parenthetic by nature (the degree of severity decreases significantly over time), they are easily treated by local moisturizing therapy and do not require drug withdrawal.

**Key words:** systemic therapy, isotretinoin, papulo-pustular acne, nodular acne, conglobate acne, post acne.

**For citation:** Kruglova L.S., Talybova A.M., Gryazeva N.V. The efficacy of systemic isotretinoin drug for treating acne of various severity degrees // RMJ. Medical Review. 2018. № 4. P. 53–56.

Акне является одним из наиболее распространенных заболеваний. По данным различных авторов, им страдают до 80% населения в подростковом возрасте, однако и в более позднем возрасте распространенность заболевания достигает 8%. В 20% случаев зарегистрированы тяжелые формы заболевания [1].

Патогенез акне на современном этапе достаточно хорошо изучен: гиперпродукция кожного себума, фолликулярный гиперкератоз, колонизация *Propionibacterium acnes* и воспаление [2]. Важную роль в развитии акне играют андрогены. Возможна как истинная гиперандрогения, с повышением уровня андрогенов в сыворотке крови, так

и локальное повышение чувствительности рецепторов к андрогенам в дерме при нормальном уровне в сыворотке крови. Считается, что это имеет определяющее значение в степени тяжести дерматоза [3].

В настоящее время ведущую роль в патогенезе акне отводят воспалению. Получены данные, что по какой-то причине активизируется иммунная система кожи: повышается экспрессия TLRs (толл-подобных рецепторов), расположенных на иммунокомпетентных и эпителиальных клетках кожи, активизируются CD4+ лимфоциты кожи, макрофаги, соответственно возрастает синтез цитокинов: интерлейкина (IL)-1α, IL-6, IL-8, IL-12, которые, в свою очередь, вызывают воспалительный ответ, синтез антител (по типу гиперчувствительности замедленного типа) [4]. Данные изменения играют ключевую роль не только в развитии воспалительного процесса, но и в стимуляции сальных желез и формировании комедонов [5].

Диагноз «акне», как правило, ставится по клинической картине. Дополнительные исследования проводятся для выявления сопутствующей патологии и решения вопроса о назначении системной терапии. Обследование эндокринной системы включает определение уровня общего и свободного тестостерона, дигидроэпиандростерона сульфата, андростендиона, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона. Обследование проводится при обнаружении клинических симптомов гиперандрогении (акне, гирсутизм, алопеция, дисменорея, ановуляция, ожирение) [6, 7]. При тяжелом течении акне может наблюдаться повышение уровня гормона роста, инсулиноподобного фактора роста, липидов, инсулина, глобулина, связывающего половые гормоны, свободного 17-β-гидроксистероида, пролактина, эстрогена, прогестерона, наблюдаются патологические значения индекса свободного андрогена.

Биохимический анализ крови рекомендуется проводить перед назначением системных ретиноидов и с целью мониторинга безопасности их применения.

Классификация акне по степени тяжести:

- комедональные акне;
- папуло-пустулезные акне легкой и средней степени тяжести;
- папуло-пустулезные акне тяжелой степени тяжести, узловые акне умеренной степени тяжести;
- узловые акне тяжелой степени тяжести, конглобатные акне.

Определяющим фактором при выборе тактики ведения акне является степень тяжести. Терапия акне в Российской Федерации (РФ) регламентируется клиническими рекомендациями, согласно которым системные ретиноиды являются препаратами первой линии для лечения папуло-пустулезных акне тяжелой степени тяжести/узловых акне, узловых/конглобатных акне.

Снижение эффективности системной антибактериальной терапии обусловлена в первую очередь антибиотикорезистентностью, обуславливающей до 20% случаев неэффективности терапии. Наиболее часто антибиотикорезистентность встречается у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением акне [8]. Проблема заключается в том, что у многих пациентов имеются резистентные штаммы *Propionibacterium* еще до начала терапии, что обусловлено заражением этими штаммами при межличностных кон-

тактах [9]. Итак, на сегодняшний день препаратом выбора системной терапии акне является изотретиноин, обладающий доказанной эффективностью и безопасностью.

Недостатком системных препаратов изотретиноина является высокая стоимость курсовой терапии. Важно отметить, что экономический фактор оказывает значительное влияние на приверженность лечению со стороны пациентов. Высокая стоимость препаратов, особенно при необходимости длительного лечения, негативно влияет на комплаентность — нередки случаи отказа или прекращения терапии.

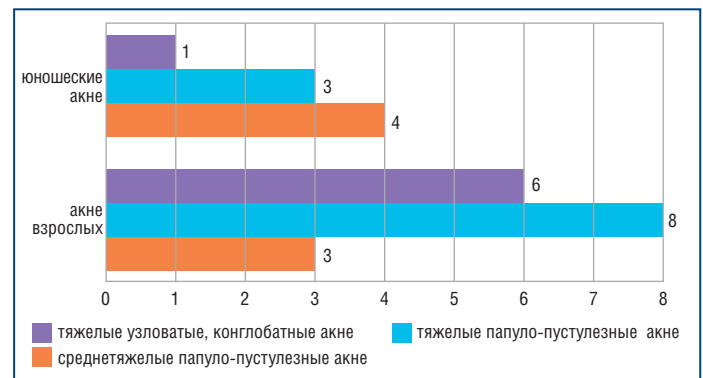
В 2015 г. в РФ зарегистрирован новый отечественный препарат изотретиноина — Верокутан® (ПУ № ЛП-002988 от 07.05.2015), выпускаемый в капсулах по 10 и 20 мг. Стоимость курсовой дозы Верокутана в 1,5–2 раза ниже, чем у аналогов<sup>1</sup>.

Было проведено открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов изотретиноина в капсулах по 20 мг, референтного и производства ОАО «Верофарм» (Россия), в котором получены следующие результаты: максимальная концентрация изотретиноина при пероральном применении обоих препаратов достигается в среднем через 2 часа после приема, последующее снижение концентрации происходит экспоненциально и характеризуется временем половинного убывания в течение 19–20 часов. Сравнение показало, что фармакокинетические показатели этих препаратов существенно не различаются. По формальным критериям препараты являются биоэквивалентными, что позволяет рекомендовать препарат Верокутан® при различной степени тяжести акне [10].

**Цель исследования:** изучить эффективность применения изотретиноина у пациентов с юношескими акне и акне взрослых средней и тяжелой степени тяжести.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 25 пациентов с акне различной степени тяжести. Среди них 16 женщин и 9 мужчин. Возраст пациентов составил от 16 до 42 лет. У 17 пациентов диагностированы юношеские акне (папуло-пустулезные средней и тяжелой степени тяжести, узловые и кистозные акне), у 8 — акне взрослых. Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести и клинической формы представлено на рисунке 1.



**Рис. 1.** Распределение больных в зависимости от клинической формы и степени тяжести акне

<sup>1</sup> Данные Российского фармацевтического портала <https://www.pharminindex.ru/mnn/isotretinoin.htm>, <https://www.pharminindex.ru/mnn/isotretinoin.html>, <https://www.pharminindex.ru/mnn/isotretinoin.html>, <https://www.pharminindex.ru/mnn/isotretinoin.html>, средние розничные цены на препараты с МНН изотретиноин (капсулы по 8, 10, 16 и 20 мг). Данные на 20.06.2018.



В анамнезе у большинства пациентов (70%) были курсы системных антибиотиков, топической терапии с временным либо недостаточным эффектом. У 31% пациентов наряду с воспалительными элементами отмечались рубцы постакне.

В зависимости от степени тяжести и клинической формы акне пациенты были распределены на 3 группы:

- ♦ 1-ю группу (n=11) составили пациенты с папуло-пустулезными юношескими акне средней степени тяжести. Пациенты получали курс с постепенным снижением дозы, суточная доза (начальная доза) Верокутана составляла 0,8–1 мг/кг, по достижении стабилизации процесса (отсутствие свежих воспалительных высыпаний на протяжении 1 мес.) дозу снижали до 0,5–0,6 мг/кг на 2–3 мес., затем до 0,2–0,3 мг/кг на 2–3 мес., с последующей отменой препарата. Курсовая доза Верокутана составляла 100 мг/кг. Средняя длительность курса 8–10 мес.;

- ♦ 2-ю группу (n=8) составили пациенты с юношескими акне тяжелой степени, в т. ч. конглобатными и узловыми, которые получали курс Верокутана по описанной выше схеме. Курсовая доза Верокутана составляла около 120 мг/кг. Длительность курса — 8–10 мес. (в ряде случаев до 12 мес.);

- ♦ 3-ю группу (n=6) составили пациенты с акне взрослых среднетяжелой и тяжелой степени, в клинической картине которых присутствовали папулы, пустулы, узлы и рубцы постакне. Все пациенты принимали Верокутан® по описанной выше схеме, длительность курса достигала 1 года.

Все пациенты использовали базовую терапию — специализированную косметику, включающую средства по очищению кожи и увлажнению.

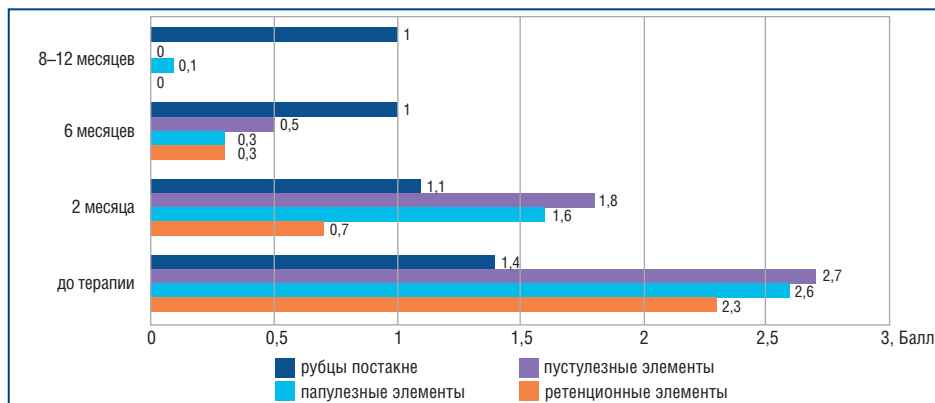
Эффективность оценивалась по дерматологическому индексу шкалы симптомов (ДИШС), который включал 3-балльную оценку ретенционных элементов (открытые и закрытые комедоны), воспалительных элементов (папулы, пустулы, узлы, кисты), рубцов постакне. Суммарный ДИШС при максимальном значении составлял 15 баллов.

Мониторинг безопасности включал биохимический анализ крови (до терапии, через 2 и 6 мес. от начала терапии) — уровень аспартатаминотрансферазы (АсАт), аланинаминотрансферазы (АлАт), щелочной фосфатазы, триглицеридов, холестерина профиль, тест на беременность у женщин детородного возраста (длительность контрацептивного периода после лечения составляла 1 мес.), нежелательные явления (ксероз, хейлит, сухость слизистых, ретиноидный дерматит, конъюнктивит, жалобы со стороны костно-мышечной системы).

## Результаты исследования

В 1-й группе после курса терапии в соответствии со значениями ДИШС уже через 2 мес. отмечалась положительная динамика: выраженность ретенционных элементов снизилась в 3 раза, воспалительных элементов — в 1,5 раза, через 6 мес. наблюдались единичные папуло-пустулезные элементы (рис. 2). В отношении рубцов постакне достоверной динамики не отмечалось, однако следует отметить, что новых рубцов постакне не формировалось, что свидетельствует об определенной профилактической направленности применения препарата.

Вторая группа по динамике ДИШС была сопоставима с 1-й группой, однако в отношении узлов, кист и конглобатов значимая эффективность отмечалась



**Рис. 2.** Динамика составляющих ДИШС на фоне лечения Верокутаном с постепенным снижением дозы (1-я группа). Конечная точка на графике 8–12 мес. (длительность курса различалась внутри группы)

**СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ АКНЕ ПО БОЛЕЕ ВЫГОДНОЙ ЦЕНЕ!<sup>1</sup>**

- **Терапия тяжелых и резистентных форм акне<sup>2</sup>**
- **Стойкая ремиссия — низкий риск обострений<sup>3</sup>**
- **Усиливает процессы регенерации в коже — снижает риск образования рубцов<sup>4</sup>**

Формы выпуска:  
 • капсулы 10 мг № 30  
 • капсулы 20 мг № 30



**ОТРАЖЕНИЕ ЗДОРОВЬЯ**  
 ЗДОРОВОЕ ОТРАЖЕНИЕ

Верокутан® производится компанией «ВЕРОФАРМ» — подразделением группы Abbott, одного из лидеров фармацевтической промышленности

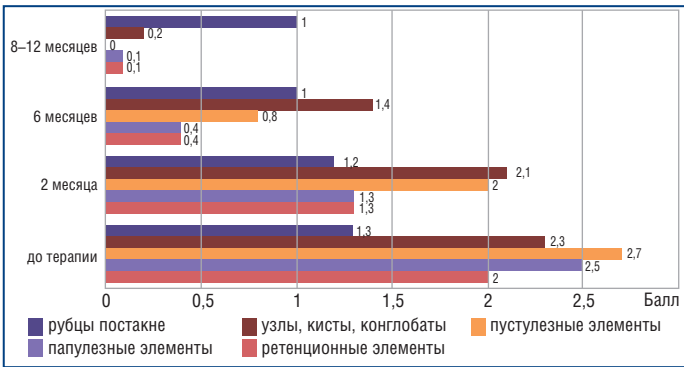
На правах рекламы. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.п. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата Верокутан®

Полную инструкцию по медицинскому применению препарата Верокутан® вы можете найти на сайте:  
<https://products.veropharm.ru/upload/iblock/79a/79a217aa74662297489827e3c137eb86.pdf>

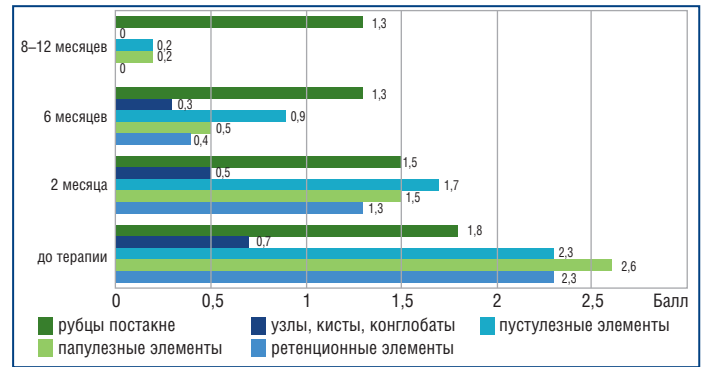
- Ссылки:**
1. Данные аналитической базы IMS за 2017 г. Сравнение средних розничных цен на препараты с МНН изотретиноин (капсулы по 8, 10, 16 и 20 мг) и прогнозируемой средней розничной цены на препарат Верокутан®
  2. РОДВК. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне, М.: 2015
  3. Wessels F, Anderson AN, Kropman K. The cost-effectiveness of isotretinoin in the treatment of acne. Part 1. A meta-analysis of effectiveness literature. S Afr Med J. 1999 Jul; 89 (7 Pt 2): 780–4
  4. Инструкция по медицинскому применению препарата Верокутан®

**veropharm**

АО «ВЕРОФАРМ», 107023, Россия, Москва, Барабанный пер., 3  
 Тел.: (495) 792-53-30, факс: (495) 792-53-28  
 E-mail: info@veropharm.ru, www.veropharm.ru  
 РУ № ЛП-002988. VERVK180432 от 30.05.2018



**Рис. 3.** Динамика составляющих ДИШС на фоне лечения Верокутаном с постепенным снижением дозы (2-я группа). Конечная точка на графике 8–12 мес. (длительность курса различалась внутри группы)



**Рис. 4.** Динамика составляющих ДИШС на фоне лечения Верокутаном с постепенным снижением дозы (3-я группа). Конечная точка на графике 8–12 мес. (длительность курса различалась внутри группы)

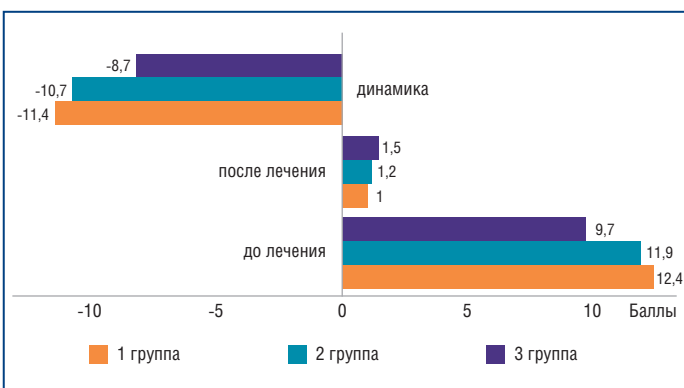
в более поздние сроки (рис. 3). Таким образом, снижение дозы Верокутана показано пациентам с тяжелыми юношескими акне на более позднем сроке, в среднем на 2 мес. позже, чем пациентам с юношескими акне средней степени тяжести.

В 3-ю группу вошли пациенты в возрасте старше 25 лет с акне средней и тяжелой степени тяжести (рис. 4). Предложенная схема лечения оказалась высокоэффективной у данной категории пациентов, что позволяет рекомендовать ее для применения в широкой клинической практике.

Таким образом, динамика суммарного ДИШС была сопоставимой во всех группах наблюдения. В 1-й группе индекс снизился с  $12,4 \pm 0,5$  ( $p < 0,001$ ) до  $1 \pm 0,3$  балла ( $p < 0,01$ ); во 2-й группе — с  $11,9 \pm 0,7$  ( $p < 0,001$ ) до  $1,2 \pm 0,4$  балла ( $p < 0,05$ ); в 3-й группе — с  $9,7 \pm 0,3$  ( $p < 0,02$ ) до  $1,5 \pm 0,3$  балла ( $p < 0,001$ ). Редукция в 1-й группе составила 91%, во 2-й группе — 89%, в 3-й группе — 86% (рис. 5).

При мониторинге безопасности, который включал биохимический анализ крови (до терапии, через 2 и 6 мес. от начала терапии), показатели АСаТ, АЛаТ, щелочной фосфатазы, триглицеридов у части пациентов (16%) через 2 и 6 мес. имели тенденцию к увеличению, но с превышением исходных значений не более 10%. Данная отрицательная динамика не требовала отмены препарата.

Среди нежелательных явлений отмечались ксероз (90%), хейлит (60%), сухость слизистых (30%), ретиноидный дерматит (17%), которые были выражены преимущественно в 1–2-й месяцы лечения и в дальнейшем имели тенденцию к уменьшению.



**Рис. 5.** Динамика суммарного ДИШС на фоне лечения Верокутаном в 1–3-й группах

## Выводы

1. При юношеских акне средней степени тяжести показан курс Верокутана в дозе 0,8–1 мг/кг до достижения стабилизации процесса (отсутствие свежих воспалительных высыпаний на протяжении 1 мес.), далее доза снижается до 0,5–0,6 мг/кг на 2–3 мес. и до 0,2–0,3 мг/кг на 2–3 мес., с последующей отменой препарата. Курсовая доза составляет 100 мг/кг. Средняя длительность курса 8–10 мес.
2. При акне тяжелого течения также рекомендовано проведение курса Верокутана с постепенным снижением дозировки, но в более поздние сроки (в среднем на 2 мес. позже, чем у пациентов с юношескими акне средней степени тяжести). Курсовая доза — около 120 мг/кг. Длительность лечения 10–12 мес.
3. При среднетяжелой и тяжелой степени акне взрослых также целесообразно назначение Верокутана с постепенным снижением дозы, длительность курса до 1 года.
4. Назначение изотретиноина у пациентов с акне средней и тяжелой степени тяжести хорошо переносится и является безопасным. Побочные явления со стороны кожи и слизистых оболочек возникают достаточно часто, но носят преходящий характер (степень выраженности значительно снижается со временем), хорошо поддаются увлажняющей местной терапии и не требуют отмены препарата.

## Литература

1. Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V. et al. Global alliance to improve outcomes in acne // J Am Acad Dermatol. 2009. Vol. 60(5 Suppl). P.1–50.
2. Zouboulis C.C. Zileuton, a new efficient and safe systemic anti-acne drug // Dermatoendocrinol. 2009. Vol. 1(3). P.188–192.
3. Kurokawa I., Danby F.W., Ju Q. et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment // Exp Dermatol. 2009. Vol. 18(10). P.821–832.
4. Zhang L., Li W.H., Anthonavage M. et al. Melanocortin-5 receptor and sebogenesis // Eur J Pharmacol. 2011. Vol. 660(1). P.202–206.
5. Pie'rard-Franchimont C., Pie'rard G.E., Saint-Le'ger D. et al. Comparison of the kinetics of sebum secretion in young women with and without acne // Dermatologica. 1991. Vol. 133(2). P.120–122.
6. Trifu V., Tiplica G.S., Naumescu E. et al. Cortexolone 17alpha-propionate 1% cream, a new potent antiandrogen for topical treatment of acne vulgaris. A pilot randomized, double-blind comparative study vs. placebo and tretinoin 0.05% cream // Br J Dermatol. 2011. Vol. 165(1). P.177–183.
7. Lai J.J., Chang P., Lai K.P. et al. The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders // Arch Dermatol Res. 2012. Vol. 304(7). P.499–510.
8. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне, Москва. 2015. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniju bol'nyh akne, Moskva. 2015. (in Russian)]. (Электронный ресурс). URL: [http://www.cnikvi.ru/docs/clinic\\_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkov-kozhi/](http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkov-kozhi/) (дата обращения: 05.06.2018)

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



120  
лет

со дня рождения  
И.А. Кассирского

- 15-16 февраля, **Тула**, 39-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.tula.rnmot.ru](http://www.tula.rnmot.ru)
- 1-2 марта, **Воронеж**, 40-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.voronezh.rnmot.ru](http://www.voronezh.rnmot.ru)
- 15-16 марта, **Ижевск**, 41-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.izhevsk.rnmot.ru](http://www.izhevsk.rnmot.ru)
- 29-30 марта, **Сочи**, 42-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.sochi.rnmot.ru](http://www.sochi.rnmot.ru)
- 19-20 апреля, **Иркутск**, 43-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.irkutsk.rnmot.ru](http://www.irkutsk.rnmot.ru)
- 26-27 апреля, **Волгоград**, 44-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.volgograd.rnmot.ru](http://www.volgograd.rnmot.ru)
- 17-18 мая, **Ставрополь**, IV Съезд терапевтов СКФО  
[www.stavropol.rnmot.ru](http://www.stavropol.rnmot.ru)
- 22-23 мая, **Москва**, II Терапевтический форум "Мультидисциплинарный больной", II Всероссийская конференция молодых терапевтов  
[www.mt.rnmot.ru](http://www.mt.rnmot.ru)
- 31 мая-1 июня, **Челябинск**, 45-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.chelyabinsk.rnmot.ru](http://www.chelyabinsk.rnmot.ru)
- 13-14 сентября, **Хабаровск**, 46-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.khabarovsk.rnmot.ru](http://www.khabarovsk.rnmot.ru)
- 20-21 сентября, **Архангельск**, 47-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.arhangelsk.rnmot.ru](http://www.arhangelsk.rnmot.ru)
- 4-5 октября, **Новосибирск**, VI Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока  
[www.novosibirsk.rnmot.ru](http://www.novosibirsk.rnmot.ru)
- 11-12 октября, **Самара**, 48-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.samara.rnmot.ru](http://www.samara.rnmot.ru)
- 1-2 ноября, **Екатеринбург**, IV Съезд терапевтов Уральского федерального округа  
[www.ural.rnmot.ru](http://www.ural.rnmot.ru)
- 21-23 ноября, **Москва**, XIII Национальный Конгресс терапевтов  
[www.congress.rnmot.ru](http://www.congress.rnmot.ru)
- 13-14 декабря, **Чебоксары**, 49-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.cheboksary.rnmot.ru](http://www.cheboksary.rnmot.ru)

120

Подробности на сайте [www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)

**Оргкомитет:**

117420, Москва, а/я 1  
телефон: +7 (495) 518-26-70  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)

**Конгресс-оператор:**



ООО «КСТ Интерфорум»  
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
телефон: +7 (495) 722-64-20  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)

# ПОКАЗАНА ЛИНЕЙНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ ТЯЖЕСТЬЮ НАЖБП И РЯДОМ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ<sup>1</sup>



**НАЖБП – независимый фактор риска метаболических нарушений<sup>2</sup>**

ВОЗДЕЙСТВУЯ НА ПЕЧЕНЬ,  
ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н ПОМОГАЕТ  
БОРОТЬСЯ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ  
НАРУШЕНИЯМИ ВО ВСЕМ ОРГАНИЗМЕ<sup>3</sup>



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.  
<sup>1</sup> 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;  
<sup>2</sup> НАЖБП – фактор риска метаболических нарушений, независимый от ожирения и инсулинорезистентности.  
<sup>3</sup> «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...».

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

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