



ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2019 | № 18

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ

NEUROLOGY / RHEUMATOLOGY НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:
ООО «Группа Ремедиум»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

Редакция:

Шеф-редактор: Александр Хитров

e-mail: khitrov@remedium.ru

Ответственный за выпуск: Людмила Головина

Редакторы: Ксения Кириллова,

Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана

Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева, Андрей Качалин,

podpiska@remedium.ru

Реклама: reklama@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, г. Москва,

ул. Бакунинская, 71, стр. 10

e-mail: remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25

(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «Группа Ремедиум»: www.remedium.ru

Сайт журнала: www.med-sovet.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации

ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –

подписной индекс 88144.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»

Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.

Дата выхода в свет 29 ноября 2019 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 21 выпуск в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины. Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	Неврология/Ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	08.02.2019
№2	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	20.02.2019
№3	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>	28.02.2019
№4	Эндокринология <i>Гл. ред. вып. Шестакова Марина Владимировна</i>	15.03.2019
№5	Кардиология <i>Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович</i>	20.03.2019
№6	Терапия <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	05.04.2019
№7	Акушерство и Гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	09.04.2019
№8	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович</i>	20.04.2019
№9	Неврология/Ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.05.2019
№10	Онкология <i>Гл. ред. вып. Давыдов Михаил Иванович</i>	20.06.2019
№11	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	15.06.2019
№12	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.08.2019
№13	Акушерство и Гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	20.09.2019
№14	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич</i>	30.09.2019
№15	Пульмонология <i>Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	10.10.2019
№16	Кардиология <i>Гл. ред. вып. Шляхто Евгений Владимирович</i>	30.09.2019
№17	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	31.10.2019
№18	Неврология/Ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.10.2019
№19	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	03.11.2019
№20	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович</i>	03.11.2019
№21	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.12.2019



Founder and publisher:
Remedium Group LLC

Editor in Chief:

Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS,
MD, Prof.

Editorial office:

Editor-in-Chief: Aleksander Khitrov
e-mail: khitrov@remedium.ru

Responsible to sign-off: Lyudmila Golovina

Editorial team: Ksenia Kirillova,
Yulia Cherednichenko

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
podpiska@remedium.ru

Advertising: reklama@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

Bakuninskaya St, 71/10,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

TeL/fax: +7 (495) 780-34-25

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of Remedium Group LLC: www.remedium.ru

Website of the journal: www.med-sovet.pro

The journal is registered with the Federal
Service for Supervision of Mass Media,
Telecommunications, and Protection of Cultural
Heritage.

Certificate of Registration of Print Media

No.ФС77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia – subscription
index 88144.

Included in the List of the Leading Peer-
Reviewed Journals of the Higher Attestation
Commission of the Russian Federation. Author's
materials are those of the author(s) and do not
necessarily reflect the opinion of the editorial
office, exclusive (property) rights belong to the
editorial office from the date of receipt of materials. Material published may not be reproduced,
redistributed, resold or published elsewhere
without written consent of the Editorial Office.
The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Printing house «Graphica» Ltd.: 5 Novolesnaya,
Moscow.

The Issue was sent to the printer on November
29, 2019.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of
Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2019

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 21 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists. The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



The list of thematic issues of the journal

№1	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	08.02.2019
№2	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	20.02.2019
№3	Gastroenterology <i>Ch. Ed. of Issue Igor V. Maev</i>	28.02.2019
№4	Endocrinology <i>Ch. Ed. of Issue Marina V. Shestakova</i>	15.03.2019
№5	Cardiology <i>Ch. Ed. of Issue Dmitriy A. Napalkov</i>	20.03.2019
№6	Therapy <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	05.04.2019
№7	Obstetrics and Gynecology <i>Ch. Ed. of Issue Gennadiy T. Sukhikh</i>	09.04.2019
№8	Otorhinolaryngology <i>Ch. Ed. of Issue Valeriy M. Svistushkin</i>	20.04.2019
№9	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	31.05.2019
№10	Oncology <i>Ch. Ed. of Issue Mikhail I. Davydov</i>	20.06.2019
№11	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	15.06.2019
№12	Outpatient Clinic <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2019
№13	Obstetrics and Gynecology <i>Ch. Ed. of Issue Gennadiy T. Sukhikh</i>	20.09.2019
№14	Gastroenterology <i>Ch. Ed. of Issue Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2019
№15	Pulmonology <i>Ch. Ed. of Issue Sergey N. Avdeev</i>	10.10.2019
№16	Cardiology <i>Ch. Ed. of Issue Evgeniy V. Shlyakhto</i>	30.09.2019
№17	Pediatrics <i>Ch. Ed. of Issue Irina N. Zakharova</i>	31.10.2019
№18	Neurology/Rheumatology <i>Ch. Ed. of Issue Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2019
№19	Oncology <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	03.11.2019
№20	Otorhinolaryngology <i>Ch. Ed. of Issue Sergey V. Ryazantsev</i>	03.11.2019
№21	Outpatient Clinic <i>Ch. Ed. of Issue Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.12.2019



Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Главный редактор номера:

Парфенов Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялькова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Гасилина Е.С., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*педиатрия*)

Гнусев С.Ф., д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Меркулова Е.П., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Сушков С.А., к.м.н., доцент, Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь) (*хирургия*)

Сания Колачек (Sanja Kolacek; Kolaček, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Франческо Савино (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI Цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явлов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

Vladimir A. Parfenov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editorial review board:

S.N. Avdeev, Corr. Member of of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alekseeva, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. of Sci. (Med.), Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

B.M. Blokhin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandeplass, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. VizeI, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vjalkova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., The Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

E.S. Gasilina, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Pediatrics*)

S.F. Gnusayev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

I.N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Il'ina, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

A.T. Kamilova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

I.A. Koroleva, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

A.I. Kryukov, Dr. of Sci., Prof., Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. of NAS RK, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.V. Maev, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Mel'nikova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

E.P. Merkulova, Dr. of Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. of Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhlin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. of Sci. (Med.), The Almazov National Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

A.P. Rachin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.V. Salukhov, Dr. of Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint-Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

V.M. Svistushkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

E.V. Shlyakhto, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Director General, Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia) (Saint Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

G.T. Sukhikh, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

S.A. Sushkou, MD, PhD of Sci. (Med.), assistant-prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Беларусь) (*Surgery*)

Sanja Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. of Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

T.E. Taranushenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. of Sci. (Med.), assistant-prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

Francesco Savino, д.м.н., профессор, University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

E.G. Khil'kevich, Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

I.S. Yavelov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Содержание

16+

Новости, открытия и события

- Сергей Акопов**
«Сотекс»: импортозамещение в действии 8

Цереброваскулярные заболевания

- М.Ю. Максимова, А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина**
Ишемический инсульт и антитромботическая терапия: ключевые аспекты применения 10
- М.Г. Полуэктов, А.М. Нарбут, Н.А. Шувакина**
Применение мелатонина в качестве нейропротектора при ишемическом инсульте 18
- Г.Н. Бельская, С.Б. Степанова, И.Г. Лукашевич, Е.И. Лузанова**
Опыт использования вазоактивной терапии у больных венозной дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадии 27

Терапия боли

- В.А. Головачева, В.А. Парфенов**
Лечение острой неспецифической пояснично-крестцовой боли: современные рекомендации и новые подходы в фармакотерапии 34
- Д.О. Рожков, О.Е. Зиновьева, И.М. Вихлянцев, Г.З. Михайлова, А.Д. Уланова, С.С. Попова, А.Н. Барин**
Вопросы оптимизации ведения пациента с болью в спине (с клиническим наблюдением). 43

Когнитивные расстройства

- А.Н. Боголепова**
Современный взгляд на возможности профилактики деменции. 52

Паркинсонизм

- А.А. Пилипович**
Ранние стадии болезни Паркинсона: особенности диагностики и терапии 61

Ревматология

- Александр Михайлович Лиля:** «Лечение ГИБП – это научно-исследовательская работа» 72
- Л.Н. Долгова, И.Г. Красивина, Н.В. Долгов, Д.Г. Луговкина**
Метаболические риски гиперурикемии 76
- Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина**
Ингибитор биологических эффектов интерлейкина-6 сарилумаб в терапии ревматоидного артрита. . 85
- Н.А. Хитров**
Лечение патологии параартикулярных тканей перифокальными инъекциями комбинированных препаратов. 92
- Г.Р. Имаметдинова, Е.В. Иголкина, Н.В. Чичасова**
Локальные формы диклофенака в лечении острой и хронической боли при заболеваниях суставов. . 104
- А.В. Кудрявцева, Г.В. Лукина, А.В. Смирнов, С.И. Глухова**
Оценка клинического и антидеструктивного эффекта анти-В-клеточного препарата в зависимости от сопутствующей терапии базисными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами у больных ревматоидным артритом 110

Практика

- Н.В. Пизова, А.В. Пизов**
Боль в спине и остеопороз позвоночника в клинической практике. 119



Content

News, discoveries and events	7
Sergey Akopov «Sotex»: Import substitution in action	8
Cerebrovascular diseases	
M.Yu. Maximova, A.V. Fonyakin, L.A. Geraskina Ischemic stroke and antithrombotic therapy: key aspects	10
M.G. Poluektov, A.M. Narbut, N.A. Shuvakhina The use of melatonin as a neuroprotector in the therapy of ischemic stroke.	18
G.N. Bel'skaya, S.B. Stepanova, I.G. Lukashevich, E.I. Luzanova Experience of using vasoactive therapy in patients with stage I–II venous discirculatory encephalopathy	27
Pain therapy	
V.A. Golovacheva, V.A. Parfenov Management of acute nonspecific lumbosacral pain: modern guidelines and new approaches in pharmacotherapy.	34
D.O. Rozhkov, O.E. Zinov'yeva, I.M. Vikhlyantsev, G.Z. Mikhaylova, A.D. Ulanova, S.S. Popova, A.N. Barinov Optimization of the management of a patient with a backache (with clinical observation)	43
Neuropsychiatric disorders	
A.N. Bogolepova A contemporary view of the possibilities of preventing dementia	52
Parkinsonism	
A.A. Pilipovich Early stages of Parkinson's disease: aspects of the diagnosis and therapy	61
Rheumatology	
Aleksandr Mikhaylovich Lila: «Treatment with genetically engineered biological preparations is a research project»	72
L.N. Dolgova, I.G. Krasivina, N.V. Dolgov, D.G. Lugovkina Metabolic risks of hyperuricemia	76
D.E. Karateev, E.L. Luchikhina Inhibitor of biological effects of interleukin-6 sarilumab in treatment of rheumatoid arthritis	85
N.A. Khitrov Treatment of paraarticular tissue pathology with perifocal combination injections	92
G.R. Imametdinova, E.V. Igolkina, N.V. Chichasova Local forms of diclofenac in the treatment of acute and chronic pain.	104
A.V. Kudryavtseva, G.V. Lukina, A.V. Smirnov, S.I. Glukhova Evaluation of the clinical and anti-destructive effect of an anti-B cell preparation depending on concomitant therapy with basic anti-inflammatory drugs and glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis	110
Practice	
N.V. Pizova, A.V. Pizov Back pain and spinal osteoporosis in clinical practice	119

«Сотекс»: импортозамещение в действии

Сергей Акопов

Многолетняя государственная поддержка фармпрома демонстрирует свою эффективность: отечественные производители ЛС значительно расширили ассортимент и укрепляют свои позиции на отечественном фармацевтическом рынке. Один из ярких примеров реализации политики импортозамещения – компания «Сотекс», обеспечивающая российских врачей и пациентов качественными и доступными лекарственными препаратами для лечения неврологических заболеваний.

«Сотекс», отметивший в этом году свой 20-летний юбилей, на протяжении ряда лет входит в пятерку ведущих отечественных фармпроизводителей¹.

Отличительной чертой «Сотекса» является системный подход к ассортиментной политике. При разработке, запуске и продвижении препаратов компания стремится учесть максимальное число вариантов фармакотерапии, предлагая широкий выбор лекарственных форм, дозировок и фасовок по каждой востребованной рынком позиции. Это позволяет врачам подобрать индивидуальные схемы лечения исходя из особенностей и потребностей конкретных пациентов.

Компания «Сотекс» традиционно ориентирована на удовлетворение потребностей в ЛС по наиболее социально значимым терапевтическим направлениям. Именно поэтому с первых лет своей деятельности она уделяет повышенное внимание формированию и развитию своего портфеля.

Социальный запрос

Старение населения – один из важнейших вызовов для современного мирового здравоохранения. На фоне улучшения качества медицинской помощи увеличивается продолжительность жизни и возрастает доля пациентов пожилого возраста, что сопровождается ростом бремени хронических возрастных заболеваний ЦНС. Согласно прогнозу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) общее количество людей с деменцией будет удваиваться каждые 20 лет².

Рост числа пациентов с деменцией сопровождается увеличением нагрузки на здравоохранение и усугублением проблем поддержки необеспеченных слоев населения. В связи с этим повышается социальная значимость современных, всесторонне изученных, эффективных и безопасных, хорошо сочетающихся с препаратами базовой терапии сердечно-сосудистых заболеваний и диабета лекарственных средств ноотропного, нейрометаболического и церебропротективного действия.

Ответ на требование времени

В неврологическую линейку компании «Сотекс» входят:

- **Церетон®** (холина альфосцерат) – холинотропик центрального действия;
- **Нейпилепт®** (цитиколин) – промежуточный метаболит в синтезе фосфатидилхолина, одного из структурных компонентов клеточной мембраны;
- **Нейрокс®** (этилметилгидроксипиридина сукцинат) – нейтропротекторный препарат преимущественно антиоксидантного действия;
- **Меманталь®** (мемантина гидрохлорид) – антагонист NMDA-рецепторов.

Церетон®: МНН холина альфосцерат

Церетон® выпускается в форме капсул, раствора для внутривенного и внутримышечного введения, а также раствора для приема внутрь. Действующее вещество препарата – холина альфосцерат – способствует выделению холина в головном мозге, обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина в нейрональных мембранах, улучшает кровоток, стимулирует метаболические процессы в ЦНС, активизирует ретикулярную формацию. Препарат применяется в восстановительном периоде ишемического инсульта, черепно-мозговой травмы, геморрагического инсульта, для коррекции когнитивных нарушений, вызванных нейродегенеративными заболеваниями и энцефалопатией. Эффективность и безопасность препарата подтверждена в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ на группе взрослых пациен-

тов с когнитивными нарушениями³. Препарат активно изучается, в последние годы был проведен ряд исследований эффективности его применения у различных групп пациентов. В частности, недавно была показана эффективность препарата при ранних стадиях развития болезни Альцгеймера⁴.

Церетон® хорошо известен врачам и пациентам. В настоящее время он занимает вторую позицию в топ-3 наиболее востребованных ЛС с МНН холина альфосцерат отечественного производства (по объему продаж в рублях)⁵. При этом в отличие от других лидеров рейтинга препарат компании «Сотекс» продолжает усиливать свои позиции (+8% в первые 8 мес. текущего года по сравнению с аналогичным периодом 2018 г.)⁶.

Нейпилепт®: МНН цитиколин

Нейпилепт® представлен в разных лекарственных формах – раствор для приема внутрь, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, что позволяет оптимизировать схемы лечения тяжелой неврологической патологии. Цитиколин способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствует избыточному образованию свободных радикалов, а также предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза. Препарат традиционно применяется в остром (в составе комплексной терапии) и восстановительном периоде ишемического инсульта, остром и восстановительном периоде черепно-мозговой травмы, в восстановительном периоде геморрагического инсульта, а также при когнитивных нарушениях на фоне дегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга.

³ «Двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Церетон®, раствор для приема внутрь (ЗАО ФармФирма «Сотекс», Россия), у пациентов с когнитивными нарушениями», РКИ № КИ/0715-1 от 04.03.2006 URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=784d04ba-a60f-4616-bd51-6959b0915cae&CIPermGUID=F27E62FE-FA6B-4> (дата обращения – 22.10.2019).

⁴ Алесенко А.В., Гаврилова С.И. и др. Исследование эффективности церетона при мягком когнитивном снижении амнестического типа на основе тестирования маркеров липидной природы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(6): 21-27.

⁵ Данные IQVIA.

⁶ Там же.

¹ Данные IQVIA.

² Dementia: a public health priority 2013, WHO, URL: https://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/ (дата обращения – 22.10.2019).

Эффективность и безопасность препарата Нейпилепт® показана в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании⁷ на популяции пациентов с когнитивными нарушениями после черепно-мозговых травм или перенесенных инсультов, а также на фоне хронического нарушения кровообращения головного мозга. По результатам открытого сравнительного рандомизированного исследования на группе пациентов в остром периоде ишемического инсульта была доказана терапевтическая эквивалентность Нейпилепта оригинальному препарату Цераксону^{8,9}.

В настоящее время Нейпилепт входит в топ-3 наиболее востребованных в России препаратов цитиколина. Спрос на лекарственные средства с данным МНН увеличивается, однако востребованность Нейпилепта увеличивается значительно быстрее, чем у ближайших конкурентов (что отражается на продажах)¹⁰. Таким образом, качественный и более доступный по цене препарат «Сотекс» постепенно замещает продукцию зарубежных производителей в полном соответствии с государственной стратегией импортозамещения в сфере фармацевтики.

Нейрокс®: обязательный компонент нейрореабилитации

Нейрокс® – нейропротекторный препарат преимущественно антиоксидантного действия. Он ингибирует свободнорадикаль-

ные процессы, модулирует активность мембраносвязанных ферментов и рецепторных комплексов, что способствует улучшению синаптической передачи и повышению уровня дофамина в головном мозге. Помимо антиоксидантного и ноотропного действия, препарат обладает мембраностабилизирующим и антигипоксическим эффектом. К преимуществам препарата относится свойство усиливать действие транквилизаторов, нейролептиков, антидепрессантов, спазмолитиков и противосудорожных средств, что позволяет снизить их дозы и уменьшить побочные эффекты. Препарат широко применяют в реабилитационном периоде острых нарушений мозгового кровообращения, в лечении различных энцефалопатий, синдрома вегетативной дисфункции, тревожных и когнитивных расстройств на фоне атеросклероза и в комплексной терапии ИБС. Биоэквивалентность Нейрокса оригинальному препарату Мексидол® была доказана в 2016 году в ходе рандомизированного перекрестного двухэтапного исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности¹¹. Востребованность Нейрокса на российском рынке демонстрирует устойчивый рост на протяжении последних 3 лет¹².

Меманталь® – оптимальное соотношение цены и качества

Меманталь® препятствует избыточному выбросу глутаминовой кислоты в межсинаптическую щель и, таким образом, предотвращает повреждение мембран нервных клеток. Данное лекарственное средство является препаратом первого выбора при лечении болезни Альцгеймера средней и тяжелой степени. Меманталь – препарат, предназначенный для улучшения памяти, концентрации внимания у пациентов с БА, также он способствует уменьшению утомляемости

и симптомов депрессии, спастичности вследствие заболеваний или повреждения головного мозга. Терапевтическая эквивалентность Меманталя оригинальному препарату мемантина Акатинол Мемантин® была подтверждена в сравнительном рандомизированном клиническом исследовании на популяции пациентов с легкой и умеренной деменцией при БА. Достоверных различий в действии препарата Меманталь® и оригинального мемантина на показатели когнитивного функционирования, поведенческих и психотических симптомов, а также в безопасности препаратов в исследовании выявлено не было. Оба применяемых препарата вызывали значимое улучшение когнитивных функций, более выраженное у пациентов с легкой деменцией при БА с поздним началом¹³. С учетом необходимости пожизненного применения препаратов мемантина, особое значение приобретает вопрос стоимости терапии. Препарат компании «Сотекс» значительно доступнее по цене по сравнению с оригинальным ЛС. Этим обусловлена востребованность Меманталя, объем реализации которого на протяжении последних четырех лет вырос более чем в 2,5 раза¹⁴. Отметим, что все перечисленные нами МНН включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛП), то есть относятся к сегменту фармацевтического рынка, импортозамещение на котором является первоочередной задачей государства. Наличие отечественных аналогов востребованных здравоохранением препаратов не только гарантирует лекарственную безопасность Российской Федерации, но и повышает эффективность расходов бюджетных средств при государственных закупках ЛС. Последний момент особенно важен, ведь затраты государства на лекарственное обеспечение постоянно растут. Благодаря таким компаниям, как «Сотекс», число качественных, эффективных и доступных по цене ЖНВЛП отечественного производства постоянно увеличивается. 

⁷ «Двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Нейпилепт®, раствор для приема внутрь 100 мг/мл (ЗАО ФармФирма «Сотекс», Россия), у пациентов с когнитивными нарушениями». РКИ № КИ/0914-1 (26.03.2015). URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/CiPermitReg.aspx?PermYear=0&DateBeg=&DateEnd=&DateInc=&NumInc=&RegNm=&Statement=&Protocol=&Qualifier=&ProtoNum=&idClStat> (дата обращения – 22.10.2019).

⁸ «Открытое сравнительное многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Нейпилепт® (МНН: Цитиколин), раствор для внутривенного и внутримышечного введения 1000 мг/4 мл (ЗАО ФармФирма «Сотекс», Россия), и препарата Цераксон® (МНН: Цитиколин), раствор для внутривенного и внутримышечного введения 1000 мг/4 мл (Ferrer Internacional S.A., Испания), у больных в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе». РКИ № CTC-2012-04 (24.06.2013). URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/CiPermitReg.aspx?PermYear=0&DateBeg=&DateEnd=&DateInc=&NumInc=&RegNm=&Statement=&Protocol=&Qualifier=&ProtoNum=&idClStat> (дата обращения – 22.10.2019).

⁹ Менделевич Е.Г. Хроническая мозговая сосудистая недостаточность: клинико-нейровизуальные параметры, факторы риска и нейропротективная терапия. *ПМЖ*. 2016;(7): 424-428.

¹⁰ Данные IQVIA.

¹¹ «Открытое рандомизированное перекрестное двухэтапное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Нейрокс® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг, производства АО «НИХР», Россия, и Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг, производства ЗАО «ЗиО-Здоровье», Россия, с участием здоровых добровольцев». РКИ № НЕЙР-1/04122015 (01.08.2016) URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/CiPermitReg.aspx?PermYear=0&DateBeg=&DateEnd=&DateInc=&NumInc=&RegNm=&Statement=&Protocol=&Qualifier=&ProtoNum=&idClStat> (дата обращения – 22.10.2019).

¹² Данные IQVIA.

¹³ Ширяев О.Ю. с соавт. Сравнение эффективности и безопасности мемантина и оригинального препарата мемантина при легкой и умеренной деменции при болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(10):56-61.

¹⁴ Данные IQVIA.

Ишемический инсульт и антитромботическая терапия: ключевые аспекты применения

М.Ю. Максимова✉, e-mail: center@neurology.ru

А.В. Фonyaкин, e-mail: fonyakin@mail.ru

Л.А. Гераскина, e-mail: neurocor@mail.ru

Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Резюме

В статье рассмотрены стратегические направления антитромботической терапии при ишемическом инсульте. Показано, что анти-тромботическое лечение данной категории пациентов представляет собой многоступенчатую и мультидисциплинарную проблему, начинающуюся с появления первых неврологических симптомов и продолжающуюся в течение всей последующей жизни. Каждый период, включая темпы доставки больного в стационар, последующие действия медицинского персонала, принятие мер по лечению инсульта, профилактике повторных церебральных нарушений, кардиальных осложнений, важен сам по себе и служит единой цели. В конечном итоге все усилия должны быть направлены на уменьшение летальности в острой фазе инсульта, функциональной зависимости пациента, снижение рецидивов церебрального поражения, неотъемлемое пожизненное следование принципам вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений для увеличения продолжительности и качества жизни.

Ключевые слова: ишемический инсульт, антитромботическая терапия, профилактика

Для цитирования: Максимова М.Ю., Фonyaкин А.В., Гераскина Л.А. Ишемический инсульт и антитромботическая терапия: ключевые аспекты применения. *Медицинский совет*. 2019;(18):10-17. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-10-17.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ischemic stroke and antithrombotic therapy: key aspects

Marina Yu. Maksimova✉, e-mail: center@neurology.ru

Andrey V. Fonyakin, e-mail: fonyakin@mail.ru

Lyudmila A. Geraskina, e-mail: neurocor@mail.ru

Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125367, Russia

Abstract

The paper considers the key areas of antithrombotic therapy for ischemic stroke (IS). Antiplatelet therapy is shown to be a multistage and multidisciplinary strategy of treatment for patients with IS, which begins with the appearance of the first symptoms of the disease and continues throughout life. Each stage, including fibrinolytic therapy, early use of antithrombotic and anticoagulant drugs, and personalized antithrombotic prevention of recurrent cerebral disorders, is important in itself and serves a common goal. As a result, all efforts should be aimed at reducing mortality rates in the acute phase of stroke and the functional dependence of a patient and at preventing venous thromboses, recurrent stroke, and all cardiovascular events to increase life expectancy and to improve quality of life. Fibrinolytic therapy increases the patient's chances of a full neurologic recovery and improves the quality of later life. Antithrombotic drugs reduce the risk of cardiovascular death, early recurrences of stroke, and recurrent non-cardioembolic stroke. Parenteral anticoagulants in acute stroke decrease the risk of venous thrombosis/thromboembolism, oral anticoagulants reduce that of recurrent cardioembolic stroke.

Keywords: ischemic stroke; antithrombotic therapy, prevention.

For citation: Maximova M.Yu., Fonyakin A.V., Geraskina L.A. Ischemic stroke and antithrombotic therapy: key aspects. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(18):10-17. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-10-17.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт продолжает оставаться важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено его высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности [1, 2]. По экспертным оценкам Всемирной организации здравоохранения, инсульт занимает второе место в мире среди причин смертности, а инвалидизация после инсульта занимает

первое место среди всех причин первичной инвалидности¹.

Организация медицинской помощи при инсульте традиционно делится на три этапа: догоспитальный, госпитальный и амбулаторно-поликлинический. На каждом из этапов усилия должны быть направлены на достижение основных целей – уменьшение летальности, функцио-

¹ Доклад ВОЗ. Информационный бюллетень № 317: [www.who.int], январь 2015. [WHO Report. Information Bulletin № 317: (www.who.int), January 2015 (In Russ.)].

нальной зависимости пациента, снижение рисков повторного инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений. Антитромботическая терапия является обязательным компонентом лечения при ишемическом инсульте, начиная с дебюта заболевания и на протяжении последующей жизни [1]. Спектр терапевтических возможностей антитромботических средств весьма широк. Они используются в рамках реперфузионных технологий (фибринолитики), раннего лечения инсульта и с целью вторичной профилактики, где представлены тромботическими антиагрегантами и антикоагулянтами, обоснованное применение которых направлено на решение поставленных задач в различные сроки заболевания.

РЕПЕРФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Реперфузионная терапия является наиболее эффективным методом лечения пациентов с ишемическим инсультом. С позиции оценки доказательной базы результативности и безопасности реперфузии при ишемическом инсульте в международной практике зарекомендовали себя два основных метода: системная тромболитическая терапия (ТЛТ) с помощью рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (r-tPA) и механическая тромбэкстракция.

Самым распространенным методом реперфузии является системная ТЛТ у тщательно отобранных пациентов в первые 4,5 ч с момента развития неврологической симптоматики [3, 4]. По рекомендациям АНА/ASA время от поступления пациента до начала ТЛТ (показатель «от двери до иглы») не должно превышать 60 мин. Восстановление кровоснабжения мозга в первые 4,5 ч от возникновения первых симптомов заболевания достоверно улучшает прогноз после ишемического инсульта (ИИ) [3, 4]. Согласно результатам исследования IST-3, ТЛТ приводит не только к восстановлению неврологических функций, но и улучшению качества жизни больных спустя 18 мес. после ишемического инсульта [5]. При этом оптимальные результаты наблюдаются, если тромболитизис проводится в первые 3 ч [6, 7].

Анализ эффективности лечения 2 799 пациентов показал, что даже в пределах 3 ч от начала инсульта вероятность благоприятного исхода при применении ТЛТ тем выше, чем раньше начат тромболитизис [6]. Показатель «Number-Needed-to-Treat» (количество пациентов, которые должны быть пролечены для достижения 1 случая восстановления нарушенных функций на 90-е сутки после ИИ) при назначении r-tPA в первые 90 минут составил 4, в первые 180 мин. – 9. Более того, не было выявлено увеличения летальности, прежде всего вследствие кровоизлияния в область инфаркта, так называемой геморрагической трансформации инфаркта мозга или возникновения гематом в различных регионах мозга при ТЛТ в период 4,5 ч от развития ИИ [6].

В 2010 г. был опубликован метаанализ результатов, полученных при обследовании 3 670 пациентов с ИИ, включенных в исследования NINDS, ECASS I-III, ATLANTIS и EPITHET, подтвердивший эффективность и безопасность

системного тромболитизиса алтеплазой в течение 270 мин. (4,5 ч) после возникновения неврологической симптоматики [8]. На основании проведения контролируемых исследований были разработаны рекомендации по лечению ИИ [4]. Основным препаратом, используемым для проведения ТЛТ, является фибриноселективный тромболитик (r-tPA) алтеплаза. Препарат избирательно активирует плазминоген, связанный с фибрином, и вызывает фибриноспецифичный тромболитизис. Внутривенное введение алтеплазы унифицировано во всем мире и осуществляется по общепринятому протоколу в суммарной дозе 0,9 мг/кг (максимальная доза – 90 мг; 10% всей дозы вводится внутривенно струйно в течение 1 мин., остальная часть – в течение последующих 60 мин. внутривенно капельно) в первые 4,5 ч от начала ишемического инсульта [9].

В России в рамках национального проекта «Здоровье» была создана программа «Снижение смертности от болезней системы кровообращения», в состав которой вошел Комплекс мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) [10]. Эти мероприятия привели к оптимизации временных издержек на догоспитальном этапе и существенному росту числа пациентов, госпитализированных в 1-е сутки от развития симптомов инсульта, что сказалось на увеличении количества процедур реперфузии при ишемическом инсульте [10]. Так, в 2010 г. количество пациентов, поступивших в стационар в 1-е сутки от развития ОНМК, составило 57,2% от общего числа пациентов, перенесших инсульт. В 2017 г. это число достигло 70%. Кроме того, выросла доля пациентов, поступивших с ОНМК в первые 4,5 ч от развития симптомов: с 29,8% в 2010 г. до 35% в 2017 г. За прошедшее десятилетие зарегистрировано существенное увеличение абсолютного количества процедур системной ТЛТ (с 453 процедур в 2009 г. до 15 122 процедур в 2017 г.). Частота системной ТЛТ за 2017 г. составила 3,3% от всего количества пациентов с ишемическим инсультом против 2,15% по более ранним данным [11].

Состояние больного оценивается по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS), результатам КТ или МРТ головного мозга до проведения тромболитизиса через 24 ч, на 7-е сут. инсульта. Если после тромболитизиса степень неврологических нарушений в течение 24 ч уменьшается на 3 балла и более по шкале NIHSS, то результаты его расцениваются как значительно выраженное улучшение. Восстановление кровотока после системного тромболитизиса определяется на основании дуплексного сканирования, магнитно-резонансной или компьютерно-томографической ангиографии артерий мозга. После проведения тромболитизиса антикоагулянты и антиагреганты назначаются не ранее чем через 24 ч.

Восстановление кровотока при окклюзии средней мозговой артерии в сегменте М2 наблюдается в 30,8–77% случаев, при окклюзии внутренней сонной артерии – в 4–35% случаев [12, 13]. При величине тромба более 8 мм в интракраниальной части внутренней сонной артерии или проксимальном (М1) сегменте средней мозговой артерии эффективность системного тромболи-

зиса является низкой, однако при протяженности тромба менее 2 мм восстановление кровотока наблюдается в 90% случаев и более [14].

Самый тяжелый вид осложнений тромболизиса – возникновение гематом мозга. Создание современных тромболитиков привело к снижению частоты этого вида осложнений до 6% по сравнению с 10–56%, отмечавшимся ранее [15]. Возникновение кровоизлияний в области инфаркта при тромболизисе связано с восстановлением кровотока в артерии. Одной из возможных причин возникновения гематом мозга является воздействие на эндотелий сосудов мозга металлопротеиназ, к которым относится алтплаза. Эти осложнения могут быть также следствием нарушений гемостаза, поэтому при проведении тромболизиса необходим мониторинг показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови.

Основные факторы риска возникновения гематом мозга – повышенный уровень глюкозы, сахарный диабет в анамнезе, значительно выраженные неврологические нарушения, возраст старше 75 лет, длительный промежуток времени между появлением симптомов инсульта и проведением тромболизиса, предшествующий прием ацетилсалициловой кислоты (АСК), застойная сердечная недостаточность в анамнезе, недостаточная активность ингибитора активатора плазминогена, нарушение методики проведения тромболизиса [16, 17].

Возникновение гематом мозга может проявляться в виде появления сильной головной боли, менингеального синдрома, нарастания очаговых симптомов, острой спутанности сознания, эпилептических припадков, выраженных психических нарушений. В таких случаях ТЛТ прекращают, срочно проводят КТ или МРТ. Гематома мозга определяется как симптомная, если она приводит к нарастанию степени неврологических нарушений на 4 балла и более по шкале инсульта Национального института здоровья или к смерти больного [6].

При оценке системного тромболизиса необходимо учитывать, что лизис тромба не устраняет причину его формирования (фибрилляция предсердий, «нестабильная» атеросклеротическая бляшка, коагулопатии). Этим обусловлена высокая частота развития ретромбоза и реокклюзии после успешно выполненного тромболизиса, составляющая 20–34% [9, 18].

Накопленный опыт системного тромболизиса при ИИ дал основание для применения понятия «thrombolysis off label», т. е. тромболизиса за пределами установленных критериев [20–22]. Ряд противопоказаний для проведения его являются не абсолютными, а относительными: возраст старше 80 лет, легкие или быстро регрессирующие неврологические симптомы (менее 5 баллов по NIHSS), значительно выраженные неврологические симптомы (более 25 баллов NIHSS), эпилептический припадок, черепно-мозговая травма или хирургическая операция в последние 3 мес., инсульт и сахарный диабет в анамнезе, прием антикоагулянтов [21–23].

В последние годы, наряду с ТЛТ, активно применяют эндоваскулярные методики для восстановления кровотока в пораженном сосуде, такие как механическую тромб-

экстракцию (МТЭ). Технология основана на создании надежной интеграции и фиксации тромба в просвете артерии в стент-ретривер и его удалении вместе со стентом. В ряде клинических исследований была продемонстрирована эффективность МТЭ в восстановлении кровотока при окклюзии крупных церебральных артерий у 88–100% пациентов и повышение клинической эффективности лечения ишемического инсульта [10, 24, 25].

АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ

Острый период ишемического инсульта. Раннее начало терапии тромбоцитарными антиагрегантами является обязательным для всех пациентов с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой (ТИА). Результаты двух крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [26, 27] и последующий их метаанализ, охвативший около 40 000 пациентов [28], продемонстрировали эффективность и безопасность АСК при назначении в первые 48 ч после развития инсульта. Было выявлено достоверное уменьшение риска повторного ишемического инсульта и смертельных исходов в группе больных, получавших АСК на фоне незначительного увеличения риска геморрагического инсульта или геморрагической трансформации инфаркта мозга (1,0% против 0,8%, $p = 0,07$). Более того, лечение увеличивало шансы благоприятного исхода: полное восстановление наблюдалось дополнительно у 10 на каждую 1000 пролеченных пациентов.

У определенной категории больных с ишемическим инсультом установлена польза от комбинированной антитромбоцитарной терапии в случае ее раннего начала и ограниченной продолжительности. Так, в одном из рандомизированных двойных слепых сравнительных исследований оценивали эффективность и безопасность комбинации клопидогрела в сочетании с АСК против АСК [29]. Включались больные в первые 24 ч от момента развития неинвалидирующего ишемического инсульта, которым не выполнялась ТЛТ-терапия. Исследование продолжалось 90 дней. Комбинированная конечная точка, включающая ишемический и геморрагический инсульт, зарегистрирована у 8,6% больных, находившихся на комбинированной терапии, против 11,7% пациентов, получавших монотерапию АСК, что было статистически значимо. При этом в группе двойной терапии не отмечено нарастания риска больших кровотечений и всех случаев смерти [29].

Сходные эффекты получены в другом рандомизированном сравнительном исследовании [30]. В группе больных с острым неинвалидирующим ишемическим инсультом/ТИА, развившимся на фоне экстра- и интракраниальных стенозов, получавших клопидогрел 50 или 75 мг в сочетании с АСК 100 мг, по сравнению с монотерапией АСК 100 мг, было отмечено существенно меньшее число повторных инсультов: 9,1% против 27,9% пациентов при сопоставимой частоте серьезных геморрагических осложнений [30]. В то же время пролонгация двойной терапии свыше 90 дней не сопровождается существенной дополнительной пользой, но ассоциируется с нарастанием частоты больших и интракраниальных кровотечений.

Вторичная профилактика инсульта. Результаты мета-анализа данных рандомизированных исследований, сравнивших терапию различными тромбоцитарными антиагрегантами с плацебо у 18 270 пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА, показали, что антиагрегантная терапия приводит к снижению относительного риска (ОР) инсульта, инфаркта миокарда (ИМ) и смерти на 22% [31]. Оценивалась эффективность широкого спектра антитромбоцитарных препаратов, включая АСК, тиклопидин, клопидогрел, дипиридамола, трифлузал, цилостазол, сарпогрелат и тикагрелор.

АСК относится к наиболее изученным антитромбоцитарным средствам, применяемым в ангионеврологии. Прием АСК способен снизить риск повторного инсульта и всех сердечно-сосудистых событий в широком диапазоне терапевтической дозировки (50–1300 мг/сут), хотя высокие дозы (более 150 мг) увеличивали риск побочных явлений (язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, кровотечения) [31]. Рациональная терапия АСК ассоциируется с нарастанием ОР внутримозговых кровоизлияний, однако настолько небольшим по сравнению со снижением риска повторного инсульта, что суммарная клиническая польза от приема АСК весьма существенна [32].

Клопидогрел был изучен в рамках крупного сравнительного исследования, в котором пациенты с инсультом, ИМ или периферическим атеросклерозом в анамнезе были рандомизированы в две группы для приема АСК 325 мг/сут или клопидогрела 75 мг/сут [33]. Частота развития сердечно-сосудистых осложнений составила 5,3% среди пациентов, получавших клопидогрел, в сравнении с 5,8% среди пациентов, получавших АСК ($p = 0,043$). Частота всех побочных явлений при приеме клопидогрела не превышала таковые при лечении АСК, при этом нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались чаще при приеме АСК.

Комбинация клопидогрела с АСК у больных, имеющих высокий риск развития ИИ и других сердечно-сосудистых заболеваний, изучалась в двух больших исследованиях – MATCH [34] и CHARISMA [35]. Результаты этих исследований показали, что комбинация клопидогрела и АСК в сравнении с приемом одной АСК [34] или клопидогрела [35] не имеет существенных преимуществ в отношении снижения риска основных сосудистых событий и сопровождается существенным увеличением геморрагических осложнений.

Испытание SPS3 своими результатами подтвердило отсутствие дополнительной пользы и повышение рисков кровотечений при долгосрочной комбинированной терапии клопидогрелом и АСК у больных даже с недавним (в пределах первых 3 недель) лакунарным инфарктом [36]. Двойная терапия, длившаяся в среднем 3,4 года, по сравнению с монотерапией АСК не сопровождалась уменьшением числа повторных цереброваскулярных осложнений, однако ассоциировалась с более высоким риском больших кровотечений.

Комбинация дипиридамола медленного высвобождения (МВ) 200 мг и АСК 25 мг 2 раза в день является единственной, доказавшей свою суммарную клиническую

эффективность в длительной профилактике повторного некардиоэмболического инсульта. Так, комбинированное лечение при сравнении с плацебо сопровождалось снижением ОР повторного инсульта на 37%, а в сравнении с АСК (75 мг/сут) – на 18%. Частота геморрагических осложнений была одинакова во всех группах [37]. Сравнение эффективности комбинации АСК и дипиридамола МВ против монотерапии клопидогрелом в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА, не выявило преимуществ какого-либо режима терапии [38].

В настоящий момент известно еще несколько анти-тромбоцитарных препаратов, проходивших испытания в рамках вторичной профилактики инсульта: трифлузал, цилостазол, сарпогрелат и тикагрелор.

По итогам 5 плацебо-контролируемых и сравнительных испытаний был осуществлен метаанализ, не обнаруживший достоверного различия между трифлузалом и АСК по эффективности во вторичной профилактике серьезных сосудистых осложнений у пациентов после инсульта, ТИА или ИМ [39]. Наряду с этим, лечение АСК продемонстрировало более высокий риск геморрагических осложнений, хотя неблагоприятные гастроинтестинальные явления (диспепсия) чаще регистрировались при лечении трифлузалом. Будущие исследования призваны изучить эффективность и безопасность трифлузала в других группах пациентов с высоким сосудистым риском и оценить возможную дополнительную пользу комбинированной антиагрегантной терапии во вторичной профилактике серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время рассматриваются перспективы применения цилостазола для предупреждения повторного инсульта [40]. Так, в сравнительном рандомизированном двойном слепом пилотном исследовании цилостазол выступил в качестве альтернативы АСК. Частота повторных инсультов в обеих группах была сопоставима, однако при лечении АСК чаще развивались церебральные кровоизлияния [41]. Необходимо отметить, что цилостазол не изучался на неазиатской популяции, в которой эффекты от лечения могут быть другими.

В первом рандомизированном двойном слепом испытании S-ACCESS была оценена эффективность и безопасность сарпогрелата по сравнению с АСК после ишемического инсульта [42]. Регистрировалась частота повторного инсульта, ИМ и смерти, включая сосудистые и несосудистые причины. Полуторалетнее наблюдение продемонстрировало сопоставимую эффективность АСК и сарпогрелата в предотвращении повторного инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений. Несерьезные геморрагические осложнения (подкожные гематомы, носовые кровотечения) чаще отмечались при приеме АСК, но частота геморрагических инсультов в обеих группах была одинаковой. Был сделан вывод, что АСК остается средством выбора для предотвращения повторных серьезных сосудистых осложнений, но необходимо продолжение исследований по оценке клинического значения сарпогрелата в профилактике инсульта [42].

Сравнительной оценке эффективности и безопасности назначения тикагрелора 90 мг 2 раза в день и АСК 100 мг в день в первые 24 ч от момента развития неинвалидизирующего инсульта/ТИА с продолжением терапии в течение 90 дней было посвящено рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование SOCRATES [43]. Тикагрелор не обнаружил преимуществ перед АСК в отношении риска инсульта, ИМ или смерти в течение 90 дней. Частота любых кровотечений была сопоставима. Однако в последующем субанализе у больных с ипсилатеральным атеросклеротическим стенозом (атеротромботический инсульт) тикагрелор показал себя более эффективным средством, дополнительно снижающим ОР повторного инсульта/ТИА, ИМ и смертельных исходов при одинаковых рисках кровотечений [44]. Таким образом, своевременное распознавание патогенетических механизмов инсульта может явиться важным звеном в персонификации ранней антитромбоцитарной терапии и послужить поводом для продолжения целенаправленного изучения тикагрелора во вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Острый период ишемического инсульта. Более 50 лет в остром периоде инсульта с целью профилактики неврологического ухудшения, предотвращения ранней повторной церебральной эмболизации, улучшения неврологического исхода применяются гепарины. При этом низкомолекулярные гепарины (НМГ) продемонстрировали большую эффективность и безопасность перед нефракционированным гепарином [4]. Однако улучшению исхода заболевания и снижению частоты повторных инсультов было противопоставлено увеличение частоты геморрагических осложнений, включая лиц с кардиогенным источником эмболии [2]. Использование ургентной антикоагуляции с целью предотвращения раннего рецидива инсульта и прерывания неврологического ухудшения, в том числе на фоне выраженного стеноза внутренней сонной артерии и артериальной диссекции, также не рекомендуется из-за увеличения риска серьезных интракраниальных геморрагических осложнений [4]. Недостаточно данных в пользу применения ранней антикоагуляции среди групп высокого риска с интракардиальным и интраартериальным тромбозом.

Тем не менее использование НМГ показано пациентам с высоким риском тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, к которым относятся иммобилизованные пациенты, больные с сахарным диабетом, ожирением, а также имеющие в анамнезе венозные тромбозы [2, 4].

Вторичная профилактика инсульта. Пероральные антикоагулянты имеют широкое применение при ишемическом инсульте и являются препаратами выбора для вторичной профилактики кардиоэмболического инсульта (КЭИ), обусловленного фибрилляцией предсердий (ФП), ревматическим митральным стенозом, протезированными клапанами сердца, острым ИМ (длительность терапии

до 6 мес.), кардиомиопатией со снижением фракции выброса левого желудочка до 40% и менее в сочетании с признаками тромбоза левого желудочка [45, 46]. При другой патологии сердца, ассоциированной с КЭИ, рекомендован прием тромбоцитарных антиагрегантов, преимущественно АСК.

Одним из наиболее частых нарушений, ассоциированных с КЭИ, является неклапанная ФП, при которой применение пероральных антикоагулянтов является стандартом длительной (бессрочной) терапии [47]. С разработкой и внедрением в клиническую практику прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), таких как прямой ингибитор тромбина дабигатрана – этексилат и прямые ингибиторы фактора Ха – ривароксабан, аписксабан, эдоксабан, возможности анти тромботической терапии при неклапанной ФП существенно расширились. В сравнительных исследованиях ПОАК и варфарина при неклапанной ФП был проведен субанализ их эффективности и безопасности среди пациентов с инсультом или ТИА [48]. Отмечена сопоставимая частота развития неблагоприятных событий для групп больных, получавших варфарин и ПОАК. Частота больших кровотечений, включая внутримозговые, на фоне терапии ПОАК была ниже, что объясняет предпочтительность их выбора перед варфарином [48, 49].

В 2018 году экспертами Европейской ассоциации сердечного ритма были расширены показания к применению ПОАК с целью профилактики ишемического инсульта. Так, ПОАК могут служить альтернативой варфарину при аортальном стенозе, биологическом протезе клапана сердца и реконструкции митрального клапана (спустя 3 месяца после операции), чрескожной транслюминальной пластике аортального клапана или транскатетерной имплантации аортального клапана, гипертрофической кардиомиопатии [49].

Сроки начала антикоагулянтной терапии после инсульта на сегодняшний день дискуссионны. Известно, что парентеральная антикоагуляция у больных с кардиогенным источником эмболии, начатая в первые 7–14 дней после развития инсульта, ассоциируется с незначительным снижением частоты повторного инсульта и статистически значимым увеличением риска симптомных внутримозговых кровотечений [50]. Однако показано, что риск внутримозговых кровоизлияний был наиболее высок при большом и обширном ишемическом поражении. В то же время у больных с ТИА или малым церебральным очагом польза от ранней инициации пероральной антикоагулянтной терапии существенно превышала риск кровотечений. Поэтому сроки инициации пероральной антикоагулянтной терапии (варфарин либо ПОАК) определяются тяжестью инсульта и величиной ишемического очага [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анти тромботическая терапия представляет собой многоступенчатую и мультидисциплинарную стратегию лечения больных с ишемическим инсультом, начиная с появления первых симптомов заболевания и продолжаясь в течение всей последующей жизни. Каждый этап,

включая проведение ТЛТ, механической тромбэкстракции, раннее назначение антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов, осуществление персонализированной антитромботической профилактики повторных церебральных нарушений, важен сам по себе и служит единой цели. В конечном итоге все усилия должны быть направлены на уменьшение летальности в острой фазе

инсульта, функциональной зависимости пациента, профилактики повторного инсульта, всех сердечно-сосудистых осложнений для увеличения продолжительности и качества жизни.



Поступила / Received 23.12.2018
Отрецензирована / Review 03.02.2019
Принята в печать / Accepted 12.09.2019

Список литературы

1. Пирадов М.А., Танамян М.М., Максимова М.Ю. (ред.). *Инсульт: современные технологии диагностики и лечения*. М.: МЕДпресс-информ; 2018. 360 с. doi: 10.24421/MP.2018.18.15909.
2. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457-507. doi: 10.1159/000131083.
3. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New Engl J Med*. 1995;333:1581-1587. doi: 10.1056/NEJM199512143332401.
4. Powers WJ., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49:e46-e99. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
5. IST-3 collaborative group. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third International Stroke Trial [IST-3]): 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):768-776. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70130-3.
6. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischaemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-1329. doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0804656.
7. Del Zoppo G.J., Saver J.L., Jauch E.C., Adams H.P. Jr.; American Heart Association Stroke Council. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009;40(8):2945-2948. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.192535.
8. Lees K., Bluhmki E., von Kummer R. et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695-1703. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60491-6.
9. Пирадов М.А., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Реперфузионные методы лечения ишемического инсульта. В кн.: Пирадов М.А., Иллариошкин С.Н., Танамян М.М. (ред.). *Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: руководство для врачей. Т. II. Высокотехнологические методы лечения и реабилитации в неврологии*. В 3-х т. Москва: АТМО; 2015:9-45.
10. Сковцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., Бойко Е.Л., Дашян В.Г., Крылов В.В. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018;12(3):5-12. doi: 10.25692/ACEN.2018.3.1.
11. Шамалов Н.А. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в Российской Федерации: проблемы и перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;(специальный выпуск 2):15-21. doi: 10.14412/2074-2711-2014-25-15-21.
12. Bhatia R., Hill M.D., Shobha N. et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010;41(10):2254-2258. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.592535.
13. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M. et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):893-903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300.
14. Riedel C.H., Zimmermann P., Jensen-Kondering U. et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2011;42(6):1775-1777. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.609693.
15. Wardlaw J.M., Zoppo G., Yamaguchi T., Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD000213. doi: 10.1002/14651858.CD000213.
16. Lansberg M.G., Thijs V.N., Bammer R. et al. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke*. 2007;38:2275-2278. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.480475.
17. Whiteley W.N., Slot K.B., Fernandes P. et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012;43(11):2904-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.665331.
18. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Гафарова М.Э. и др. Персонализация подходов к реперфузионной терапии ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(1):7-13. Режим доступа: <http://www.annaly-nevrologii.ru/journals/44-tom-11-1-2017.pdf>.
19. Alexandrov A.V., Grotta J.C. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. 2002;59(6):862-867. doi: 10.1212/wnl.59.6.862.
20. Rubiera M., Alvarez-Sabin J., Ribo M. et al. Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36(7):1452-1456. doi: 10.1161/01.STR.0000170711.43405.81.
21. Breuer L., Blinzler C., Huttner H.B. et al. Off-label thrombolysis for acute ischemic stroke: rate, clinical outcome and safety are influenced by the definition of 'minor stroke'. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(2):177-185. doi: 10.1159/000328811.
22. Guillan M., Alonso-Canovas A., Garcia-Caldentey J. et al. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol*. 2012;19(3):390-394. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03517.
23. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Лоскутников М.А. и др. Системный медикаментозный тромболизис в остром периоде ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008;2(2):5-12. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15130945>.
24. Powers WJ., Derdeyn C.P., Jauch E.C. et al. on behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46:3024-3039. doi: 10.1161/STR.0000000000000074.
25. Binning M.J., Bartolini B., Baxter B. et al. Trevo 2000: Results of a Large Real-World Registry for Stent Retriever for Acute Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e010867. doi: 10.1161/JAHA.118.010867.
26. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997;349(9066):1641-1649. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9186381>.
27. IST (International Stroke Trial) Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997;349(9065):1569-1581. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9174558>.
28. Chen Z.M., Sandercock P., Pan H.C. et al. Indication for early aspirin use in acute ischaemic stroke. A combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke*. 2000;31(6):1240-1249. doi: 10.1161/01.STR.0000170711.43405.81.
29. Wang Y., Wang Y., Zhao X. et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischaemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369:11-19. doi: 10.1056/NEJMoa1215340.
30. Zuo F.-T., Liu H., Wu H.-J. The effectiveness and safety of dual antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular disease with intracranial and extracranial arteriostenosis in Chinese Patients A randomized and controlled trail. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(1):1-6. doi: 10.1097/MD.00000000000005497.
31. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71.
32. He J., Whelton P., Vu B., Klag M.J. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1998;280(22):1930-1935. doi: 10.1001/jama.280.22.1930.
33. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in

- patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348(9038):1329-1339. doi: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3.
34. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331-337. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16721-4.
 35. Bhatt D.L., Fox K.A.A., Hacke W. et al. CHARISMA investigators: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-1717. doi: 10.1056/NEJMoa060989.
 36. SPS3 Investigators; Benavente O.R., Hart R.G., McClure L.A. et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012;367:817-825. doi: 10.1056/NEJMoa1204133.
 37. The ESPRIT study group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-1673. doi: 10.1016/S0140-6736(06)8734-5.
 38. Diener H.C., Sacco R.L., Yusuf S., Steering Committee of PROFESS Study Group: Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two Antithrombotic regimen (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with stroke. The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PROFESS). *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(5-6):368-380. doi: 10.1159/000100105.
 39. Costa J., Ferro J.M., Matias-Guiu J. et al. Triflural for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD004296. doi: 10.1002/14651858.CD004296.pub2.
 40. Huang Y., Cheng Y., Wu J. et al. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomized double blind pilot study. *Lancet Neurol*. 2008;7:494-499. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70094-2.
 41. Shinohara Y., Katayama Y., Uchiyama S. et al.; CSPS 2 Group. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:959-968. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70198-8.
 42. Shinohara Y., Nishimaru K., Sawada T. et al. Sarpogrelate-aspirin comparative clinical study for efficacy and safety in secondary prevention of cerebral infarction (S-ACCESS). *Stroke*. 2008;39:1827-1833. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.505131.
 43. Johnston S.C., Amarencu P., Albers G.W. et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;375:35-43. doi: 10.1056/NEJMoa1603060.
 44. Amarencu P., Albers G.W., Denison H. et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:301-310. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30038-8.
 45. Суслина З.А., Фонакин А.В., Кузнецов А.Л. Кардиоэмболический инсульт: источники эмболии и пути профилактики. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2004;(2):13-16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24120158>.
 46. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160-2236. doi: 10.1007/s11940-014-0315-4.
 47. Фонакин А.В., Гераскина Л.А. Суслина З.А. (ред.) *Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антитромботической терапии*. Москва: ИМА-Пресс; 2014. 72 с.
 48. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
 49. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation *European Heart Journal*. 2018;39:1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
 50. Paciaroni M., Agnelli G., Micheli S., Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2007;38:423-430. doi: 10.1161/01.STR.0000254600.92975.1f.

References

1. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. (eds.). *Insult: modern technology of diagnostic and treatment*. Moscow: MEDPress-Inform; 2018. 360 c. (In Russ.) doi: 10.24421/MP.2018.18.15909.
2. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457-507. doi: 10.1159/000131083.
3. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New Engl J Med*. 1995;333:1581-1587. doi: 10.1056/NEJM199512143332401.
4. Powers WJ., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49:e46-e99. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
5. IST-3 collaborative group. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third International Stroke Trial [IST-3]): 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):768-776. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70130-3.
6. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-1329. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0804656>.
7. Del Zoppo G.J., Saver J.L., Jauch E.C., Adams H.P. Jr.; American Heart Association Stroke Council. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009;40(8):2945-2948. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.192535.
8. Lees K., Bluhmki E., von Kummer R. et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695-1703. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60491-6.
9. Piradov M.A., Domashenko M.A., Maksimova M.Yu. Reperfusion methods of ischemic stroke treatment. In the book: Piradov M.A., Illarionovskiy S.N., Tanashyan M.M. (ed.). *Neurology in the 21st Century: diagnostic, therapeutic and research technologies: a guide for physicians*. VOL. II. *High-technology methods of treatment and rehabilitation in neurology*. In 3 vol. Moscow: ATMO; 2015:9-45. (In Russ.)
10. Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P., Kamkin E.G., Boyko E.L., Dashyan V.G., Krylov V.V. Healthcare system for patients with stroke in Russia. Results of 10-years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for patients with acute cerebrovascular events. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2018;12(3):5-12. (In Russ.). doi: 10.25692/ACEN.2018.3.1.
11. Shamalov N.A. Reperfusion therapy for ischemic stroke in Russian Federation: problems and perspectives. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;(Special Issue 2):15-21. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2014-25-15-21.
12. Bhatia R., Hill M.D., Shobha N. et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010;41(10):2254-2258. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.592535.
13. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M. et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):893-903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300.
14. Riedel C.H., Zimmermann P., Jensen-Kondering U. et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2011;42(6):1775-1777. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.609693.
15. Wardlaw J.M., Zoppo G., Yamaguchi T., Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD000213. doi: 10.1002/14651858.CD000213.
16. Lansberg M.G., Thijs V.N., Bammer R. et al. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke*. 2007;38:2275-2278. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.480475.
17. Whiteley W.N., Slot K.B., Fernandes P. et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012;43(11):2904-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.665331.
18. Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Gafarova M.E. et al. Personification of the approaches to reperfusion therapy of ischemic stroke. *Annaly Klinicheskoy I Experimental'noy Nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017;11(1):7-13. (In Russ.) Available at: <http://www.annaly-nevrologii.ru/journals/44-tom-11-1-2017.pdf>.
19. Alexandrov A.V., Grotta J.C. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. 2002;59(6):862-867. doi: 10.1212/wnl.59.6.862.
20. Rubiera M., Alvarez-Sabin J., Ribo M. et al. Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36(7):1452-1456. doi: 10.1161/01.STR.0000170711.43405.81.
21. Breuer L., Blinzler C., Huttner H.B. et al. Off-label thrombolysis for acute ischemic stroke: rate, clinical outcome and safety are influenced by

- the definition of 'minor stroke'. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32(2):177-185. doi: 10.1159/000328811.
22. Guillan M., Alonso-Canovas A., Garcia-Caldentey J. et al. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol.* 2012;19(3):390-394. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03517.
 23. Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Kistenev B.A., Loskutnikov M.A., et al. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Annaly Klinicheskoy I Experimental'noy Nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2008;2(2):5-12. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15130945>.
 24. Powers WJ., Derdeyn C.P., Jauch E.C. et al. on behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015;46:3024-3039. doi: 10.1161/STR.0000000000000074.
 25. Binning M.J., Bartolini B., Baxter B. et al. Trevo 2000: Results of a Large Real-World Registry for Stent Retriever for Acute Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e010867. doi: 10.1161/JAHA.118.010867.
 26. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet.* 1997;349(9066):1641-1649. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9186381>.
 27. IST (International Stroke Trial) Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet.* 1997;349(9065):1569-1581. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9174558>.
 28. Chen Z.M., Sandercock P., Pan H.C. et al. Indication for early aspirin use in acute ischemic stroke. A combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke.* 2000;31(6):1240-1249. doi: 10.1161/01.str.31.6.1240.
 29. Wang Y., Wang Y., Zhao X. et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2013;369:11-19. doi: 10.1056/NEJMoa1215340.
 30. Zuo F.-T., Liu H., Wu H.-J. The effectiveness and safety of dual antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular disease with intracranial and extracranial arteriosclerosis in Chinese Patients A randomized and controlled trail. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(1):1-6. doi: 10.1097/MD.00000000000005497.
 31. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324(7329):71-86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71.
 32. He J., Whelton P., Vu B., Klag M.J. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 1998;280(22):1930-1935. doi: 10.1001/jama.280.22.1930.
 33. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996;348(9038):1329-1339. doi: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3.
 34. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:331-337. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16721-4.
 35. Bhatt D.L., Fox K.A.A., Hacke W. et al. CHARISMA investigators: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354:1706-1717. doi: 10.1056/NEJMoa060989.
 36. SP53 Investigators; Benavente O.R., Hart R.G., McClure L.A. et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med.* 2012;367:817-825. doi: 10.1056/NEJMoa1204133.
 37. The ESPRIT study group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1665-1673. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68734-5.
 38. Diener H.C., Sacco R.L., Yusuf S., Steering Committee of PROFESS Study Group: Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimen (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with stroke. The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PROFESS). *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(5-6):368-380. doi: 10.1159/000100105.
 39. Costa J., Ferro J.M., Matias-Guiu J. et al. Triflural for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD004296. doi: 10.1002/14651858.CD004296.pub2.
 40. Huang Y., Cheng Y., Wu J. et al. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomized double blind pilot study. *Lancet Neurol.* 2008;7:494-499. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70094-2.
 41. Shinohara Y., Katayama Y., Uchiyama S. et al.; CSPS 2 Group. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:959-968. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70198-8.
 42. Shinohara Y., Nishimaru K., Sawada T. et al. Sarpogrelate-aspirin comparative clinical study for efficacy and safety in secondary prevention of cerebral infarction (S-ACCESS). *Stroke.* 2008;39:1827-1833. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.505131.
 43. Johnston S.C., Amarenco P., Albers G.W. et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2016;375:35-43. doi: 10.1056/NEJMoa1603060.
 44. Amarenco P., Albers G.W., Denison H. et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:301-310. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30038-8.
 45. Suslina Z.A., Fonyakin A.V., Kusnetsov A.L. Cardioembolic stroke: embolic sources and prophylaxis. *Atmosfera. Novosti kardiologii = Atmosphere. News of cardiology.* 2004;(2):13-16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24120158>.
 46. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45:2160-2236. doi: 10.1007/s11940-014-0315-4.
 47. Fonyakin A.V., Geraskina L.A. *Prophylactics of ischemic stroke. Antithrombotic recommendations.* Suslina Z.A. (ed.). Moscow: IMA-Press; 2014. 72 p. (In Russ.)
 48. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
 49. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal.* 2018;39:1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
 50. Paciaroni M., Agnelli G., Micheli S., Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke.* 2007;38:423-430. doi: 10.1161/01.STR.0000254600.92975.1f.

Информация об авторах:

Максимова Марина Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая 2-м неврологическим отделением, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; e-mail: center@neurology.ru

Фонякин Андрей Викторович, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории кардионеврологии 2-го неврологического отделения, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; e-mail: fonyakin@mail.ru

Гераскина Людмила Александровна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории кардионеврологии 2-го неврологического отделения, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; e-mail: neurocor@mail.ru

Information about the authors:

Marina Yu. Maksimova, Dr. of Sci. (Med), professor, Head of the 2nd Neurological Department, Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Center of Neurology»; 80, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125367, Russia; e-mail: center@neurology.ru

Andrey V. Fonyakin, Dr. of Sci. (Med), professor, Head of the Cardio-Neurology Laboratory of the 2nd Neurological Department, leading researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Center of Neurology»; 80, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125367, Russia; e-mail: fonyakin@mail.ru

Lyudmila A. Geraskina, Dr. of Sci. (Med), professor, Leading Researcher of the Cardio-Neurology Laboratory of the 2nd Neurological Department, Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Center of Neurology»; 80, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125367, Russia; e-mail: neurocor@mail.ru

Применение мелатонина в качестве нейропротектора при ишемическом инсульте

М.Г. Полуэктов^{✉1}, ORCID: 0000-0001-6215-0918, e-mail: polouekt@mail.ru

А.М. Нарбут¹, e-mail: narbut.anna@yandex.ru

Н.А. Шувакина², e-mail: neirorudn@bk.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

По данным ВОЗ, сосудистые заболевания головного мозга занимают второе место среди общих причин смертности и третье – среди основных факторов инвалидизации трудоспособного населения. Срочное лечение является обязательным условием восстановления ишемизированной ткани. В соответствии с известным механизмом ишемического повреждения предлагаются лечебные воздействия, направленные на определенные этапы этого процесса. В Рекомендации по лечению ишемического инсульта в остром периоде 2018 года Американской ассоциацией инсульта не включен ни один из нейропротекторов. В связи с этим сохраняется потребность в поиске биохимического агента, который мог бы успешно блокировать один или несколько этапов ишемического каскада, предотвращая запуск апоптоза клетки. В качестве такого вещества рассматривается, в частности, мелатонин, благодаря наличию у него нейропротективных свойств. Основной функцией мелатонина является регуляция цикла сна и бодрствования. Наличие как ядерных, так и мембранных рецепторов в различных органах определяет и другие биологические эффекты этого гормона. Обнаружена способность мелатонина участвовать в регуляции артериального давления, онкогенеза, оказывать влияние на работу яичников, сетчатки, а также дифференцировку остеобластов. Для клинической практики представляет интерес значительный нейропротективный потенциал мелатонина, реализуемый за счет антиоксидантных, антиэксцитотоксических и противовоспалительных свойств гормона. Возможность положительного влияния на размер очага ишемического поражения и сопутствующие инсульту патологические состояния (делирий, инсомния) была продемонстрирована как в экспериментах на животных, так и в клинических исследованиях.

Ключевые слова: церебральная ишемия, мелатонин, инсульт, ишемический инсульт, нейропротекция

Для цитирования: Полуэктов М.Г., Нарбут А.М., Шувакина Н.А. Применение мелатонина в качестве нейропротектора при ишемическом инсульте. *Медицинский совет*. 2019;(18):18-24. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-18-24.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Публикация поддержана компанией «Юнифарм Инк.», США.

The use of melatonin as a neuroprotector in the therapy of ischemic stroke

Mikhail G. Poluektov^{✉1}, ORCID: 0000-0001-6215-0918, e-mail: polouekt@mail.ru

Anna M. Narbut¹, e-mail: narbut.anna@yandex.ru

Natal'ya A. Shuvakhina², e-mail: neirorudn@bk.ru

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11, Rossolimo St., Moscow, 119021

² Russian Peoples' Friendship University; 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Statistics of the World Health Organization (WHO) show that the cerebrovascular disease is the second most frequent cause of death and the third – as the main disabling factor in the working age population. Timely treatment is the key to quickly recovering ischemic tissue. According to the different ischemic cascade stages, the variety of the treatment combinations are proposed. American Stroke Association guidelines 2018 contains no neuroprotectors. In this regard, there remains a need for a biochemical agent successfully blocking one or more stages of the ischemic cascade, preventing cell apoptosis. Melatonin is also considered as such substance due to its neuroprotective properties. The main function of melatonin is the regulation of the sleep-wake cycle. The nuclear and membrane receptors in various organs determines other biological effects of this hormone. The ability of melatonin to regulate the blood pressure, oncogenesis, ovaries cycle, retina function and differentiation of osteoblasts was found. The significant neuroprotective potential of melatonin is realized through the antioxidant, anti-excitotoxic and anti-inflammatory properties. The positive effect on the ischemic lesion size and stroke-related pathological conditions (delirium, insomnia) has been demonstrated both in animal experiments and in clinical studies.

Keywords: cerebral ischemia, melatonin, stroke, ischemic stroke, neuroprotection

For citation Poluektov M.G., Narbut A.M., Shuvakhina N.A. The use of melatonin as a neuroprotector in the therapy of ischemic stroke. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(18):18-24. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-18-24.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

This publication is supported by Unipharm Inc., USA.

ПРОБЛЕМА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

По данным ВОЗ, сосудистые заболевания головного мозга занимают второе место среди общих причин смертности и третье – среди основных факторов инвалидизации трудоспособного населения. Инсульт также является ведущей причиной деменции и депрессии, что объясняет его включение в перечень важнейших медико-социальных проблем. Смертность от инсульта в мире в 2016 году пересекла отметку в 6 млн человек. В России в 2016 году, по данным Министерства здравоохранения РФ, диагноз «цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ)» был поставлен в 950,9 случая на 100 тыс. населения в возрасте 18 лет и старше. Четверть диагнозов ЦВЗ была представлена ишемическим инсультом. По сведениям Федеральной службы государственной статистики РФ, в острый период инсульта летальность достигает 35%, а к концу первого года с момента постановки диагноза умирает половина больных. Данное заболевание является основной причиной первичной инвалидности. В России свыше 1 млн человек перенесло инсульт, треть из них составляют лица трудоспособного возраста, к труду же возвращается только каждый четвертый больной. Такая статистика наглядно демонстрирует огромный экономический и социальный ущерб от этого заболевания [1, 2].

Хорошо изучен сам механизм развития поражения при ишемическом инсульте. В результате обструкции кровеносного сосуда в головном мозге происходит критическое снижение мозгового кровотока. При отсутствии поступления кислорода и глюкозы в нейроны их поражение происходит в две фазы: в первую клетки погибают непосредственно от аноксии/гипоксии и истощения энергии, во вторую – от реперфузии, которая усиливает окислительный стресс и образование свободных радикалов, эксайтотоксичность и продукцию оксида азота (NO) со скрытой энергетической недостаточностью и отсроченной смертью.

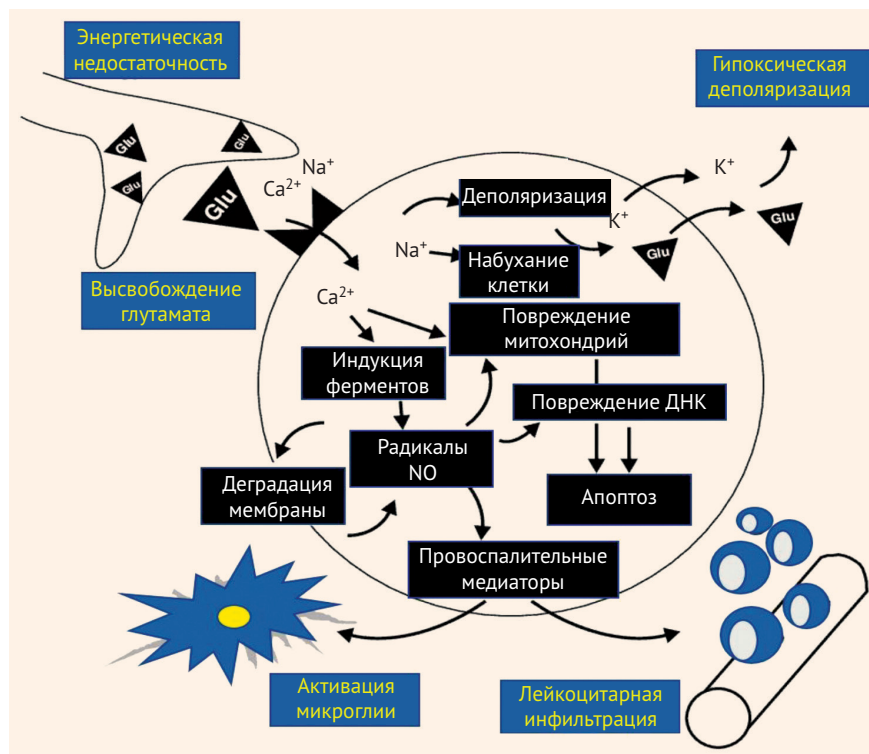
Биохимические изменения в ишемизированной ткани, «ишемический каскад», начинаются с энергетической недостаточности, вызванной обструкцией кровеносного сосуда, что приводит к массивному и длительному выбросу возбуждающей аминокислоты – глутамата. Глутамат действует через инотропные рецепторы, которые содержат α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовую кислоту (AMPA), каинатные и N-метил-D-аспартат-рецепторы (NMDA). Активация глутаматных рецепторов приводит к увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} .

Окислительный стресс, дисгомеостаз Ca^{2+} , митохондриальная дисфункция, выделение провоспалительных медиаторов приводят в итоге к запрограммированной гибели нейрональных клеток (апоптозу) (рис.). Терапевтическое окно для оказания своевременной помощи после перенесенной ишемии ограничено 6 часами. Срочное лечение является обязательным условием восстановления ишемизированной ткани [3].

В соответствии с известным механизмом ишемического повреждения предлагаются лечебные воздействия, направленные на определенные этапы этого процесса: растворение тромба антикоагулянтами, препятствование его увеличению (антиагреганты) и сохранение функциональной активности ишемизированной ткани (нейропротективная терапия). Тем не менее в Рекомендации по лечению ишемического инсульта в остром периоде 2018 года Американской ассоциацией инсульта не включен ни один из нейропротекторов, так как в плацебо-контролируемых исследованиях эффективность ни одного из них подтверждена не была [5]. Активно используемый в клинической практике церебролизин, по данным опубликованного в 2017 г. Кокрейновского обзора, также оказался неэффективным в плане снижения смертности при ишемическом инсульте [6]. В связи с этим сохраняется потребность в поиске биохимического агента, который мог бы успешно блокировать один или несколько этапов ишемического каскада, предотвращая запуск апоптоза клетки. В качестве такого вещества рассматривается, в частности, мелатонин в связи с наличием у него нейропротективных свойств.

● **Рисунок.** Ишемический каскад по E. Roach с соавт. [4]

● **Figure.** Ischemic cascade by E. Roach et al. [4]



ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О МЕЛАТОНИНЕ

Мелатонин, производное аминокислоты триптофана, синтезируется преимущественно эпифизом (шишковидной железой). Этот гормон был открыт в 1958 г. дерматологом А. Лернером в поисках причин появления витилиго. Мелатонин представляет собой липо- и водорастворимое соединение, период полувыведения которого составляет 35–50 минут [7]. Выработка гормона максимальна в детском возрасте, после достижения пубертатного периода значительно снижается, составляя к 70 годам лишь 10% от начального уровня [8].

В течение дня у человека синтезируется около 30 мкг мелатонина, его концентрация в сыворотке крови ночью оказывается в 30 раз больше, чем днем. Пик секреции гормона соответствует 02:00–04:00 ночи. Начало вечернего подъема уровня мелатонина (превышение уровня 10 пг/мл) происходит в 21:00–22:00, этот момент именуется Dim light melatonin onset (DLMO).

В хронобиологии DLMO является точкой отсчета для определения начала субъективной ночи, что позволяет определять наличие сдвига биологического ритма. Основным местом образования гормона в организме человека является эпифиз, а именно его клетки пинеалциты, в которых благодаря воздействию ферментов N-ацетилтрансферазы и гидроксиндол-О-трансферазы происходит трансформация серотонина в мелатонин [9]. В крови мелатонин транспортируется благодаря взаимодействию с сывороточным альбумином, после освобождения от белка-переносчика он связывается с рецепторами на мембране клеток-мишеней (MT1 и MT2), а также проникает в ядро и там также воздействует на специфический рецептор.

В 1974 году российские ученые Н.Т. Райхлин и И.М. Кветной обнаружили, что мелатонин образуется также в клетках червеобразного отростка кишечника [10]. Благодаря последующим исследованиям было установлено, что синтез мелатонина происходит в энтерохромаффинных клетках эпителия всего желудочно-кишечного тракта. Выделение мелатонина в кишечнике во многом определяется временем приема и характером пищи, поскольку он обладает регулирующим воздействием на гладкую мускулатуру этого органа [11]. Мелатонин также синтезируется в почках, печени, надпочечниках, эндотелии, желчном пузыре, яичниках, эндометрии, но в гораздо меньших количествах. Действие экстрапинеального мелатонина реализуется в местах его образования и не связано с регуляцией биологических ритмов [12].

ОСНОВНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ МЕЛАТОНИНА

Сигнал к увеличению секреции мелатонина эпифизом в вечернее время передается посредством фотонейроэндокринной системы, включающей специфические клетки сетчатки, содержащие пигмент меланопсин, который передается через ретиногипоталамический путь к супрахиазмальному ядру (СХЯ) гипоталамуса. От СХЯ к эпифизу управляющий сигнал доходит по симпатическому пути через верхний шейный ганглий.

Механизм хронобиологического действия мелатонина на клеточном уровне связан с влиянием на центральный, расположенный в СХЯ, и периферические, присутствующие во многих органах и тканях организма, циркадианные (околосуточные) осцилляторы, которые представлены комплексом белков часовых генов. Синхронизация периодической деятельности периферических клеток осуществляется, с одной стороны, за счет анатомических связей СХЯ с гипоталамическими центрами нейроэндокринной и вегетативной регуляции (гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось, вентролатеральные преоптические ядра). В качестве второго, гуморального синхронизатора, выступает гормон мелатонин. Действие его реализуется посредством связывания со специфическими мембранными рецепторами MT1, локализующимися как в СХЯ и передней доле гипофиза, так и в различных внутренних органах, и MT2, обладающими выраженной экспрессией в остеобластах, сетчатке глаза, коже, легких и некоторых других частях головного мозга. Помимо этого, экспрессия мелатониновых рецепторов обнаружена в сердце, почках, надпочечниках, легких, печени, желчном пузыре, адипоцитах, яичниках, матке, груди и простате. Кроме мембранных рецепторов, существуют ядерные рецепторы мелатонина, которые относятся к группе ретиноидных рецепторов подсемейства ROR/RZR, которые также являются частью системы внутренних часов. Действуя через эти рецепторы, мелатонин способствует синхронизации таких циклических функций, как, например, овариальный цикл [12, 13].

ДРУГИЕ ФУНКЦИИ МЕЛАТОНИНА

Помимо основной хронобиологической, мелатонин выполняет и такие функции, как:

- терморегуляторная – повышение секреции мелатонина в течение ночного времени определяет более 40% вариации амплитуды суточного ритма температуры тела [9];
- иммуномодулирующая – действие на Т-иммунокомпетентные клетки и фагоциты через расположенные на них MT1-рецепторы, способствует их пролиферации и стимуляции выработки интерлейкина-2 [14];
- регуляция полового развития – регуляция овариального цикла и репродуктивной функции через рецепторы MT1 и MT2, расположенные в яичниках [15].

В клиническом плане важной представляется еще одна функция мелатонина, которую он осуществляет в нескольких своих ипостасях: 1) через непосредственное участие в биохимических процессах в качестве отдельной активной молекулы – акцептора свободных электронных связей (антиоксидантная функция); 2) посредством блокады избыточной глутаматной трансмиссии и снижения активности внутриклеточного кальция (антиэксцитотоксическая); 3) за счет блокады синтеза воспалительных медиаторов, таких как циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), фактор некроза опухоли (ФНО-α), интерлейкин 1 и 6 (ИЛ-1β ИЛ-6) (противовоспалительная); 4) через улучшение энергетического обмена в клетке посредством активации белка сиртуина.

НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МЕЛАТОНИНА

Нейропротективный потенциал мелатонина реализуется в первую очередь благодаря его *антиоксидантным* свойствам. Основным местом образования и воздействия активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота (АФА) являются митохондрии клеток, в которых синтезируется АТФ. Мелатонин оказывает прямое или косвенное воздействие на АФК, переводя сам радикал в менее активное соединение, либо снижает активность ферментов, под влиянием которых усиливается выработка свободных радикалов. Так, например, свободный гидроксильный радикал $\text{HO}^\bullet$, который образуется из H_2O_2 , вызывает обширные повреждения ДНК, истощение запасов аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), что приводит к усилению нейротоксичности в процессе ишемического каскада. Другой свободный радикал – супероксид-анион $\text{O}_2^\bullet$, производное от ксантиноксидазы и НАДФН-оксидазы (Nox), играет важную роль в окислительных цепных реакциях, инициирует гибель клеток и повреждение нуклеиновых кислот, белков и липидов. Группа Nox выступает в качестве основного источника свободных радикалов в условиях ишемии. Было показано, что мелатонин снижает $\text{HO}^\bullet$ -зависимое повреждение, возникающее после церебральной ишемии, а также экспрессию Nox2 и Nox4, уровень АФК и препятствует апоптозу клеток [16, 17]. Свой вклад в прогрессирование ишемии также вносят NO-синтазы, оказывающие влияние на уровень свободного радикала $\text{NO}^\bullet$, относящегося к АФА. Мелатонин способен повышать активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), которая играет важную роль в нейропротекции при постишемической ревазуляризации в условиях ишемии головного мозга, индуцированной окклюзией средней мозговой артерии.

Помимо этого, нейропротективный потенциал мелатонина реализуется благодаря его *антиэксайтотоксическим* свойствам. Нарушение нейронального Ca^{++} -гомеостаза представляет собой важное событие в серии биохимических реакций, которые инициируют ишемический каскад. Перегрузка внутренней среды клетки ионами Ca^{++} играет ключевую роль в нейрональной эксайтотоксичности и способствует развитию окислительного стресса в митохондриях. Показано, что мелатонин модулирует экспрессию связывающих кальций-белков парвальбумина и гиппокальцина при ишемической травме головного мозга, не давая возможности увеличить выброс Ca^{++} [18]. Помимо этого, он снижает активность индуцируемой NO-синтазы (iNOS), приводящей к более глубоким повреждениям в условиях недостатка кислорода, и нейрональной NO-синтазы (nNOS), усиливающей влияние глутамата на NMDA-рецепторы и вызывающей гиперпродукцию NO [19].

Противовоспалительное действие, которым обладает мелатонин, также вносит свой вклад в общий нейропротективный эффект. Показано, что сопутствующие повреждению воспалительные реакции влияют на прогрессирование ишемического каскада. В острой фазе ишемического инсульта секреция провоспалительных медиаторов

ЦОГ-2, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 оказывается повышенной, что усиливает отек и дисфункцию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Мелатонин способен снижать выработку провоспалительных цитокинов и уменьшать нарушение проницаемости ГЭБ [3].

Помимо этого, он способен защищать нейроны от развития ишемии, не давая этому каскаду запуститься, влияя на активность в отношении белков *сиртуинов*. Белок сиртуина первого типа (SIRT1) представляет собой тип гистоновой деацетилазы, активность которой зависит от никотинамидадениндинуклеотида (NAD^+). SIRT1 принимает участие в энергетическом метаболизме клетки и регулирует соотношение АМФ/АТФ, благодаря его активации клетка становится более устойчива к ишемии. Мелатонин сохраняет экспрессию SIRT1 в нейрональных клетках при возникновении ишемии [20]. Обобщенно механизмы нейропротективного действия мелатонина представлены в *таблице*.

● **Таблица.** Компоненты нейропротективного эффекта мелатонина при ишемии

● **Table.** Components of melatonin neuroprotective effect in ischemia

Компонент	Путь
Антиоксидантный	Снижает экспрессию Nox2 и Nox4, выработку свободных радикалов супероксид-анионов $\text{O}_2^\bullet$, $\text{HO}^\bullet$ и $\text{NO}^\bullet$, повышает активность эндотелиальной NO-синтазы
Антиэксайтотоксический	Снижает активность индуцируемой NO-синтазы и нейрональной NO-синтазы, модулирует экспрессию кальцийсвязывающих белков парвальбумина и гиппокальцина
Противовоспалительный	Снижает уровень провоспалительных медиаторов ЦОГ-2, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6
Повышение энергетической эффективности	Сохраняет экспрессию SIRT1, регулирующего соотношение АМФ/АТФ в нейрональных клетках при возникновении ишемии

МЕЛАТОНИН ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Для выявления нейропротективного эффекта мелатонина были проведены исследования с экспериментальным моделированием ишемического инсульта у животных, преимущественно крыс различного возраста, с последующим введением препарата. В работе Y. Yang и соавт., опубликованной в 2015 г., оценивалась способность мелатонина влиять на скорость и объем отека головного мозга, спровоцированного ишемическим каскадом. Воспроизведение транзиторной ишемии было проведено путем окклюзии средней мозговой артерии при помощи введения тонкой нити, перекрывающей просвет сосуда. Нейропротективный эффект гормона проявился в уменьшении объема очага поражения и снижении отека мозга. Лечение мелатонином значительно уменьшило объем инфаркта и выраженность отека мозгового вещества. При этом было выявлено увеличение антиапоптотического фактора Bcl2 и снижение проапоп-

тотического фактора Вах, что связывают с воздействием гормона на экспрессию SIRT1 [20]. В исследовании B. Pallab и соавт., опубликованном в 2014 г., оценивался эффект мелатонина в трех контрольных точках: 30 минут до ишемии, 60 и 120 минут после нее. Максимальный эффект уменьшения объема повреждения при ишемическом инсульте наблюдался спустя 60 минут после введения препарата. Концентрация вещества 5 мг/кг оказалась максимально эффективной в отношении уменьшения размеров очага поражения. В этом исследовании также была отмечена способность мелатонина снижать уровень нейрональной NO-синтазы и Ca^{++} , что обеспечивает анти-эксайтотоксический эффект [21]. Отдаленные эффекты применения мелатонина при экспериментальной ишемии оценивались в 2014 г. в исследовании Y. Ueda и соавт. Введение мелатонина в дозе 15 мг/кг крысам в течение 7 дней перорально после индуцированной ишемии способствовало предотвращению H_2O_2 -индуцированной гибели клеток олигодендроцитов и астроцитов микроглии, однако выживаемость самих нейронов не повысилась [14].

МЕЛАТОНИН В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Данные о применении препаратов мелатонина в качестве нейропротективного средства при ишемическом инсульте в клинических условиях скудные, плацебо-контролируемые исследования отсутствуют. В диссертационной работе Н.С. Ковалёвой (2010 г.) описаны результаты наблюдения 60 человек в остром периоде ишемического инсульта. Функцию центральной нервной системы изучали с помощью количественной электроэнцефалографии (ЭЭГ). Пациенты были разделены на 2 группы, первая группа получала стандартную терапию (ацетилсалициловая кислота, церебролизин, актовегин и пентоксифиллин). Больные второй группы получали базовую сосудистую и ноотропную терапию с добавлением в схему лечения мелатонина в дозе 3 мг по 1 таблетке 2 раза в день (утром и перед сном) в течение 1 месяца. Автор отмечает, что при добавлении в лечебную схему мелатонина у больных инсультом отмечалось ускоренное и более полное восстановление двигательных нарушений, оценивавшихся по шкале Национального института здоровья США. Помимо этого, на фоне лечения у больных, получавших мелатонин, улучшились электрофизиологические параметры в виде уменьшения процента представительства дельта (δ) и тета (θ) диапазонов на ЭЭГ, что было подтверждено изменением биспектрального индекса (BIS) и индексами отношения представительства спектральных мощностей тета-диапазона к альфа (ITA), тета-диапазона к бета (ITB) и альфа-диапазона к бета (IAB) [23].

В диссертационной работе Р.Л. Гасанова, процитированной в 2008 г. в статье Я.И. Левина, оценивался сон больных в острейшем периоде ишемического инсульта. В ней показано, что применение мелатонина в дозе 3 мг в течение 10 дней позволило добиться улучшения объективных показателей сна, таких как время засыпания, количество сегментов и времени второй стадии сна, по

сравнению с больными, у которых мелатонин к лечению не добавлялся. Несмотря на улучшение ночного сна, отличий в динамике неврологического статуса при назначении мелатонина не наблюдалось. Автор объясняет это недостаточностью 10-дневного срока лечения для выявления клинически значимых сдвигов, небольшой дозой мелатонина или его пероральным приемом [24].

В работе Е.В. Костенко, опубликованной в 2017 г., изучалась эффективность влияния терапии препаратом мелатонина в дозе 3 мг в течение 3 месяцев на показатели сна, когнитивных и эмоциональных расстройств, уровня нейротрофического фактора мозга (BDNF) у 110 пациентов с инсультом в раннем и позднем восстановительном периодах. На фоне добавления мелатонина отмечалось увеличение уровня BDNF, что коррелировало с улучшением сна, эмоционального статуса и качества жизни пациентов [25].

В нескольких клинических исследованиях оценивались возможности применения мелатонина в лечении сопутствующих инсульту патологических состояний. В исследовании О.И. Виноградова и соавт., опубликованном в 2015 г., оценивалось влияние добавления мелатонина на эффективность восстановительных мероприятий и сон больных, перенесших полушарный ишемический инсульт. Исследование проводилось в условиях стационарного неврологического отделения, мелатонин назначался в дозе 3 мг. На фоне приема препарата отмечалось снижение уровня сонливости по Эпвортской шкале, тенденция к улучшению качества жизни по шкале EuroQoL, уменьшение времени засыпания, количества пробуждений, тенденция к более быстрому достижению целей восстановительного лечения [26].

Т. Ohta и соавт. в 2012 году провели изучение эффектов агониста рецепторов мелатонина рамелтеона у пожилых пациентов с острым инсультом, осложненным инсомнией и делирием (7 больных). У всех пациентов, принимавших рамелтеон, отмечалось улучшение самочувствия с первой недели приема препарата [27]. В работе Н. Aly и соавт., опубликованной в 2015 г., оценивалось состояние 45 новорожденных с признаками асфиксии, которая рассматривалась авторами как клиническая модель ишемического повреждения мозга. Мелатонин назначался одной из 2 групп детей на 5 дней энтерально в дозе 10 мг/кг. По результатам исследования авторами был сделан вывод, что раннее введение мелатонина новорожденным с асфиксией улучшает их состояние, сопровождается уменьшением числа пароксизмальных феноменов на ЭЭГ и поражения белого вещества при МРТ и не влечет за собой нарушения темпов развития или состояния нервной системы, что свидетельствует о безопасности применения этого препарата даже в высоких дозах [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препаратов мелатонина в качестве нейропротектора при ишемическом инсульте представляется перспективным. Существуют достаточно весомые теоретические предпосылки, основанные на разносторон-

них биохимических эффектах этого вещества, говорящие о его способности замедлять развитие патологических изменений на различных этапах ишемического каскада. Эксперименты на животных с моделированием ишемического повреждения подтверждают такую возможность: введение препарата мелатонина позволяет уменьшить размер очага и выраженность отека мозга. В человеческой популяции эти эффекты пока не подтверждены, поскольку не проведено плацебо-контролируемых исследований применения мелатонина в остром периоде ишемического инсульта. В небольшом числе доступных клинических наблюдений на фоне лечения было обнаружено достоверное улучшение показателей, отражающих общее состояние больных (качество сна, качество жизни, психические функции), но не их неврологического статуса. Следует также отметить, что наиболее часто в этих исследованиях мелатонин назначался перорально в дозе 3 мг.

Одним из доступных в России препаратов мелатонина в такой дозировке (именно он был использован в трех упомянутых работах) является Мелаксен (Unipharm, Inc., США). Мелаксен стал первым препаратом мелатонина, представленным на российском фармацевтическом рынке. Именно этот препарат использовался в качестве нейропротектора и средства для улучшения ночного сна при ишемическом инсульте в упомянутых отечественных исследованиях [24–26]. Побочные эффекты при применении препарата в данных исследованиях зафиксированы не были.

Требуется проведение дальнейших клинических исследований для уточнения возможности положительного влияния мелатонина на неврологические последствия ишемического инсульта.



Поступила / Received 18.09.2019
Отрецензирована / Review 08.10.2019
Принята в печать / Accepted 21.10.2019

Список литературы

1. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танащян М.М. *Инсульт. Пошаговая инструкция*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. doi: 10.33029/9704-4910-3-ins-2019-1-272.
2. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018. Available at: http://terrace.who.int/mediacentre/data/ghe/GlobalCOD_method_2000_2016.pdf?ua=1.
3. Ramos E., Patiño P., Reiter R.J., Martín E.G., Marco-Contelles J., Parada E. et al. Ischemic brain injury: new insights on the protective role of melatonin. *Free Radic Biol Med*. 2017;(104):32-53. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.005.
4. Roach E., Bettermann K., Biller J. Pathophysiology of Ischemic Stroke. In: *Toole's Cerebrovascular Disorders*. Cambridge University Press; 2010:60-74. doi: <https://doi.org/10.1017/CBO9781139644235.007>.
5. Powers WJ., Rabinstein A.A., Ackerson T., et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
6. Ziganshina L.E., Abakumova T., Vernay L. Cerebrolysin for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;(4):CD007026. doi: 10.1002/14651858.CD007026.pub4.
7. Harpsøe N.G., Andersen L.P., Gogenur I., Rosenberg J. Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(8):901-909. doi: 10.1007/s00228-015-1873-4.
8. Grivas T.B., Vasilidis E.S., Triantafyllopoulos G., Kaspiris A., Burwell R.G. Age variations of melatonin level and its hormones; implications for AIS and osteoporosis. *Scoliosis*. 2009;4(Suppl 2):O8. doi: 10.1186/1748-7161-4-S2-O8.
9. Полуэктов М.Г., Центерадзе С.Л. Возможность применения мелатонина при ишемическом инсульте. *Фарматека*. 2013;(7):31–35. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/11671>.
10. Bubenik G.A. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59(2):33–51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18812627>.
11. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Осадчук А.М. Мелатонин и перспективы применения препаратов мелатонина в гастроэнтерологии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(5):6-12. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-5-6-12>.
12. Tordjman S., Chokron S., Delorme R., Charrier A., Bellissant E., Jaafari N., Fougere C. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(3):434-443. doi: 10.2174/1570159X14666161228122115.
13. DeVera C., Bada K., Tosini G. Retinal circadian clocks are major players in the modulation of retinal functions and photoreceptor viability. *Yale J Biol Med*. 2019;92(2):233-240. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31249484>.
14. Hardeland R. Melatonin and retinoid orphan receptors: Demand for new interpretations after their exclusion as nuclear melatonin receptors. *Melatonin Research*. 2018;1(1):78-93. doi: 10.32794/mr11250005.
15. Tamura H., Nakamura Y., Korkmaz A., Manchester L.C., Tan D.-X., Sugino N. et al. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertility and Sterility*. 2009;92(1):328-343. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.05.016.
16. Li H., Wang Y., Feng D., Liu Y., Xu M., Gao A. et al. Alterations in the time course of expression of the Nox family in the brain in a rat experimental cerebral ischemia and reperfusion model: effects of melatonin. *J Pineal Res*. 2014;57(1):110-119. doi: 10.1111/jpi.12148.
17. Han F., Chen Y.X., Lu Y.M., Huang J.Y., Zhang G.S., Tao R.R., Ji Y.L., Liao M.H., Fukunaga K., Qin Z.H. Regulation of the ischemia-induced autophagy-lysosome processes by nitrosative stress in endothelial cells. *J Pineal Res*. 2011;51(1):124-135. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00869.x.
18. Koh P.O. Melatonin regulates the calcium-buffering proteins, parvalbumin and hippocalcin, in ischemic brain injury. *J Pineal Res*. 2012;53(4):358-365. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.01005.x.
19. Koh P.O. Melatonin regulates nitric oxide synthase expression in ischemic brain injury. *J Vet Med Sci*. 2008;70(7):747-750. doi: 10.1292/jvms.70.747.
20. Yang Y., Jiang S., Dong Y., Fan C., Zhao L., Yang X., Li J. et al. Melatonin prevents cell death and mitochondrial dysfunction via a SIRT1-dependent mechanism during ischemic-stroke in mice. *J Pineal Res*. 2015;58(1):61-70. doi: 10.1111/jpi.12193.
21. Pallab B., Kumar P.A., Sudip P., Ranjana P. Melatonin renders neuroprotection by Protein Kinase C mediated Aquaporin-4 inhibition in animal model of focal cerebral ischemia. *Life Sciences*. 2014;100(2):97-109. doi: 10.1016/j.lfs.2014.01.085.
22. Ueda Y., Masuda T., Ishida A., Misumi S., Shimizu Y., Jung C.G. et al. Enhanced electrical responsiveness in the cerebral cortex with oral melatonin administration after a small hemorrhage near the internal capsule in rats. *J Neurosci Res*. 2014;92(11):1499-1508. doi: 10.1002/jnr.23434.
23. Ковалева Н.С., Балязин В.А. Анализ эффективности использования мелаксена в комплексной терапии ишемического инсульта с помощью количественной электроэнцефалографии. *Полновские чтения: материалы Всероссийской научно-практической конференции*. 2010;(1):45-46. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/ispolzovanie-kolichestvennoi-elektroentsefalografii-pri-ishemicheskom-insulte-v-usloviyakh-p/read>.
24. Левин Я.И. Мелатонин и сосудистые заболевания головного мозга. *ПМЖ*. 2008;(26):1732-1734. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=196338>.
25. Костенко Е.В. Влияние хронофармакологической терапии мелатонином (мелаксен) на динамику нарушений сна, когнитивных и эмоциональных расстройств, нейротрофического фактора мозга у пациентов в восстановительном периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3):56-64. doi: 10.17116/jnevro20171173156-64.
26. Виноградов О.И., Иванова Д.С., Давидов Н.Р., Кузнецов А.Н. Мелатонин в коррекции нарушений сна у пациентов с перенесенным инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(6):86-89. doi: 10.17116/jnevro20151156186-89.
27. Ohta T., Muraio K., Miyake K., Takemoto K. Melatonin receptor agonists for treating delirium in elderly patients with acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(7):1107-1110. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.08.012.
28. Aly H., Elmahdy H., El-Dib M., Rowisha M., Awany M., El-Gohary T. et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol*. 2015;35(3):186-191. doi: 10.1038/jp.2014.186.

References

1. Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. *Stroke: stepwise instruction*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.) doi: 10.33029/9704-4910-3-ins-2019-1-272.
2. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018. Available at: http://terrance.who.int/mediacentre/data/ghe/GlobalCOD_method_2000_2016.pdf?ua=1.
3. Ramos E., Patiño P., Reiter R.J., Martín E.G., Marco-Contelles J., Parada E. et al. Ischemic brain injury: new insights on the protective role of melatonin. *Free Radic Biol Med*. 2017;(104):32-53. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.005.
4. Roach E., Bettermann K., Biller J. Pathophysiology of Ischemic Stroke. In: *Toole's Cerebrovascular Disorders*. Cambridge University Press; 2010:60-74. doi: <https://doi.org/10.1017/CBO9781139644235.007>.
5. Powers WJ., Rabinstein A.A., Ackerson T., et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
6. Ziganshina L.E., Abakumova T., Vernay L. Cerebrolysin for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;(4):CD007026. doi: 10.1002/14651858.CD007026.pub4.
7. Harpoe N.G., Andersen L.P., Gogenur I., Rosenberg J. Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(8):901-909. doi: 10.1007/s00228-015-1873-4.
8. Grivas T.B., Vasilidis E.S., Triantafyllopoulos G., Kaspiris A., Burwell R.G. Age variations of melatonin level and its hormones; implications for AIS and osteoporosis. *Scoliosis*. 2009;4(Suppl 2):O8. doi: 10.1186/1748-7161-4-S2-O8.
9. Poluektov M.G., Tsentradze S.L. The possibility of using melatonin in ischemic stroke. *Pharmateca = Farmateka*. 2013;(7):31-35. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/11671>.
10. Bubenik G.A. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59(2):33-51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18812627>.
11. Svistunov A.A., Osadchuk M.A., Osadchuk A.M. Melatonin and its therapeutic prospects in gastroenterology. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(5):6-12. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-5-6-12>.
12. Tordjman S., Chokron S., Delorme R., Charrier A., Bellissant E., Jaafari N., Fougere C. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(3):434-443. doi: 10.2174/1570159X14666161228122115.
13. DeVera C., Bada K., Tosini G. Retinal circadian clocks are major players in the modulation of retinal functions and photoreceptor viability. *Yale J Biol Med*. 2019;92(2):233-240. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31249484>.
14. Hardeland R. Melatonin and retinoid orphan receptors: Demand for new interpretations after their exclusion as nuclear melatonin receptors. *Melatonin Research*. 2018;1(1):78-93. doi: 10.32794/mr11250005.
15. Tamura H., Nakamura Y., Korkmaz A., Manchester L.C., Tan D.-X., Sugino N. et al. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertility and Sterility*. 2009;92(1):328-343. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.05.016.
16. Li H., Wang Y., Feng D., Liu Y., Xu M., Gao A. et al. Alterations in the time course of expression of the Nox family in the brain in a rat experimental cerebral ischemia and reperfusion model: effects of melatonin. *J Pineal Res*. 2014;57(1):110-119. doi: 10.1111/jpi.12148.
17. Han F., Chen Y.X., Lu Y.M., Huang J.Y., Zhang G.S., Tao R.R., Ji Y.L., Liao M.H., Fukunaga K., Qin Z.H. Regulation of the ischemia-induced autophagy-lysosome processes by nitrosative stress in endothelial cells. *J Pineal Res*. 2011;51(1):124-135. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00869.x.
18. Koh P.O. Melatonin regulates the calcium-buffering proteins, parvalbumin and hippocalcin, in ischemic brain injury. *J Pineal Res*. 2012;53(4):358-365. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.01005.x.
19. Koh P.O. Melatonin regulates nitric oxide synthase expression in ischemic brain injury. *J Vet Med Sci*. 2008;70(7):747-750. doi: 10.1292/jvms.70.747.
20. Yang Y., Jiang S., Dong Y., Fan C., Zhao L., Yang X., Li J. et al. Melatonin prevents cell death and mitochondrial dysfunction via a SIRT1-dependent mechanism during ischemic-stroke in mice. *J Pineal Res*. 2015;58(1):61-70. doi: 10.1111/jpi.12193.
21. Pallab B., Kumar P.A., Sudip P., Ranjana P. Melatonin renders neuroprotection by Protein Kinase C mediated Aquaporin-4 inhibition in animal model of focal cerebral ischemia. *Life Sciences*. 2014;100(2):97-109. doi: 10.1016/j.lfs.2014.01.085.
22. Ueda Y., Masuda T., Ishida A., Misumi S., Shimizu Y., Jung C.G. et al. Enhanced electrical responsiveness in the cerebral cortex with oral melatonin administration after a small hemorrhage near the internal capsule in rats. *J Neurosci Res*. 2014;92(11):1499-1508. doi: 10.1002/jnr.23434.
23. Kovaleva N.S., Balyazin V.A. Analysis of melaxen effectiveness in the treatment of ischemic stroke using quantitative electroencephalography. *Polenov's readings: vseros. scientific. pract. Conf*. 2010. 1: 45-46. (In Russ.) Available at: <https://www.disscat.com/content/ispolzovanie-kolichestvennoi-elektroentsefalografii-pri-ishemicheskoi-insulte-v-usloviyakh-p/read>
24. Levin Ya.I. Melatonin and vascular diseases of the brain. *RMZH =RMJ*. 2008;(26):1732-1734. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=196338>
25. Kostenko E.V. Influence chronopharmacology therapy methionine (melaxen) on the dynamics of sleep disturbance, cognitive and emotional disorders, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with cerebral stroke in the early and late recovery periods. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(3):56-64. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20171173156-64.
26. Vinogradov O.I., Ivanova D.S., Davidov N.P., Kuznetsov A.N. Melatonin in the correction of sleep in post-stroke patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(6):86-89. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20151156186-89.
27. Ohta T., Murao K., Miyake K., Takemoto K. Melatonin receptor agonists for treating delirium in elderly patients with acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(7):1107-1110. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.08.012.
28. Aly H., Elmahdy H., El-Dib M., Rowisha M., Awany M., El-Gohary T. et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol*. 2015;35(3):186-191. doi: 10.1038/jp.2014.186.

Информация об авторах:

Полуэктов Михаил Гурьевич, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11; e-mail: polouekt@mail.ru

Нарбут Анна Михайловна, студентка 4-го курса лечебного факультета (Международная школа «Медицина Будущего»), Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11; e-mail: narbut.anna@yandex.ru

Шувакина Наталья Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии медицинского факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: neirorudn@bk.ru

Information about the authors:

Mikhail G. Poluektov, neurologist, Associate Professor, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery at the Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11, Rossolimo St., Moscow, 119021; e-mail: polouekt@mail.ru

Anna M. Narbut, 4th student Faculty of General Medicine (International School «Medicine of the Future»), Federal State Autonomous Educational of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 11, Rossolimo St., Moscow, 119021; e-mail: narbut.anna@yandex.ru

Natal'ya A. Shuvakhina, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor, Assistant Professor of Chair for Nervous Diseases and Neurosurgery, Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Russian Peoples' Friendship University»; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: neirorudn@bk.ru

Опыт использования вазоактивной терапии у больных венозной дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадии

Г.Н. Бельская^{✉1}, ORCID: 0000-0003-1225-7359, e-mail: belskayag74@yandex.ru

С.Б. Степанова¹, ORCID: 0000-0002-3484-6165, e-mail: sveta_step@inbox.ru

И.Г. Лукашевич², e-mail: lupa53@mail.ru

Е.И. Лузанова¹, ORCID: 0000-0002-1652-2925, e-mail: estrochikova@yandex.ru

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

² Городская клиническая больница № 1; 454048, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 16

Резюме

Введение. Представляем результаты собственного наблюдательного когортного исследования пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадии, получавших терапию комбинацией дигидроэргокриптина и кофеина (Вазобрал®). Интерес к этому вопросу обусловлен тем, что цереброспинальная венозная недостаточность играет роль в патогенезе нейродегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга, приводя к развитию когнитивных нарушений, формированию вторичных головных болей, снижая качество жизни пациентов.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности препарата Вазобрал® у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадии, обусловленной венозной дисциркуляцией на фоне хронической цереброспинальной венозной недостаточности.

Материал и методы исследования: 102 амбулаторных пациента (средний возраст $63,5 \pm 3,74$ года, 25 (25,5%) мужчин и 77 (74,5%) женщин), страдающих хронической ишемией мозга и имеющих признаки хронической цереброспинальной венозной недостаточности. Дисциркуляторная энцефалопатия I стадии с легкими когнитивными нарушениями диагностирована у 58 (59,2%) пациентов, у 44 (40,8%) человек установлена дисциркуляторная энцефалопатия II стадии с умеренными когнитивными расстройствами. Всем наблюдаемым проводилось дуплексное сканирование ветвей дуги аорты, яремных и позвоночных вен с измерением линейной скорости кровотока; оценивалась интенсивность головных болей, когнитивного статуса, выраженность аффективного синдрома с помощью специальных опросников. В течение 3 мес. пациенты принимали Вазобрал® 8/80 мг/сут. Полученные данные были проанализированы с помощью компьютерных программ SPSS и Statistica. Достоверность различий – при ДИ 95% $p < 0,05$.

Результаты. Отмечена достоверная положительная динамика состояния больных на фоне приема Вазобрала®: интенсивность головной боли уменьшилась с 4,11 до 0,67 балла, оценка когнитивных функций увеличилась на 14% от исходного уровня, выраженность тревожно-депрессивного симптомокомплекса достоверно уменьшилась на 38–56%.

Заключение. Препарат Вазобрал® может быть рекомендован для повышения эффективности лечения пациентов, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадии с явлениями венозной дисциркуляции.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, церебральная венозная недостаточность, головная боль, когнитивные нарушения, дигидроэргокриптин, кофеин, Вазобрал®

Для цитирования: Бельская Г.Н., Степанова С.Б., Лукашевич И.Г., Лузанова Е.И. Опыт использования вазоактивной терапии у больных венозной дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадии. *Медицинский совет.* 2019;(18):27–33. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-27-33.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using vasoactive therapy in patients with stage I-II venous discirculatory encephalopathy

Galina N. Bel'skaya^{✉1}, ORCID: 0000-0003-1225-7359, e-mail: belskayag74@yandex.ru

Svetlana B. Stepanova¹, ORCID: 0000-0002-3484-6165, e-mail: sveta_step@inbox.ru

Irina G. Lukashevich², e-mail: lupa53@mail.ru

Ekaterina I. Luzanova¹, ORCID: 0000-0002-1652-2925, e-mail: estrochikova@yandex.ru

¹ South Ural State Medical University; 64, Vorovsky street, Chelyabinsk, 454092, Russia

² City Clinical Hospital No. 1; 16, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454048, Russia

Abstract

Introduction. We present the results of our own observational cohort study of patients with stage I-II discirculatory encephalopathy treated with a combination of dihydroergocriptine and caffeine (Vazobral®). Interest in this issue is due to the fact that cerebrospinal venous insufficiency plays a role in the pathogenesis of neurodegenerative and vascular diseases of the brain, leading to the development of cognitive impairment, the formation of secondary headaches, and reducing the quality of life of patients.

The purpose of the study was to evaluate the effectiveness and safety of the drug Vazobral® in patients with stage I-II discirculatory encephalopathy due to venous discirculation in the presence of chronic cerebrospinal venous insufficiency.

Material and methods: 102 outpatients (average age 63.5 ± 3.74 years, 25 (25.5%) men and 77 (74.5%) women) suffering from chronic cerebral ischemia and having signs of chronic cerebrospinal venous insufficiency. Stage I discirculatory encephalopathy with mild cognitive impairment was diagnosed in 58 (59.2%) patients, stage II discirculatory encephalopathy with mild cognitive impairment was diagnosed. All observed had a duplex scan of the branches of the aortic arch, jugular and vertebral veins, with a measurement of the linear velocity of blood flow; the intensity of headaches, cognitive status, the severity of affective syndrome using special questionnaires were evaluated. For 3 months, patients took Vazobral® 8/80 mg per day. The data obtained were analyzed using computer programs SPSS and Statistica. Significance of differences – with a 95% CI, $p < 0.05$.

Results. Significant positive dynamics was observed in patients with Vazobral®: a decrease in headache intensity (from 4.11 to 0.67 points), cognitive function assessment increased by 14% from the initial level, the severity of the anxiety-depressive symptom complex, significantly decreased by 38–56%.

Conclusion. The drug Vazobral® can be recommended to increase the effectiveness of the treatment of patients suffering from stage I-II discirculatory encephalopathy with venous discirculation phenomena.

Keywords: chronic cerebral ischemia, cerebral venous insufficiency, vascular diseases, headache, cognitive impairment, dihydroergocriptine, caffeine, Vazobral®

For citation: Bel'skaya G.N., Stepanova S.B., Lukashevich I.G., Luzanova E.I. Experience of vasoactive therapy in patients with stage I-II venous discirculatory encephalopathy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(18):27-33. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-27-33.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Церебральная венозная система играет важную роль в регуляции внутричерепной гемодинамики и циркуляции спинномозговой жидкости, обеспечивая функционирование так называемой «гидродинамической регулирующей системы» [1]. Эта роль венозной циркуляции зачастую недооценивается неврологами, несмотря на ее участие в перфузии паренхимы мозга [2]. Цереброспинальная венозная недостаточность (англ. chronic cerebrospinal venous insufficiency, CCSVI) — патологическое состояние, связанное с нарушением венозного оттока из головного мозга, приводящее к перемежающемуся возвратному движению крови от внутричерепной яремной вены через синусы и вену Галена в базальные вены Розенталя и глубокие церебральные вены [3]. Хотя физиологические механизмы, связанные с церебральным венозным оттоком, изучены недостаточно, известно, что патология венозной системы участвует в патогенезе различных неврологических заболеваний: нейродегенеративных процессов при рассеянном склерозе [4–6], нормотензивной гидроцефалии [7, 8], транзиторной глобальной амнезии [9–11], преходящей монокулярной слепоты [12, 13], болезни Альцгеймера [14] и болезни Паркинсона [15].

Доказана роль венозной недостаточности в развитии гипертонической энцефалопатии, лейкоареоза с формированием сосудистой деменции [16, 17]. Так, при лейкоареозе, хронической церебральной ишемии и сосудистом когнитивном расстройстве, наряду с морфологическими изменениями белого вещества головного мозга, развивается невоспалительный коллагеноз перивентрикулярных вен [18], в результате чего происходит утолщение стенок сосуда и сужение или даже окклюзия его просвета. Развитие перивентрикулярного венозного коллагеноза может быть связано с длительной артериальной гипертензией и механическим истощением гладких мышц сосудистой стенки. При этом ремоделирова-

ние церебральных вен объясняется с позиции современной концепции пульсовой волны [19]. Так, хроническое поражение артерий мелкого калибра приводит к заметному изменению артериолярного миогенного тонуса, к снижению способности гладкомышечных клеток артериол гасить амплитуду гидродинамического удара крови, что вызывает аномальное проникновение недостаточно ослабленной артериальной пульсовой волны в вены. В отличие от давления в артериолах, венозное давление зависит как от амплитуды пульсовой волны крови, так и от механических свойств ткани окружающей среды. Так формируется преимущественно перивентрикулярное расположение венозного коллагеноза, связанное с очагами разрежения белого вещества. Предотвращение повреждения церебральных артериол и венул незатухающей артериальной пульсовой волной является, таким образом, логичной целью для профилактики и лечения сосудистых когнитивных нарушений [20].

Одной из групп препаратов, вызывающих вазодилатацию артериол головного мозга, являются лекарственные средства на основе алкалоидов спорыньи, в частности α -дигидроэргокриптин. Еще в 1970–1980-е гг. был доказан терапевтический эффект и определены мишени для фармакодинамики α -дигидроэргокриптина: блокада α_1 - и α_2 -адренорецепторов гладкой мускулатуры сосудов, а также стимуляция дофаминовых и серотониновых рецепторов ЦНС. Согласно экспериментальным данным, при применении α -дигидроэргокриптина уменьшается агрегация тромбоцитов и эритроцитов, снижается проницаемость сосудистой стенки, повышается устойчивость тканей мозга к гипоксии [21, 22]. В Российской Федерации зарегистрирован препарат Вазобрал® («Къези Фармасьютикалс», Россия), в состав которого входит α -дигидроэргокриптин. Одна таблетка препарата содержит 4 мг дигидроэргокриптина и 40 мг кофеина. Кофеин оказывает стимулирующее действие на ЦНС, главным образом, на кору головного мозга, повышая умственную и физическую работоспособность, а также

увеличивает биодоступность дигидроэргокриптина, обладает венотонизирующим действием. Показанием для назначения препарата является цереброваскулярная недостаточность¹.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель представленного наблюдательного когортного исследования – оценка эффективности и безопасности препарата Вазобрал® у больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) I–II стадии, обусловленной венозной дисциркуляцией.

Данная работа является логичным продолжением наблюдательного многоцентрового исследования, проведенного О.С. Левиным с соавт. в 2014 г., в ходе которого была изучена эффективность комбинированного препарата Вазобрал® при ДЭП [23]. В связи с распространенностью венозной дисциркуляции при указанной патологии, полученными результатами об эффективности комбинированного препарата Вазобрал® было принято решение о дополнительном исследовании данной подгруппы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включили 102 пациентов, страдающих ДЭП I–II стадии. Отбор участников исследования проводился в стационарных и амбулаторных медицинских организациях г. Челябинска.

Критерии включения: клинические и нейровизуализационные признаки ДЭП I–II стадии, ультразвуковые признаки церебральной венозной дисциркуляции, отсутствие антиоксидантной, нейропротективной и венонотической терапии за последние 3 мес. до начала включения в исследование.

Критериями исключения явились: наличие деменции, плохо контролируемой артериальной гипертензии с цифрами артериального давления более 180/100 мм рт. ст., острое нарушение мозгового кровообращения и/или инфаркт миокарда в момент проведения исследования либо в анамнезе, наличие сердечной и легочно-сердечной недостаточности, повышение уровня печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) более чем в 1,5 раза, а также наличие почечной недостаточности с увеличением содержания креатинина в сыворотке крови >132,6 ммоль/л.

Пациенты (25 мужчин и 77 женщин – 25,5% и 74,5% соответственно) были в возрасте от 55 до 65 лет, средний возраст – $63,5 \pm 3,74$ года. Диагноз ДЭП I–II стадии устанавливали при соответствии заболевания следующим критериям: 1) наличие объективно выявляемых легких и умеренных когнитивных нарушений, имеющих тенденцию к прогрессированию; 2) наличие сосудистых факторов риска; 3) наличие признаков поражения мозговых сосудов малого калибра и вещества мозга,

инструментально подтвержденных (лейкоареоза на МРТ головного мозга); 4) причинно-следственная связь между клиническими проявлениями и поражением сосудов [24].

ДЭП I стадии с легкими когнитивными нарушениями была диагностирована у 58 (59,2%) пациентов, длительность заболевания у них составила в среднем $4,6 \pm 3,5$ года. ДЭП II стадии с умеренными когнитивными расстройствами выявлена у 44 (40,8%) пациентов с достоверно большей длительностью заболевания – $10,1 \pm 5,9$ года ($p < 0,001$).

Ведущими симптомами у пациентов были следующие: у 97 (95%) – головная боль распирающего или пульсирующего характера, усиливающая под утро и при наклоне головы, интенсивностью в среднем $4,1 \pm 1,11$ балла по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ); несистемное головокружение у 90 (88,7%) обследуемых, симптом «песка в глазах» у 78 (76,5%) пациентов, чаще возникающий в утренние часы. Среди основных жалоб обращали на себя внимание проявления астенического синдрома у 94 (92,2%) больных: общая слабость, повышенная утомляемость, быстрая истощаемость. У 44 (40,8%) пациентов наблюдались умеренные когнитивные нарушения, у 58 (59,2%) пациентов – когнитивные нарушения легкой степени. Психозомоциональные нарушения были представлены: раздражительностью (61 обследуемый, или 59,8%), эмоциональной лабильностью (68, или 66,7%), чувством тревоги (39, или 38,2%), нарушениями сна (65, или 63,7%) (табл. 1).

Хроническая цереброспинальная венозная недостаточность подтверждалась изменениями показателей ультразвукового исследования (дуплексное сканирование ветвей дуги аорты, яремных и позвоночных вен). У всех пациентов было зарегистрировано затруднение венозного оттока по позвоночным венам, проявлявшееся расши-

● **Таблица 1.** Клинические проявления венозной дисциркуляторной энцефалопатии I–II ст. (N = 102)

● **Table 1.** Clinical manifestations of venous discirculatory encephalopathy of I–II st. (N = 102)

№	Клинические симптомы	Число пациентов	%
1	Головная боль	97	95
2	Несистемное головокружение	90	88,7
3	Симптом «песка в глазах»	78	76,5
4	Общая слабость, повышенная утомляемость, быстрая истощаемость	94	92,2
5	Умеренные когнитивные нарушения	44	43,1
6	Когнитивные нарушения легкой степени	58	56,9
7	Раздражительность	61	59,8
8	Эмоциональная лабильность	68	66,7
9	Чувство тревоги	39	38,2
10	Нарушения сна	65	63,7

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата вазобрал для медицинского применения. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=вазобрал&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>.

рением позвоночных вен до 3–5 мм со снижением кровотока, расширением внутренней яремной вены до 17–23 мм либо венозным застоем, обусловленным экстравазальной компрессией одной из позвоночных вен. Средняя максимальная линейная скорость кровотока по позвоночным венам в положении сидя в покое составила 11,9 см/с (9,5–17,8 см/с).

Из сопутствующих заболеваний у всех пациентов отмечалась артериальная гипертония, при этом антигипертензивные средства получали 97 (95%) больных – как в виде комбинированных препаратов, так и в виде монотерапии. Кроме того, у 37 (36,2%) человек отмечалась дислипидемия, у 30 (31,3%) – избыточная масса тела, у 25 (26,2%) – ишемическая болезнь сердца, у 7 (8,1%) – сахарный диабет II типа, в связи с чем пациенты получали необходимую фармакотерапию.

Процесс набора пациентов в исследование продолжался в течение 1 года. Продолжительность лечения и периода наблюдения за каждым пациентом составила 3 мес. В течение всего времени наблюдения пациенты принимали комбинацию дигидроэргокрипина и кофеина (Вазобрал®): по 1 табл. (доза 4/40 мг) внутрь 2 р/сут. Использовали метод титрования дозы: в начале лечения – по 1/2 табл. 2 р/сут, через 2 нед. – стандартная доза – по 1 табл. 2 р/сут. Препарат рекомендовали принимать во время еды, причем вечернюю дозу для предупреждения инсомнии больные принимали за 3–4 ч до сна.

Оценка интенсивности головной боли проводилась с помощью Цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ), когнитивных функций – по Монреальской когнитивной шкале (MoCA); аффективных нарушений – по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) [23]. Проводилось дуплексное сканирование ветвей дуги аорты, яремных и позвоночных вен с оценкой линейной скорости кровотока. Показатели оценивались до лечения и через 3 мес. от начала терапии препаратом Вазобрал®. Полученные данные были проанализированы с помощью компьютерных программ SPSS и Statistica. Достоверность различий – при ДИ 95%, $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами была отмечена достоверная положительная динамика состояния больных на фоне приема Вазобрала®. У всех пациентов в течение 3 мес. произошло уменьшение интенсивности головной боли: средний балл по ЦРШ достоверно уменьшился с 4,11 до 0,67 ($p < 0,05$). Оценка когнитивных функций по шкале MoCA увеличилась в среднем на 3,3 балла (на 14% от исходного уровня), при этом максимальная динамика отмечена в отношении зрительно-конструктивных навыков (прирост на 19%), внимания (на 18%) и памяти (на 25%). Наиболее значительное улучшение было достигнуто при оценке выраженности тревожно-депрессивного симптомокомплекса, при этом результаты достоверно изменились в позитивную сторону на 38–56% от исходного уровня согласно шкале HADS (табл. 2).

● **Таблица 2.** Динамика когнитивных и аффективных симптомов у больных венозной дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадии на фоне лечения препаратом Вазобрал®

● **Table 2.** Dynamics of cognitive and affective symptoms in patients with stage I–II venous discirculatory encephalopathy against the background of Vasobral® treatment

Симптом	До лечения (средний балл)	После лечения (средний балл)	Изменения от исходного уровня, %	p
Когнитивные нарушения (баллы по шкале MoCA)	23,3 ± 4,1	26,6 ± 2,8	+14,4	<0,001
Тревога (балл по шкале HADS)	7,6 ± 4,5	4,5 ± 3,5	–40,0	<0,001
Депрессия (балл по шкале HADS)	7,4 ± 4,0	4,5 ± 3,4	–38,5	<0,001

Примечание: p – критерий Манна – Уитни.

Анализ результатов цветного дуплексного сканирования позвоночных вен в динамике через 3 мес. от начала терапии Вазобралом® продемонстрировал положительную динамику показателей венозного кровотока. Было зарегистрировано значимое увеличение линейной скорости кровотока (как максимальной, так и усредненной по времени) в сравнении с исходными показателями. После лечения средняя максимальная линейная скорость кровотока по позвоночным венам в положении сидя (в покое) составила 16,5 см/с (9,9–26,5 см/с) при исходных 11,9 см/с (9,5–17,8 см/с) ($p < 0,05$).

Безопасность терапии препаратом Вазобрал® оценивалась с учетом влияния на сердечно-сосудистую систему и риск нежелательных явлений. Серьезных нежелательных явлений, связанных с терапией, в т. ч. клинически значимых изменений АД или ЧСС, зарегистрировано не было. У всех пациентов базисная антигипертензивная терапия продолжалась в прежнем объеме. Прием препарата характеризовался хорошей переносимостью. Были отмечены: у 1 больного – чувство общей слабости, у 2 пациентов – ощущение тошноты на протяжении первых дней приема Вазобрала®. По решению лечащего врача у этих пациентов использовалась уменьшенная доза (по 1/2 табл. 2 р/сут). Несмотря на это, приверженность лечению была высокой, и все пациенты остались в исследовании.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день доказана роль цереброспинальной венозной недостаточности в развитии лейкоареоза и формировании сосудистых когнитивных нарушений. Патогенез церебральных венозных нарушений при поражении артерий малого калибра заключается в повышении венозного давления на фоне первичного поражения и истощения гладкомышечного резерва сосудистой стенки артериол, не способной гасить пульсовую волну. Однако участие венозных нарушений микроциркуляции в патогенезе ДЭП часто недооценивается неврологами, что приводит к недостаточной терапии симптомов заболевания.

Нами получены данные, которые свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата Вазобрал® у пациентов с венозной ДЭП I–II стадии. На фоне приема препарата отмечалось значительное уменьшение интенсивности головной боли. Прием препарата способствовал положительной динамике показателей по шкалам тревоги и депрессии. Полученный результат представляется весьма ценным в связи с тем, что аффективные нарушения являются одним из ранних симптомов ДЭП I–II стадии и в значительной степени влияют на качество жизни пациента. Улучшение когнитивных функций было не столь выраженным, но имело достоверный характер: оценка по шкале МоСА повысилась на 3,3 балла, т. е. на 14% от исходного уровня. Вероятно, этому способствовало значительное улучшение аффективного статуса пациентов. Препарат способствует улучшению венозного оттока по позвоночным венам, что подтверждается нормализацией скоростных показателей кровотока, по данным дуплексного сканирования, проведенного до и после лечения Вазобралом®. Учитывая постепенное улучшение состояния пациентов, обратное развитие симптомов венозной дисциркуляции, улучшение сонографических показателей венозного кровотока по позвоночным венам, можно

сделать вывод о целесообразности длительной терапии (не менее 3 мес.) этим препаратом. Наличие в составе кофеина может вызывать у врача опасения относительно нежелательных, особенно для больных с ДЭП II стадии, колебаний АД и усугубления течения имеющейся артериальной гипертензии. В данном наблюдательном исследовании не было отмечено клинически значимого влияния Вазобрала® на показатели АД, не возникало необходимости изменения базисной антигипертензивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая цереброспинальная венозная недостаточность играет роль в патогенезе ДЭП, способствует развитию лейкоареоза, что проявляется клиникой сосудистых когнитивных нарушений, вторичными головными болями, аффективными нарушениями. Препарат Вазобрал® может быть рекомендован для повышения эффективности лечения пациентов, страдающих ДЭП I–II стадии с явлениями венозной дисциркуляции.



Поступила / Received 02.10.2019
Отрецензирована / Review 17.10.2019
Принята в печать / Accepted 23.10.2019

Список литературы

- Beggs C.B. Venous hemodynamics in neurological disorders: an analytical review with hydrodynamic analysis. *BMC Med.* 2013;11:142. doi: 10.1186/1741-7015-11-142.
- Frydrychowski A.F., Winkowski P.J., Guminski W. Influence of acute jugular vein compression on the cerebral blood flow velocity, pial artery pulsation and width of subarachnoid space in humans. *PLoS One.* 2012;7:e48245. doi: 10.1371/journal.pone.0048245.
- Чуканова Е.И., Мамаева Х.И., Чуканова А.С. Лечение хронической церебральной венозной недостаточности: изучение влияния L-лизина эсцината. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2016;7(7):37-41. doi: 10.17116/jnevro20161167137-41.
- Zamboni P., Menegatti E., Weinstock-Guttman B., Schirda C., Cox J.L., Malagoni A.M. et al. The severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis is related to altered cerebrospinal fluid dynamics. *Funct Neurol.* 2009;24(3):133-138. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018140>.
- Zamboni P., Menegatti E., Conforti P., Shepherd S., Tessari M., Beggs C. Assessment of cerebral venous return by a novel plethysmography method. *J Vasc Surg.* 2012;56:677-685. doi: 10.1016/j.jvs.2012.01.074.
- Zivadinov R., Poloni G.U., Marr K., Schirda C.V., Magnano C.R., Carl E. et al. Decreased brain venous vasculature visibility on susceptibility-weighted imaging venography in patients with multiple sclerosis is related to chronic cerebrospinal venous insufficiency. *BMC Neurol.* 2011;11:128. doi: 10.1186/1471-2377-11-12.
- Bateman G.A. Pulse-wave encephalopathy: a comparative study of the hydrodynamics of leukoaraiosis and normal-pressure hydrocephalus. *Neuroradiology.* 2002;44:740-748. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12221445>.
- Bateman G.A., Lechner-Scott J., Lea R.A. A comparison between the pathophysiology of multiple sclerosis and normal pressure hydrocephalus: is pulse wave encephalopathy a component of MS? *Fluids Barriers CNS.* 2016;13:18. doi: 10.1186/s12987-016-0041-2.
- Han K., Chao A.C., Chang F.C., Chung C.P., Hsu H.Y., Sheng W.Y., Wu J., Hu H.H. Obstruction of Venous Drainage Linked to Transient Global Amnesia. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132893. doi: 10.1371/journal.pone.0132893.
- Han K., Hu H.H., Chao A.C., Chang F.C., Chung C.P., Hsu H.Y., Sheng W.Y., Wu J. Transient Global Amnesia Linked to Impairment of Brain Venous Drainage: An Ultrasound Investigation. *Front Neurol.* 2019;10:67. doi: 10.3389/fneur.2019.00067.
- Mariaca A.F., Valdueza J.M., Gaebel C., Gomez-Choco M. Simultaneous transient global amnesia and right MCA stroke after Valsalva manoeuvre. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2016218990. doi: 10.1136/bcr-2016-218990.
- Cheng C.Y., Chang F.C., Chao A.C., Chung C.P., Hu H.H. Internal jugular venous abnormalities in transient monocular blindness. *BMC Neurol.* 2013;13:94. doi: 10.1186/1471-2377-13-94.
- Chung C.P., Hsu H.Y., Chao A.C., Cheng C.Y., Lin S.J., Hu H.H. Jugular venous reflux affects ocular venous system in transient monocular blindness. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29(2):122-129. doi: 10.1159/000262307.
- Zivadinov R. Is there a link between the extracranial venous system and central nervous system pathology? *BMC Med.* 2013;11:259. doi: 10.1186/1741-7015-11-259.
- Liu M., Xu H., Wang Y., Zhong Y., Xia S. Patterns of chronic venous insufficiency in the dural sinuses and extracranial draining veins and their relationship with white matter hyperintensities for patients with Parkinson's disease. *Journal of Vascular Surgery.* 2015;61(6):1511-1520.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2014.02.021.
- Chung C.P., Wang P.N., Wu Y.H., Tsao Y.C., Sheng W.Y., Lin K.N., Lin S.J., Hu H.H. More severe white matter changes in the elderly with jugular venous reflux. *Ann Neurol.* 2011;69:553-559. doi: 10.1002/ana.22276.
- Gorelick Ph.B., Counts S.E., Nyenhuis D. Vascular cognitive impairment and dementia. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862(5):860-868. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.12.015.
- Zhou M., Mao L., Wang Y., Wang Q., Yang Z., Li S., Li L. Morphologic changes of cerebral veins in hypertensive rats: venous collagenosis is associated with hypertension. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24:530-536. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.038.
- Henry-Feugeas M.C., Koskas P. Cerebral vascular aging: extending the concept of pulse wave encephalopathy through capillaries to the cerebral veins. *Curr Aging Sci.* 2012;5:157-167. doi: 10.2174/1874609811205020157.
- Toro E.F. Brain venous haemodynamics, neurological diseases and mathematical modelling. *A review Applied Mathematics and Computation.* 2016; 272(Part 2):542-579. doi: 10.1016/j.amc.2015.06.066.
- Elliott J.M., Grahame-Smith D.G. The binding characteristics of [3H]-dihydroergocryptine on intact human platelets. *Br J Pharmacol.* 1982;76(1):121-130. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2068753>.
- Kerry R., Scrutton M.C. Effect of 781094, a new selective alpha-adrenoceptor antagonist, on the aggregatory responses of human blood platelets and on binding of [3H]-dihydroergocryptine to these cells. *Br J Pharmacol.* 1983;79(2):401-407. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2044865>.

23. Левин О.С., Баранцевич Е.Р., Бельская Г.Н., Васенина Е.Е. и др. Эффективность комбинированного препарата вазобрал при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;(10):25-29.

Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-kor-sakova/2014/10/031997-72982014105>.

24. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш., Полякова Т.А., Араблинский А.В. 60 лет концепции дис-

циркуляторной энцефалопатии – можно ли в старые мехи налить молодое вино? *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;6(Вып. 2):13-26.

References

- Beggs C.B. Venous hemodynamics in neurological disorders: an analytical review with hydrodynamic analysis. *BMC Med*. 2013;11:142. doi: 10.1186/1741-7015-11-142
- Frydrychowski A.F., Winklewski P.J., Guminski W. Influence of acute jugular vein compression on the cerebral blood flow velocity, pial artery pulsation and width of subarachnoid space in humans. *PLoS One*. 2012;7:e48245. doi: 10.1371/journal.pone.0048245.
- Chukanova E.I., Mamaeva H.I., Chukanova A.S. Treatment of chronic cerebral venous insufficiency: a study on an effect of L-lysine aescinat. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;(7):37-41. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20161167137-41.
- Zamboni P., Menegatti E., Weinstock-Guttman B., Schirda C., Cox J.L., Malagoni A.M. et al. The severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis is related to altered cerebrospinal fluid dynamics. *Funct Neurol*. 2009;24(3):133-8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018140>.
- Zamboni P., Menegatti E., Conforti P., Shepherd S., Tessari M., Beggs C. Assessment of cerebral venous return by a novel plethysmography method. *J Vasc Surg*. 2012;56:677-685. doi: 10.1016/j.jvs.2012.01.074.
- Zivadinov R., Poloni G.U., Marr K., Schirda C.V., Magnano C.R., Carl E. et al. Decreased brain venous vasculature visibility on susceptibility-weighted imaging venography in patients with multiple sclerosis is related to chronic cerebrospinal venous insufficiency. *BMC Neurol*. 2011;11:128. doi: 10.1186/1471-2377-11-12.
- Bateman G.A. Pulse-wave encephalopathy: a comparative study of the hydrodynamics of leukoaraiosis and normal-pressure hydrocephalus. *Neuroradiology*. 2002;44:740-748. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12221445>.
- Bateman G.A., Lechner-Scott J., Lea R.A. A comparison between the pathophysiology of multiple sclerosis and normal pressure hydrocephalus: is pulse wave encephalopathy a component of MS? *Fluids Barriers CNS*. 2016;13:18. doi: 10.1186/s12987-016-0041-2.
- Han K., Chao A.C., Chang F.C., Chung C.P., Hsu H.Y., Sheng W.Y., Wu J., Hu H.H. Obstruction of Venous Drainage Linked to Transient Global Amnesia. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132893. doi: 10.1371/journal.pone.0132893.
- Han K., Hu H.H., Chao A.C., Chang F.C., Chung C.P., Hsu H.Y., Sheng W.Y., Wu J. Transient Global Amnesia Linked to Impairment of Brain Venous Drainage: An Ultrasound Investigation. *Front Neurol*. 2019;10:67. doi: 10.3389/fneur.2019.00067.
- Mariaca A.F., Valdueza J.M., Gaebel C., Gomez-Choco M. Simultaneous transient global amnesia and right MCA stroke after Valsalva manoeuvre. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2016218990. doi: 10.1136/bcr-2016-218990.
- Cheng C.Y., Chang F.C., Chao A.C., Chung C.P., Hu H.H. Internal jugular venous abnormalities in transient monocular blindness. *BMC Neurol*. 2013;13:94. doi: 10.1186/1471-2377-13-94.
- Chung C.P., Hsu H.Y., Chao A.C., Cheng C.Y., Lin S.J., Hu H.H. Jugular venous reflux affects ocular venous system in transient monocular blindness. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(2):122-129. doi: 10.1159/000262307.
- Zivadinov R. Is there a link between the extracranial venous system and central nervous system pathology? *BMC Med*. 2013;11:259. doi: 10.1186/1741-7015-11-259.
- Liu M., Xu H., Wang Y., Zhong Y., Xia S. Patterns of chronic venous insufficiency in the dural sinuses and extracranial draining veins and their relationship with white matter hyperintensities for patients with Parkinson's disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2015;61(6):1511-1520.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2014.02.021.
- Chung C.P., Wang P.N., Wu Y.H., Tsao Y.C., Sheng W.Y., Lin K.N., Lin S.J., Hu H.H. More severe white matter changes in the elderly with jugular venous reflux. *Ann Neurol*. 2011;69:553-559. doi: 10.1002/ana.22276.
- Gorelick Ph.B., Counts S.E., Nyenhuis D. Vascular cognitive impairment and dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(5):860-868. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.12.015.
- Zhou M., Mao L., Wang Y., Wang Q., Yang Z., Li S., Li L. Morphologic changes of cerebral veins in hypertensive rats: venous collagenosis is associated with hypertension. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:530-536. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.038.
- Henry-Feugeas M.C., Koskas P. Cerebral vascular aging: extending the concept of pulse wave encephalopathy through capillaries to the cerebral veins. *Curr Aging Sci*. 2012;5:157-167. doi: 10.2174/1874609811205020157.
- Toro E.F. Brain venous haemodynamics, neurological diseases and mathematical modelling. *A review Applied Mathematics and Computation*. 2016; 272(Part 2):542-579. doi: 10.1016/j.amc.2015.06.066.
- Elliott J.M., Grahame-Smith D.G. The binding characteristics of [3H]-dihydroergocryptine on intact human platelets. *Br J Pharmacol*. 1982;76(1):121-130. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2068753>.
- Kerry R., Scrutton M.C. Effect of 781094, a new selective alpha-adrenoceptor antagonist, on the aggregatory responses of human blood platelets and on binding of [3H]-dihydroergocryptine to these cells. *Br J Pharmacol*. 1983;79(2):401-407. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2044865>.
- Levin O.S., Barantsevich E.R., Bel'skaia G.N., Vasenina E.E. et al. Efficacy of the combination drug vasobral in chronic vascular encephalopathy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova S.S. = Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;(10):25-29. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/10/031997-72982014105>.
- Levin O.S., Chimaгомедова А.С., Polyakova T.A., Arablinsky A.V. 60 years towards definition of dyscirculatory (vascular) encephalopathy: can we put new wine into old wine-skins? *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova S.S. = Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;(6):13-26. (In Russ.) doi.org/10.17116/jnevro201811806213.

Информация об авторах:

Бельская Галина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии Института дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; e-mail: belskayag74@yandex.ru; SPIN: 7051-4725

Степанова Светлана Борисовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии Института дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; e-mail: sveta_step@inbox.ru; SPIN: 7724-5024

Лукашевич Ирина Геннадьевна, заведующая неврологическим отделением, Муниципальное автономное учреждение здравоохранения Ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница № 1»; 454048, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 16; e-mail: lura53@mail.ru

Лузанова Екатерина Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры неврологии Института дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; e-mail: estrochikova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1652-2925, Elibrary SPIN: 3203-9230

Information about the authors:

Galina N. Bel'skaya, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Neurology at the Institute of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovsky street, Chelyabinsk, 454092, Russia; e-mail: belskayag74@yandex.ru; SPIN: 7051-4725

Svetlana B. Stepanova, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Neurology at the Institute of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovsky street, Chelyabinsk, 454092, Russia; e-mail: sveta_step@inbox.ru; SPIN: 7724-5024

Irina G. Lukashevich, Head of the Department of Neurology, Municipal Autonomous Healthcare Institution Order of the Red Banner of Labor City Clinical Hospital No. 1; 16, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454048, Russia; e-mail: lupa53@mail.ru

Ekaterina I. Luzanova, Cand. of Sci. (Med), Assistant of the Department of Neurology of the Institute of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovsky street, Chelyabinsk, 454092, Russia; e-mail: estrochikova@yandex.ru; Elibrary SPIN: 3203-9230

Лечение острой неспецифической пояснично-крестцовой боли: современные рекомендации и новые подходы в фармакотерапии

В.А. Головачева✉, ORCID: 0000-0002-2752-4109, e-mail: xoxo.veronica@gmail.com

В.А. Парфенов, ORCID: 0000-0002-1992-7960

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Острая неспецифическая пояснично-крестцовая боль (ПКБ) – одна из самых частых причин обращения к врачу. Данное заболевание имеет благоприятный прогноз, однако при неадекватном лечении боль в спине может приобрести хроническое течение. В связи с этим своевременная диагностика и адекватное лечение острой неспецифической ПКБ имеют большое клиническое значение. Диагноз острой неспецифической ПКБ ставится после исключения дискогенной радикулопатии, поясничного стеноза и других специфических причин боли в спине. В 2018 г. был проведен обзор 15 клинических руководств по лечению острой неспецифической ПКБ, сделано заключение, что они совпадают по основным терапевтическим принципам. Информирование пациента о благоприятном прогнозе боли, рекомендация поддерживать активный образ жизни и оптимальная фармакотерапия – основа эффективного лечения острой неспецифической ПКБ. Для облегчения боли в спине эффективны нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Выбор препарата НПВС осуществляется в зависимости от сопутствующих заболеваний пациента и риска развития побочных эффектов. При недостаточной эффективности НПВС возможно добавление препарата из группы миорелаксантов. Новое направление в фармакотерапии острой неспецифической ПКБ – комбинация НПВС и витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин). Обсуждаются результаты клинических исследований эффективности и безопасности комбинации витаминов группы В и НПВС, преимущества назначения данной комбинации при ПКБ. Анализируется применение препарата Мильгамма, содержащего витамины группы В, в качестве коанальгетика в комбинации с НПВС при острой неспецифической боли в спине.

Ключевые слова: острая неспецифическая пояснично-крестцовая боль, острая боль в нижней части спины, терапия, нестероидные противовоспалительные средства, витамины группы В, Мильгамма

Для цитирования: Головачева В.А., Парфенов В.А. Лечение острой неспецифической пояснично-крестцовой боли: современные рекомендации и новые подходы в фармакотерапии. *Медицинский совет*. 2019;(18):34-41. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-34-41.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Management of acute nonspecific lumbosacral pain: modern guidelines and new approaches in pharmacotherapy

Veronika A. Golovacheva, ORCID: 0000-0002-2752-4109, e-mail: xoxo.veronica@gmail.com

Vladimir A. Parfenov, ORCID: 0000-0002-1992-7960

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Acute nonspecific lumbosacral pain (LSP) is one of the most common reasons people visit their doctor. This disease has a favourable prognosis, however, the low back pain can progress to a chronic course, if the treatment is inadequate. In this regard, timely diagnosis and adequate treatment of acute nonspecific LSP are of great clinical importance. The diagnosis of acute non-specific LSP is established after discogenic radiculopathy, lumbar stenosis and other specific causes of back pain have been excluded. 15 clinical guidelines for the treatment of acute nonspecific LSP were reviewed in 2018, and it was concluded that they match in basic therapeutic principles. The basis for effective treatment of acute nonspecific LSP includes informing the patient about a favourable prognosis of pain, the recommendation to maintain an active lifestyle and optimal pharmacotherapy. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are effective in relieving the low back pain. The choice of NSAIDs depends on the concomitant diseases of the patient and the risk of side effects. If NSAIDs provide poor efficacy, a drug from the muscle relaxants group can be added. NSAIDs combined with B vitamins (thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin) is a new direction in the pharmacotherapy of acute non-specific LSP. The article discusses the results of clinical trials of the efficacy and safety of NSAIDs combined with B vitamins, the advantages of this combination in patients with LSP. The authors analyse the use of B vitamins-containing Milgamma as a co-analgesic drug combined with NSAIDs in acute nonspecific back pain.

Keywords: acute nonspecific lumbosacral pain, acute pain in the lower back, therapy, non-steroidal anti-inflammatory drugs, B vitamins, Milgamma

For citation: Golovacheva V.A., Parfenov V.A. Treatment of acute nonspecific lumbosacral pain: modern guidelines and new approaches in pharmacotherapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(18):34-41. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-34-41.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Острая пояснично-крестцовая боль (ПКБ) – это боль, которая локализуется между двенадцатой парой ребер и ягодичными складками и продолжается не более 4 недель [1]. ПКБ – одна из самых частых жалоб пациентов на приеме у невролога и одна из самых распространенных причин временной нетрудоспособности [2]. Из-за ПКБ 6–9% взрослого населения в течение года обращаются за медицинской помощью, а в течение жизни ПКБ возникает у 70% людей [3].

В 90–95% случаев острая ПКБ вызвана скелетно-мышечной патологией, которая расценивается как неспецифическая [4]. При скелетно-мышечной (неспецифической) ПКБ нет признаков радикулопатии, поясничного стеноза и отсутствуют какие-либо специфические причины боли: переломы позвонков, новообразования и другие заболевания, приводящие к развитию боли в спине [5]. Наиболее часто к анатомическим источникам неспецифической (скелетно-мышечной) ПКБ относятся такие структуры, как межпозвоночный диск, фасеточные суставы, крестцово-подвздошные суставы, мышцы спины и связки [1, 4]. Однако при неспецифической ПКБ часто не удается установить точные источники боли. В соответствии с современными представлениями о патогенезе и терапии неспецифической (скелетно-мышечной) ПКБ, точное определение анатомических источников боли при данном заболевании не улучшает течение и прогноз [6]. В российской практике распространен ошибочный взгляд на остеохондроз как причину боли в спине [7]. Ведущие мировые эксперты подчеркивают, что остеохондроз – это естественный процесс дегенерации (старения) структур позвоночника, который наблюдается в разной степени у всех людей, прогрессирует с возрастом, но не является причиной неспецифической боли в спине [8].

В 3–10% случаев неспецифическая ПКБ сохраняется более 12 недель, поэтому расценивается как хроническая [4, 6]. У пациентов с острой неспецифической ПКБ хронизация боли происходит при неадекватном лечении, длительном постельном режиме, ограничительном поведении (избегании физической активности, чрезмерном ограничении движений в области пояснично-крестцового отдела позвоночника, ношении поясничных корсетов и бандажей), психологических расстройствах (сниженном фоне настроения, тревоге, катастрофизации боли). В особых, более редких ситуациях хронизация ПКБ может возникать, если пациент заинтересован в длительной нетрудоспособности, аггравировать симптомы или есть рентное отношение к болезни [9–12].

Своевременная диагностика острой неспецифической ПКБ, информирование пациента о благоприятном прогнозе заболевания и современные рекомендации по лечению позволяют эффективно облегчить боль, повысить трудоспособность, ускорить выздоровление пациента и его возвращение к повседневной активности, предупредить хронизацию ПКБ [9–12].

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОЙ БОЛИ

Острая неспецифическая ПКБ диагностируется на основании данных анамнеза и клинического обследования [1]. В МКБ-10 неспецифическая ПКБ соответствует рубрикам М.54.5 (боль внизу спины, люмбагия) и М54.4 (люмбаго с ишиасом) [8]. Диагноз острой неспецифической ПКБ устанавливается после исключения дискогенной радикулопатии, стеноза спинномозгового канала и других специфических причин боли в спине [4]. В беседе с пациентом и при проведении осмотра необходимо исключить наличие «красных флажков» – знаков и симптомов,сторажающих врача в отношении специфической боли в спине. При обнаружении «красных флажков» необходимо проведение соответствующих лабораторных и инструментальных исследований для установления причины боли в спине (табл.) [8].

Если пациент молодого или среднего возраста (18–50 лет), у него нет «красных флажков», клиническая картина ПКБ типична для неспецифической (скелетно-мышечной) боли, то проведение дополнительных методов обследования не требуется. Если консервативное лечение острой неспецифической ПКБ не улучшает состояние пациента в течение 4 недель, боль усилилась или появились новые симптомы, то необходимо проведение рентгеновской КТ или МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника [8, 13].

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И НАЦИОНАЛЬНЫЕ РУКОВОДСТВА ПО ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОЙ БОЛИ

Последние рекомендации по лечению острой неспецифической ПКБ были написаны экспертами из Великобритании, Дании, США, а также российскими специалистами из Российского общества по изучению боли [1, 8, 13, 14]. В 2018 г. был проведен обзор клинических практических руководств по ведению пациентов с пояснично-крестцовой болью из 15 стран мира [15]. Было выяснено, что все современные руководства совпадают по основным принципам лечения острой неспецифической ПКБ. Во всех руководствах отмечается благоприятный прогноз острой неспецифической ПКБ: в большинстве случаев боль регрессирует в течение нескольких дней или недель. Рекомендуется рассказать пациенту о хорошем прогнозе острой неспецифической ПКБ, доброкачественном характере заболевания, высокой вероятности быстрого выздоровления, целесообразности поддерживать активный образ жизни и при возможности продолжать профессиональную, социальную и бытовую деятельность. Для уменьшения боли рекомендуются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

- **Таблица.** «Красные флажки» при пояснично-крестцовой боли, их возможные причины и врачебная тактика
- **Table.** «Red flags» for lumbosacral pain: possible causes and medical tactics

«Красные флажки»	Возможные причины боли в спине	Врачебная тактика
Злокачественное новообразование в анамнезе, неясная потеря веса, возраст пациента > 50 лет, появление или усиление боли в покое, в ночное время	Злокачественное новообразование	КТ или МРТ позвоночника, в некоторых случаях – сцинтиграфия позвоночника, консультация онколога
Лихорадка, недавно перенесенное инфекционное заболевание, парентеральное употребление наркотиков	Инфекционное поражение позвонков или дисков	КТ или МРТ позвоночника
Тазовые расстройства, парезы конечностей, анестезия промежности	Синдром поражения корешков конского хвоста	КТ или МРТ позвоночника, консультация невролога, нейрохирурга
Наличие признаков остеопороза, прием кортикостероидов, недавняя травма спины	Компрессионный перелом позвоночника	Рентгенография, КТ или МРТ позвоночника, денситометрия
Утренняя скованность, пробуждение во второй половине ночи из-за боли	Спондилоартрит	Консультация ревматолога
Наличие пульсирующего образования в брюшной полости	Аневризма брюшного отдела аорты	Ультразвуковое исследование, консультация хирурга
Сегментарно-корешковый тип нарушения чувствительности, выраженная или нарастающая слабость в ногах. Положительные симптомы натяжения спинномозговых корешков	Грыжа диска и (или) поясничный стеноз	КТ или МРТ позвоночника, консультация невролога, нейрохирурга

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОЙ БОЛИ

В соответствии с международными и национальными руководствами лечение острой неспецифической ПКБ основывается на трех принципах: 1) информировании пациента о благоприятном прогнозе заболевания; 2) рекомендации сохранять активный образ жизни; 3) фармакотерапии, направленной на облегчение боли [1, 8, 13–15]. К эффективной фармакотерапии острой неспецифической ПКБ относятся препараты из группы НПВС: неселективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) [15]. Выбор НПВС индивидуален и зависит от сопутствующих заболеваний пациента и риска развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, печени и почек [1, 8, 13–15]. К фармакотерапии острой неспецифической ПКБ также относятся препараты из группы миорелаксантов [15]. При болях в спине наиболее часто используются такие миорелаксанты, как тизанидин и баклофен [16]. Нет убедительных данных о преимуществе одного миорелаксанта перед другим в лечении острой неспецифической ПКБ [8, 15]. Результаты клинических исследований о терапевтическом преимуществе комбинации НПВС и миорелаксанта перед монотерапией НПВС противоречивы [17–19]. Назначение миорелаксанта рекомендуется при недостаточной эффективности монотерапии НПВС [20].

Как показывают клинические наблюдения, для лечения острой неспецифической ПКБ часто применяются и другие методы лечения: вытяжение, иглорефлексотерапия, различные методы физиотерапии, ношение специ-

альных поясов и корсетов, использование ортопедических стелек и обуви, мануальная терапия, массаж [8–12]. Однако перечисленные методы не обладают достоверной эффективностью, а в ряде случаев могут быть небезопасны для пациента [8, 15]. Вытяжение при острой неспецифической ПКБ может ухудшать ее течение. Иглорефлексотерапия, различные методы физиотерапии, ношение специальных поясов и корсетов на области поясницы, использование ортопедических стелек и обуви не признаются эффективными методами лечения острой неспецифической ПКБ [8, 15]. Мануальная терапия может назначаться пациентам с острой неспецифической ПКБ, особенно при недостаточной эффективности стандартной терапии, однако данный вопрос остается дискуссионным [8, 15, 21, 22].

В практической деятельности часто возникают трудности лечения пациентов с острой неспецифической ПКБ, связанные с несколькими проблемами: недостаточным эффектом НПВС в средних терапевтических дозах; развитием побочных эффектов при назначении НПВС, особенно в высоких терапевтических дозах или при приеме более 7 дней; наличием противопоказаний для добавления миорелаксанта к НПВС или развитием побочных эффектов от миорелаксанта [23]. В соответствии с перечисленными клиническими ситуациями возникает необходимость поиска новых вариантов лекарственной терапии острой неспецифической ПКБ. Практический интерес представляют препараты, которые можно комбинировать с НПВС. К задачам комбинированной терапии относится усиление обезболивающего эффекта НПВС, сокращение доз и продолжительности приема НПВС, снижение риска развития побочных эффектов от терапии

НПВС, поиск альтернативных вариантов лечения при невозможности добавлять миорелаксанты к НПВС [23]. На сегодняшний день при острой неспецифической ПКБ в качестве коанальгетиков для НПВС рассматриваются витамины группы В [24]. Препараты, содержащие витамины группы В, давно применяются в неврологической практике; относительно недавно стали обсуждать новые свойства и возможности применения витаминов группы В при болевых синдромах.

ПРИМЕНЕНИЕ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В неврологической практике широко применяются витамины группы В, при этом чаще всего используются комбинированные препараты, содержащие тиамин (витамин В1), пиридоксин (В6), цианокобаламин (В12) [25–30]. Перечисленные витамины участвуют в таких нейропластических процессах, как формирование новых отростков нейронов, ремиелинизация, синаптогенез [31, 32]. Тиамин оказывает существенное влияние на процессы регенерации поврежденных нервных волокон, участвует в энергетических процессах в нервных клетках и поддерживает нормальную функцию аксоплазматического тока. Пиридоксин поддерживает синтез транспортных белков в аксонах, участвует в биосинтезе многих медиаторов и оказывает антиоксидантное действие [33]. Также установлено, что комбинация различных витаминов улучшает эндоневральный кровоток, угнетая агрегацию тромбоцитов [34]. Кобаламин (производное цианокобаламина) участвует в биохимических процессах, обеспечивающих нормальный синтез миелина, что имеет большое значение при демиелинизации нервных волокон.

Одновременное применение нескольких препаратов, содержащих отдельные витамины группы В, может технически усложнять процесс лечения. В связи с этим наличие препарата, содержащего комплекс витаминов В1, В6 и В12, практически ценно. Применение комбинированных препаратов витаминов группы В облегчает процесс проведения терапии и способствует повышению приверженности пациента к лечению [23].

Мильгамма – один из наиболее изученных препаратов, содержащих комбинацию витаминов группы В [24]. Мильгамма – препарат в форме раствора, в одной ампуле (2 мл) содержится 100 мг тиамина, 100 мг пиридоксина, 1 мг цианокобаламина, 20 мг лидокаина.

Обычно лидокаин входит в состав лекарственных растворов для внутримышечных инъекций, если введение самого лекарственного вещества болезненно. Например, для безболезненного введения пенициллина в состав раствора входит лидокаин [35]. Внутримышечное введение витаминов группы В – болезненный процесс для пациентов. Наличие лидокаина в составе комбинированного препарата витаминов группы В (Мильгамма) позволяет проводить инъекции безболезненно. Данное свойство препарата имеет большую практическую значимость и повышает приверженность пациентов к лечению.

ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В

В неврологической практике распространено мнение, что цель назначения витаминов группы В при боли – это активация метаболических процессов в нервных волокнах, синтез миелина [36]. Действие витаминов группы В в высоких дозах отличается от их действия в физиологических дозах, которые ежедневно поступают с пищей [37]. Авторы экспериментальных исследований подчеркивают тот факт, что витамины группы В в высоких дозах уменьшают интенсивность боли за счет влияния на ее патогенетические механизмы [38, 39].

В 1980-х гг. были проведены экспериментальные исследования на лабораторных животных, показавшие противоболевую и противовоспалительную активность витаминов группы В [40]. В эксперименте с «воспалительной» моделью ноцицептивной боли определяли антиноцицептивный эффект при пероральном введении диклофенака, его комбинации с витаминами В1, В6, В12 и при введении только витаминов группы В. Авторы показали антиноцицептивный эффект комбинации В1, В6, В12 и предположили, что комбинация витаминов группы В ингибирует синтез воспалительных медиаторов (аллогенов) [36]. В другом эксперименте изучали действие тиамина на ноцицептивную и невропатическую боль. Тиамин значительно уменьшал ноцицептивную и невропатическую боль, сопровождавшуюся тактильной аллодинией [37]. В эксперименте на мышах продемонстрировано, что тиамин уменьшает интенсивность ноцицептивной воспалительной боли как острого, так и хронического течения. При этом отмечен дозозависимый обезболивающий эффект тиамина: чем выше доза тиамина, тем сильнее обезболивающее действие [38]. По результатам сравнительных экспериментальных исследований авторы сделали вывод, что комбинированное введение витаминов В1, В6 и В12 превосходит введение данных витаминов по отдельности в отношении противоболевого и противовоспалительного эффекта [39]. Показано, что комплексное применение витаминов В1, В6 и В12 усиливает действие противоболевых нейромедиаторов: норадреналина и серотонина. Также в экспериментальном исследовании было обнаружено подавление ноцицептивных ответов не только в заднем роге, но и в зрительном бугре [38, 41].

В дальнейшем противоболевой эффект витаминов группы В и повышение эффективности терапии за счет комбинированного применения НПВС и витаминов группы В были продемонстрированы в клинических исследованиях, включавших пациентов с болью в спине [42–44]. Витамины группы В рассматриваются как коанальгетики для НПВС при острой неспецифической ПКБ [27]. Комбинированная фармакотерапия НПВС и витаминов группы В обсуждается как новый дополнительный вариант лечения пациентов с острой неспецифической ПКБ. Данный подход особенно интересен в тех случаях, когда эффект от монотерапии НПВС недостаточен, имеются противопоказания к назначению НПВС и миорелаксантов или возникают побочные эффекты от стандартной фармакотерапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В у ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПОЯСНИЧНОЙ БОЛЬЮ

Первые клинические исследования эффективности витаминов группы В при боли в спине были проведены в конце 1980-х и начале 1990-х гг. [43–45]. По дизайну данные исследования были рандомизированными, двойными слепыми, включали небольшое количество пациентов с болью в нижней части спины. В данных исследованиях всех пациентов разделяли на две группы: 1) группа, получающая монотерапию диклофенаком; 2) группа, получающая комбинированную терапию диклофенаком и фиксированной комбинацией витаминов В1, В6, В12. Получены данные, что комбинированное лечение по эффективности превосходит монотерапию диклофенаком. Преимущества комбинированной терапии – возможность сократить продолжительность приема НПВС и тем самым снизить частоту развития побочных эффектов.

В связи с положительными результатами небольших клинических исследований и их практической значимостью в дальнейшем были проведены более крупные рандомизированные исследования. Так, в бразильское рандомизированное двойное слепое исследование DOLOR было включено 372 амбулаторных пациента с острой ПКБ в возрасте от 18 до 65 лет [46]. Продолжительность болевого синдрома не превышала трех дней. Методом рандомизации 185 пациентов получали монотерапию диклофенаком, 187 пациентов – комбинированную терапию диклофенаком и витаминами группы В. Пациенты из группы монотерапии получали по 50 мг диклофенака в таблетках 2 раза в день (во время завтрака и ужина). Пациенты из группы комбинированной терапии получали таблетки, содержащие 50 мг диклофенака, 50 мг тиамина, 50 мг пиридоксина, 1 мг цианокобаламина, дважды в день (во время завтрака и ужина). Через три дня лечения значимое облегчение боли и возможность завершить прием препаратов отметили 46,5% пациентов из группы комбинированного лечения и только 29,7% пациентов – из группы монотерапии. Данное количественное различие между группами (16,8%) было достоверно значимо ($p = 0,0005$) и демонстрировало преимущество комбинированной терапии в скорости облегчения боли. Через 5 дней лечения из 123 пациентов, продолжавших прием препаратов, значимое облегчение боли и возможность завершить прием препаратов отметили 82% пациентов из группы комбинированного лечения и только 43% пациентов – из группы монотерапии, что снова продемонстрировало достоверно значимое клиническое превосходство комбинированной терапии над монотерапией ($p < 0,000$). Через семь дней лечения 14 из 16 (87,5%) пациентов, продолжающих получать комбинированную терапию, отметили значимое облегчение боли и завершили лечение. Только у двух (12,5%) пациентов из группы комбинированного лечения терапевтический эффект не был достигнут. Так, через семь дней лечения 59 из 68 (86,76%)

пациентов, продолжающих монотерапию диклофенаком, достигли значимого облегчения боли и завершили терапию. Девять (13,23%) пациентов, получающих монотерапию диклофенаком, не достигли терапевтического эффекта. Авторы заключили, что достижение значимого облегчения боли в группе монотерапии диклофенаком заняло больше времени. Комбинированная терапия позволяет значимо сократить продолжительность приема фармакотерапии. Почти половина (46,5%) пациентов, получающих комбинированную фармакотерапию, имели значимое облегчение уже через 3 дня лечения.

В России также были проведены клинические исследования эффективности комбинированной терапии НПВС и витаминов группы В при острой боли в спине [23]. В рандомизированном открытом сравнительном исследовании, включавшем 60 пациентов с острой ПКБ, проводилась оценка эффективности препарата Мильгамма в виде раствора для внутримышечных инъекций [47]. Методом рандомизации все пациенты были разделены на три группы: 1) монотерапия диклофенаком (75 мг, в форме внутримышечных инъекций, 1 раз в день); 2) монотерапия Мильгаммой (2 мл препарата, в форме внутримышечных инъекций, 1 раз в день); 3) комбинированная терапия диклофенаком (75 мг, внутримышечно) и Мильгаммой (2 мл, внутримышечно) 1 раз в день. Лечение проводилось амбулаторно, до 10 дней. Авторы отметили, что достоверно значимое снижение среднего значения интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) отмечалось со второго дня лечения в группах монотерапии и уже с первого дня лечения – в группе комбинированного лечения. Через 10 дней лечения регресс боли в спине отметили 45% пациентов в группе Мильгаммы, 35% – в группе диклофенака, 70% – в группе комбинированного лечения. Частота побочных эффектов (боли в области эпигастрия, диарея) была выше в группах пациентов, принимавших диклофенак в качестве монотерапии и в комбинации с Мильгаммой. Среди пациентов, получающих монотерапию диклофенаком, побочные эффекты были отмечены в 35% случаев. В группе комбинированной терапии побочные эффекты отмечались у 25% пациентов. И только у 5% пациентов, получавших Мильгамму, отмечались побочные эффекты. Авторы заключили, что комбинированная терапия Мильгаммой и диклофенаком дает более выраженный и быстрый обезболивающий эффект, чем монотерапия. При этом монотерапия Мильгаммой может также применяться при острой боли в спине в качестве обезболивающей терапии. Преимущества монотерапии Мильгаммой перед монотерапией диклофенаком – низкая частота развития побочных эффектов. Авторы предположили применение комбинированной терапии у пациентов с интенсивной (8–10 баллов по ВАШ) острой ПНБ, когда необходимо быстро получить обезболивающий эффект. Также авторы сформулировали гипотезу о том, что при комбинированном назначении НПВС и препарата Мильгамма возможно применение меньших доз НПВС. Однако подтверждение данной гипотезы требует проведения соответствующих клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность комбинации НПВС и витаминов группы В в лечении острой неспецифической ПКБ продолжает изучаться. В настоящее время в нашей стране проводится крупное многоцентровое (25 лечебных учреждений) исследование эффективности и безопасности дополнительной терапии препаратами Мильгамма и Мильгамма композитум в рутинной практике у пациентов с острой неспецифической ПКБ, получающих современные НПВС. Информация об исследовании представлена в международном реестре www.clinicaltrials.gov Национального института здоровья США. Результаты данного исследования планируется опубликовать в 2020 г.

Таким образом, острая неспецифическая ПКБ – распространенное заболевание с благоприятным прогнозом. К основным принципам эффективного лечения острой неспецифической ПКБ относятся информирование пациента о благоприятном прогнозе заболевания, поддержа-

ние повседневной активности и оптимальная фармакотерапия для облегчения боли. При острой неспецифической ПКБ эффективны препараты НПВС в комбинации или без миорелаксантов. Новое направление в лечении острой неспецифической ПКБ – применение НПВС в комбинации с препаратами витаминов группы В. В данной комбинированной фармакотерапии витамины группы В рассматриваются как коанальгетики. По результатам клинических исследований комбинированная терапия НПВС и витаминами группы В позволяет сократить продолжительность приема НПВС и снизить риски развития побочных эффектов НПВС. Среди препаратов, содержащих витамины группы В, наиболее широко в России применяется Мильгамма, эффективность и безопасность которой при острой неспецифической ПКБ продемонстрирована в нескольких российских клинических исследованиях. 

Поступила / Received 14.10.2019
Отрецензирована / Review 31.10.2019
Принята в печать / Accepted 04.11.2019

Список литературы

1. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(7):514-530. doi: 10.7326/M16-2367.
2. Парфенов В.А., Головачева В.А. Диагностика и лечение острой неспецифической пояснично-крестцовой боли. *Терапевтический архив.* 2019;91(8):155–159. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000315.
3. Friedly J., Standaert C., Chan L. Epidemiology of spine care: the back pain dilemma. Physical medicine and rehabilitation clinics of North America. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2010;21(4):659-77. doi: 10.1016/j.pmr.2010.08.002.
4. Tavee J.O., Levin K.H. Low Back Pain. *Continuum.* 2017;23(2):467–486. doi: 10.1212/CON.0000000000000449.
5. Bardin L.D., King P., Maher C.G. Diagnostic triage for low back pain: a practical approach for primary care. *Med J Aust.* 2017;206(6):268-273. doi: 10.5694/mja16.00828.
6. Chou R., Qaseem A., Snow V., Casey D., Cross J.T.Jr., Shekelle P., Owens D.K. Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians; American College of Physicians; American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med.* 2007;147(14):478–479. doi: 10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006.
7. Головачева В.А., Голубева В.В. Как помочь пациенту с хронической неспецифической болью в нижней части спины? *PMJ.* 2014;16(1):1163-1167. https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Kak_pomochy_pacientu_s_hronicheskoy_nespecificheskoy_bolyu_v_nizhney_chasti_spiny/.
8. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Давыдов О.С., Головачева В.А., Исайкин А.И., Ачкасов Е.Е., Евзиков Г.Ю., Каратеев А.Е., Хабилов Ф.А., Широков В.А. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(2):4-11.
9. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. *Боль в спине.* М., 2010. 368 с.
10. Парфенов В.А., Исайкин А.И. *Боли в нижней части спины: мифы и реальность.* М.: ИМА-ПРЕСС; 2016. 104 с.
11. Парфенов В.А., Исайкин А.И. *Боли в поясничной области. Библиотека практического врача.* М.: МЕДпресс-информ; 2018. 200 с.
12. Парфенов В.А., Головачева В.А. *Хроническая боль и ее лечение в неврологии.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 288 с.
13. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE guideline [NG59]. Published date: November 2016. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng59/evidence.
14. Stockkendahl M.J., Kjaer P., Hartvigsen J., Kongsted A., Aaboe J., Andersen M., et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J.* 2018;27(1):60-75. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2.
15. Oliveira C.B., Maher C.G., Pinto R.Z., Traeger A.C., Lin C.C., Chenot J.F., van Tulder M., Koes B.W. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J.* 2018;27(11):2791-2803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2.
16. Koes B.W., van Tulder M., Lin C.W., Macedo L.G., McAuley J., Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2010;19(12):2075-2094. doi: 10.1007/s00586-010-1502-y.
17. van Tulder M.W., Touray T., Furlan A.D., Solway S., Bouter L.M. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD004252. doi: 10.1002/14651858.CD004252.
18. Pareek A., Chandurkar N., Chandanwale A.S., Ambade R., Gupta A., Bartakke G. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J.* 2009;18(12):1836-1842. doi: 10.1007/s00586-009-1019-4.
19. Friedman B.W., Dym A.A., Davitt M., Holden L., Solorzano C., Esses D., Bijur P.E., Gallagher E.J. Naproxen with cyclobenzaprine, oxycodone/acetaminophen, or placebo for treating acute low back pain: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(15):1572-1580. doi: 10.1001/jama.2015.13043.
20. Wong J.J., Côté P., Sutton D.A., Randhawa K., Yu H., Varatharajan S., et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain.* 2017;21(2):201-216. doi: 10.1002/ejp.931.
21. Хабилов Ф.А. *Руководство по клинической неврологии позвоночника.* Казань: Медицина; 2006. 520 с.
22. Хабилов Ф.А., Хабилова Ю.Ф. *Боль в шее и спине: руководство для врачей.* Казань: Медицина; 2014. 504 с.
23. Камчатнов П.Р. Повышение эффективности и безопасности лечения пациентов с поясничной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(10):28-33. doi: 10.17116/jnevro201611610128-33.
24. Журавлева М.В., Ших Е.В., Махова Л.А. Связь анальгетического и нейротропного эффектов на примере мильгаммы. *Терапевтический архив.* 2012;84(12):131-134. Режим доступа: http://www.medlib.am/content/ter_arxiv_2012_12.pdf.
25. Woelk H., Lehl S., Bitsch R., Kopcke W. Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP I Study). *Alcohol Alcohol.* 1998;33(6):631-638. doi: 10.1093/alcal/33.6.631.
26. Емельянова А.Ю., Зиновьева О.Е. Патогенез и лечение полиневропатий: роль витаминов группы В. *Эффективная фармакотерапия. Неврология.* 2015;(40):42-48. Режим доступа: http://umedp.ru/upload/iblock/e3e/nevro_05_2015.pdf.
27. Briani C., Dalla Torre C., Citton V., Manara R., Pompanin S., Binotto G., Adami F. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients.* 2013;5(11):4521-4529. doi: 10.3390/nu5114521.
28. Парфенов В.А., Головачева В.А., Фадеев В.В., Воловик А.Ю., Головачева А.А. Оптимизация ведения пациентов с диабетической полиневропатией с помощью междисциплинар-

- ного подхода. *Медицинский Совет*. 2017;(15):71-79. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-71-79.
29. Ang C.D., Alviar M.J., Dans A.L., Bautista-Velez G.G., Villaruz-Sulit M.V., Tan J.J., Co H.U., Bautista M.R., Roxas A.A. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD004573. doi: 10.1002/14651858.CD004573.pub3.
 30. Jayabalan B., Low L.L. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore Med J*. 2016;57(2):55-59. doi: 10.11622/smedj.2016027.
 31. Nardone R., Höller Y., Storti M., Christova M., Tezzon F., Golaszewski S., Trinka E., Brigo F. Thiamine Deficiency Induced Neurochemical, Neuroanatomical, and Neuropsychological Alterations: A Reappraisal. *Scientific World Journal*. 2013;309143. doi: 10.1155/2013/309143.
 32. Scott J., Molloy A. The discovery of vitamin B (12). *Ann Nutr Metab*. 2012;61(3):239-245. doi: 10.1159/000343114.
 33. Mooney S., Leuendorf J.E., Hendrickson C., Hellmann H. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity. *Molecules*. 2009;14(1):329-351. doi: 10.3390/molecules14010329.
 34. Kobzar G., Mardla V., Rätsep I., Samel N. Effect of vitamin B(6) vitamins on platelet aggregation. *Platelets*. 2009;20(2):120-124. doi: 10.1080/09537100802687674.
 35. Amir J., Ginat S., Cohen Y.H., Marcus T.E., Keller N., Varsano I. Lidocaine as a diluent for administration of benzathine penicillin G. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(10):890-893. doi: 10.1097/00006454-199810000-00008.
 36. França D.S., Souza A.L., Almeida K.R., Dolabella S.S., Martinelli C., Coelho M.M. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol*. 2001;421(3):157-164. doi: 10.1016/S0014-2999(01)01038-X.
 37. Sánchez-Ramírez G.M., Caram-Salas N.L., Rocha-González H.I., Vidal-Cantú G.C., Medina-Santillán R., Reyes-García G., Granados-Soto V. Benfotiamine relieves inflammatory and neuropathic pain in rats. *Eur J Pharmacol*. 2006;530(1-2):48-53. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.11.016.
 38. Moallem S.A., Hosseinzadeh H., Farahi S. A study of acute and chronic anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of thiamine in mice. *Iran Biomed J*. 2008;12(3):173-178. Available at: http://ibj.pasteur.ac.ir/browse.php?a_id=84&sid=1&slc_lang=en.
 39. Bartoszyk G.D. The interactions of vitamins B1, B6 and B12 with non-steroidal antirheumatic and analgesic drugs: animal experiment results. *Klin Wochenschr*. 1990;68(2):121-4. doi: 10.1007/bf01646859.
 40. Bartoszyk G.D., Wild A. B-vitamins potentiate the antinociceptive effect of diclofenac in carrageenin-induced hyperalgesia in the rat tail pressure test. *Neurosci Lett*. 1989;101(1):95-100. doi: 10.1016/0304-3940(89)90447-3.
 41. Jurna I., Carlsson K.H., Komen W., Bonke D. Acute effects of vitamin B6 and fixed combinations of vitamin B1, B6 and B12 on nociceptive activity evoked in the rat thalamus: dose - response relationship and combinations with morphine and paracetamol. *Klin Wochenschr*. 1990;68(2):129-135. doi: 10.1007/bf01646861.
 42. Kuhlwein A., Meyer H.J., Koehler C.O. Reduced need for diclofenac with concomitant B-vitamin therapy: Results of a double-blind clinical study with re-duced diclofenac-dose (75 mg diclofenac vs. 75 mg diclofenac plus B-vitamins daily) in patients with acute lumbago. *Klin Wochenschr*. 1990;68(2):107-115. doi: 10.1007/bf01646857.
 43. Vetter G., Brüggemann G., Lettko M., Schwiager G., Asbach H., Biermann W., Bläsius K., et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes. *Z Rheumatol*. 1988;47(5):351-362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vetter+G%2C+Br%C3%BCggemann+G%2C+Lettko+M>.
 44. Brüggemann G., Koehler C.O., Koch E.M. Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschr*. 1990;68(2):116-120. doi: 10.1007/bf01646858.
 45. Lettko M. Ergebnisse einer Doppelblindstudie, Diclofenac und B-vitamine gegen Diclofenac, zur Prüfung der additiven Wirksamkeit der B-Vitamine. *Rheuma, Schmerz & Entzündung*. 1986;(8):22-30. Available at: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-72427-5_14.
 46. Mibielli M.A., Geller M., Cohen J.C., Goldberg S.G., Cohen M.T., Nunes C.P., Oliveira L.B., da Fonseca A.S. Diclofenac Plus B Vitamins Versus Diclofenac Monotherapy in Lumbago: the DOLOR Study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(11):2589-2599. doi: 10.3111/13696990903246911.
 47. Данилов А.Б. Лечение острой боли в спине: витамины группы «В» или НПВП? *РМЖ*. 2010;(0):35-40. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolevoj_sindrom/Lechenie_ostroy_boli_v_spine_vitaminy_gruppy_v_ili_NPVP/.

References

1. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514-530. doi: 10.7326/M16-2367.
2. Parfenov V.A., Golovacheva V.A. Diagnosis and treatment of acute low back pain. *Therapeutic Archive*. 2019;91(8):155-159. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.08.000315.
3. Friedly J., Standaert C., Chan L. Epidemiology of spine care: the back pain dilemma. Physical medicine and rehabilitation clinics of North America. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2010;21(4):659-77. doi: 10.1016/j.pmr.2010.08.002.
4. Tavee J.O., Levin K.H. Low Back Pain. *Continuum*. 2017;23(2):467-486. doi: 10.1212/CON.0000000000000449.
5. Bardin L.D., King P., Maher C.G. Diagnostic triage for low back pain: a practical approach for primary care. *Med J Aust*. 2017;206(6):268-273. doi: 10.5694/mja16.00828.
6. Chou R., Qaseem A., Snow V., Casey D., Cross J.T.Jr., Shekelle P., Owens D.K. Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians; American College of Physicians; American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*. 2007;(147):478-479. doi: 10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006.
7. Golovacheva V.A., Golubeva V.V. How to help patients with chronic nonspecific low back pain? *RMZH = RMJ*. 2014;(16):1163-1167. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Kak_pomochy_pacientu_s_hronicheskoy_nespecificheskoy_bolyu_v_nizhnem_chasti_spiny/.
8. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):4-11. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11.
9. Podchufarova E.V., Yakhno N.N. *Pain in back*. Moscow; 2010. 368 p. (In Russ.)
10. Parfenov V.A., Isaykin A.I. *Low back pain: legends and reality*. Moscow: IMA-PRESS; 2016. 104 p. (In Russ.)
11. Parfenov V.A., Isaykin A.I. *Pain in the lumbar region. General Practitioner's Library*. Moscow: MEDpres-inform; 2018. 200 p. (In Russ.)
12. Parfenov V.A., Golovacheva V.A. *Chronic pain and its treatment in neurology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 288 p. (In Russ.)
13. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE guideline [NG59]. Published date: November 2016. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng59/evidence.
14. Stockkendahl M.J., Kjaer P., Hartvigsen J., Kongsted A., Aaboe J., Andersen M., et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J*. 2018;27(1):60-75. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2.
15. Oliveira C.B., Maher C.G., Pinto R.Z., Traeger A.C., Lin C.C., Chenot J.F., van Tulder M., Koes B.W. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018;27(11):2791-2803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2.
16. Koes B.W., van Tulder M., Lin C.W., Macedo L.G., McAuley J., Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010;19(12):2075-2094. doi: 10.1007/s00586-010-1502-y.
17. van Tulder M.W., Touray T., Furlan A.D., Solway S., Bouter L.M. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD004252. doi: 10.1002/14651858.CD004252.
18. Pareek A., Chandurkar N., Chandanwale A.S., Ambade R., Gupta A., Bartakke G. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J*. 2009;18(12):1836-1842. doi: 10.1007/s00586-009-1019-4.
19. Friedman B.W., Dym A.A., Davitt M., Holden L., Solorzano C., Esses D., Bijur P.E., Gallagher E.J. Naproxen with cyclobenzaprine, oxycodone/acetaminophen, or placebo for treating acute low back pain: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(15):1572-1580. doi: 10.1001/jama.2015.13043.
20. Wong J.J., Côté P., Sutton D.A., Randhawa K., Yu H., Varatharajan S., et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain*. 2017;21(2):201-216. doi: 10.1002/ejp.931.

21. Khabirov FA. *Guidelines for clinical neurology of the spine*. Kazan: Medicine; 2006. 520 p. (In Russ.)
22. Khabirov F.A., Khabirova Yu.F. *Back and neck pain: a guide for practitioners*. Kazan: Medicine; 2014. 504 p. (In Russ.)
23. Kamchatnov P.R. Improvement of the efficacy and safety of the treatment of patients with low back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(10):28-33. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201611610128-33.
24. Zhuravleva M.V., Shikh E.V., Makhova A.A. A relationship between analgesic and neurotropic effects by the example of milgamma. *Terapevticheskiy arkhiv* = *Therapeutic archive*. 2012;84(12):131-134. (In Russ.) Available at: http://www.medlib.am/content/ter_arxiv_2012_12.pdf.
25. Woelk H., Lehl R., Bitsch R., Kopcke W. Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP I Study). *Alcohol Alcohol*. 1998;33(6):631-638. doi: 10.1093/alcac/33.6.631.
26. Yemelyanova A.Yu., Zinov'yeva O.Ye. Pathogenesis and Treatment of Polyneuropathies: a Role for B Vitamins. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya* = *Effective Pharmacotherapy*. 2015;(40):42-48. (In Russ.) Available at: http://umedp.ru/upload/iblock/e3e/nevro_05_2015.pdf.
27. Briani C., Dalla Torre C., Citton V., Manara R., Pompanin S., Binotto G., Adami F. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients*. 2013;5(11):4521-45239. doi: 10.3390/nu5114521.
28. Parfenov V.A., Golovacheva V.A., Fadeev V.V., Volovik A.Y., Golovacheva A.A. Optimization diabetic polyneuropathy patients management using a multidisciplinary approach. *Meditinskiy sovet* = *Medical Council*. 2017;(15):71-79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-71-79.
29. Ang C.D., Alviar M.J., Dans A.L., Bautista-Velez G.G., Villaruz-Sulit M.V., Tan J.J., Co H.U., Bautista M.R., Roxas A.A. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD004573. doi: 10.1002/14651858.CD004573.pub3.
30. Jayabalan B., Low L.L. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore Med J*. 2016;57(2):55-59. doi: 10.11622/smedj.2016027.
31. Nardone R., Höller Y., Storti M., Christova M., Tezzon F., Golaszewski S., Trinka E., Brigo F. Thiamine Deficiency Induced Neurochemical, Neuroanatomical, and Neuropsychological Alterations: A Reappraisal. *Scientific World Journal*. 2013;309143. doi: 10.1155/2013/309143.
32. Scott J., Molloy A. The discovery of vitamin B (12). *Ann Nutr Metab*. 2012;61(3):239-245. doi: 10.1159/000343114.
33. Mooney S., Leuendorf J.E., Hendrickson C., Hellmann H. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity. *Molecules*. 2009;14(1):329-351. doi: 10.3390/molecules14010329.
34. Kobzar G., Mardla V., Rätsep I., Samel N. Effect of vitamin B(6) vitamins on platelet aggregation. *Platelets*. 2009;20(2):120-124. doi: 10.1080/09537100802687674.
35. Amir J., Ginat S., Cohen Y.H., Marcus T.E., Keller N., Varsano I. Lidocaine as a diluent for administration of benzathine penicillin G. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(10):890-893. doi: 10.1097/00006454-199810000-00008.
36. Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R., Dolabella S.S., Martinelli C., Coelho M.M. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol*. 2001;421(3):157-164. doi: 10.1016/s0014-2999(01)01038-x.
37. Sánchez-Ramírez G.M., Caram-Salas N.L., Rocha-González H.I., Vidal-Cantú G.C., Medina-Santillán R., Reyes-García G., Granados-Soto V. Benfotiamine relieves inflammatory and neuropathic pain in rats. *Eur J Pharmacol*. 2006;530(1-2):48-53. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.11.016.
38. Moallem S.A., Hosseinzadeh H., Farahi S. A study of acute and chronic anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of thiamine in mice. *Iran Biomed J*. 2008;12(3):173-178. Available at: http://ijb.pasteur.ac.ir/browse.php?a_id=84&sid=1&slc_lang=en.
39. Bartoszyk G.D. The interactions of vitamins B1, B6 and B12 with non-steroidal antirheumatic and analgesic drugs: animal experiment results. *Klin Wochenschr*. 1990;68(2):121-4. doi: 10.1007/bf01646859.
40. Bartoszyk G.D., Wild A. B-vitamins potentiate the antinociceptive effect of diclofenac in carrageenin-induced hyperalgesia in the rat tail pressure test. *Neurosci Lett*. 1989;101(1):95-100. doi: 10.1016/0304-3940(89)90447-3.
41. Jurna I., Carlsson K.H., Komen W., Bonke D. Acute effects of vitamin B6 and fixed combinations of vitamin B1, B6 and B12 on nociceptive activity evoked in the rat thalamus: dose-response relationship and combinations with morphine and paracetamol. *Klin Wochenschr*. 1990;68(2):129-135. doi: 10.1007/bf01646861.
42. Kuhlwein A., Meyer H.J., Koehler C.O. Reduced need for diclofenac with concomitant B-vitamin therapy: Results of a double-blind clinical study with reduced diclofenac-dosage (75 mg diclofenac vs. 75 mg diclofenac plus B-vitamins daily) in patients with acute lumbago. *Klin Wochenschr*. 1990;68(2):107-115. doi: 10.1007/bf01646857.
43. Vetter G., Brüggemann G., Lettko M., Schwieger G., Asbach H., Biermann W., Bläsius K., et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes. *Z Rheumatol*. 1988;47(5):351-362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vetter+G%2C+Br%C3%BCggemann+G%2C+Lettko+M>.
44. Brüggemann G., Koehler C.O., Koch E.M. Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschr*. 1990;68(2):116-120. doi: 10.1007/bf01646858.
45. Lettko M. Ergebnisse einer Doppelblindstudie, Diclofenac und B-vitamine gegen Diclofenac, zur Prüfung der additiven Wirksamkeit der B-Vitamine. *Rheuma, Schmerz & Entzündung*. 1986;(8):22-30. Available at: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-72427-5_14.
46. Mibielli M.A., Geller M., Cohen J.C., Goldberg S.G., Cohen M.T., Nunes C.P., Oliveira L.B., da Fonseca A.S. Diclofenac Plus B Vitamins Versus Diclofenac Monotherapy in Lumbago: the DOLOR Study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(11):2589-2599. doi: 10.3111/13696990903246911.
47. Danilov A.B. Treatment of acute back pain: B-vitamins or NSAIDs? *RMZH* = *RMJ*. 2010;(0):35-40. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolevoy_sindrom/Lechenie_ostroy_boli_v_spine_vitaminy_gruppy_V_ili_NPVP/.

Информация об авторах:

Головачева Вероника Александровна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: xoxo.veronica@gmail.com

Парфенов Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Information about the authors:

Veronika A. Golovacheva, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Chair for Nervous Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: xoxo.veronica@gmail.com

Vladimir A. Parfenov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Nervous Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Вопросы оптимизации ведения пациента с болью в спине (с клиническим наблюдением)

Д.О. Рожков^{✉1}, ORCID: 0000-0002-0951-5284, e-mail: rozhkov_do@mail.ru

О.Е. Зиновьева¹, ORCID: 0000-0001-5937-9463, e-mail: zinovyevalga@yandex.ru

И.М. Вихлянцев^{2,3}, ORCID: 0000-0001-6063-6789, e-mail: ivanvikhlyantsev@gmail.com

Г.З. Михайлова², e-mail: mihailova_g@rambler.ru

А.Д. Уланова², ORCID: 0000-0003-2041-1141, e-mail: a-okyeva@yandex.ru

С.С. Попова², e-mail: sp_fh@mail.ru

А.Н. Барин¹, ORCID: 0000-0001-7146-2024, e-mail: mmom-mc@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук; 142290, Россия, Московская область, Пушкино, ул. Институтская, д. 3

³ Пушкинский государственный естественно-научный институт; 142290, Московская область, Пушкино, проспект Науки, д. 3

Резюме

Боль в спине по совокупности социально-экономических потерь за последние 5 лет вышла на первое место среди причин нетрудоспособности, в связи с чем актуальна проблема быстрого эффективного обезболивания и реабилитации данной многочисленной группы пациентов. В большинстве случаев основными источниками боли в спине являются структуры опорно-двигательного аппарата, а причинами – их микротравматизация вследствие резких неподготовленных движений, длительного пребывания в статическом положении, тяжелого физического труда. Задачей клинко-инструментального обследования является исключение специфических причин дорсалгии. Важно также в доступной форме представить результаты обследования, в частности правильно интерпретировать данные нейровизуализационных методов исследования. Адекватное обезболивание при острой боли в спине, информирование пациента о благоприятном прогнозе заболевания и ранняя двигательная активизация чрезвычайно важны для профилактики перехода физиологического чувства боли в патологический процесс – хронический болевой синдром. При обращении пациента с хронической болью требуется взаимодействие специалистов разного профиля в составе мультидисциплинарной бригады. Кинезиотерапия, эрготерапия, когнитивно-поведенческая терапия – основные методы немедикаментозного лечения боли в нижней части спины. Пациенту рекомендуется поддержание привычного уровня физической активности с последующим его повышением. Необходимо обучить больного правильному выполнению движений в социальной, профессиональной, бытовой сферах, разъяснить, как избегать небезопасных движений, которые могут спровоцировать дорсалгию. В статье представлено наблюдение пациентки с хронической болью в спине. Успех в лечении был достигнут благодаря эффективному обезболиванию с помощью рационального выбора нестероидного противовоспалительного препарата (Дексалгин), локального введения местного анестетика для преодоления кинезиофобии и сочетанию когнитивно-поведенческой терапии, кинезиотерапии, эрготерапии.

Ключевые слова: острая и хроническая скелетно-мышечная боль, опорно-двигательный аппарат, миофасциальный болевой синдром, трансформация миофибриллярного фенотипа, белки саркомерного цитоскелета, нестероидные противовоспалительные препараты, кинезиотерапия, эрготерапия, когнитивно-поведенческая терапия

Для цитирования: Рожков Д.О., Зиновьева О.Е., Вихлянцев И.М., Михайлова Г.З., Уланова А.Д., Попова С.С., Барин А.Н. Вопросы оптимизации ведения пациента с болью в спине (с клиническим наблюдением). *Медицинский совет*. 2019;(18):43-50. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-43-50.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Optimization of the management of a patient with a backache (with clinical observation)

Dmitriy O. Rozhkov^{✉1}, ORCID: 0000-0002-0951-5284, e-mail: rozhkov_do@mail.ru

Ol'ga E. Zinov'yeva¹, ORCID: 0000-0001-5937-9463, e-mail: zinovyevalga@yandex.ru

Ivan M. Vikhlyantsev^{2,3}, ORCID: 0000-0001-6063-6789, e-mail: ivanvikhlyantsev@gmail.com

Gul'nara Z. Mikhaylova², e-mail: mihailova_g@rambler.ru

Anna D. Ulanova², ORCID: 0000-0003-2041-1141, e-mail: a-okyeva@yandex.ru

Svetlana S. Popova², e-mail: sp_fh@mail.ru

Aleksey N. Barinov¹, ORCID: 0000-0001-7146-2024, e-mail: mmom-mc@mail.ru

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2 Trubetskaya St, Moscow 119991, Russian Federation

² Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS; 3, Institutskaya str., Pushchino, Moscow region, 142290, Russia

³ Pushchino State Institute of Natural Science; 3, Prospekt Nauki, Pushchino, Moscow region, 142290, Russian Federation

Abstract

Back pain in terms of socio-economic losses over the past 5 years has come to the first place among the causes of disability, and therefore the problem of rapid effective anesthesia and rehabilitation of this large group of patients is topical. In most cases, the main sources of back pain are the structures of the musculoskeletal system, and the reasons are their microtraumatization due to sudden unprepared movements, prolonged stay in a static position, heavy physical labor. The task of clinical and instrumental examination is to exclude specific causes of dorsalgia. It is also important to present the results of the survey in an accessible form, in particular to correctly interpret the data from neuroimaging research methods. Adequate anaesthesia for acute back pain, informing the patient about the favorable prognosis of the disease and early motor activation are essential to prevent the transition of the physiological feeling of pain into the pathological process - chronic pain syndrome. When dealing with chronic pain, the interaction of specialists of different profiles in the multidisciplinary team is required. Kinesiotherapy, ergotherapy, cognitive-behavioural therapy are the main methods of non-drug treatment of lower back pain. It is recommended that the patient maintains the usual level of physical activity and then increases it. It is necessary to teach the patient to correctly perform movements in the social, professional and domestic spheres, to explain how to avoid unsafe movements that can provoke dorsalgia. The article presents the observation of a patient with chronic back pain. Success in treatment has been achieved through effective anesthesia through rational selection of non-steroidal anti-inflammatory drugs (Dexalgin), local administration of local anesthetics to overcome kinesophobia, and a combination of cognitive-behavioural therapy, kinesiotherapy, and ergotherapy.

Keywords: acute and chronic musculoskeletal pain, musculoskeletal apparatus, myofascial pain syndrome, myosine phenotype transformation, sarcomeric cytoskeleton proteins, non-steroidal anti-inflammatory drugs, kinesiotherapy, ergotherapy, cognitive-behavioural therapy

For citation: Rozhkov D.O., Zinov'yeva O.E., Vikhlyantsev I.M., Mikhaylova G.Z., Ulanova A.D., Popova S.S., Barinov A.N. Issues of optimizing the management of patients with back pain (with clinical observation). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(18):43-50. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-43-50.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ПРИЧИНЫ И ДИАГНОЗ ПРИ БОЛЯХ В СПИНЕ

Боль в спине – одна из самых частых жалоб пациентов при обращении за медицинской помощью. В течение жизни 86% людей хотя бы однократно испытывали эпизод боли в спине [1].

В 90% случаев эта боль связана с микротравматизацией структур опорно-двигательного аппарата: крестцово-подвздошного сочленения (КПС), паравerteбральных мышц, капсульно-связочного аппарата фасеточного сустава, что позволяет рассматривать ее как скелетно-мышечную или неспецифическую боль, т. к. верифицировать источник ноцицептивной импульсации без инвазивных манипуляций не представляется возможным. В 5% случаев боль в спине может быть вызвана компрессией спинномозгового корешка, грыжевым выпячиванием межпозвоночного диска или гипертрофированной капсулой фасеточного сустава. В качестве специфических причин боли в спине, распространенность которых достигает 5%, рассматриваются травмы позвоночника, воспалительные заболевания соединительной ткани с поражением фасеточных суставов и КПС, новообразования (первичные и метастатические), остеопороз, инфекционные процессы, а также отраженные боли от органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза [2–4].

Следует отметить, что назначение обследования для пациентов с болью в нижней части спины должно преследовать цель исключения именно специфического поражения, определяющего врачебную тактику. Дегенеративно-дистрофические изменения позвоночного столба (структурные изменения дисков, фасеточных суставов, связок и др.), выявляемые при рутинном рентгеновском исследовании, компьютерной или магнитно-резонансной томографии, при отсутствии клинической

картины поражения центральной и периферической нервной системы (миелопатия, радикулопатия), не определяют направление терапии и рассматриваются как находка [5].

Боль в спине продолжительностью до 6 недель принято считать острой, 6–12 недель – подострой, свыше 12 недель – хронической. Хронизация скелетно-мышечной боли отмечается у 23% пациентов, впервые испытывших боль, а у 11% пациентов хроническая боль в спине становится причиной инвалидизации.

В тех случаях, когда длительность болевого синдрома превышает сроки физиологического восстановления тканей, для патогенетического обозначения этого процесса Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) введен термин «ноципластическая боль» [6]. Ноципластическая боль определяется как боль, возникающая в связи с измененной ноцицепцией при отсутствии четких признаков существующего или возможного повреждения ткани, вызывающего активацию периферических ноцицепторов, а также признаков заболевания или повреждения соматосенсорной нервной системы, способных вызвать невропатическую боль. Под измененной ноцицепцией подразумеваются дезадаптивные пластические процессы в нервной (нейропластичность) системе, мышцах (миопластичность) и психике (психопластичность) больного. Вклад каждого из вышеперечисленных компонентов в формирование ноципластической боли варьируется у разных пациентов, что обуславливает ответ на проводимую терапию.

ТЕРАПИЯ БОЛИ В СПИНЕ

В качестве важной составляющей лечебного процесса рассматриваются информирование пациента о доброка-

чественном характере заболевания, интерпретация в доступной форме цели и результатов обследования. Пациенту следует рекомендовать сохранять повседневную, привычную для него физическую активность, ограничив лишь те движения, которые спровоцировали боль или приводят к ее усилению [7]. Приверженность пациента рекомендациям врача в случае острой боли в спине, а следовательно, скорейшее восстановление определяется эффективностью обезболивающей терапии. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к препаратам выбора для купирования болевого синдрома. Терапевтическое действие НПВП связано с ингибированием фермента циклооксигеназы (ЦОГ), прерыванием циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты (АК), в результате чего подавляется синтез простагландинов (ПП) – важнейших продуктов, реализующих воспалительный каскад и формирующих болевые ощущения. Имеются описания трех различных изоферментов ЦОГ (ЦОГ-1, ЦОГ-2, ЦОГ-3). Противовоспалительный эффект НПВП реализуется при подавлении ЦОГ-2, одновременно происходит подавление физиологической изоформы ЦОГ-1, с чем связано развитие побочных эффектов НПВП. К нежелательным эффектам неселективных НПВП (Н-НПВП) относятся осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта: НПВП-гастропатия (язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечения, перфорация и стриктура верхних отделов желудочно-кишечного тракта – ЖКТ), диспепсия (гастралгии, тошнота, тяжесть в эпигастрии), НПВП-энтеропатия (сочетание железодефицитной анемии и гипоальбуминемии при отсутствии признаков НПВП-гастропатии, кишечное кровотечение, непроходимость). Прием НПВП может осложнить течение артериальной гипертензии (снижение эффективности антигипертензивных препаратов), способствовать развитию острых кардиоваскулярных нарушений (инфаркт миокарда, ишемический инсульт). Пациентам с очень высоким сердечно-сосудистым риском (нестабильная стенокардия, состояние после перенесенного инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и т. п.) следует по возможности избегать назначения любых НПВП. Таким образом,

следует назначать НПВП в минимальных эффективных дозах при максимально короткой длительности приема препарата. Преимуществом селективных ингибиторов ЦОГ-2 (с-НПВП) является относительная безопасность в отношении развития ulcerогенных осложнений. Однако при их использовании возможно развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [8].

Алгоритм назначения НПВП в клинической практике, в соответствии с современной концепцией рационального использования препаратов данной группы, представлен в *таблице 1* [9].

Перед назначением НПВП следует проанализировать имеющиеся у пациента сопутствующие заболевания для стратификации рисков. Высокая анальгетическая активность, быстрое обезболивание, низкая частота побочных эффектов – требования, предъявляемые к НПВП для лечения острой неспецифической боли в спине. С этой точки зрения заслуживает внимания препарат декскетопрофен (Дексалгин®), в состав которого входит правовращающий энантиомер кетопрофена. Известно два оптических изомера (энантиомера) кетопрофена, однако его анальгетическая активность связана со свойствами только правовращающего энантиомера (декскетопрофена). Препарат Дексалгин® состоит из трометамоловой соли декскетопрофена, которая обеспечивает более быструю абсорбцию препарата в желудочно-кишечном тракте, а следовательно, более быстрое наступление анальгетического эффекта [10]. Сравнение Дексалгина и кетопрофена в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показало, что Дексалгин более эффективен при острой боли в спине [11]. Мощный и быстронаступающий анальгетический эффект Дексалгина в сочетании с благоприятным профилем безопасности и переносимости – несомненное преимущество при лечении пациентов с острой болью в спине. Возможности назначения инъекционной и пероральной формы выпуска препарата позволяют использовать его в условиях стационара и амбулаторно.

Анальгетический эффект НПВП, в случаях выраженного миофасциального болевого синдрома, может быть дополнен миорелаксантами центрального действия.

● **Таблица 1.** Алгоритм назначения НПВП, 2018 г. [9]

● **Table 1.** Algorithm for appointing NSAIDs, 2018 [9]

		ССС-риск		
ЖКТ-риск		Низкий	Умеренный и высокий	Очень высокий*
	Низкий	Любой НПВП	НПВП с наименьшим кардиоваскулярным риском: напроксен, целекоксиб, низкие дозы ибупрофена (<1200 мг)	По возможности избегать назначения системно любых НПВП**
	Умеренный	н-НПВП + ИПН, с-НПВП	Целекоксиб* или напроксен* + ИПН***	
	Высокий ЖКТ – риск	Целекоксиб или эторикоксиб + ИПН***	Целекоксиб + ИПН***	

* Рекомендуемая доза для длительного применения для целекоксиба 200 мг/сут, напроксена – 500 мг/сут. ** Возможность назначения НПВП у лиц с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений следует обсуждать лишь в тех случаях, когда предполагаемая польза от применения НПВП превышает вероятный вред, связанный с риском развития осложнений со стороны ССС. Решение вопроса о таком назначении лечащий врач принимает при обязательном согласовании с пациентом. НПВП у больных с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений следует применять в минимальной эффективной дозе кратковременным курсом, достаточным для достижения требуемого клинического эффекта. Препаратом выбора в этой ситуации следует считать напроксен. *** Для длительной профилактики НПВП-гастропатии у больных с коморбидными заболеваниями, получающих различные фармакологические средства, целесообразно использовать ИПН с минимальным риском лекарственных взаимодействий, такой как пантопразол. Для профилактики развития НПВП-энтеропатии может быть использован ребамипид по 100 мг 3 раза в день курсами по 2 мес.

Иглорефлексотерапия, массаж, постизометрическая релаксация используются как дополнительные методы лечения болевого синдрома, их эффективность не доказана в контролируемых исследованиях.

Информированность пациента, рациональное и эффективное лечение острой неспецифической боли в спине снижают вероятность хронизации болевого синдрома. Вместе с тем следует обращать внимание на выявление факторов риска хронизации боли: длительные вертикальные статические нагрузки, гиподинамия, однообразная физическая активность, избыточный вес, стресс, депрессия, тревога. Важно понимать, что при активном вовлечении пациента в процесс реабилитации, объяснении ему причинно-следственных связей возникновения и хронизации боли большинство неблагоприятных факторов поддаются коррекции. Безусловно, это длительный процесс, требующий от врача профессионализма, знаний в области психологии и психотерапии [12].

Лечение хронического скелетно-мышечного болевого синдрома требует комплексного мультидисциплинарного подхода. Ведущая роль отводится когнитивно-поведенческой психотерапии (КПТ), кинезиотерапии, эрготерапии в сочетании с другими немедикаментозными методами коррекции.

При рецидивирующем течении хронической боли в спине для купирования обострений показано назначение НПВП в сочетании с антидепрессантами и миорелаксантами центрального действия. Максимальная продолжительность приема НПВП, в соответствии с Европейскими рекомендациями лечения хронической неспецифической боли в спине, не должна превышать 3 мес. [13]. Хорошая переносимость, благоприятный профиль безопасности, возможность использования в сочетании с адъювантными анальгетиками позволяют рекомендовать препарат Дексалгин® в комплексной терапии хронической неспецифической боли в спине. Контролируемые исследования показали, что к эффективным адъювантным анальгетикам относятся трициклические, норадренергические и серотонинергические антидепрессанты [14].

Пациенты с хронической дорсалгией в большинстве случаев имеют ошибочные представления о прогнозе заболевания, нередко воспринимая его как неизлечимое. Не получив должной интерпретации результатов проведенных инструментальных исследований, больные боятся прогрессирования выявленных нарушений, необоснованно ограничивая физическую активность. Связь боли с определенными движениями приводит к ошибочному представлению об опасности движений в целом, формируя кинезиофобию, что способствует формированию патологического болевого стереотипа – дезадаптивной нейропластической перестройке систем ЦНС, обеспечивающих регуляцию движений. Цель КПТ – выяснить представления пациента о заболевании, выявить дезадаптивные мысли о течении и прогнозе заболевания, научить адекватно оценивать свои ощущения, преодолеть страх движений при возможных последующих обострениях. Задача врача – сформировать у пациента активную стратегию преодоления боли. При совместном применении

навыков КПТ, кинезиотерапии, эрготерапии удастся достигнуть наилучших результатов в лечении хронической неспецифической боли в спине [15]. Фактически эти нефармакологические методы лечения могут применяться в ведении пациентов с любой локализацией ноципластической боли, но особенно эффективны при ноципластической боли в спине, которой и является хроническая неспецифическая дорсалгия.

Кинезиотерапия включает обучение пациента правильным движениям в профессиональной, социальной и бытовой сферах. Пациент должен научиться избегать движений, провоцирующих и усиливающих боль, сохраняя при этом привычный образ жизни с минимальными ограничениями. Рекомендую тот или другой вид физической активности, следует ориентироваться на индивидуальные предпочтения больного, предшествующий опыт, что позволит сформировать привычку регулярно заниматься лечебной гимнастикой, делать упражнения на рабочем месте, много ходить [16, 17].

Нарушение эргономичности рабочего места пациента в сочетании с длительной гиподинамией в течение рабочего дня, резкие неподготовленные движения приводят к постоянной микротравматизации мышечной ткани, во-первых, из-за постуральной перегрузки, во-вторых, из-за эксцентрических сокращений нетренированных мышц. Исходя из вышеперечисленных фактов, при лечении неспецифической боли в спине необходима терапия, направленная на восстановление и поддержание структуры и функции скелетных мышц, синергичности их сокращений и расслаблений [16, 18]. Комплексы упражнений и программы активной реабилитации, основанные на морфоструктурных особенностях пораженных мышц, позволят увеличить эффективность кинезиотерапии.

В качестве примера представляем следующее клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Т. 53 лет обратилась с жалобами на боль в нижней части спины интенсивностью до 6–7 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Боль усиливалась при нахождении в вертикальном положении, а также при ходьбе (в течение 20–30 минут). Эпизодическая боль в поясничном отделе позвоночника беспокоит пациентку в течение 10 лет. Ранее боль возникала после физической нагрузки на садовом участке, для купирования боли пациентка использовала мази с НПВП. На фоне местной терапии болевой синдром регрессировал в течение 3–5 дней. В течение двух лет боли стали ежедневными интенсивностью около 4 баллов по ВАШ, эпизодически усиливаясь до 6–7 баллов. В течение последних месяцев в связи с увеличением времени нахождения за персональным компьютером отметила нарастание интенсивности боли до 5 баллов к концу рабочего дня. По рекомендации массажиста стала 2–3 раза в неделю посещать тренажерный зал, где после подъема штанги боль резко усилилась до 8 баллов, появилась иррадиация боли в ногу до уровня коленного сустава по задней поверхности бедра, отдых в

положении лежа значительно облегчал боль. Врачом по месту жительства был поставлен диагноз «Остеохондроз поясничного отдела позвоночника», назначен Диклофенак 3,0 мл внутримышечно в течение 5 дней, МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, рекомендовано исключение всех видов физической активности. На фоне проводимой терапии отмечались уменьшение интенсивности боли до 6–7 баллов, увеличение объема движений. По результатам МРТ выявлены выраженные дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, парамедианная грыжа диска L₃-L₄ размером 5 мм с тенденцией к секвестрации. Врачом-рентгенологом рекомендовано хирургическое лечение, в связи с чем пациентка обратилась за консультацией в Клинику нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова к нейрохирургу, который в связи с отсутствием показаний для оперативного лечения направил на консультацию к неврологу. При обследовании не найдены симптомы поражения центральной и периферической нервной системы. Нейроортопедический статус: груднопоясничный правосторонний сколиоз, паравerteбральные мышцы напряжены и болезненны при пальпации, в мышце, выпрямляющей позвоночник, слева определяется резко болезненный тяж с узнаваемым пациентом паттерном боли. Тест Шобера отрицательный, однако пациентка отмечает, что возвращение в исходное положение из наклона вперед приводит к усилению боли. Разгибание и наклон вправо ограничены из-за боли. При проведении пробы Пьедаля выявлен феномен опережения левого КПС, проба Патрика положительна для левого КПС, тест Бонне – Бобровниковой отрицательный. Пальпация проекции левого КПС в положении пациента лежа на животе резко болезненна, боль иррадирует по задней поверхности бедра до уровня коленного сустава. На основании результатов обследования сформулирован клинический диагноз «Хроническая люмбаго-ишиалгия скелетно-мышечного генеза на фоне дисфункции левого крестцово-подвздошного сустава, миофасциального болевого синдрома мышцы, выпрямляющей позвоночник». Назначена терапия Дексалгином 25 мг по одной таблетке 3 раза день (1 таблетка каждые 8 часов).

Тестирование при помощи госпитальной шкалы тревоги и депрессии выявило клинически выраженную тревогу при отсутствии депрессии. Пациентка опасалась, что для ее возраста позвоночник слишком сильно деформирован; заключение МРТ о тенденции к секвестрации грыжи межпозвоночного диска сформировало у нее устойчивое представление о возможности повреждения спинного мозга или спинномозговых корешков, требующего оперативного вмешательства, и риска инвалидизации – таким образом, был выявлен дезадаптивный психопластический процесс, формировавший кинезиофобию как ядро ноципластической боли в спине. Образовательная программа для пациентки включила разъяснение механизма развившейся скелетно-мышечной боли, причины хронизации болевого синдрома, отсутствие показаний для оперативного лечения. Даны рекомендации по сохранению физической активности и необходи-

мости избегать только движения, которые приводят к усилению боли, например использование подставки под левую ногу при чистке зубов (длительное нахождение в позе с наклоном вперед приводило к усилению болевого синдрома). Также пациентке рекомендовано каждые 30–40 минут во время работы вставать и ходить, делать легкую разминку. Обсуждены приемы улучшения эргономики рабочего места (избегать длительной работы с ноутбуком, предпочитать ему работу на стационарном компьютере, отрегулировать высоту расположения монитора, использовать кресло с анатомической поддержкой, подлокотники и др.). С пациенткой проведен сеанс лечебной физкультуры (кинезиотерапии), на котором подобраны упражнения, разъяснена необходимая амплитуда и сила воздействия для коррекции миопластических механизмов формирования ноципластической боли в спине.

Спустя 3 дня на фоне приема Дексалгина интенсивность болевого синдрома уменьшилась до 4 баллов по ВАШ. Пациентка смогла увеличить двигательную активность, не отмечая при этом усиления боли. Однако сохранялись опасения в отношении усиления боли в спине (дезадаптивная психопластичность), в связи с чем пациентка воздерживалась от выполнения рекомендованного комплекса упражнений лечебной гимнастики.

Для верификации ведущего патогенетического ноцицептивного триггера под рентгеновским контролем в левое КПС введено 2,0 мл 0,5%-ного Прокаина. Пациентка отметила регресс иррадирующей боли и локальной болезненности в области левого КПС на 40 минут, однако тянущая боль в поясничном отделе позвоночника сохранялась. Для исключения возможного плацебо-эффекта на следующий день повторно в область левого КПС введено 2,0 мл 0,75%-ного Ропивакаина. Дважды достигнутый регресс болевого синдрома соответствовал продолжительности действия анестетика, что значительно снижает вероятность плацебо-эффекта.

Учитывая сохраняющуюся тупую разлитую боль в поясничной области, воспроизводимо усиливающуюся при пальпации мышцы, выпрямляющей позвоночник, для верификации миофасциального болевого синдрома (МФБС) проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) для определения «немой» зоны отсутствия эхо-сигналов в зоне триггера. По данным УЗИ подтверждено наличие миофасциального триггера. С целью выявления структурных изменений в скелетной мышце было исследовано состояние основного сократительного белка (миозина) и белков саркомерного цитоскелета (титина и небулина) мышечного волокна. Для этого после подписания информированного согласия выполнена биопсия миофасциального триггера, верифицированного с помощью УЗИ.

При морфологическом исследовании биоптата мышечной ткани не выявлено признаков деструкции и воспалительной инфильтрации. Иммуногистохимическое типирование мышечных волокон выявило трансформацию миозинового фенотипа в сторону увеличения доли мышечных волокон, содержащих «быстрые» тяжелые цепи миозина (ТЦМ) II типа (рис. 1, табл. 2). При этом иммунофлуоресцентный анализ показал достоверное уменьшение раз-

● **Таблица 2.** Иммуногистохимическое типирование изоформ миозина в мышце

● **Table 2.** Immunohistochemical typing of myosin isoforms in muscle

	ТЦМ I		ТЦМ II	
	Контроль	Боль в спине	Контроль	Боль в спине
Доля, %	67	42	33	58
ППС, μm^2	3 412 $\pm$ 46	2 744 $\pm$ 79	3 163 $\pm$ 37	1 571 $\pm$ 72*
Вариабельность, %	10,6	29,7	11,5	38,3

Примечание. ТЦМ I и II – волокна, содержащие тяжелые цепи миозина «медленного» или «быстрого» типа соответственно; ППС – площадь поперечного сечения волокна. Вариабельность рассчитывали как отношение стандартного отклонения к среднему значению площади поперечного сечения. Значимость различий проверяли с помощью t-критерия Стьюдента. * Площадь поперечного сечения в мышце пациентки, выпрямляющей позвоночник, достоверно отличается от аналогичных значений в контроле, $p < 0,05$.

мера волокон, содержащих «медленные» ТЦМ II типа (табл. 2). Результаты ДСН-гель-электрофореза (рис. 2) выявили снижение содержания титина (T1) и небулина – гигантских белков саркомерного цитоскелета, участвующих в поддержании высокоупорядоченной саркомерной структуры и сократительной способности мышцы. При этом снижение содержания T1 сопровождалось увеличением содержания T2-фрагментов – продуктов деградации T1 вследствие повышенного протеолиза этого белка (рис. 2).

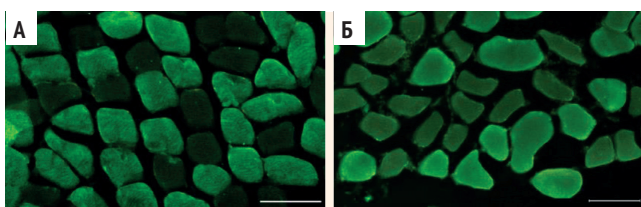
В целом результаты морфологического и морфометрического исследований свидетельствуют о структурно-функциональной перестройке мышцы, вовлеченной в патологический процесс, – дезадаптивной миопластичности при ноципластической боли в спине. Выявленные изменения зависят от уровня физической активности и имеют потенциально обратимый характер [18, 19]. Полученные данные могут быть использованы для оптимизации режима кинезиотерапии – создания условий для формирования адаптивной миопластичности.

На фоне терапии Дексалгином 25 мг 3 р/сут в течение 5 дней отмечались уменьшение выраженности болевого синдрома до 1–2 баллов по ВАШ, увеличение объема активных движений. Проводимые сеансы КПТ и кинезиотерапии, в сочетании с адекватной анальгезией, позволили преодолеть кинезиофобию. Достигнутый результат позволил ограничить терапию НПВП пятью днями. Кинезиотерапия включала обучение правильному выполнению движений в профессиональной и бытовой сферах, навыкам избегания неподготовленных движений, обсуждение выбора и техники выполняемых упражнений, обучение приемам скандинавской ходьбы. Благодаря системному подходу возросла приверженность к лечебным упражнениям, регрессировал страх в отношении прогрессирования выявленных при МРТ изменений позвоночника и возможной инвалидизации. Через 14 дней лечения (5 дней приема Дексалгина, сеансы лечебной гимнастики и КПТ) отмечен регресс болевого синдрома в покое, при длительной статической нагрузке интенсивность боли не превышает 1–2 баллов, пациентка ежедневно выполняет комплекс лечебных упражнений. Оптимизация эргономики рабочего места позволила уменьшить болевой синдром и увеличить продуктивность работы.

К особенностям данного клинического случая относится сочетание двух патогенетических механизмов формирования хронической скелетно-мышечной (ноципластической) боли в спине: дезадаптивной психоластичности и миопластического процесса в мышце, выпрямляющей позвоночник. Вероятно участие в формировании болевого синдрома у данной пациентки также дезадаптивного нейрорастительного компонента, присутствующего в любом хроническом болевом синдроме в виде

● **Рисунок 1.** Фотографии поперечных срезов мышцы, обработанных по методике иммуногистохимического двойного мечения. Масштаб 100 мкм

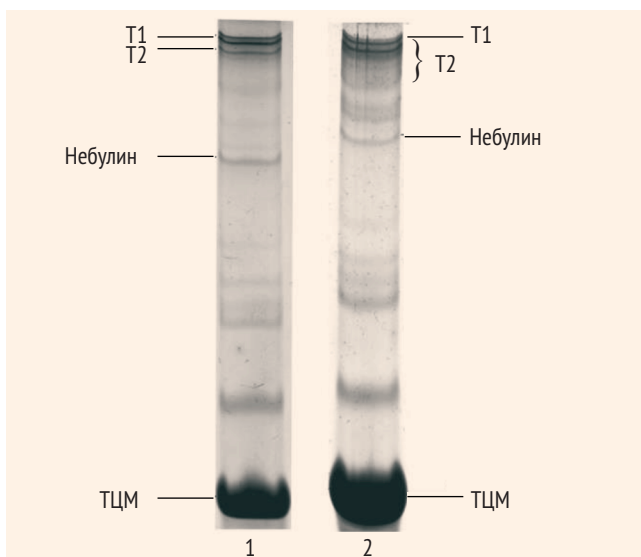
● **Figure 1.** Photographs of transverse muscle sections processed using the immunohistochemical double-tagging technique. Scale 100 μm



Яркоокрашенные волокна относятся к волокнам, содержащим тяжелые цепи миозина «медленного» типа (ТЦМ I). Неяркоокрашенные волокна относятся к волокнам, содержащим тяжелые цепи миозина «быстрого» типа (ТЦМ II). А. Контроль: доля ТЦМ I составляет 67%. Б. Пациентка: доля ТЦМ I составляет 42%. Окрашивание проведено с использованием антител на ТЦМ I (M8421-2ML, Sigma, USA) и вторичных антител, конъюгированных с AlexaFluor 488 (Invitrogen, USA). Для выявления ТЦМ II использовали антитела (M4276-2ML, Sigma, USA). В этом случае яркоокрашенными были волокна, содержащие ТЦМ II (данные не приведены).

● **Рисунок 2.** Снижение содержания интактного титина-1 (T1) и небулина в мышце, выпрямляющей позвоночник пациентки

● **Figure 2.** Reduction of intact titin-1 (T1) and nebulin in the spinal cord muscle of a patient



1 – контроль; 2 – пациентка. Содержание титина и небулина оценивалось по отношению к содержанию тяжелых цепей миозина (ТЦМ). T2 – протеолитические фрагменты изоформ интактного T1. ДСН-гель-электрофорез проведен в 2,3%-ном полиакриламидном геле, укрепленном агарозой по методу [21].

измененной ноцицепции [6], однако способов его активизации в настоящее время у нас нет. В качестве источников ноцицептивных импульсаций рассматривались левое КПС и миофасциальная триггерная точка в мышце, выпрямляющей позвоночник. С целью купирования болевого синдрома использован комплексный подход, включавший кинезиотерапию, КПТ, рациональное обезболивание с использованием Дексалгина, лечебно-диагностические инъекции местных анестетиков, позволившие преодолеть кинезиофобию, увеличить приверженность пациентки проводимому лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение скелетно-мышечной боли в спине, особенно хронической, требует от специалистов знаний в таких областях, как неврология, реабилитология, кинезиология, психотерапия, патоморфология. Важно понимать физиологию и патофизиологию боли, знать биомеханические особенности движений в различных отделах позвоноч-

ника, психологические особенности восприятия боли и ее когнитивной оценки. Развитие и углубление фундаментальных знаний о механизмах мышечного сокращения как важнейшей составляющей активного движения, их интеграции с клинической практикой позволяют разрабатывать более эффективные методы профилактики и лечения скелетно-мышечных болевых синдромов. Применение препаратов из группы НПВП с благоприятным профилем безопасности, таких как Дексалгин, способствует быстрому купированию болевого синдрома, повышая доверие пациента к лечению (комплаенс). Сочетанное применение КПТ и кинезиотерапии в случаях хронической неспецифической (ноципластической) боли в спине позволяет значительно улучшить функциональное состояние больного, как физическое, так и психологическое, сократить количество дней нетрудоспособности [20].



Поступила / Received 03.10.2019
Отрецензирована / Review 22.10.2019
Принята в печать / Accepted 27.10.2019

Список литературы

- Balagué F., Mannion A.F., Pellisé F., Cedraschi C. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2012;379(9814):482-91. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60610-7.
- Парфенов В.А. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009;1(1):19-22. doi: 10.14412/2074-2711-2009-17.
- Morton L., M. de Bruin, Krajewska M., Whibley D., Macfarlane G.J. Beliefs about back pain and pain management behaviours, and their associations in the general population: A systematic review. *Eur J Pain*. 2019;23(1):15-30. doi: 10.1002/ejp.1285.
- Casser H.-R., Seddigh S., Rauschmann M. Acute Lumbar Back Pain Investigation, Differential Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(13):223-234. doi: 10.3238/arztebl.2016.0223.
- Дубинина Т.В., Елисеев М.С. Боль в нижней части спины: распространенность, причины, диагностика, лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(1):22-26. doi: 10.14412/2074-2711-2011-129.
- Treede R.D. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain Rep*. 2018;3(2):e643. doi: 10.1097/PR9.0000000000000643.
- van Tulder M., Becker A., Bekkering T. et al. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006;15(2):169-191. doi: 10.1007/s00586-006-1071-2.
- Shanzana K., Karen L.A., Jaye P.F.C.-D. Cyclooxygenase (COX) Inhibitors and Cardiovascular Risk: Are Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Really Anti-Inflammatory? *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4262. doi: 10.3390/ijms20174262.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П., Алексеева Л.И., Абузарова Г.Р., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Коленкин С.С., Лиля А.М., Лапина Т.Л., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Ребров А.П., Скоробогатых К.В., Чичасова Н.В. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;(56):1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.
- Neale P.A., Branch A., Khan S.J., Leusch F.D.L. Evaluating the enantiospecific differences of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) using an ecotoxicity bioassay test battery. *Sci Total Environ*. 2019;(694):133659. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.133659.
- Beltran J., Martin-Mola E., Figuero M. et al. Comparison of Dexametoprolfen Trometamol and Ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Clin Pharm*. 1998;(38):74-80. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9882085>.
- Chenot J.-F., Greitemann B., Kladny B., Petzke F., Pfingsten M., Schorr S.G. Non-Specific Low Back Pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(51-52):883-890. doi: 10.3238/arztebl.2017.0883.
- Rossignol M., Arsénault B., Dionne C. et al. An interdisciplinary guideline development process: the Clinic on Low-back pain in Interdisciplinary Practice (CLIP) low-back pain guidelines. *Implement Sci*. 2007;(2):36. doi: 10.1186/1748-5908-2-36.
- Подчуфарова Е.В. Боль в спине и ее лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009;1(2):29-36. doi: 10.14412/2074-2711-2009-35.
- Головачева В.А., Головачева А.А., Фатеева Т.Г. Психологические методы в лечении хронической неспецифической боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(25):25-32. doi: 10.14412/2074-2711-2019-25-25-32.
- Hayden J.A., van Tulder M.W., Malmivaara A. et al. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain. *Cochrane database Syst Rev*. 2005;(3):CD000335. doi: 10.1002/14651858.CD000335.pub2.
- Gordon R., Bloxham S. A Systematic Review of the Effects of Exercise and Physical Activity on Non-Specific Chronic Low Back Pain. *Healthcare (Basel)*. 2016;4(2):22. doi: 10.3390/healthcare4020022.
- Goubert D., Van Oosterwijck J., Mira Meeus M., Danneels L. Structural Changes of Lumbar Muscles in Non-Specific Low Back Pain. *Pain Physician*. 2016;19(7):E985-E1000. Available at: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=MzAwNWw3D%3D&journal=99>.
- Mazis N., Papachristou D.J., Zouboulis P. The effect of different physical activity levels on muscle fiber size and type distribution of lumbar multifidus. A biopsy study on low back pain patient groups and healthy control subjects. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2009;45(4):459-467. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/europa-medicophysica/article.php?cod=R33Y2009N04A0459>.
- Баринков А.Н., Рожков Д.О. Диагностика и лечение ноципластической скелетно-мышечной боли. *Медицинский алфавит*. 2018;3(27):33-40. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36546545>.
- Vikhlyantsev I.M., Podlubnaya Z.A. Nuances of electrophoresis study of titin/connectin. *Biophys Rev*. 2017;9(3):189-199. doi: 10.1007/s12551-017-0266-6.

References

- Balagué F., Mannion A.F., Pellisé F., Cedraschi C. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2012;379(9814):482-91. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60610-7.
- Parfenov V.A. Low back pain: causes, diagnosis, and treatment. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;1(1):19-22. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2009-17.
- Morton L., M. de Bruin, Krajewska M., Whibley D., Macfarlane G.J. Beliefs about back pain and pain management behaviours, and their associations in the general population: A systematic review. *Eur J Pain*. 2019;23(1):15-30. doi: 10.1002/ejp.1285.
- Casser H.-R., Seddigh S., Rauschmann M. Acute Lumbar Back Pain Investigation, Differential Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(13):223-234. doi: 10.3238/arztebl.2016.0223.
- Dubinina T.V., Eliseev M.S., Dubinina T.V., Eliseyev M.S. Low back pain: prevalence, causes,

- diagnosis, treatment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):22-26. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2011-129.
6. Treede R.D. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain Rep*. 2018;3(2):e643. doi: 10.1097/PR9.0000000000000643.
 7. van Tulder M., Becker A., Bekkering T. et al. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006;15(2):169–191. doi: 10.1007/s00586-006-1071-2.
 8. Shanzana K., Karen L.A., Jaye P.F.C.-D. Cyclooxygenase (COX) Inhibitors and Cardiovascular Risk: Are Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Really Anti-Inflammatory? *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4262. doi: 10.3390/ijms20174262.
 9. Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakhno N.N., Arutyunov G.P., Alekseeva L.I., Abuzarova G.R., Evseev M.A., Kukushkin M.L., Kopenkin S.S., Lila A.M., Lapina T.L., Novikova D.S., Popkova T.V., Rebrov A.P., Skorobogatikh K.V., Chichasova N.V. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1-29. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.
 10. Neale P.A., Branch A., Khan S.J., Leusch F.D.L. Evaluating the enantiospecific differences of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) using an ecotoxicity bioassay test battery. *Sci Total Environ*. 2019;694:133659. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.133659.
 11. Beltran J., Martin-Mola E., Figuero M. et al. Comparison of Dexametoprolfen Trometamol and Ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Clin Pharm*. 1998;38(7):74–80. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9882085>.
 12. Chenot J.-F., Greitemann B., Kladny B., Petzke F., Pfingsten M., Schorr S.G. Non-Specific Low Back Pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(51-52):883–890. doi: 10.3238/arztebl.2017.0883.
 13. Rossignol M., Arsenault B., Dionne C. et al. An interdisciplinary guideline development process: the Clinic on Low-back pain in Interdisciplinary Practice (CLIP) low-back pain guidelines. *Implement Sci*. 2007;2(2):36. doi: 10.1186/1748-5908-2-36.
 14. Podchufarova E.V. Back pain and its treatment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;1(2):29-36. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2009-35.
 15. Golovacheva V.A., Golovacheva A.A., Fateeva T.G. Psychological methods in the treatment of chronic nonspecific low back pain. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(25):25-32. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-25-25-32.
 16. Hayden J.A., van Tulder M.W., Malmivaara A. et al. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain. *Cochrane database Syst Rev*. 2005;3(3):CD000335. doi: 10.1002/14651858.CD000335.pub2.
 17. Gordon R., Bloxham S. A Systematic Review of the Effects of Exercise and Physical Activity on Non-Specific Chronic Low Back Pain. *Healthcare (Basel)*. 2016;4(2):22. doi: 10.3390/healthcare4020022.
 18. Goubert D., Van Oosterwijck J., Mira Meeus M., Danneels L. Structural Changes of Lumbar Muscles in Non-Specific Low Back Pain. *Pain Physician*. 2016;19(7):E985-E1000. Available at: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=MzAwNw%3D%3D&journal=99>.
 19. Mazis N., Papachristou D.J., Zouboulis P. The effect of different physical activity levels on muscle fiber size and type distribution of lumbar multifidus. A biopsy study on low back pain patient groups and healthy control subjects. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2009;45(4):459-467. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/europa-medicophysica/article.php?cod=R33Y2009N04A0459>.
 20. Barinov A.N., Rozhkov D.O. Diagnostics and treatment of nociplastic musculoskeletal pain. *Meditinsky Alfavit = Medical Alphabet*. 2018;3(27):33-40. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36546545>.
 21. Vikhlyantsev I.M., Podlubnaya Z.A. Nuances of electrophoresis study of titin/connectin. *Biophys Rev*. 2017;9(3):189-199. doi: 10.1007/s12551-017-0266-6.

Информация об авторах:

Рожков Дмитрий Олегович, заведующий 1-м неврологическим отделением, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Зиновьева Ольга Евгеньевна, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Вихлянцева Иван Милентьевич, д. биол. н., Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук»; 142290, Россия, Московская область, Пушкино, ул. Институтская, д. 3; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пушкинский государственный естественно-научный институт»; 142290, Московская область, Пушкино, проспект Науки, д. 3; e-mail: ivanvikhlyantsev@gmail.com

Михайлова Гульнара Зульфатовна, к. биол. н., Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук»; 142290, Россия, Московская область, Пушкино, ул. Институтская, д. 3; e-mail: mihailova_g@rambler.ru

Уланова Анна Дмитриевна, младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук»; 142290, Россия, Московская область, Пушкино, ул. Институтская, д. 3; e-mail: a-okuneva@yandex.ru

Попова Светлана Сергеевна, младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук»; 142290, Россия, Московская область, Пушкино, ул. Институтская, д. 3; e-mail: sp_fh@mail.ru

Баринев Алексей Николаевич, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Information about the authors:

Dmitriy O. Rozhkov, the head of the 1st neurological department, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I. M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8/2 Trubetskaya St, Moscow 119991, Russia

Ol'ga E. Zinov'yeva, Professor, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I. M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8/2, Trubetskaya St, Moscow, 119991, Russia

Ivan M. Vikhlyantsev, Dr. of Sci. (Bio), Federal State Budgetary Institution of Science «Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS»; 3, Institutskaya str., Pushchino, Moscow region, 142290, Russia; The Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Pushchino State Institute of Natural Sciences»; 3, Prospekt Nauki, Pushchino, Moscow region, 142290, Russia; e-mail: ivanvikhlyantsev@gmail.com

Gul'nara Z. Mikhaylova, Cand. of Sci. (Bio), Federal State Budgetary Institution of Science «Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS»; 3, Institutskaya str., Pushchino, Moscow region, 142290, Russia; e-mail: mihailova_g@rambler.ru

Anna D. Ulanova, junior researcher, Federal State Budgetary Institution of Science «Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS»; 3, Institutskaya str., Pushchino, Moscow region, 142290, Russia; e-mail: a-okuneva@yandex.ru

Svetlana S. Popova, junior researcher, Federal State Budgetary Institution of Science «Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS»; 3, Institutskaya str., Pushchino, Moscow region, 142290, Russia; e-mail: sp_fh@mail.ru

Aleksey N. Barinov, associate professor, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I. M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8/2, Trubetskaya St, Moscow, 119991, Russia

Современный взгляд на возможности профилактики деменции

А.Н. Боголепова, ORCID: 0000-0002-6327-3546, e-mail: annabogolepova@yandex.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Распространенность деменции прогрессивно увеличивается, что делает актуальной проблему профилактики. Первичная профилактика деменции заключается в предотвращении трансформации умеренных когнитивных расстройств (УКР) в деменцию, вторичная профилактика – это раннее выявление и раннее лечение деменции, а третичная профилактика – это снижение темпов прогрессирования деменции.

В современных исследованиях большое внимание уделяется коррекции модифицируемых факторов риска, обусловленных образом жизни, как первичной профилактики.

Очень важным компонентом здорового образа жизни, направленного на предотвращение развития когнитивного снижения, является физическая активность. Механизмы положительного влияния физической активности на когнитивные функции связаны с уменьшением риска сердечно-сосудистых заболеваний, повышением церебральной перфузии и мозгового кровотока, изменением нейрогенеза и нейрональной пластичности. Стратегии, связанные с питанием, сосредоточены на формировании диеты, среди которых наиболее многообещающие результаты показала средиземноморская диета. Нормализация сна также считается очень важным аспектом профилактики когнитивных расстройств, т. к. нарушения сна провоцируют развитие сердечно-сосудистой патологии, приводят к изменению обмена амилоида.

Однако, наряду с борьбой с факторами риска, сейчас все большее внимание уделяется возможностям медикаментозной профилактики развития деменции. Проведенные экспериментальные исследования подтверждают нейропротективный эффект Акатинола (мемантина). В клинических исследованиях доказана эффективность Акатинола в терапии болезни Альцгеймера и сосудистой деменции и продемонстрирован болезнь-модифицирующий эффект.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, профилактика, сон, физическая активность, диета, мемантин, Акатинол

Для цитирования: Боголепова А.Н. Современный взгляд на возможности профилактики деменции. *Медицинский совет*. 2019;(18):52-58. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-52-58.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

A contemporary view of the possibilities of preventing dementia

Anna N. Bogolepova, ORCID: 0000-0002-6327-3546, e-mail: annabogolepova@yandex.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The prevalence of dementia increases progressively, which actualizes the issue of prevention. Primary prevention of dementia involves preventing the transformation of mild cognitive impairment (MCI) into dementia, secondary prevention involves the early detection and early treatment of dementia, and tertiary prevention involves slowing down the progression of dementia.

Current studies pay much attention to the correction of modifiable risk factors due to lifestyle, as primary prevention.

Physical activity is a very important component of a healthy lifestyle, which is aimed at preventing the development of cognitive decline. The mechanisms of the positive effect of physical activity on cognitive functions are associated with decreased risk of cardiovascular disease, increased cerebral perfusion and cerebral blood flow, changes in neurogenesis and neuronal plasticity. Nutrition strategies focus on dieting, among which the Mediterranean diet has produced hopeful results. Sleep normalization is also considered a very important aspect of the prevention of cognitive impairment, because sleep disturbances provoke the development of cardiovascular pathology and affect the amyloid metabolism.

However, along with combating risk factors, more and more attention is now being paid to the possibilities of drug treatments to prevent dementia. The experimental studies confirmed the neuroprotective effect of Akatinol (memantine). The clinical studies proved the efficacy of Akatinol in the treatment of Alzheimer's disease and vascular dementia and showed the disease-modifying effect.

Keywords: cognitive impairment, prevention, sleep, physical activity, diet, memantine, Akatinol

For citation: A.N. Bogolepova. A contemporary view of the possibilities to prevent dementia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(18):52-58. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-52-58.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Деменция – это синдром, обычно хронический или прогрессирующий, при котором происходит ухудшение когнитивной функции (т. е. способности к мыслительному процессу) ниже уровня, ожидаемого при нормальном старении. Эта болезнь затрагивает память, мышление, ориентацию, понимание, вычислительную и познавательную способность, речь и суждения. По оценкам, в настоящее время в мире живет около 50 млн людей с деменцией. Ожидается, что к 2050 г. это число утроится. Деменция может быть непомерным бременем не только для самих людей с деменцией, но и для тех, кто осуществляет уход за ними [1].

Деменция – это клинический синдром, возникающий в результате ряда причин и обычно сопровождающийся прогрессирующей и диффузной дисфункцией головного мозга. Различные варианты связаны с разной этиологией, патогенетическими механизмами, однако характеризуются во многом схожей клинической картиной с общими симптомами. Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее частой причиной деменции и составляет 60–80% всех случаев. Менее распространенными, но в то же время достаточно значимыми являются сосудистая деменция и другие нейродегенеративные поражения, такие как деменция, вызванная тельцами Леви, деменция при болезни Паркинсона и лобно-височная деменция.

Распространенность и частота возникновения деменции возрастают в геометрической прогрессии с 65 лет. В результате постепенного старения населения и увеличения продолжительности жизни число случаев деменции в ближайшие десятилетия возрастет [2]. Это делает весьма актуальным вопрос профилактики деменции, которая, вероятно, позволит снизить количество больных.

Профилактика деменции состоит из трех этапов: первичная профилактика деменции заключается в предотвращении трансформации умеренных когнитивных расстройств (УКР) в деменцию, вторичная профилактика – это раннее выявление и раннее лечение деменции, а третичная профилактика – это снижение темпов прогрессирования деменции. До недавнего времени первичная профилактика деменции считалась невозможной, но полученные научные доказательства ее эффективности опровергли это [3].

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ДЕМЕНЦИИ

Рассмотрим некоторые возможности первичной профилактики. В современных исследованиях большое внимание уделяется коррекции модифицируемых факторов риска, обусловленных образом жизни. Эти факторы риска включают отсутствие физической активности, ожирение, несбалансированное питание, употребление табака и алкоголя, диабет и артериальную гипертензию в зрелом возрасте. Другие потенциально изменяемые факторы риска включают депрессию, низкий уровень образования, социальную изоляцию и отсутствие когнитивной активности [4].

Была разработана модель риска развития деменции на протяжении жизненного цикла, оценивающая вклад каждого из факторов риска в общую заболеваемость деменцией [5]. Объединенные данные на сегодняшний день показывают, что примерно 35% всех случаев деменции связаны с 9 потенциально изменяемыми факторами риска, такими как низкий уровень образования, артериальная гипертензия, ожирение, снижение слуха, депрессия, сахарный диабет, физическая пассивность, курение, низкий уровень социальных контактов. Распространенность деменции может снизиться более чем на 1 млн случаев после 10%-ного снижения распространенности 7 факторов риска, связанных с образом жизни. Вмешательство, которое позволит отсрочить развитие деменции на 1 год, может снизить число больных, живущих с деменцией, глобально на 9 млн к 2050 г.

РЕГУЛЯРНАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Очень важным компонентом здорового образа жизни, направленного на предотвращение развития когнитивного снижения, является физическая активность. Ее эффективность в отношении предупреждения как развития УКР, так и их конверсии в деменцию была подтверждена в многочисленных исследованиях. Физическая активность признается одним из важнейших модифицируемых факторов риска деменции [6–8].

Активный образ жизни в раннем и среднем возрасте позволяет предотвратить когнитивное снижение в пожилом возрасте [9].

Были проанализированы кросс-секционные данные исследования Всемирной организации здравоохранения по проблемам глобального старения и здоровья взрослых (Китай, Гана, Индия, Мексика, Россия, Южная Африка) ($n = 32\,715$, средний возраст $62,1 \pm SD\,15,6$ года, 51,7% женщин) [10]. Общая распространенность УКР и низкого уровня физической активности составляла 15,3% [95% ДИ 14,4–16,3%] и 22,4% [95% ДИ 21,1–23,7%] соответственно. В модели, скорректированной на социально-демографические факторы, в общей выборке отмечено увеличение шансов развития УКР в 1,28 [95% ДИ 1,11–1,48] раза для лиц с низким уровнем физической активности. Особенно сильная ассоциация наблюдалась у лиц в возрасте ≥ 65 лет (отношение шансов = 1,65 [1,34–2,03]).

В Роттердамском исследовании также была продемонстрирована связь между более высокой физической активностью и меньшим риском развития деменции (HR 0,95, 95% ДИ 0,87–1,04) [11].

Особый интерес, безусловно, представляют данные 29-летнего наблюдения за близнецами – членами Finnish Twin Cohort ($n = 21\,791$) [12]. Отношение рисков к возрасту и полу (HR) составляло 0,65 (95% ДИ 0,43–0,98) для субъектов с высокой физической активностью по сравнению с теми, кто был неактивен. Соответствующий HR для внутрипарных сравнений менее активного по сравнению с более активным близнецом составлял 0,48 (95% ДИ 0,17–1,32). То есть исследование показало, что физиче-

ская активность может быть серьезным фактором профилактики деменции.

Уже при наличии когнитивного дефицита совместное применение когнитивных и физических тренировок приводило к улучшению когнитивного статуса у пожилых людей [13]. В Японии было проведено рандомизированное параллельное слепое контролируемое исследование эффективности 40-недельной программы комбинированной когнитивной и физической реабилитации, которая включала еженедельные 90-минутные сеансы в течение 40 недель, в сравнении с результатами стандартной программы санитарного просвещения [14]. Физическая активность позволяла уменьшить выраженность не только когнитивных нарушений, но и атрофии левой медиальной височной области.

У пожилых пациентов с субкортикальными сосудистыми когнитивными расстройствами физическая активность была ассоциирована с лучшим когнитивным статусом, особенно это касалось исполнительных функций, что было подтверждено функциональной магнитно-резонансной томографией [15].

Схожие результаты были получены при оценке эффективности 6-месячной аэробной тренировки 3 раза в неделю у лиц с УКР сосудистого генеза по сравнению с обычным уходом и просвещением [16].

Недавнее клиническое наблюдение за пожилой когортой на протяжении более 10 лет показало, что физическая активность влияет на размер гиппокампа [17]. Более того, отмечено, что положительное влияние регулярных физических упражнений на защиту от деменции было самым сильным у людей в возрасте 75 лет и старше, поскольку низкая физическая активность связана с более высоким риском развития слабоумия у этой категории людей.

Аэробные упражнения у здоровых пожилых людей были связаны с большим объемом серого вещества, в частности области переднего гиппокампа, и белого вещества [18]. Даже физическая активность низкой интенсивности была ассоциирована с большим объемом гиппокампа у пожилых [19].

Следует отметить, что однозначно механизмы влияния физической активности на когнитивные функции неясны. Одним из возможных механизмов является положительное влияние на риск сердечно-сосудистых заболеваний [20, 21]. Экспериментальные исследования показывают влияние аэробных упражнений на повышение церебральной перфузии [22]. Аэробные упражнения увеличивают мозговой кровоток (CBF) как у здоровых испытуемых, так и у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями [23]. Другим механизмом протективного действия физической нагрузки является ее положительное воздействие на эндотелиальную дисфункцию [24].

Наиболее распространенные механизмы индуцированного упражнениями улучшения функции мозга включают в себя изменение нейрогенеза, нейрональной пластичности и рецепторного аппарата, а также нейронных сетей [25].

Доказательства, полученные на животных моделях, показывают, что аэробные упражнения обладает способностью облегчать процессы ангиогенеза и нейрогенеза, приводя к уменьшению атрофических процессов, в частности в гиппокампальной области [26, 27].

Показана нормализация продукции мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и других нейротрофических факторов [28, 29].

На экспериментальной модели сосудистых когнитивных расстройств [30] по сравнению с контролем было продемонстрировано снижение воспаления, отложения бета-амилоида (A β), уменьшение повреждения серого и белого вещества, повышение мозгового кровотока.

Недавно в журнале Lancet были опубликованы данные о том, что регулярные физические упражнения могут предотвратить 300 000 случаев деменции в год во всем мире, если каждый будет физически активен [31].

ПИТАНИЕ

Стратегии, связанные с питанием, сосредоточены на общем качестве диеты, а не на отдельных продуктах питания или питательных веществах. Высококачественные диеты, которые связаны с лучшей когнитивной функцией и снижением риска деменции, акцентируются на употреблении овощей, фруктов, орехов, цельных зерен и рыбы, а также минимизации употребления красного мяса, высокожирных молочных продуктов, сладостей и высокообработанных пищевых продуктов [32].

На этих принципах были построены подготовленные в 2015 г. в Нидерландах диетические рекомендации [33]. Был включен 9 701 участник Роттердамского исследования (популяционная проспективная когорта, лица в возрасте 45 лет и старше, в среднем 64,1 года (95% – в группе 49,0–82,8)). Период наблюдения в среднем составлял 13,5 года (диапазон 0–27,0). Отмечен меньший риск смертности, инсульта, хронической обструктивной болезни легких, колоректального рака и депрессии.

Для адекватного функционирования нервной ткани необходимо крайне сбалансированное поступление различных веществ. Например, с одной стороны, липиды являются основными структурными компонентами клеточных мембран нейронов. С другой стороны, холестерин может играть важную роль при БА. В частности, холестерин образует ядро амилоидных бляшек, и это обусловлено тем, что первичная роль белка – предшественника амилоида (APP) – удаление избыточного холестерина из головного мозга. ApoE кодирует один из нескольких белков, вовлеченных в транспорт холестерина [34]. Состав диетического жира является важным фактором в функционировании гематоэнцефалического барьера.

Рыба и рыбий жир являются наиболее распространенными диетическими источниками длинноцепочечных омега-3 жирных кислот из группы полиненасыщенных жиров, которые в первую очередь включают эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты. Регулярное потребление обоих этих жиров может уменьшать эндотелиаль-

ную дисфункцию, уровень триглицеридов и оказывать противовоспалительное действие. Систематический обзор проспективных исследований, включавших 28 754 субъекта, при сравнении максимального и наименьшего уровня потребления рыбы выявил суммарный относительный риск для БА, равный 0,80 (95% ДИ = 0,65–0,97), т. е. люди с более высоким потреблением рыбы имели 20%-ное (95% ДИ = 3–35%) снижение риска БА [35].

Метаанализ 43 исследований, посвященных связи диетических особенностей с риском развития деменции, показал снижение риска при употреблении ненасыщенных жирных кислот (RR: 0,84, 95% ДИ: [0,74–0,95], $p = 0,006$), антиоксидантов (RR: 0,87, 95% ДИ: [0,77–0,98], $p = 0,026$), витамина В (RR: 0,72, 95% ДИ: 0,54–0,96), $p = 0,026$) и средиземноморской диеты (RR: 0,69, 95% ДИ: [0,57–0,84], $p < 0,001$). Некоторые вещества были связаны с увеличением риска деменции: например, алюминий (RR: 2,24, 95% ДИ: [1,49–3,37], $p < 0,001$) и низкий уровень витамина D (RR: 1,52, 95% ДИ: [1,17–1,98], $p = 0,002$) [36].

Среди различных диетических моделей, которые были проверены на их воздействие на когнитивные функции, традиционная средиземноморская диета показала многообещающие результаты. Средиземноморская диета *включает*: 1) высокое содержание мононенасыщенных/насыщенных жиров (использование оливкового масла в качестве основного ингредиента для приготовления пищи); 2) высокое потребление фруктов/овощей; 3) высокое потребление бобовых; 4) высокий уровень потребления зерновых культур; 5) умеренное потребление красного вина; 6) умеренное потребление молочных продуктов и 7) низкий уровень потребления мяса и мясных продуктов (заменяется увеличением потребления рыбы) [37].

Средиземноморская диета имеет особенности, отличающие ее от других рационов питания. Во-первых, эта диета богата антиоксидантами с защитным эффектом против когнитивного спада. Во-вторых, средиземноморская диета включает в себя высокий уровень потребления рыбы и оливкового масла, богатых омега-3 жирными кислотами, которые оказывают противовоспалительное действие. Высокое содержание клетчатки в овощах и фруктах также оказывает противовоспалительное действие. Наконец, у красного вина – аналогичный эффект: уменьшение уровня С-реактивного белка и интерлейкинов [38].

Средиземноморская диета может использоваться в качестве альтернативного профилактического лечения деменции [39–41]. Систематический анализ 32 исследований из 25 уникальных когорт, включая 5 рандомизированных клинических и 27 наблюдательных, показал, что средиземноморская диета ассоциировалась с улучшенной когнитивной функцией, уменьшением риска развития когнитивных нарушений или деменции [42]. Эффективность средиземноморской диеты, возможно, объясняется включением фруктов, овощей, оливкового масла, рыбы и умеренного потребления вина, что обеспечивает наличие витаминов, полифенолов и ненасыщенных жирных кислот. Эта диета уменьшает окислительный стресс, приводит к более низкой экспрессии и сни-

жению продуцирования провоспалительных цитокинов [43]. Диета, особенно в сочетании с физической активностью, способна оказывать модулирующее действие на некоторые процессы нейропластичности [44].

СОН

Огромную роль в поддержании существования любого живого организма играют биологические ритмы. Под этим понимают определенные ритмические изменения всех физиологических процессов в организме. Одним из важнейших является 24-часовой суточный ритм. Одним из факторов риска, которому сейчас придается большое значение, является сон. Нарушения сна неразрывно связаны с когнитивными расстройствами. Достаточно только вспомнить о сопряженности процессов долговременной памяти и медленно-волнового сна [45].

Уникальным является исследование The Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM), которое было инициировано в 1970 г. в Уппсале (Швеция) [46]. Все 50-летние мужчины были включены в исследование, их повторно осматривали в возрасте 60, 70, 77, 82 и 88 лет. Были проанализированы данные 1 574 участников. Логистическая регрессия показала, что наибольший риск развития деменции отмечен только у мужчин, сообщавших о нарушениях сна в возрасте 70 лет (OR 2,14 [95% CI – 1,42, 3,21]).

Нарушения сна провоцируют развитие сердечно-сосудистой патологии. Популяционное исследование 20 432 человек в возрасте 20–65 лет подтвердило такое влияние [47]. При анализе данных когорты из более чем 200 тыс. человек было показано, что сон менее 6 и более 9 часов является фактором риска сахарного диабета, инсульта, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца [48].

Негативное влияние нарушений сна на когнитивные функции касается все аспектов этой патологии. Метаанализ обсервационных исследований, опубликованных в PubMed, EMBASE, включивший 53 942 участника (средний возраст 66,9 года), показал, что при большей продолжительности сна относительный риск когнитивного снижения составлял 1,42 (95% ДИ 1,27–1,59) (для УКР 1,38 (95% ДИ 1,23–1,56) и для деменции 1,42 (95% ДИ 1,15–1,77)) [49].

Изменение структуры ночного сна также имеет большое значение. В рамках Фрамингемского исследования были прослежены ассоциации между структурой сна и предполагаемым риском развития деменции [50]. Была обследована подгруппа из 321 участника, которые участвовали в the Sleep Heart Health Study в период с 1995 по 1998 г. и были старше 60 лет во время оценки сна (средний возраст 67 ± 5 лет, 50% мужчин). Обследование сна выполнялось с использованием домашней полисомнографии. Участников наблюдали в течение 19 лет (среднее наблюдение 12 ± 5 лет). После корректировки по возрасту и полу более низкий процент REM-сна и более длительная латентность REM-сна были связаны с более высоким риском развития деменции. Каждое процентное

снижение REM-сна было связано с приблизительно 9%-ным увеличением риска развития деменции (коэффициент риска 0,91, 95% CI 0,86, 0,97). Это может быть основанием для рассмотрения состояния REM-сна как предиктора клинической деменции.

Нарушения сна приводят к изменению обмена амилоида, препятствуя клиренсу Aβ, увеличивая синаптическую активность и способствуя накоплению Aβ, а также ухудшая реакцию эндоплазматического ретикула на клеточный стресс, приводящий к накоплению Aβ [51]. Следует помнить, что нарушения сна являются проявлением дисбаланса в системе гипокретинов, которые могут играть определенную роль в регуляции уровня Aβ.

Вероятно, именно с этими механизмами связано то, что нарушения сна рассматриваются в основном как предикторы развития БА, но не сосудистой деменции. Это было показано в систематическом обзоре Shi L. и соавт., основанном на анализе данных 246 786 пациентов [52]. Результаты крупного метаанализа, включавшего 27 обсервационных исследований и 69 216 наблюдений, продемонстрировали, что относительный риск развития БА у лиц с нарушениями сна увеличивался в 1,55 раза. Считается, что около 15% случаев БА в популяции могут быть связаны с расстройствами сна [53].

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА ДЕМЕНЦИИ

Вместе с тем, наряду с борьбой с факторами риска, сейчас все большее внимание уделяется возможностям медикаментозной профилактики развития деменции. Особая роль в развитии повреждения нервной ткани, а также когнитивного дефицита отводится глутаматергической системе [54]. Препаратом, воздействующим на эту систему, является обратимый блокатор NMDA-рецепторов мемантин (Акатинол).

Основными патогенетическими механизмами развития БА считается отложение внеклеточного Aβ с формированием бляшек и агрегация тау-протеина во внутриклеточные нейрофибриллярные клубки. Aβ преимущественно продуцируется при расщеплении β- и γ-секретазой белка – предшественника амилоида (APP). Агрегация Aβ во внеклеточные бляшки во многом зависит от его концентрации. Результаты проведенных исследований показывают, что прием Акатинола снижает уровни Aβ как в моделях AD, так и у пожилых животных и влияет на путь эндоцитоза APP, который необходим для опосредованного β-секретазой расщепления [55]. Таким образом, можно сказать, что Акатинол уменьшает образование Aβ и сенильных бляшек посредством регулирования внутриклеточного обмена APP. Отмечается уменьшение образования Aβ, ингибирование продукции Aβ посредством регулирования внутриклеточной транскрипции APP. Также следует отметить ингибирование агрегации Aβ, снижение уровня нерастворимого Aβ и ускорение деградации Aβ. Эти данные подтверждают нейропротективный эффект Акатинола.

Один из ключевых патологических механизмов БА состоит в том, что клетки мозга повторно входят в кле-

точный цикл (начинают делиться) – возможно, чтобы компенсировать гибель других нейронов, – и при этом погибают. Деление полностью сформированных клеток головного мозга – аномалия, не характерная для здорового мозга, а при БА до 90% гибели нейронов связаны с попыткой аномального деления. Запуск патологического цикла деления клеток, ведущего к их разрушению, происходит под воздействием молекул Aβ на нейроны на самых ранних стадиях БА и связан с усилением тока кальция через NMDA-рецепторы. В эксперименте Акатинол предотвращал запуск повторного клеточного цикла, блокируя NMDA-рецепторы на поверхности нейронов. Эти результаты позволяют предположить болезнь-модифицирующий эффект Акатинола при условии его назначения задолго до появления первых симптомов и даже до формирования амилоидных бляшек – на стадии первичного воздействия Aβ на клетки головного мозга [56].

Показано положительное влияние Акатинола на сосудистый компонент развития деменций. Исследования влияния Акатинола на микрососудистую эндотелиальную дисфункцию головного мозга человека, вызванную провоспалительным фактором некроза опухолей цитокинов-α (TNF-α), показали, что Акатинол предотвращает адгезию моноцитарных клеток, проявляя противовоспалительный механизм, обусловленный эндотелиальными клеточно-опосредованными нейропротективными эффектами Акатинола [57].

Акатинол также оказывает дополнительное нейропротекторное действие за счет снижения липополисахарид-индуцированного воспаления, гиперфосфорилирования тау-протеина и антиапоптотического эффекта (снижение экспрессии каспаз).

Экспериментальным подтверждением болезнь-модифицирующего эффекта Акатинола стало исследование на трансгенных мышах, показавшее выраженную редукцию амилоида и тау-фосфорилирования, улучшение когнитивных функций [58].

Клинические исследования также подтвердили роль Акатинола в первичной профилактике деменций. Известно, что пациенты с амнестическим типом УКР имеют в 3–5 раз более высокий риск развития БА. Лечение мемантином этих больных значительно уменьшило выраженность симптомов УКР. Множественный линейный регрессионный анализ показал, что исходно семантическая память была достоверно связана с перфузией в правой нижней височной области по данным SPECT. Через 48 недель терапии было отмечено статистически достоверное увеличение перфузии в этой области [59].

Метаанализ 35 исследований 9 820 больных БА преследовал цель выявить наиболее оптимальное средство для лечения БА [60]. Полученные данные наглядно продемонстрировали, что Акатинол достоверно эффективнее других лекарственных средств при оценке по краткой шкале оценки психических функций (MMSE), что подтверждает его болезнь-модифицирующий эффект.

Для оценки эффективности применения Акатинола и ингибиторов холинэстеразы у больных сосудистой деменцией было проанализировано 12 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, всего 25 928 человек. Изучение данных шкалы ADAS-сод показало, что прием Акатинола ассоциировался со значительно большим улучшением по сравнению с плацебо. Также только Акатинол 20 мг показал улучшение оценки CIBIC+, которое было статистически выше, чем плацебо (OR = 2,71, 95% CI: 1,05–7,29) [61]. Очень важно, что при сосудистой деменции Акатинол был единственным препаратом, оцененным как более безопасный, чем плацебо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, профилактика развития когнитивных функций и деменции является крайне актуальной задачей, и одним из важнейших подходов может быть соблюдение здорового образа жизни. Выраженное нейропротективное действие Акатинола позволяет рассматривать его как возможное профилактическое средство при деменции.



Поступила / Received 06.10.2019
Отрецензирована / Review 22.10.2019
Принята в печать / Accepted 27.10.2019

Список литературы / References

1. Деменция. Информационный бюллетень ВОЗ. Май 2019 г. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/facts-in-pictures/detail/dementia>. Dementia WHO Newsletter. May 2019 (In Russ.) Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/facts-in-pictures/detail/dementia>.
2. Garre-Olmo J. Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias. *Rev Neurol*. 2018;66(11):377–386. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29790571>.
3. Urakami K. Prevention of dementia. *Nihon Rinsho*. 2016;74(3):395–398. Available at: https://www.researchgate.net/publication/306137606_Prevention_of_dementia.
4. Деменция. Информационный бюллетень ВОЗ. Декабрь 2017 г. Режим доступа: <http://медулица.рф/news/voz/demenciya-informacionnyy-byulleten-dekabr-2017>. Dementia WHO Newsletter. December 2017 (In Russ.) Available at: <http://медулица.рф/news/voz/demenciya-informacionnyy-byulleten-dekabr-2017>.
5. Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V., Costafreda S.G., Huntley J., Ames D. et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673–2734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6.
6. Neergaard J.S., Dragsbæk K., Hansen H.B., Henriksen K., Christiansen C., Karsdal M.A. Late-life risk factors for all-cause dementia and differential dementia diagnoses in women: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e3112. doi: 10.1097/MD.0000000000003112.
7. Llamas-Velasco S., Contador I., Villarejo-Galende A., Lora-Pablos D., Bermejo-Pareja F. Physical activity as protective factor against dementia: a prospective population-based study (NEDICES). *J Int Neuropsychol Soc*. 2015;21(10):861–7. doi: 10.1017/S155617715000831.
8. Tolppanen A.M., Solomon A., Kulmala J., Kåreholt I., Ngandu T., Rusanen M., Laatikainen T., Soininen H., Kivipelto M. Leisure-time physical activity from mid- to late life, body mass index, and risk of dementia. *Alzheimers Dement*. 2015;11(4):434–443.e6. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.008.
9. Scarmeas N., Luchsinger J.A., Schupf N., Brickman A.M., Cosentino S., Tang M.X., Stern Y. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 2009;302(6):627–637. doi: 10.1001/jama.2009.1144.
10. Vancampfort D., Stubbs B., Lara E., Vandenbulcke M., Swinnen N., Koyanagi A. Mild cognitive impairment and physical activity in the general population: Findings from six low- and middle-income countries. *Exp Gerontol*. 2017;100:100–105. doi: 10.1016/j.exger.2017.10.028.
11. de Bruijn R.F., Schrijvers E.M., de Groot K.A., Witterman J.C., Hofman A., Franco O.H., Koudstaal P.J., Ikram M.A. The association between physical activity and dementia in an elderly population: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(3):277–283. doi: 10.1007/s10654-013-9773-3.
12. Iso-Marcku P., Waller K., Kujala U.M., Kaprio J. Physical activity and dementia: long-term follow-up study of adult twins. *Ann Med*. 2015;47(2):81–87. doi: 10.3109/07853890.2014.994675.
13. Middleton L.E., Ventura M.I., Santos-Modesitt W., Poelke G., Yaffe K., Barnes D.E. The Mental Activity and eXercise (MAX) trial: Effects on physical function and quality of life among older adults with cognitive complaints. *Contemp Clin Trials*. 2018;64:161–166. doi: 10.1016/j.cct.2017.10.009.
14. Shimada H., Makizako H., Doi T., Park H., Tsutsumimoto K., Verghese J., Suzuki T. Effects of Combined Physical and Cognitive Exercises on Cognition and Mobility in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Clinical Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(7):584–591. doi: 10.1016/j.jamda.2017.09.019.
15. Hsu C.L., Best J.R., Davis J.C., Nagamatsu L.S., Wang S., Boyd L.A., Hsiung G.R., Voss M.W., Eng J.J., Liu-Ambrose T. Aerobic exercise promotes executive functions and impacts functional neural activity among older adults with vascular cognitive impairment. *Br J Sports Med*. 2018;52(3):184–191. doi: 10.1136/bjsports-2016-096846.
16. Liu-Ambrose T., Best J.R., Davis J.C., Eng J.J., Lee P.E., Jacova C., Boyd L.A., Brasher P.M., Munkacsy M., Cheung W., Hsiung G.R. Aerobic exercise and vascular cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2016;87(20):2082–2090. doi: 10.1212/WNL.0000000000003332.
17. Tan Z.S., Spartano N.L., Beiser A.S., DeCarli C., Auerbach S.H., Vasan R.S., Seshadri S. Physical activity, brain volume, and dementia risk: the Framingham study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(6):789–795. doi: 10.1093/gerona/glw130.
18. Erickson K.I., Voss M.W., Prakash R.S., Basak C., Szabo A., Chaddock L. et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):3017–3022. doi: 10.1073/pnas.1015950108.
19. Varma V.R., Chuang Y.F., Harris G.C., Tan E.J., Carlson M.C. Low-intensity daily walking activity is associated with hippocampal volume in older adults. *Hippocampus*. 2015 May;25(5):605–15. doi: 10.1002/hipo.22397.
20. Baumgart M., Snyder H.M., Carrillo M.C., Fazio S., Kim H., Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. *Alzheimers Dement*. 2015;11(6):718–726. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.016.
21. Gallaway P.J., Miyake H., Buchowski M.S., Shimada M., Yoshitake Y., Kim A.S., Hongu N. Physical Activity: A Viable Way to Reduce the Risks of Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Vascular Dementia in Older Adults. *Brain Sci*. 2017;7(2):E22. doi: 10.3390/brainsci7020022.
22. Swain R.A., Harris A.B., Wiener E.C., Dutka M.V., Morris H.D., Theien B.E., Konda S., Engberg K., Lauterbur P.C., Greenough W.T. Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience*. 2003;117:1037–1046. doi: 10.1016/s0306-4522(02)00664-4.
23. Leeuwis A.E., Hooghiemstra A.M., Amier R., Ferro D.A., Franken L., Nijveldt R. et al. Heart Brain Connection study group. Design of the ExCersion-VCI study: The effect of aerobic exercise on cerebral perfusion in patients with vascular cognitive impairment. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2017;3(2):157–165. doi: 10.1016/j.trci.2017.02.002.
24. Trigiani L.J., Hamel E. An endothelial link between the benefits of physical exercise in dementia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(8):2649–2664. doi: 10.1177/0271678X17714655.
25. Shen Y., Li R. What do we know from clinical trials on exercise and Alzheimer's disease? *J Sport Health Sci*. 2016;5(4):397–399. doi: 10.1016/j.jshs.2016.10.002.
26. Honea R.A., Thomas G.P., Harsha A., Anderson H.S., Donnelly J.E., Brooks W.M., Burns J.M. Cardiorespiratory fitness and preserved medial temporal lobe volume in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23:188–197. doi: 10.1097/WAD.0b013e31819cb8a2.
27. Erickson K.I., Voss M.W., Prakash R.S., Basak C., Szabo A., Chaddock L. et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):3017–3022. doi: 10.1073/pnas.1015950108.
28. Seifert T., Brassard P., Wissenberg M., Rasmussen P., Nordby P., Stallknecht B. et al. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(2):R372–377. doi: 10.1152/ajpregu.00525.2009.
29. Ströhle A., Stoy M., Graetz B., Scheel M., Wittmann A., Gallinat J., Lang U.E., Dimeo F., Hellweg R. Acute exercise ameliorates reduced brain-derived neurotrophic factor in patients with panic disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(3):364–368. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.07.013.

30. Bink D.I., Ritz K., Aronica E., van der Weerd L., Daemen M.J. Mouse models to study the effect of cardiovascular risk factors on brain structure and cognition. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;(33):1666–1684. doi: 10.1038/jcbfm.2013.140.
31. Sallis J.F., Bull F., Guthold R., Heath G.W., Inoue S., Kelly P., Oyeyemi A.L., Perez L.G., Richards J., Hallal P.C. Lancet Physical Activity Series 2 Executive Committee. Progress in physical activity over the Olympic quadrennium. *Lancet.* 2016;388(10051):1325–1336. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30581-5.
32. Greenwood C.E., Parrott M.D. Nutrition as a component of dementia risk reduction strategies. *Health Manage Forum.* 2017;30(1):40–45. doi: 10.1177/0840470416662885.
33. Voortman T., Kieft-de Jong J.C., Ikram M.A., Stricker B.H., van Rooij F.J.A., Lahousse L., Tiemeier H., Brusselle G.G., Franco O.H., Schoufour J.D. Adherence to the 2015 Dutch dietary guidelines and risk of non-communicable diseases and mortality in the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol.* 2017;32(11):993–1005. doi: 10.1007/s10654-017-0295-2.
34. Morris M.C., Tangney C.C. Dietary fat composition and dementia risk. *Neurobiol Aging.* 2014;35(2):59–64. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.038.
35. Zeng L.F., Cao Y., Liang W.X., Bao W.H., Pan J.K., Wang Q. et al. An exploration of the role of a fish-oriented diet in cognitive decline: a systematic review of the literature. *Oncotarget.* 2017;8(24):39877–39895. doi: 10.18632/oncotarget.16347.
36. Cao L., Tan L., Wang H.F., Jiang T., Zhu X.C., Lu H., Tan M.S., Yu J.T. Dietary Patterns and Risk of Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Mol Neurobiol.* 2016;53(9):6144–6154. doi: 10.1007/s12035-015-9516-4.
37. Bloomfield H., Kane R., Koeller E., Greer N., MacDonald R., Wilt T.J. *Benefits and Harms of the Mediterranean Diet Compared to Other Diets.* Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2015.
38. Aridi Y.S., Walker J.L., Wright O.R.L. The Association between the Mediterranean Dietary Pattern and Cognitive Health: A Systematic Review. *Nutrients.* 2017;(9):674. doi: 10.3390/nu9070674.
39. Safouris A., Tsigoulis G., Sergeantanis T.N., Psaltopoulou T. Mediterranean Diet and Risk of Dementia. *Curr Alzheimer Res.* 2015;12(8):736–744. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26159192>.
40. Hernando-Requejo V. Nutrition and cognitive impairment. *Nutr Hosp.* 2016;33(4):346. doi: 10.20960/nh.346.
41. Solfrizzi V., Custodero C., Lozupone M., Imbimbo B.P., Valiani V., Agosti P. et al. Relationships of Dietary Patterns, Foods, and Micro- and Macronutrients with Alzheimer's Disease and Late-Life Cognitive Disorders: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis.* 2017;59(3):815–849. doi: 10.3233/JAD-170248.
42. Petersson S.D., Philippou E. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence. *Adv Nutr.* 2016;7(5):889–904. doi: 10.3945/an.116.012138.
43. Miranda A., Gómez-Gaete C., Mennickent S. Role of Mediterranean diet on the prevention of Alzheimer disease. *Rev Med Chil.* 2017;145(4):501–507. doi: 10.4067/S0034-98872017000400010.
44. Phillips C. Lifestyle Modulators of Neuroplasticity: How Physical Activity, Mental Engagement, and Diet Promote Cognitive Health during Aging. *Neural Plast.* 2017;3589271. doi: 10.1155/2017/3589271.
45. Born J., Wilhelm I. System consolidation of memory during sleep. *Psychol Res.* 2012;76(2):192–203. doi: 10.1007/s00426-011-0335-6.
46. Benedict C., Byberg L., Cedernaes J., Hogenkamp P.S., Giedrats V., Kilander L., Lind L., Lannfelt L., Schiöth H.B. Self-reported sleep disturbance is associated with Alzheimer's disease risk in men. *Alzheimers Dement.* 2015;11(9):1090–1097. doi: 10.1016/j.jalz.2014.08.104.
47. Hoevenaer-Blom M., Spijkerman A., Kromhout D. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN-study. *Sleep.* 2011;34(11):1487–1492. doi: 10.5665/sleep.1382.
48. Magee C., Kritharides L., Attia J. Short and long sleep duration are associated with prevalent cardiovascular disease in Australian adults. *J Sleep Res.* 2012;21(4):441–447. doi: 10.1111/j.1365-2869.2011.00993.x.
49. Kim H.B., Myung S.K., Lee S.M., Park Y.C. Korean Meta-Analysis (KORMA) Study Group. Longer Duration of Sleep and Risk of Cognitive Decline: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Neuroepidemiology.* 2016;47(3–4):171–180. doi: 10.1159/000454737.
50. Pase M.P., Himani J.J., Grima N.A., Beiser A.S., Satizabal C.L., Aparicio H.J., Thomas R.J., Gottlieb D.J., Auerbach S.H., Seshadri S. Sleep architecture and the risk of incident dementia in the community. *Neurology.* 2017;89(12):1244–1250. doi: 10.1212/WNL.0000000000004373.
51. Боголепова А.Н. Нарушения сна и болезнь Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(1):74–77. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-74-77.
52. Shi L., Chen S.J., Ma M.Y., Bao Y.P., Han Y., Wang Y.M., Shi J., Vitiello M.V., Lu L. Sleep disturbance increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;(40):4–16. doi: 10.1016/j.smrv.2017.06.010.
53. Bubu O.M., Brannick M., Mortimer J., Umasabor-Bubu O., Sebastião Y.V., Wen Y., et al. Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep.* 2017;40(1). doi: 10.1093/sleep/zsw032.
54. Wang R., Reddy P.H. Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1041–1048. doi: 10.3233/JAD-160763.
55. Ito K., Tatebe T., Suzuki K., Hirayama T., Hayakawa M., Kubo H., Tomita T., Makino M. Memantine reduces the production of amyloid- β peptides through modulation of amyloid precursor protein trafficking. *Eur J Pharmacol.* 2017;(798):16–25. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.02.001.
56. Kodis E.J. N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx connects amyloid- β oligomers to ectopic neuronal cell cycle reentry in Alzheimer's disease. 2018. *Alzheimer's & Dementia.* 2018;14(10):1302–1312. doi: 10.1016/j.jalz.2018.05.017.
57. Wang F., Zou Z., Gong Y., Yuan D., Chen X., Sun T. Regulation of Human Brain Microvascular Endothelial Cell Adhesion and Barrier Functions by Memantine. *J Mol Neurosci.* 2017;62(1):123–129. doi: 10.1007/s12031-017-0917-x.
58. Martinez-Coria H., Green K.N., Billings L.M., Kitazawa M., Albrecht M., Rammes G. et al. Memantine improves cognition and reduces Alzheimer's-like neuropathology in transgenic mice. *Am J Pathol.* 2010;176(2):870–880. doi: 10.2353/ajpath.2010.090452.
59. İlhan Algin D., Daglı Atalay S., Ozkan S., Ozbabalık Adapınar D., Ak Sivrioğlu I. Memantine improves semantic memory in patients with amnesic mild cognitive impairment: A single-photon emission computed tomography study. *J Int Med Res.* 2017;45(6):2053–2064. doi: 10.1177/0300060517715166.
60. Liang J., Li J., Jia R., Wang Y., Wu R., Zhang H., Xu Y. Identification of the optimal cognitive drugs among Alzheimer's disease: a Bayesian meta-analytic review. *Clinical Interventions in Aging.* 2018;13:2061–2073. doi: 10.2147/CIA.S184968.
61. Jin B.R., Liu H.Y. Comparative efficacy and safety of cognitive enhancers for treating vascular cognitive impairment: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Neural Regen Res.* 2019;14(5):805–816. doi: 10.4103/1673-5374.249228.

Информация об авторе:

Боголепова Анна Николаевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: annabogolepova@yandex.ru

Information about the author:

Anna N. Bogolepova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: annabogolepova@yandex.ru

Ранние стадии болезни Паркинсона: особенности диагностики и терапии

А.А. Пилипович, ORCID 000-0001-7416-9050, e-mail: aapilipovich@mail.ru

Институт профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Болезнь Паркинсона (БП) – второе по частоте нейродегенеративное заболевание, характеризующееся неуклонным прогрессированием и приводящее к стойкой инвалидизации. Известно, что между началом отмирания клеток в определенных структурах нервной системы и появлением клинических признаков заболевания может пройти более 10 лет, и за это время утрачивается большая часть дофаминергических нейронов. Выявление пациентов в период между предполагаемым началом потери дофаминергических клеток и появлением клинического паркинсонизма может иметь решающее значение для разработки эффективных стратегий нейропротективного лечения. В настоящее время ученые всего мира уделяют особое внимание поиску надежных клинических, нейровизуализационных, молекулярных маркеров, которые могли бы помочь диагностировать БП на ранних стадиях, отличать ее от других патологических состояний, отслеживать прогрессирование, выявлять положительный ответ терапии. В статье сделан обзор современного состояния проблемы ранней диагностики и поиска ранних клинических признаков, доклинических биохимических, генетических и нейровизуализационных маркеров БП, приведены основные современные направления терапии БП: разобрана симптоматическая фармакотерапия, восполняющая дофаминергический дефицит и способная сгладить двигательные и некоторые немоторные симптомы паркинсонизма, а также некоторые возможности нейропротекторного лечения. В частности, подробно описана роль амантадинов, приводится зарубежный и отечественный опыт их применения в качестве монотерапии и комплексного лечения БП. Дается разбор клинического случая терапии начальной стадии БП препаратом ПК-Мерц.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, нейродегенеративные заболевания, маркеры паркинсонизма, амантадин, ПК-Мерц

Для цитирования: Пилипович А.А. Ранние стадии болезни Паркинсона: особенности диагностики и терапии. *Медицинский совет*. 2019;(18):61-70. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-61-70.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Early stages of Parkinson's disease: aspects of the diagnosis and therapy

Anna A. Pilipovich, ORCID 000-0001-7416-9050, e-mail: aapilipovich@mail.ru

Institute for Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease that is characterized by steady progression and results into persistent disability. It has been known that more than 10 years may elapse between the onset of cell death in certain structures of the nervous system and the onset of clinical symptoms of the disease, and most of the dopaminergic neurons are lost during this period. The identification of patients in the period between the expected onset of dopaminergic cell loss and the onset of clinical parkinsonism may be crucial for the development of effective neuroprotective treatment strategies. The scientists around the world are currently paying special attention to the search for reliable clinical, neuroimaging and molecular markers that could help diagnose PD in the early stages, distinguish it from other pathological conditions, track progression, and detect a positive response to therapy. The article provides an overview of the status update on the problem of early diagnosis and search for early clinical signs, preclinical biochemical, genetic and neuroimaging markers of PD, the main modern directions of PD therapy. Symptomatic pharmacotherapy, which compensates for dopaminergic deficiency and is able to alleviate motor and some non-motor symptoms of parkinsonism, as well as some neuroprotective treatment options, have been analysed. Among other factors, the role of amantidines is described in detail. The foreign and domestic experience of their use as monotherapy and complex treatment of PD is presented. The author provides an analysis of the clinical case of PK-Merz therapy of the initial stage of PD.

Keywords: Parkinson's disease, neurodegenerative diseases, markers of parkinsonism, amantadine, PK-Merz

For citation: Pilipovich A.A. Early stages of Parkinson's disease: aspects of the diagnosis and therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(18):61-70. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-61-70.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) является нейродегенеративным заболеванием, характерной чертой которого является прогрессирующая потеря дофаминергических нейронов черной субстанции (ЧС). Известно, что при БП наблюдается длительный латентный период между началом отмирания клеток в определенных структурах нервной системы и появлением клинических признаков заболевания. Симптомы БП обычно не развиваются до тех пор, пока не будет утрачено 70–80% дофаминергических нейронов [1]. Считается, что выявление пациентов в период между предполагаемым началом потери дофаминергических клеток и появлением клинического паркинсонизма может иметь решающее значение для разработки эффективных стратегий нейропротективного лечения.

Основным патоморфологическим маркером БП являются тельца Леви, которые по большей части состоят из патологического белка – неправильно свернутого нерастворимого α -синуклеина (α -син), поэтому БП часто называют синуклеинопатией. Синтез патологического синуклеина связывают с целым рядом мутаций, а также с посттрансляционными изменениями, в результате, например гиперфосфорилирования [2]. С помощью окрашивания телец Леви Heiko Braak удалось идентифицировать пораженные нейроны не только в ЧС, но и по всему мозгу, включая вегетативную нервную систему. Изучение образцов мозга сотен пациентов с БП показало, что патологический процесс распространялся у всех больных относительно одинаково, на основании чего было предложено выделять шесть патоморфологических стадий заболевания [3]:

- I стадия – нейродегенерация начинается в продолговатом мозге, в частности, в дорсальном ядре блуждающего нерва и передних обонятельных структурах (на современном этапе сюда также относят периферическую энтерическую нервную систему);
- II стадия – повреждения в дорсальном ядре нарастают, включения патологического белка обнаруживаются в ядрах шва и голубом пятне;
- III стадия – поражается ЧС;
- IV стадия – патологические включения появляются в коре, особенно в височной части мезокортекса;
- V стадия – патология обнаруживается в смежных височных неокортикальных полях;
- VI стадия – четко проявляется вовлечение всей коры.

Хотя эта гипотеза о пространственно-временном распространении патологического процесса при БП не бесспорна [4], в ее пользу свидетельствует много фактов, например, что когнитивный статус пациентов коррелирует с нейропатологическими стадиями Braak.

В настоящее время важно найти надежные клинические, нейровизуализационные и молекулярные маркеры, которые помогут на ранних стадиях отличать БП от других патологических состояний, отслеживать прогрессирование, выявлять положительный ответ терапии [5]. Многие немоторные симптомы БП, включая нарушения сна, обоняния, запоры и др., могут играть важную роль в качестве ранних клинических признаков заболевания. Решение

задачи доклинической диагностики кроется в тщательном изучении этиологии и патогенеза БП, которые на сегодняшний день во многом непонятны. Патология БП сложна и включает в себя сочетание генетики, эпигенетики и факторов окружающей среды.

Предполагается, что агрегаты патологического α -син оказывают пагубное влияние на дофаминергические нейроны ЧС, их образование может инициировать передачу токсичного α -син от пораженных клеток к соседним здоровым клеткам, в результате формируется каскадное образование телец Леви, приводящее к гибели нейронов [6, 7] и распространению нейродегенерации [8]. В здоровых нейронах нежелательные белки разрушаются посредством экзосом-опосредованного пути, поэтому α -син может высвобождаться из нейронов в нормальных условиях. Однако в стрессовом состоянии агрегация α -син может быть инициирована внутри клеток-приемников с помощью полученного патологического α -син, который действует как триггер, вызывая чрезмерную агрегацию растворимого нормального α -син «прионоподобным» способом [9]. Кроме того, поскольку клетка обычно очищается от агрегатов α -син протеасомной системой или лизосомами, любой дефект в механизмах этой очистки может вызвать распространение патологии (т. к. «непереваренный» токсичный α -син передается другим клеткам). В соответствии с этой концепцией ингибирование лизосом увеличивает количество нерастворимого α -син, что приводит к повышенному высвобождению экзосом, содержащих токсичный α -син. Таким образом, любая проблема внутри или вне клетки, которая приводит к более высокой секреции α -син, может оказаться губительной для нейронов и быть передана соседним клеткам. Существует гипотеза, что накопление α -син у пациентов с БП начинается в кишечной нервной системе, в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); α -син, продуцируемый в ЖКТ, распространяется через блуждающий нерв в мозг, что свидетельствует о значительной роли в развитии БП взаимодействия по оси кишечник – мозг [10]. Следовательно, мониторинг возникновения БП, диагностика ранней стадии заболевания, способность отличать его от других синдромов паркинсонизма, мониторинг реакции на лечение и прогрессирование – все это требует выявления надежных биохимических и нейровизуализационных маркеров.

Нейрохимические биомаркеры ранней БП, которые в настоящее время считаются перспективными, включают следующие вещества и/или процессы:

- **Орексин (гипокретин)** – нейропептидный гормон, секретируется латеральными и задними нейронами гипоталамуса, регулирует многие физиологические функции, в т. ч. цикл сон – бодрствование, сердечно-сосудистые реакции [11]. Концентрация орексина А у пациентов с БП ниже, чем у здоровых людей, а его уровень связан с тяжестью заболевания (чем тяжелее заболевание, тем больше потеря гипокретиновых нейронов и ниже уровни орексинов в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [12]. На поздних стадиях БП снижение уровня орексинов из-за потери гипокретиновых нейронов гипоталамуса может быть причиной дневной сонливости [13] и нарколепсии, при этом

наблюдаются повышенные уровни глиального фибриллярного кислого протеина в ЦСЖ, что, по-видимому, является причиной снижения уровней орексинов [14].

■ *Глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP)* – это белок цитоскелета, который экспрессируется главным образом в астроцитах, его уровень при БП повышен в ЦСЖ, часто обнаруживаются гипофосфорилирование и сверхэкспрессия данного белка в астроцитах, что, вероятно, играет роль в патогенезе заболевания [15]. Астроциты могут влиять на прогрессирование БП путем производства провоспалительных цитокинов, которые повреждают дофаминергические нейроны [16].

■ *8-гидроксидеокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG)* – биомаркер окислительного стресса и повреждения ядерной или митохондриальной ДНК, при БП обнаруживается повышение его уровня в сыворотке крови и ЦСЖ пациентов, а в опытах на животных показано, что стадия БП напрямую связана с его уровнем в моче. 8-OHdG может рассматриваться в качестве потенциального биомаркера БП [17], однако следует помнить, что это маркер окислительного повреждения ДНК, которое наблюдается при многих заболеваниях, поэтому его специфичность весьма ограничена [18].

■ *Периферическая активность протеасом и каспазы* (протеасомы ответственны за разрушение и удаление нежелательных и неправильно свернутых белков из клетки) – при БП-мутациях нарушенная протеасомная активность может приводить к накоплению агрегированного α -син [19, 20] и предположительно связана с формированием телец Леви [21]. На развернутых стадиях БП тяжесть и продолжительность заболевания коррелируют со сниженной активностью протеасомы 20S и повышенной активностью каспазы 3, так что эти протеасомные и каспазные компоненты также могут рассматриваться как потенциальные биомаркеры БП [22].

■ *Дофамин, дофаминовые рецепторы и активность транспортера дофамина.* Дофамин (катехоламиновый нейротрансмиттер) секретируется ЧС, гипоталамусом и некоторыми другими областями мозга. При БП потеря дофаминергических нейронов приводит к снижению уровня дофамина, который можно выявить с помощью современных методов функциональной нейровизуализации. Транспортер дофамина (DAT) контролирует уровень дофамина, облегчая его обратный захват в цитозоль. Свободный дофамин токсичен для нейронов (его окисление создает ядовитые реактивные хиноны), и везикулярный транспортер моноаминов сохраняет избыток дофамина в везикулах. Таким образом, любое изменение уровня дофамина или DAT может быть индикатором БП. Кроме того, дофамин активирует пять типов рецепторов (DR1-5), а степень тяжести БП связана со сниженной экспрессией рецептора дофамина типа 3, следовательно, DR3 также может рассматриваться как потенциальный биомаркер БП.

■ *3-метокси-4-гидроксифенилгликоль* (биогенного метаболита амина и норэпинефрина) сыворотки крови и ЦСЖ может быть полезен для выявления БП и дифференциальной диагностики ряда нейродегенеративных заболеваний, таких как деменция с тельцами Леви (ДТЛ), болезнь Альцгеймера (БА) и пр. [23, 24]. Данный метод

считается многообещающим, поскольку α -син оказывает влияние на голубое пятно на более ранней стадии, чем на ЧС.

■ *3,4-дигидроксифенилуксусная кислота* (метаболит дофамина) – ее низкая концентрация в ЦСЖ характерна для доклинической стадии БП и позволяет определить группу риска среди здоровых людей. Кроме того, согласно недавней «гипотезе катехоальдегида», БП может развиваться, когда олигомеризуется 3,4-дигидроксифенилацетальдегид и агрегирует α -syn, обеспечивая связь между синуклеинопатией и потерей катехоламиновых нейронов при ДТЛ [25], таким образом, это вещество также может быть биомаркером.

■ *α -синуклеин*, который находится в агрегированной и фибриллярной форме, привлекает значительное внимание в качестве потенциального молекулярного биомаркера БП [26]. α -син преимущественно экспрессируется в мозге в неокортексе, гиппокампе, ЧС, таламусе и мозжечке и обнаруживается в тельцах Леви [27], он кодируется геном SNCA, преобладающей формой α -син является полноразмерный белок, но описаны и другие, более короткие изоформы. Важно, что укорочение С-конца α -син вызывает агрегацию, и предполагается, что модификации С-конца могут быть вовлечены в патологию α -син [28]. Изменения уровня α -син были зарегистрированы в ЦСЖ и плазме пациентов с БП [29]. Как уже говорилось выше, α -син может секретироваться во внеклеточное пространство мозга и распространяться прионоподобным способом [30], достигая высокой концентрации, что может повреждать здоровые нейроны. Предполагается, что α -син может проходить через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) [31]. Эта внеклеточная форма белка может быть обнаружена в жидкостях организма человека, включая кровь и ЦСЖ, более того, недавние исследования показали изменения в уровне α -син в плазме крови у пациентов с БП [32].

■ *Аполипопротеин А1 (apoA1)* синтезируется в основном печенью и тонкой кишкой и отвечает за сбор дополнительного холестерина из клеток, вместе с ApoE участвует в транспорте липидов в мозге [33]. В ЦСЖ пациентов с БП обнаруживается более низкий уровень одной изоформы apoA1, что дает повод рассматривать его как потенциальный биомаркер БП [34]. ApoA1 необходим для транспортировки холестерина в мозг, вероятно, он проходит через ГЭБ и вносит свой вклад в защитную роль ЛПВП. При БП более низкий уровень apoA1 означает меньшую эффективность ЛПВП и редукцию функции холестерина в мозге [35].

■ *МикроРНК* – это короткие, в 21–14 нуклеотида, некодирующие молекулы РНК, регулирующие экспрессию генов после транскрипции, они способны проникать через ГЭБ и присутствуют в ЦСЖ и крови в свободном виде и в экзосомах. На основе микроРНК недавно была определена панель биомаркеров для ранней диагностики PD [36]. Анализ показал ее высокую прогностическую ценность с диагностической чувствительностью 90%. Включение α -син в анализ дополнительно повышает надежность панели на основе микроРНК. Несколько групп исследователей подтвердили эти результаты, что дает надежду на прорыв в создании новых диагностических и терапевтических подходов к БП [37, 38].

Кроме сказанного выше, при БП существует еще множество сдвигов в метаболическом профиле тканей и биологических жидкостей, которые можно рассматривать в качестве биомаркеров данного заболевания. Например, у пациентов с БП и у животных моделей описываются повышение уровня лактата в стриатуме [39] и снижение соотношения N-ацетиласпартат/креатин на развернутых стадиях БП [40], происходят изменения в метаболизме аланина, аминокислот с разветвленной цепью и жирных кислот (свидетельства митохондриальной дисфункции при БП) [41].

Нейровизуализационные маркеры позволяют обнаруживать специфические аномалии головного мозга и периферической нервной системы у пациентов с БП. Используются различные методы нейровизуализации: транскраниальная сонография в В-режиме (TCS), диффузионно-взвешенная МРТ (DWI), сканирование с помощью позитронной эмиссионной томографии (PET) и с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT), миокардиальная скintiграфия (MIBG) и пр.

Транскраниальная сонография в В-режиме является недорогим и общедоступным методом, с помощью которого уже на ранних стадиях БП определяется характерная гиперэхогенность ЧС, связанная с повышенным уровнем железа и глиозом в данной области [42]. Повышенный уровень железа при БП может быть вызван изменением проницаемости ГЭБ, увеличением количества железо-переносящих рецепторов, включая рецепторы трансферрина ГЭБ, и железо-связывающих рецепторов нейронов [43].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с высоким разрешением может обнаружить структурные аномалии, например уменьшенный объем хвостатого ядра и скорлупы у пациентов с БП [44]. DWI МРТ (измеряет скорость диффузии воды через ткань для определения структурных деталей этой ткани). Более высокая диффузия означает большую подвижность молекул воды, что может быть связано с гибелью клеток и уменьшением объема рассматриваемой области. Этот метод позволяет на ранней стадии дифференцировать БП от мультисистемной атрофии (МСА), прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП), симптоматических форм паркинсонизма [45]. Однако надо заметить, что МРТ может контролировать только анатомию и структуру органа.

Сканирование с помощью позитронной эмиссионной томографии (PET) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT), с использованием компьютерных методов создания 3D-изображений и применением различных радиоиндикаторов позволяет оценить функционирование определенных областей мозга на самых ранних стадиях БП. Например, возможно отследить дегенерацию пресинаптических окончаний в дофаминергических нейронах путем диагностики снижения дофаминового транспортера в головном мозге (DAT SPECT) [46], посмотреть плотность дофаминовых D2-рецепторов, определить плотности везикул, переносящих ацетилхолин (АХ) (у здоровых людей он находится в равновесии с дофамином, а при БП происходит его относительное повышение). Так, установлено снижение везикулярных переносчиков АХ в теменных и затылочных долях у паци-

ентов с БП без деменции и снижение везикулярных переносчиков АХ во всех долях коры головного мозга у пациентов с БП с деменцией [47]. С помощью ПЭТ-радиомаркера можно контролировать уровень активности ацетилхолинэстеразы (она в большей степени уменьшается при БП с деменцией, чем при БП без деменции) [48].

Миокардиальная скintiграфия (MIBG) позволяет оценить состояние симпатической нервной системы сердца и выявляет ее патологию еще на доклинических стадиях БП, дифференцирует БП с МСА и ДТЛ [49].

Развитие доклинической диагностики БП даст нам возможность начинать терапию нейродегенерации на самых ранних ее стадиях, не дожидаясь развития симптоматики, и, таким образом, фактически предотвратить заболевание. Для этого необходимо создание принципиально новых лекарственных средств, обладающих нейропротекторным действием на дофаминергическую систему. Последние 10 лет активно развивалась и достигла успехов генная терапия БП, однако она все еще находится на стадии разработки [50]. На данный момент используемое в клинической практике лечение БП основывается на симптоматическом подходе и направлено главным образом на сглаживание симптомов заболевания и борьбу с осложнениями.

Современная терапия БП включает комплексный персонализированный подход с использованием фармакологических и нелекарственных методов (медико-социальная реабилитация, лечебная физкультура, нейрохирургия), каждый из которых имеет безусловную ценность. Имеется довольно много средств симптоматического действия, способных сгладить двигательные и некоторые немоторные симптомы паркинсонизма, но, к сожалению, не существует способа остановить нейродегенерацию. Симптоматическая терапия прежде всего направлена на восстановление дофаминергического дефицита – основные механизмы действия и дофаминергические препараты перечислены в *таблице* [51]. Кроме того, применя-

● **Таблица.** Основные механизмы действия и группы дофаминергических препаратов, применяемых при БП

● **Table.** Main mechanisms of action and groups of dopaminergic drugs used in PD

Механизм действия	Группа препаратов	Основные препараты
Увеличение синтеза дофамина	Препараты леводопы	Мадопар, наком, дуодоп
Прямая стимуляция дофаминовых рецепторов	АДР	Пирибедил, прамипексол, ропинирол, ротиготин
Торможение распада дофамина в синаптической щели	Селективные ингибиторы MAO-B; ингибиторы КОМТ	Разагилин, селегилин; толкапон, энтакапон
Стимуляция выброса дофамина из пресинаптических окончаний	Амантадины	ПК-Мерц, мидантан
Торможение обратного захвата дофамина пресинаптическими окончаниями	Амантадины; трициклические антидепрессанты	Амантадин (мидантан, ПК-Мерц)

ются холинолитические средства, которые уменьшают повышение активности холинергических систем, характерное для БП, а также средства, снижающие активность глутаматергической системы (амантадин).

Наиболее перспективным и востребованным направлением на сегодняшний день является разработка нейропротекторного лечения, способного предотвратить или остановить развитие БП. Пока доказательств нейропротективного действия ни для одного из имеющихся в нашем арсенале препаратов *in vivo* не получено, и приходится говорить только о предполагаемых нейропротективных свойствах, обнаруженных *in vitro*. Среди препаратов, применяемых при БП, такими свойствами обладают ингибиторы моноаминоксидазы типа В (МАО-В), агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) и амантадины [52]. Данные препараты в экспериментальных условиях способствовали увеличению резистентности, выживаемости и восстановлению функции поврежденных клеток, поэтому их назначение целесообразно осуществлять как можно раньше, при первых признаках БП.

Необходимо заметить, что терапию ранних стадий БП обычно не рекомендуется начинать с препаратов леводопы (хотя она является наиболее эффективным симптоматическим средством). Это связано с наличием ряда осложнений и нежелательных явлений, наступление которых стараются отсрочить. Леводопы не предупреждает прогрессирования заболевания, дофаминергические нейроны гибнут, и эффективность ее действия снижается. Кроме того, из-за короткого времени полувыведения и постоянных нефизиологических колебаний ее концентрации в крови изменяется чувствительность постсинаптических рецепторов к дофамину. Комбинация пре- и постсинаптических изменений приводит к возникновению моторных флюктуаций и дискинезий. Примерно у 80% пациентов они развиваются в течение 5–10 лет от начала заболевания [53]. Поэтому в начале терапии БП предпочтение отдается препаратам с более стабильной фармакокинетикой: ингибиторам МАО-В, АДР, амантадину. Исключение из данного правила составляют пациенты старческого возраста, больные с тяжелым моторным дефицитом, непереносимостью леводопы, противопоказаниями или неэффективностью других средств.

Ингибитор МАО-В (разагилин) доступен на российском рынке. МАО оказывают значительное влияние на течение БП, поскольку участвуют в метаболизме дофамина. Окислительный метаболизм дофамина в дофаминергических клетках ЧС под действием МАО приводит к образованию активных форм кислорода, окислительному повреждению и гибели клеток. Ингибиторы МАО-В защищают нейроны от окислительного повреждения, вызванного метаболитами дофамина в лабораторных условиях, оказывая нейропротекторное действие. Существуют клинические исследования, подтверждающие возможность разагилина оказывать модифицирующее влияние на течение заболевания, однако эти данные спорны [54]. Оптимальная суточная доза разагилина составляет 1 мг 1 р/сут, препарат можно сочетать с АДР и амантидином.

АДР (пирибедил, прамипексол, ропинирол, ротигодин) осуществляют прямую стимуляцию дофаминовых рецепторов, игнорируя дегенерирующие нигростриарные нейроны [55], и обеспечивают более стабильную, чем леводопы, стимуляцию дофаминовых рецепторов (т. е. снижают риск развития флюктуаций и лекарственных дискинезий). К преимуществам данной группы относят также собственное антидепрессивное действие и возможный нейропротекторный эффект. В ряде экспериментальных работ на животных и в культуре нейронов, в частности, показано, что АДР защищают дофаминергические и недофаминергические нейроны от различных токсинов [56]. В основе предполагаемого нейропротекторного действия АДР лежит:

- активация пресинаптических дофаминовых ауторецепторов и уменьшение кругооборота дофамина;
- прямое антиоксидантное действие через стимуляцию D1-рецепторов, синтез белков антиоксидантов и индукция ферментов с антиоксидантными свойствами;
- активация продукции факторов роста и торможение апоптоза;
- торможение избыточной активности субталамического ядра и снижение выделения возбуждающих аминокислот (особенно глутамата), способствующих развитию эксайтотоксичности [57].

АДР выпускаются в форме таблеток (пирибедил, прамипексол, ропинирол), трансдермального пластыря (ротигодин), раствора для инъекций или инфузий (апоморфин), существуют пероральные формы прамипексола и ропинирола длительного действия с приемом 1 р/сут.

Амантадин – это препарат со сложным механизмом действия, спектр его применения довольно широк и до сих пор активно изучается. Разрабатываются пролонгированные формы перорального амантидина [58], осуществляются довольно удачные попытки применения инъекций амантидина в терапии острой стадии инсульта [59, 60], черепно-мозговой травмы и нарушений сознания [61]. Такой живой интерес к препарату во многом основан на его нейропротекторных свойствах. Многогранность применения амантидинов связана с комплексным влиянием на несколько основных медиаторных систем мозга: глутаматергическую, дофаминергическую, холинергическую и серотонинергическую. Основные механизмы действия амантидина включают:

- стимуляцию выделения дофамина из пресинаптических окончаний,
- стимуляцию синтеза дофамина,
- снижение обратного захвата дофамина,
- повышение к нему чувствительности дофаминовых рецепторов,
- блокаду глутаматных рецепторов NMDA (N-метил-D-аспартатного) типа,
- мягкое антихолинергическое действие (за счет блокады высвобождения ацетилхолина, опосредованного NMDA-рецепторами),
- противовирусное действие, связанное со способностью блокировать проникновение вируса гриппа А в клетки.

Для терапии БП кроме дофаминергических свойств особый интерес представляет способность блокировать NMDA-рецепторы, что клинически реализуется в модуляции моторных осложнений леводопотерапии и, возможно, в нейропротективном действии.

Амантадин оказывает умеренное положительное влияние на гипокинезию и ригидность, в меньшей степени – на тремор. Применение препарата (уровень эффективности – В) обоснованно на всех стадиях БП.

На ранних стадиях БП [62] амантадин может применяться как в виде монотерапии, так и в комплексе с другими противопаркинсоническими препаратами, например АДР и/или ингибиторами МАО-В. При монотерапии благоприятная реакция отмечается примерно у 80% пациентов [63], достигается общее улучшение порядка 20–40% (по сравнению с плацебо), у ряда пациентов оно сохраняется довольно продолжительное время (около 1 года и более) [64], причем состояние значительно ухудшается после отмены препарата. Как показывают результаты проспективных исследований, примерно 90% пациентов, начавших прием амантадина на ранних стадиях БП, впоследствии имеют лучшие показатели, чем не принимавшие препарат, что свидетельствует о его возможном нейропротективном действии.

На развернутых стадиях БП препарат успешно применяется в составе комплексного лечения, он действует синергично с леводопой, что дает возможность уменьшить общую суточную дозу последней. Ряд пациентов, у которых монотерапия амантадином на ранней стадии не давала значимого эффекта, отмечали клиническое улучшение при его добавлении к комплексной терапии на развернутых стадиях БП [65]. Показано, что препарат уменьшает тяжесть и сокращает длительность off-периодов и приводит к редукции дискинезий, но иногда влияние на дискинезии может оказаться и отрицательным. Считается, что амантадин оказывает свой антидискинетический эффект путем нормализации глутаматергической гиперфункции на уровне стриатума. Другие свойства амантадина, такие как повышение чувствительности рецепторов к дофамину и увеличение его количества в синаптической щели, антихолинергический эффект, неоднозначно влияют на дискинезии и могут их усилить [66]. Тем не менее его эффективность относительно дискинезий была продемонстрирована в большом ряде клинических испытаний у пациентов с БП [67–71].

Нейропротекторные свойства амантадина имеют свои клинические подтверждения.

Например, в группе больных с БП (250 человек), получавших амантадин, выживаемость была достоверно выше, чем в группе больных, которые не получали этот препарат (586 человек), что авторы объясняют нейропротективным эффектом [72]. Предполагаемые нейропротекторные возможности амантадина связывают с подавлением глутаматной эксайтотоксичности.

Глутаматная эксайтотоксичность опосредована постоянной активацией NMDA-рецепторов, приводящей к открытию ионных каналов и избыточному притоку кальция внутрь клетки. Далее запускается каскад клеточных

реакций с активацией протеолитических ферментов и разрушением клеточных структур. Блокада NMDA-рецепторов в экспериментальных условиях приводит к уменьшению эксайтотоксического эффекта [73]. В клеточных культурах дофаминергических нейронов ЧС, предварительно обработанных МФТП (токсин ЧС, используется в животных моделях), антагонисты глутамата оказывали нейропротективное действие [74]. Предполагается, что при БП блокада глутаматных NMDA-рецепторов снижает чрезмерное стимулирующее влияние кортикальных глутаматных нейронов на неостриатум (развивающееся на фоне недостаточности дофамина). Амантадин угнетает NMDA-рецепторы нейронов ЧС, уменьшает поступление в них Ca^{2+} , снижая вероятность их гибели.

Феномен глутаматной эксайтотоксичности – универсальный механизм гибели клеток, характерный для нейродегенеративных, травматических и сосудистых поражений головного мозга. Поэтому амантадин применяется не только при БП, блокаторы глутаматных рецепторов используют в комплексной терапии симптоматического и атипичного паркинсонизма, церебральной ишемии, посттравматических поражений мозга и нейролептического злокачественного синдрома.

В клинической практике для терапии БП применяются две различные соли амантадина: амантадина гидрохлорид (мидантан, неомидантан, амантадин и пр.) и амантадина сульфат (ПК-Мерц). ПК-Мерц имеет инфузионную форму выпуска, что делает его незаменимым для лечения осложнений леводопотерапии, акинетического криза (при нарушении глотания), на терминальной стадии БП, когда применение леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов невозможно, а также в период вынужденной отмены таблетированных противопаркинсонических средств при хирургических вмешательствах. При пероральном приеме амантадина сульфат обеспечивает более стабильную концентрацию препарата в плазме и головном мозге, чем амантадина гидрохлорид, поэтому считается более эффективным и вызывает меньше побочных эффектов (отеки, бессонница, галлюцинации, спутанность сознания и др.) [75]. Рекомендуемые в клинической практике дозы таблетированной формы ПК-Мерц составляют максимум 400–500 мг/сут у пациентов с нормальной печеночной функцией, доза более 400 мг не дает увеличения клинического эффекта, но повышает риск нежелательных явлений [61].

Ниже представлен *клинический пример* эффективности применения ПК-Мерц у пациента на ранней стадии БП.

Мужчина, 63 года, предъявляет жалобы на неловкость и слабость в правых конечностях, замедленность, нарушение походки (подтаскивает правую ногу при ходьбе), общую слабость, тяжело добираться до работы, трудно сконцентрироваться на работе, ухудшилась память. Считает, что заболел год назад, когда после гипертонического криза заметил неловкость и скованность в правых конечностях, которая постепенно нарастает. В течение последнего месяца начал принимать Гинкго Билоба 40 мг 2 р/сут. В анамнезе: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сосудов головного мозга, распространенный остеохондроз позвоночника,

язвенная болезнь желудка (последние 15 лет вне обострения), хронические запоры. При осмотре: сниженный фон настроения, легкие нарушения памяти, изменение почерка по типу микрографии, тонус в конечностях и аксиальной мускулатуре повышен по экстрапирамидному типу, больше справа, брадикинезия, больше справа, ахейрокинез, при ходьбе слегка подтягивает правую ногу, постуральные рефлексы сохранены. По шкале Краткой оценки психического статуса – 27 из 30 баллов. Исследования: общий и биохимический анализ крови, анализ мочи, ЭКГ, рентген грудной клетки (без клинически значимых изменений), МРТ головного мозга: желудочки незначительно расширены, небольшой перивентрикулярный лейкоареоз, субарахноидальные пространства и конвекситальные борозды незначительно расширены, несколько очагов глиоза в белом веществе головного мозга. Диагноз: болезнь Паркинсона, акинетико-ригидная форма, 2 ст. Умеренные когнитивные расстройства. Рекомендованная лекарственная терапия: ПК-Мерц, 1 таблетка 3 р/сут, Гинкго Билоба 40 мг 2 р/сут, антигипертензивная терапия. На фоне проводимой терапии через 4 нед. пациент отмечает уменьшение скованности в правой руке, стало легче ходить, улучшилось настроение, в неврологическом статусе отмечается значительное уменьшение скованности и брадикинезии. Однако сохраняются некоторая неловкость и замедленность в правой

руке, которые мешают пациенту. В связи с этим рекомендовано увеличить дозу ПК-Мерц до 4 таблеток в сутки и добавить агонист дофаминовых рецепторов ропинирил пролонгированного действия 2 мг/сут с повышением дозы до 4 мг/сут. На фоне данной терапии пациент отметил восстановление функций, неловкость и замедленность в правой руке практически исчезли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление ранних биологических маркеров нейродегенеративного процесса позволит провести своевременную диагностику и начать специфическую терапию для предотвращения развития заболевания. Разработка патогенетической таргетной терапии, способной предотвратить или остановить развитие БП, на сегодня является наиболее перспективным направлением борьбы с нейродегенеративными болезнями. В настоящее время в арсенале практикующего врача есть препараты, обладающие нейротропными свойствами, которые необходимо начинать применять, как только поставлен диагноз БП, – это препараты из группы АДР, ингибиторы МАО-Б и амантадин.



Поступила / Received 15.01.2019
Отрецензирована / Review 10.02.2019
Принята в печать / Accepted 16.09.2019

Список литературы

1. El-Agnaf O.M.A., Salem S.A., Paleologou K.E., Curran M.D., Gibson M.J., Court J.A. et al. Detection of oligomeric forms of α -synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J.* 2006;20:419–425. Available at: <https://www.fasebj.org/doi/10.1096/fj.03-1449com>.
2. Schmid A.W., Fauvet B., Moniatte M., Lashuel H.A. Alpha-synuclein post-translational modifications as potential biomarkers for Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mol. Cell. Proteomics.* 2013;12:3543–3558. Available at: <https://www.mcponline.org/content/12/12/3543>.
3. Braak H., Del Tredici K., Rüb U., de Vos R.A., Jansen Steur E.N., Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging.* 2003;24:197–211. doi: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9.
4. Parkkinen L., Kauppinen T., Pirttilä T., Autere J.M., Alafuzoff I. Alpha-synuclein pathology does not predict extrapyramidal symptoms or dementia. *Ann. Neurol.* 2005;57:82–91. doi: 10.1002/ana.20321.
5. Siderowf A., Aarsland D., Mollenhauer B., Goldman J. G., Ravina B. Biomarkers for cognitive impairment in Lewy body disorders: status and relevance for clinical trials. *Mov. Disord.* 2018;33:528–536. doi: 10.1002/mds.27355.
6. Angot E., Brundin P. Dissecting the potential molecular mechanisms underlying alpha-synuclein cell-to-cell transfer in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009;15(Suppl. 3):143–147. doi: 10.1016/S1353-8020(09)70802-8.
7. Steiner J.A., Quansah E., Brundin P. The concept of alpha-synuclein as a prion-like protein: ten years after. *Cell Tissue Res.* 2018;373:161–173. doi: 10.1007/s00441-018-2814-1.
8. Luk K.C., Kehm V., Carroll J., Zhang B., O'Brien P., Trojanowski J. Q. et al. Pathological α -synuclein transmission initiates parkinson-like neurodegeneration in non-transgenic mice. *Science.* 2012;16:949–953. doi: 10.1126/science.1227157.
9. Bernis M.E., Babila J.T., Breid S., Wüsten K.A., Wüllner U., Tamgüney G. Prion-like propagation of human brain-derived alpha-synuclein in transgenic mice expressing human wild-type alpha-synuclein. *Acta Neuropathol. Commun.* 2015;3:75. doi: 10.1186/s40478-015-0254-7.
10. Liddle R.A. Parkinson's disease from the gut. *Brain Res.* 2018;1693(Pt B):201–206. doi: 10.1016/j.brainres.2018.01.010.
11. Imperatore R., Palomba L., Cristino L. Role of Orexin-a in hypertension and obesity. *Curr. Hypertens. Rep.* 2017;19:34. doi: 10.1007/s11906-017-0729-y.
12. Fronczek R., Overeem S., Lee S. Y., Hegeman I. M., van Pelt J., van Duinen S. G. et al. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain.* 2007;130:1577–1585. doi: 10.1093/brain/awm090.
13. Watanabe M., Maemura K., Kanbara K., Tamayama T., Hayasaka H. GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. *Int. Rev. Cytol.* 2002;213:1–47. doi: 10.1016/S0074-7696(02)13011-7.
14. Takahashi Y., Kanbayashi T., Hoshikawa M., Imanishi A., Sagawa Y., Tsutsui K., et al. Relationship of orexin (hypocretin) system and astrocyte activation in Parkinson's disease with hypersomnolence. *Sleep Biol. Rhythms.* 2015;13:252–260. doi: 10.1111/sbr.12112.
15. Clairembault T., Kamphuis W., Leclair-Visonneau L., Rolli-Derkinderen M., Coron E., Neunlist M. et al. Enteric GFAP expression and phosphorylation in Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2014;130:805–815. doi: 10.1111/jnc.12742.
16. Rappold P.M., Tieu K. Astrocytes and therapeutics for Parkinson's disease. *Neurotherapeutics.* 2010;7:413–423. doi: 10.1016/j.nurt.2010.07.001.
17. Kikuchi Y., Yasuhara T., Agari T., Kondo A., Kuramoto S., Kameda M., et al. Urinary 8-OHdG elevations in a partial lesion rat model of Parkinson's disease correlate with behavioral symptoms and nigrostriatal dopaminergic depletion. *J. Cell. Physiol.* 2011;226(5):1390–1398. doi: 10.1002/jcp.22467.
18. Simon D.K., Simuni T., Elm J., Clark-Matott J., Graebner A.K., Baker L. Peripheral biomarkers of Parkinson's disease progression and Pioglitazone effects. *J. Parkinsons Dis.* 2015;5(4):731–6. doi: 10.3233/JPD-150666.
19. Shadrina M.I., Slominsky P.A., Limborska S.A. Molecular Mechanisms of Pathogenesis of Parkinson's disease. *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* 2010;281:229–266. doi: 10.1016/S1937-6448(10)81006-8.
20. Ciechanover A., Kwon Y.T. Degradation of misfolded proteins in neurodegenerative diseases: therapeutic targets and strategies. *Exp. Mol. Med.* 2015;47:e147. doi: 10.1038/emmm.2014.117.
21. Bentea E., Verbruggen L., Massie A. The proteasome inhibition model of Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 2017;7(1):31–63. doi: 10.3233/JPD-160921.
22. Blandini F., Sinforiani E., Pacchetti C., Samuele A., Bazzini E., Zangaglia R. Peripheral proteasome and caspase activity in Parkinson disease and Alzheimer disease. *Neurology.* 2006;66(4):529–34. doi: 10.1212/01.wnl.0000198511.09968.b3.
23. Vermeiren Y., De Deyn P.P. Targeting the nor-eppinephrinergic system in Parkinson's disease and related disorders: the locus coeruleus story. *Neurochem. Int.* 2017;102:22–32. doi: 10.1016/j.neuint.2016.11.009.
24. Van der Zee S., Vermeiren Y., Franssen E., Van Dam D., Aerts T., Gerritsen M. J. et al. Monoaminergic markers across the cognitive

- spectrum of Lewy body disease. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(1):71-84. doi: 10.3233/JPD-171228.
25. Goldstein D.S., Holmes C., Lopez G.J., Wu T., Sharabi Y. Cerebrospinal fluid biomarkers of central dopamine deficiency predict Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;50:108-112. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.023.
 26. Emamzadeh F.N. Alpha-synuclein structure, functions, and interactions. *J Res Med Sci.* 2016;21:29. doi: 10.4103/1735-1995.181989.
 27. Surguchov A. Intracellular dynamics of synucleins: here, there and everywhere. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2015;320:103-69. doi: 10.1016/bbs.ircmb.2015.07.007.
 28. Venda L.L., Cragg S.J., Buchman V.L., Wade-Martins R. α -Synuclein and dopamine at the crossroads of Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 2010;33(12):559-68. doi: 10.1016/j.tins.2010.09.004.
 29. Hong Z., Shi M., Chung K.A., Quinn J.F., Peskind E.R., Galasko D., Jankovic J., Zabetian C.P., Leverenz J.B., Baird G., Montine T.J., Hancock A.M., Hwang H., Pan C., Bradner J., Kang U.J., Jensen P.H., Zhang J. DJ-1 and alpha-synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. *Brain.* 2010;133(Pt 3):713-726. doi: 10.1093/brain/awq008.
 30. Masuda-Suzukake M., Nonaka T., Hosokawa M., Oikawa T., Arai T., Akiyama H., Mann D.M., Hasegawa M. Prion-like spreading of pathological α -synuclein in brain. *Brain.* 2013;136(Pt 4):1128-1138. doi: 10.1093/brain/awt037.
 31. Sui Y.T., Bullock K.M., Erickson M.A., Zhang J., Banks W.A. Alpha synuclein is transported into and out of the brain by the blood-brain barrier. *Peptides.* 2014;62:197-202. doi: 10.1016/j.peptides.2014.09.018.
 32. Foulds P.G., Mitchell J.D., Parker A., Turner R., Green G., Diggle P., Hasegawa M., Taylor M., Mann D., Allsop D. Phosphorylated α -synuclein can be detected in blood plasma and is potentially a useful biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J.* 2011;25(12):4127-4137. doi: 10.1096/fj.10-179192.
 33. Emamzadeh F.N. Role of Apolipoproteins and α -Synuclein in Parkinson's Disease. *J Mol Neurosci.* 2017;62(3-4):344-355. doi: 10.1007/s12031-017-0942-9.
 34. Swanson C.R., Berlyand Y., Xie S.X., Alcalay R.N., Chahine L.M., Chen-Plotkin A.S. Plasma apolipoprotein A1 associates with age at onset and motor severity in early Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2015;30(12):1648-1656. doi: 10.1002/mds.26290.
 35. Vitali C., Wellington C.L., Calabresi L. HDL and cholesterol handling in the brain. *Cardiovasc Res.* 2014;103(3):405-413. doi: 10.1093/cvr/cvu148.
 36. Dos Santos M.C.T., Barreto-Sanz M.A., Correia B.R.S., Bell R., Widnall C., Perez L.T., Berteau C., Schulte C., Scheller D., Berg D., Maetzler W., Galante P.A.F., Nogueira da Costa A. miRNA-based signatures in cerebrospinal fluid as potential diagnostic tools for early stage Parkinson's disease. *Oncotarget.* 2018;9(25):17455-17465. doi: 10.18632/oncotarget.24736.
 37. Arshad A.R., Sulaiman S.A., Saperi A.A., Jamal R., Mohamed Ibrahim N., Abdul Murad N.A. MicroRNAs and Target Genes As Biomarkers for the Diagnosis of Early Onset of Parkinson Disease. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:352. doi: 10.3389/fnmol.2017.00352.
 38. Dos Santos M.C.T., Barreto-Sanz M.A., Correia B.R.S., Bell R., Widnall C., Perez L.T., Berteau C., Schulte C., Scheller D., Berg D., Maetzler W., Galante P.A.F., Nogueira da Costa A. miRNA-based signatures in cerebrospinal fluid as potential diagnostic tools for early stage Parkinson's disease. *Oncotarget.* 2018;9(25):17455-17465. doi: 10.18632/oncotarget.24736.
 39. Henchcliffe C., Shungu D.C., Mao X., Huang C., Nirenberg M.J., Jenkins B.G., Beal M.F. Multinuclear magnetic resonance spectroscopy for in vivo assessment of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1147:206-220. doi: 10.1196/annals.1427.037.
 40. Seraji-Bozorgzad N., Bao F., George E., Krstevska S., Gorden V., Chorostecki J., Santiago C., Zak I., Caon C., Khan O. Longitudinal study of the substantia nigra in Parkinson disease: A high-field (1) H-MR spectroscopy imaging study. *Mov Disord.* 2015;30(10):1400-1404. doi: 10.1002/mds.26323.
 41. Havelund J.F., Heegaard N.H.H., Færgeman N.J.K., Gramsbergen J.B. Biomarker Research in Parkinson's Disease Using Metabolite Profiling. *Metabolites.* 2017;7(3). doi: 10.3390/metabo7030042.
 42. Skoloudík D., Jelínková M., Blahuta J., Cermák P., Soukup T., Bártová P., Langová K., Herzig R. Transcranial sonography of the substantia nigra: digital image analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(12):2273-2278. doi: 10.3174/ajnr.A4049.
 43. Hare D., Aytou S., Bush A., Lei P. A delicate balance: Iron metabolism and diseases of the brain. *Front Aging Neurosci.* 2013;5:34. doi: 10.3389/fnagi.2013.00034.
 44. Saeed U., Compagnone J., Avil R.I., Strafella A.P., Black S.E., Lang A.E., Masellis M. Imaging biomarkers in Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes: current and emerging concepts. *Transl Neurodegener.* 2017;6:8. doi: 10.1186/s40035-017-0076-6.
 45. Chung E.J., Kim E.G., Bae J.S., Eun C.K., Lee K.S., Oh M., Kim S.J. Usefulness of Diffusion-Weighted MRI for Differentiation between Parkinson's Disease and Parkinson Variant of Multiple System Atrophy. *J Mov Disord.* 2009;2(2):64-68. doi: 10.14802/jmd.09017.
 46. Brooks D.J. Molecular imaging of dopamine transporters. *Ageing Res Rev.* 2016;30:14-121. doi: 10.1016/j.arr.2015.12.009.
 47. Niethammer M., Feigin A., Eidelberg D. Functional neuroimaging in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(5):a009274. doi: 10.1101/cshperspect.a009274.
 48. Emamzadeh F.N., Surguchov A. Parkinson's Disease: Biomarkers, Treatment, and Risk Factors. *Front Neurosci.* 2018;12:612. doi: 10.3389/fnins.2018.00612.
 49. Goldstein D.S. Sympathetic neuroimaging. *Handb Clin Neurol.* 2013;117:365-70. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00029-8.
 50. Valdés P., Schneider B.L. Gene Therapy: A Promising Approach for Neuroprotection in Parkinson's Disease? *Front Neuroanat.* 2016;10:123. doi: 10.3389/fnana.2016.00123.
 51. Gold B.G., Nutt J.G. Neuroimmunophilin ligands in the treatment of Parkinson's disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2002;2(1):82-86. doi: 10.1016/S1471-4892(01)00125-4.
 52. Левин О.С. (ред.). *Экстрапирамидные расстройства вчера, сегодня, завтра*. 2-е изд. М.; 2015. Режим доступа: <http://www.03book.ru/upload/iblock/9f6/9f633b02367a77f7443fa5b75c4d06d.pdf>.
 53. Galvez-Jimenez N., Fernandez H.H., Espay A.J., Fox S.H. *Parkinson's Disease: Current and Future Therapeutics and Clinical Trials*. Cambridge University Press; 2016. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/813e/879e530c89158b1c527f7293f99adb577474.pdf>.
 54. Rascol O., Fitzer Attas C.J., Hauser R. et al. A double blind, delayed start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and posthoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and nonmotor outcomes. *Lancet Neurol.* 2011;10:415-423. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70073-4.
 55. Grimes D., Gordon J., Snelgrove B., Lim-Carter I., Fon E., Martin W., Wieler M., Suchowersky O., Rajput A., Lafontaine A.L., Stoessl J., Moro E., Schoffer K., Miyasaki J., Hobson D., Mahmoudi M., Fox S., Postuma R., Kumar H., Jog M. Canadian guidelines on Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci.* 2012;4(39):S1-S30. Available at: http://www.parkinsonclinicalguidelines.ca/sites/default/files/PD_Guidelines_2012.pdf.
 56. Grosset D., Antonini A., Caneci M., Pezzoli G., Lees A., Shaw K., Cubo E., Martinez-Martin P., Rascol O., Negre-Pages L., Senard A., Schwarz J., Strecker K., Reichmann H., Storch A., Löhle C., Stocchi F., Grosset K. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. *Mov Disord.* 2009;24(6):826-832. doi: 10.1002/mds.22112.
 57. Münchau A., Bhatia K.P. Pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Postgrad Med J.* 2000;76(10):602-610. doi: 10.1136/pmj.76.900.602.
 58. Pahwa R., Tanner C.M., Hausse R.A. et al. Amantadine Extended Release for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease (EASED Study). *Mov Disord.* 2015;30(6):788-795. doi: 10.1002/mds.26159.
 59. Кривонос О.В., Амосова Н.А., Смоленцева И.Г. Применение антагониста глутаматных NMDA-рецепторов ПК-Мерц в остром периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009;4:72-74. doi: 10.1007/s11055-010-9292-6.
 60. Румянцев С.А., Боневольская Н.Г. Новые направления в патогенетической терапии инсульта. *Атмосфера. Нервные болезни.* 2006;4(4):29-34. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17291984>.
 61. Meythaler J.M., Brunner R.C., Johnson A., Novack T.A. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. *Journal of Head Trauma Rehabilitation.* 2002;17(4):300-313. doi: 10.1097/00001199-200208000-00004.
 62. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). *Parkinson's disease: Diagnosis and management in primary and secondary care. NICE Clinical Guidelines, No. 35*. London: Royal College of Physicians (UK); 2006. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK48513/>.
 63. Dallos V., Heathfield K., Stone P. et al. Use of Amantadine in Parkinson's Disease. Results of a Double-blind Trial. *Br Med J.* 1970;4(5726):24-6. doi: 10.1136/bmj.4.5726.24.
 64. Butzer J.F., Silver D.E., Sahs A.L. Amantadine in Parkinson's disease. A double-blind, placebo-controlled, crossover study with long-term follow-up. *Neurology.* 1975;25(7):603-606. doi: 10.1212/wnl.25.7.603.
 65. Fahn S., Isgreen W.P. Long-term evaluation of amantadine and levodopa combination in parkinsonism by double-blind crossover analyses. *Neurology.* 1975;25(8):695-700. doi: 10.1212/wnl.25.8.695.
 66. Hauser R.A., Olanow C.W. Orobuccal dyskinesia associated with trihexyphenidyl therapy in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1993;8(4):512-514. doi: 10.1002/mds.870080417.
 67. Verhagen Metman L., Del Dotto P., van den Munckhof P. et al. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology.* 1998;50(5):1323-1326. doi: 10.1212/wnl.50.5.1323.
 68. Rajput A.H., Rajput A., Lang A.E., Kumar R., Uitti R.J., Galvez-Jimenez N. New use for an old drug: amantadine benefits L-dopa-induced dyskinesias. *Mov Disord.* 1998;13(5):851-854. doi: 10.1002/mds.870130520.
 69. Sawada H., Oeda T., Kuno S., Nomoto M., Yamamoto K., Yamamoto M., Hisanaga K., Kawamura T.; Amantadine Study Group. Amantadine for Dyskinesias in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *PLoS*

- One. 2010;5(12):e15298. doi: 10.1371/journal.pone.0015298.
70. Thomas A., Iacono D., Luciano A.L. Armellino K., Di Iorio A., Onofri M. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(1):141-143. Available at: <https://jnnp.bmj.com/content/75/1/141.long>.
 71. Ory-Magne F., Corvol J.C., Azulay J.P. et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. *Neurology*. 2014;4(4):300-307. doi: 10.1212/WNL.000000000000050.
 72. Uitti R.J., Rajput A.H., Ahlskog J.E. et al. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's Disease. *Neurology*. 1996;6(6):1551-1556. doi: 10.1212/wnl.46.6.1551.
 73. Blandini F., Porter R.H., Greenamyre J.T. Glutamate and Parkinson's disease. *Mol Neurobiol*. 1996;12(1):73-94. doi: 10.1007/BF02740748.
 74. Turski L., Bressler K., Rettig K.J., Löschnann P.A., Wachtel H. Protection of substantia nigra from MPP+ neurotoxicity by N-methyl-D-aspartate antagonists. *Nature*. 1991;349(6308):414-418. doi: 10.1038/349414a0.
 75. Никонов В.В., Савицкая И.Б. Роль антагонистов глутаматных рецепторов (ПК-Мерц) в лечении поврежденного мозга. *Медицина неотложных состояний*. 2012;5(5). Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34092>.
 1. El-Agnaf O.M.A., Salem S.A., Paleologou K.E., Curran M.D., Gibson M.J., Court J.A. et al. Detection of oligomeric forms of (-synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J*. 2006;20:419-425. Available at: <https://www.fasebj.org/doi/10.1096/fj.03-1449com>.
 2. Schmid A.W., Fauvet B., Moniatte M., Lashuel H.A. Alpha-synuclein post-translational modifications as potential biomarkers for Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mol Cell Proteomics*. 2013;12:3543-3558. Available at: <https://www.mcponline.org/content/12/12/3543>.
 3. Braak H., Del Tredici K., Rüb U., de Vos R.A., Jansen Steur E.N., Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24:197-211. doi: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9.
 4. Parkkinen L., Kauppinen T., Pirttilä T., Autere J.M., Alafuzoff I. Alpha-synuclein pathology does not predict extrapyramidal symptoms or dementia. *Ann Neurol*. 2005;57:82-91. doi: 10.1002/ana.20321.
 5. Siderowf A., Aarsland D., Mollenhauer B., Goldman J. G., Ravina B. Biomarkers for cognitive impairment in Lewy body disorders: status and relevance for clinical trials. *Mov Disord*. 2018;33:528-536. doi: 10.1002/mds.27355.
 6. Angot E., Brundin P. Dissecting the potential molecular mechanisms underlying alpha-synuclein cell-to-cell transfer in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(Suppl. 3):143-147. doi: 10.1016/S1353-8020(09)70802-8.
 7. Steiner J.A., Quansah E., Brundin P. The concept of alpha-synuclein as a prion-like protein: ten years after. *Cell Tissue Res*. 2018;373:161-173. doi: 10.1007/s00441-018-2814-1.
 8. Luk K.C., Kehm V., Carroll J., Zhang B., O'Brien P., Trojanowski J. Q. et al. Pathological alpha-synuclein transmission initiates parkinson-like neurodegeneration in non-transgenic mice. *Science*. 2012;16:949-953. doi: 10.1126/science.1227157.
 9. Bernis M.E., Babilá J.T., Breid S., Wüsten K.A., Wüllner U., Tamgüney G. Prion-like propagation of human brain-derived alpha-synuclein in transgenic mice expressing human wild-type alpha-synuclein. *Acta Neuropathol. Commun*. 2015;3:75. doi: 10.1186/s40478-015-0254-7.
 10. Liddle R.A. Parkinson's disease from the gut. *Brain Res*. 2018;1693(Pt B):201-206. doi: 10.1016/j.brainres.2018.01.010.
 11. Imperatore R., Palomba L., Cristino L. Role of Orexin-a in hypertension and obesity. *Curr. Hypertens. Rep*. 2017;19:34. doi: 10.1007/s11906-017-0729-y.
 12. Fronczek R., Overeem S., Lee S. Y., Hegeman I. M., van Pelt J., van Duinen S. G. et al. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain*. 2007;130:1577-1585. doi: 10.1093/brain/awm090.
 13. Watanabe M., Maemura K., Kanbara K., Tamayama T., Hayasaki H. GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. *Int Rev Cytol*. 2002;213:1-47. doi: 10.1016/S0074-7696(02)13011-7.
 14. Takahashi Y., Kanbayashi T., Hoshikawa M., Imanishi A., Sagawa Y., Tsutsui K., et al. Relationship of orexin (hypocretin) system and astrocyte activation in Parkinson's disease with hypersomnolence. *Sleep Biol Rhythms*. 2015;13:252-260. doi: 10.1111/sbr.12112.
 15. Clairembault T., Kamphuis W., Leclair-Visonneau L., Rolli-Derkinderen M., Coron E., Neunlist M. et al. Enteric GFAP expression and phosphorylation in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2014;130:805-815. doi: 10.1111/jnc.12742.
 16. Rappold P.M., Tieu K. Astrocytes and therapeutics for Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*. 2010;7:413-423. doi: 10.1016/j.nurt.2010.07.001.
 17. Kikuchi Y., Yasuhara T., Agari T., Kondo A., Kuramoto S., Kameda M., et al. Urinary 8-OHdG elevations in a partial lesion rat model of Parkinson's disease correlate with behavioral symptoms and nigrostriatal dopaminergic depletion. *J Cell Physiol*. 2011;226(5):1390-1398. doi: 10.1002/jcp.22467.
 18. Simon D.K., Simuni T., Elm J., Clark-Matott J., Graebner A.K., Baker L. Peripheral biomarkers of Parkinson's disease progression and Pioglitazone effects. *J Parkinsons Dis*. 2015;5(4):731-6. doi: 10.3233/JPD-150666.
 19. Shadrina M.I., Slominsky P.A., Limborska S.A. Molecular Mechanisms of Pathogenesis of Parkinson's disease. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2010;281:229-266. doi: 10.1016/S1937-6448(10)81006-8.
 20. Ciechanover A., Kwon Y.T. Degradation of misfolded proteins in neurodegenerative diseases: therapeutic targets and strategies. *Exp Mol Med*. 2015;47:e147. doi: 10.1038/emmm.2014.117.
 21. Bentea E., Verbruggen L., Massie A. The proteasome inhibition model of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(1):31-63. doi: 10.3233/JPD-160921.
 22. Blandini F., Sinforiani E., Pacchetti C., Samuele A., Bazzini E., Zangaglia R. Peripheral proteasome and caspase activity in Parkinson disease and Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;66(4):529-34. doi: 10.1212/01.wnl.0000198511.09968.b5.
 23. Vermeiren Y., De Deyn P.P. Targeting the noradrenergic system in Parkinson's disease and related disorders: the locus coeruleus story. *Neurochem Int*. 2017;102:22-32. doi: 10.1016/j.neuint.2016.11.009.
 24. Van der Zee S., Vermeiren Y., Franssen E., Van Dam D., Aerts T., Gerritsen M. J. et al. Monoaminergic markers across the cognitive spectrum of Lewy body disease. *J Parkinsons Dis*. 2018;8(1):71-84. doi: 10.3233/JPD-171228.
 25. Goldstein D.S., Holmes C., Lopez G.J., Wu T., Sharabi Y. Cerebrospinal fluid biomarkers of central dopamine deficiency predict Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;50:108-112. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.023.
 26. Emamzadeh F.N. Alpha-synuclein structure, functions, and interactions. *J Res Med Sci*. 2016;21:29. doi: 10.4103/1735-1995.181989.
 27. Surguchov A. Intracellular dynamics of synucleins: here, there and everywhere. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2015;320:103-69. doi: 10.1016/bs.ircmb.2015.07.007.
 28. Venda L.L., Cragg S.J., Buchman V.L., Wade-Martins R. alpha-Synuclein and dopamine at the crossroads of Parkinson's disease. *Trends Neurosci*. 2010;33(12):559-68. doi: 10.1016/j.tins.2010.09.004.
 29. Hong Z., Shi M., Chung K.A., Quinn J.F., Peskind E.R., Galasko D., Jankovic J., Zabetian C.P., Leverenz J.B., Baird G., Montine T.J., Hancock A.M., Hwang H., Pan C., Bradner J., Kang U.J., Jensen P.H., Zhang J. DJ-1 and alpha-synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. *Brain*. 2010;133(Pt 3):713-726. doi: 10.1093/brain/awq008.
 30. Masuda-Suzukake M., Nonaka T., Hosokawa M., Oikawa T., Arai T., Akiyama H., Mann D.M., Hasegawa M. Prion-like spreading of pathological alpha-synuclein in brain. *Brain*. 2013;136(Pt 4):1128-1138. doi: 10.1093/brain/awt037.
 31. Sui Y.T., Bullock K.M., Erickson M.A., Zhang J., Banks W.A. Alpha synuclein is transported into and out of the brain by the blood-brain barrier. *Peptides*. 2014;62:197-202. doi: 10.1016/j.peptides.2014.09.018.
 32. Foulds P.G., Mitchell J.D., Parker A., Turner R., Green G., Diggle P., Hasegawa M., Taylor M., Mann D., Allsop D. Phosphorylated alpha-synuclein can be detected in blood plasma and is potentially a useful biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J*. 2011;25(12):4127-4137. doi: 10.1096/fj.10-179192.
 33. Emamzadeh F.N. Role of Apolipoproteins and alpha-Synuclein in Parkinson's Disease. *J Mol Neurosci*. 2017;62(3-4):344-355. doi: 10.1007/s12031-017-0942-9.
 34. Swanson C.R., Bertlyand Y., Xie S.X., Alcalay R.N., Chahine L.M., Chen-Plotkin A.S. Plasma apolipoprotein A1 associates with age at onset and motor severity in early Parkinson's disease patients. *Mov Disord*. 2015;30(12):1648-1656. doi: 10.1002/mds.26290.
 35. Vitali C., Wellington C.L., Calabresi L. HDL and cholesterol handling in the brain. *Cardiovasc Res*. 2014;103(3):405-413. doi: 10.1093/cvr/cvu148.
 36. Dos Santos M.C.T., Barreto-Sanz M.A., Correia B.R.S., Bell R., Widnall C., Perez L.T., Berteau C., Schulte C., Scheller D., Berg D., Maetzler W., Galante P.A.F., Nogueira da Costa A. miRNA-based signatures in cerebrospinal fluid as potential diagnostic tools for early stage Parkinson's disease. *Oncotarget*. 2018;9(25):17455-17465. doi: 10.18632/oncotarget.24736.
 37. Arshad A.R., Sulaiman S.A., Saperi A.A., Jamal R., Mohamed Ibrahim N., Abdul Murad N.A. MicroRNAs and Target Genes As Biomarkers for the Diagnosis of Early Onset of Parkinson Disease. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:352. doi: 10.3389/fnmol.2017.00352.
 38. Dos Santos M.C.T., Barreto-Sanz M.A., Correia B.R.S., Bell R., Widnall C., Perez L.T., Berteau C., Schulte C., Scheller D., Berg D., Maetzler W., Galante P.A.F., Nogueira da Costa A. miRNA-based signatures in cerebrospinal fluid as

- potential diagnostic tools for early stage Parkinson's disease. *Oncotarget*. 2018;9(25):17455-17465. doi: 10.18632/oncotarget.24736.
39. Henschcliff C, Shungu D.C., Mao X., Huang C., Nirenberg M.J., Jenkins B.G., Beal M.F. Multinuclear magnetic resonance spectroscopy for in vivo assessment of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1147:206-220. doi: 10.1196/annals.1427037.
 40. Seraji-Bozorgzad N., Bao F., George E., Krstevska S., Gorden V., Chorosteck J., Santiago C., Zak I., Caon C., Khan O. Longitudinal study of the substantia nigra in Parkinson disease: A high-field (1) H-MR spectroscopy imaging study. *Mov Disord*. 2015;30(10):1400-1404. doi: 10.1002/mds.26323.
 41. Havelund J.F., Heegaard N.H.H., Færgeman N.J.K., Gramsbergen J.B. Biomarker Research in Parkinson's Disease Using Metabolite Profiling. *Metabolites*. 2017;7(3). doi: 10.3390/metabo7030042.
 42. Skoloudik D., Jelinková M., Blahuta J., Cermák P., Soukup T., Bártová P., Langová K., Herzig R. Transcranial sonography of the substantia nigra: digital image analysis. *AINR Am J Neuroradiol*. 2014;35(12):2273-2278. doi: 10.3174/ajnr.A4049.
 43. Hare D., Ayton S., Bush A., Lei P. A delicate balance: Iron metabolism and diseases of the brain. *Front Aging Neurosci*. 2013;5:34. doi: 10.3389/fnagi.2013.00034.
 44. Saeed U., Compagnone J., Aviv R.I., Strafella A.P., Black S.E., Lang A.E., Masellis M. Imaging biomarkers in Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes: current and emerging concepts. *Transl Neurodegener*. 2017;6:8. doi: 10.1186/s40035-017-0076-6.
 45. Chung E.J., Kim E.G., Bae J.S., Eun C.K., Lee K.S., Oh M., Kim S.J. Usefulness of Diffusion-Weighted MRI for Differentiation between Parkinson's Disease and Parkinson Variant of Multiple System Atrophy. *J Mov Disord*. 2009;2(2):64-68. doi: 10.14802/jmd.09017.
 46. Brooks DJ. Molecular imaging of dopamine transporters. *Ageing Res Rev*. 2016;30:14-121. doi: 10.1016/j.arr.2015.12.009.
 47. Niethammer M., Feigin A., Eidelberg D. Functional neuroimaging in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(5):a009274. doi: 10.1101/cshperspect.a009274.
 48. Emamzadeh F.N., Surguchov A. Parkinson's Disease: Biomarkers, Treatment, and Risk Factors. *Front Neurosci*. 2018;12:612. doi: 10.3389/fnins.2018.00612.
 49. Goldstein D.S. Sympathetic neuroimaging. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:365-70. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00029-8.
 50. Valdés P., Schneider B.L. Gene Therapy: A Promising Approach for Neuroprotection in Parkinson's Disease? *Front Neuroanat*. 2016;10:123. doi: 10.3389/fnana.2016.00123.
 51. Gold B.G., Nutt J.G. Neuroimmunophilin ligands in the treatment of Parkinson's disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2002;2(1):82-86. doi: 10.1016/S1471-4892(01)00125-4.
 52. Levin O.S. (ed.). *Extrapyramidal disorders yesterday, today, tomorrow*. 2nd edition. Moscow; 2015. (In Russ.) Available at: <http://www.03book.ru/upload/iblock/9f6/9f633b02367a77f7443faf5b75cd406d.pdf>.
 53. Galvez-Jimenez N., Fernandez H.H., Espay A.J., Fox S.H. *Parkinson's Disease: Current and Future Therapeutics and Clinical Trials*. Cambridge University Press; 2016. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/813e/879e530c89158b1c527f7293f99adb577474.pdf>.
 54. Rascol O., Fitzer Attas C.J., Hauser R. et al. A double blind, delayed start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and posthoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and nonmotor outcomes. *Lancet Neurol*. 2011;10:415-423. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70073-4.
 55. Grimes D., Gordon J., Snelgrove B., Lim-Carter I., Fon E., Martin W., Wieler M., Suchowersky O., Rajput A., Lafontaine A.L., Stoessl J., Moro E., Schoffer K., Miyasaki J., Hobson D., Mahmoudi M., Fox S., Postuma R., Kumar H., Jog M. Canadian guidelines on Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*. 2012;4(39):S1-S30. Available at: http://www.parkinsonclinicalguidelines.ca/sites/default/files/PD_Guidelines_2012.pdf.
 56. Grosset D., Antonini A., Caneci M., Pezzoli G., Lees A., Shaw K., Cubo E., Martinez-Martin P., Rascol O., Negre-Pages L., Senard A., Schwarz J., Strecker K., Reichmann H., Storch A., Löhle C., Stocchi F., Grosset K. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. *Mov Disord*. 2009;24(24) 826-832. doi: 10.1002/mds.22112.
 57. Münchau A., Bhatia K.P. Pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Postgrad Med J*. 2000;76(10):602-610. doi: 10.1136/pmj.76.900.602.
 58. Pahwa R., Tanner C.M., Hauser R.A. et al. Amantadine Extended Release for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease (EASED Study). *Mov Disord*. 2015;30(6):788-795. doi: 10.1002/mds.26159.
 59. Krivonos O.V., Amosova N.A., Smolentseva I.G. Use of the glutamate NMDA receptor antagonist PK-Merz in acute stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Neurosci Behav Physiol*. 2010;40(5):529-532. (In Russ.) doi: 10.1007/s11055-010-9292-6.
 60. Rumyantseva S.A., Bonevolskaya N.G. Novye napravleniya v patogeneticheskoy terapii insulta. *Atmosfera. Nervnye bolezni: zhurnal dlya prakticheskikh vrachev = Atmosfera. The Journal of Nervous Diseases*. 2006;4(4):29-34. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17291984>.
 61. Meythaler J.M., Brunner R.C., Johnson A., Novack T.A. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2002;17(4):300-313. doi: 10.1097/00001199-200208000-00004.
 62. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). *Parkinson's disease: Diagnosis and management in primary and secondary care. NICE Clinical Guidelines, No. 35*. London: Royal College of Physicians (UK); 2006. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK48513/>
 63. Dallos V., Heathfield K., Stone P. et al. Use of Amantadine in Parkinson's Disease. Results of a Double-blind Trial. *Br Med J*. 1970;4(5726):24-6. doi: 10.1136/bmj.4.5726.24.
 64. Butzer J.F., Silver D.E., Sahs A.L. Amantadine in Parkinson's disease. A double-blind, placebo-controlled, crossover study with long-term follow-up. *Neurology*. 1975;25(7):603-606. doi: 10.1212/wnl.25.7.603.
 65. Fahn S., Isgreen W.P. Long-term evaluation of amantadine and levodopa combination in parkinsonism by double-blind crossover analyses. *Neurology*. 1975;25(8):695-700. doi: 10.1212/wnl.25.8.695.
 66. Hauser R.A., Olanow C.W. Orobuccal dyskinesia associated with trihexyphenidyl therapy in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1993;8(4):512-514. doi: 10.1002/mds.870080417.
 67. Verhagen Metman L., Del Dotto P., van den Munckhof P. et al. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*. 1998;50(5):1323-1326. doi: 10.1212/wnl.50.5.1323.
 68. Rajput A.H., Rajput A., Lang A.E., Kumar R., Uitti R.J., Galvez-Jimenez N. New use for an old drug: amantadine benefits L-dopa-induced dyskinesias. *Mov Disord*. 1998;13(5):851-854. doi: 10.1002/mds.870130520.
 69. Sawada H., Oeda T., Kuno S., Nomoto M., Yamamoto K., Yamamoto M., Hisanaga K., Kawamura T.; Amantadine Study Group. Amantadine for Dyskinesias in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 2010;5(12):e15298. doi: 10.1371/journal.pone.0015298.
 70. Thomas A., Iacono D., Luciano A.L. Armellino K., Di Iorio A., Onofri M. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(1):141-143. Available at: <https://jnnp.bmj.com/content/75/1/141.long>.
 71. Ory-Magne F., Corvol J.C., Azulay J.P. et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. *Neurology*. 2014;4(4):300-307. doi: 10.1212/WNL.0000000000000050.
 72. Uitti R.J., Rajput A.H., Ahlskog J.E. et al. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's Disease. *Neurology*. 1996;46(6):1551-1556. doi: 10.1212/wnl.46.6.1551.
 73. Blandini F., Porter R.H., Greenamyre J.T. Glutamate and Parkinson's disease. *Mol Neurobiol*. 1996;12(1):73-94. doi: 10.1007/BF02740748.
 74. Turski L., Bressler K., Rettig K.J., Löschnann P.A., Wachtel H. Protection of substantia nigra from MPP+ neurotoxicity by N-methyl-D-aspartate antagonists. *Nature*. 1991;349(6308):414-418. doi: 10.1038/349414a0.
 75. Nikonov V.V., Savickaya I.B. Role of glutamate receptor antagonists (PK-Merz) in the treatment of brain damage. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy = Emergency medicine*. 2012;5(5). (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34092>.

Информация об авторе:

Пилипович Анна Александровна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней, Институт профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: aapilipovich@mail.ru

Information about the author:

Anna A. Pilipovich, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Nervous Diseases, Institute for Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: aapilipovich@mail.ru

Александр Михайлович Ли́ла: «Лечение ГИБП – это научно-исследовательская работа»

Интервью с директором ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктором медицинских наук, профессором Александром Михайловичем Лилы.

– Александр Михайлович, насколько актуальна сегодня проблема псориатического артрита (ПсА)? Что можно сказать о заболеваемости ПсА в России и в мире?

– Псориатический артрит относится к группе серонегативных спондилоартритов. Это большая гетерогенная группа заболеваний, куда входят также анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), реактивный артрит, серонегативные увеиты, воспалительные заболевания кишечника и др. При этом псориатический артрит – заболевание, которое развивается, как правило, у пациентов с кожным псориазом, с последующим вовлечением суставов и других органов и систем организма.

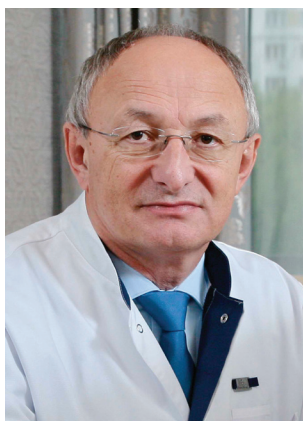
Что касается заболеваемости ПсА, то на сегодняшний день она составляет от 0,05 до 1,2% в популяции. Для сравнения: заболеваемость самым частым аутоиммунным ревматическим заболеванием – ревматоидным артритом – составляет 0,8%, если речь идет об остеоартрите, то это 12–13% в популяции. Таким образом, псориатический артрит встречается не настолько часто, а большой разброс данных объясняется тем, что в различных регионах различная частота заболеваемости. В Российской Федерации, например в Ямало-Ненецком округе и ряде других восточных регионов, заболеваемость ПсА, согласно официальной статистике, в разы превышает данные по стране, что мы связываем с существенным улучшением диагностики этого заболевания.

– Каковы основные причины и факторы риска заболевания?

– Псориатический артрит является аутоиммунным заболеванием, причина развития которого не установлена. Известны факторы риска – курение, стресс, избыточная масса тела, генетические предпосылки. Все они отдельно или в совокупности могут способствовать тому, что на каком-то этапе в иммунной системе возникают специфические нарушения, которые и приводят к развитию псориаза и ПсА.

– Расскажите, пожалуйста, об особенностях течения псориатического артрита.

– Заболевание чаще всего развивается на фоне кожных высыпаний, сопровождающих псориаз, причем нет определенной статистики о временных параметрах – это может быть одновременно с появлением псориатических бляшек, а может и спустя несколько лет. Бывают ситуации, когда ПсА диагностируется при отсутствии у пациента кожных высыпаний, но при наличии типичных клинических проявлений, так



Александр Михайлович Ли́ла

называемый псориатический артрит без псориаза. Одним из диагностических критериев в таких случаях является наличие заболевания у родственников. Следует подчеркнуть, что при ПсА поражаются не только суставы, но и ногти, связки, реже – крестцово-подвздошное сочленение и позвоночник. Характерна так называемая «сосискообразная» деформация пальцев (дактилит), когда развивается отечность всего пальца кисти или стопы за счет вовлечения в воспалительный процесс околосуставных структур, в частности связок. Описана также тяжелая, более редко встречающаяся мутилирующая форма псориатического артрита, при которой развивается остеолит (деструкция) ногтевых фаланг с последующим укорочением (деформацией) пальцев и инвалидизацией пациента.

Особенность псориатического артрита заключается в том, что для него характерен так называемый псориатический марш, когда в процессе развития заболевания присоединяются поражения других органов и систем организма. Это очень важно знать практическому врачу, так как чем раньше начато лечение, тем более высокая вероятность того, что эти осложнения можно предотвратить. Так, развитие метаболического синдрома на фоне ПсА приводит в последующем к кардиоваскулярным нарушениям, высокому риску развития сахарного диабета второго типа, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и др., тогда как своевременная и адекватная терапия ПсА может предотвращать или сдерживать развитие коморбидных состояний.

– Насколько высока вероятность инвалидизации при ПсА?

– Если речь идет о мутилирующей форме заболевания, то в этом случае инвалидизация наступает сразу. При псориатическом артрите поражаются в первую очередь суставы и энтезисы (места прикрепления связок к кости). При энтезите с вовлечением ахиллова сухожилия возникают очень сильные боли в области пятки при минимальных движениях, пациент не может работать, вести нормальную жизнь. Развивающиеся коморбидные состояния тоже очень часто являются фактором инвалидизации. Но и сам псориаз – достаточно тяжелое заболевание, если появляются интенсивные высыпания на лице или руках, пациент часто десоциализируется. Неслучайно один из самых высоких процентов суицидов именно у таких пациентов. А если говорить в целом, то заболевания костно-мышечной системы занимают третье место по трудопотерям и инвалидизации.

– Сложно ли диагностировать заболевание? И почему важна ранняя диагностика ПсА?

– При наличии у пациента псориаза нужно выяснить, нет ли у него болей в суставах. Дело в том, что около 40% пациентов с псориазом не обращаются к ревматологу только потому, что их никто об этом не спросил. Согласно критериям CASPAR¹, если у пациента есть боли в суставах воспалительного характера, то нужно исключать псориатический артрит (табл.). В пользу ПсА свидетельствует также наличие семейного анамнеза, типичных рентгенологических признаков. Если говорить о дифференциальной диагностике, то, во-первых, необходимо исключить ревматоидный артрит, полиостеоартрит с формирующимися узелками Гебердена, а также анкилозирующий спондилит, поскольку при некоторых формах ПсА также имеет место поражение позвоночника.

● **Таблица.** Классификационные критерии псориатического артрита CASPAR (2006)*

Критерий	Баллы
1. Псориаз	
• псориаз в момент осмотра;	2
• псориаз в анамнезе;	1
• семейный анамнез псориаза	1
2. Псориатическая дистрофия ногтей: точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз	1
3. Отрицательный ревматоидный фактор (кроме латекс-теста)	1
4. Дактилит	
• припухлость всего пальца в момент осмотра;	1
• дактилит в анамнезе	1
5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп	1
Псориатический артрит диагностируется при сумме баллов ≥ 3 в сочетании с признаками воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит)	

* Taylor WJ., Gladman D.D., Helliwell P.S. et al. Arthritis Rheum, 2006; 54: 2665–2673.

Ранняя диагностика, как уже отмечалось, – это возможность предотвратить развитие «псориатического марша» и инвалидизации, а также значительно улучшить качество жизни пациентов, в том числе за счет раннего назначения адекватного лечения, в том числе и кожного псориаза. За последние два года мы провели несколько научно-практических конференций, посвященных ранней диагностике, с участием представителей нескольких специальностей – ревматологов, дерматологов и гастроэнтерологов. Составили список вопросов, которые должен задать на амбулаторном приеме ревматолог, если у пациента есть кожные изменения и симптомы со стороны кишечника, дерматолог – если есть поражение суставов, и гастроэнтеролог – если есть поражение кожи и суставов. Такие анкеты были очень позитивно приняты медицинским сообществом, и существенно помогают в постановке диагноза.

– Если говорить о современных стандартах лечения ПсА, то каковы основные направления и цели терапии?

– На сегодняшний день утверждена стратегия лечения ПсА, которая получила название Treat-to-target – «лечение до цели», а цель терапии – достижение низкой активности или ремиссии заболевания. Достигая цели, мы полностью купируем симптомы заболевания и предотвращаем развитие тех осложнений, о которых уже упоминалось. Есть схемы лечения, направленные на купирование преобладающих доменов заболевания в зависимости от их клинической выраженности, – поражений кожи, артрита, энтезита и т.д. Например, если у пациента имеется суставной синдром, назначается метотрексат, как и при лечении ревматоидного артрита; если есть тяжелые кожные проявления, то возможно применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), среди которых тоже есть существенные различия – одни лучше купируют воспалительный синдром, другие эффективны при кожных проявлениях. В этой связи назначение высокотехнологических методов лечения должно проводиться только в специализированных центрах специально подготовленным медицинским персоналом.

– Что считается критерием эффективности терапии?

– Критерий эффективности – это отсутствие суставного синдрома и чистая кожа, т. е. ремиссия заболевания. Иначе говоря, у пациента есть диагноз, но при этом у него отсутствуют жалобы на состояние здоровья и сохраняется высокое качество жизни.

– Какие возможности управления болезнью с помощью лекарственной терапии имеются в настоящее время? Что такое «окно возможности» в терапии ПсА?

– Мне вспоминается история, рассказанная однажды профессором Карло Селми из Миланского университета, который сказал пришедшему к нему пациенту: «Вам очень повезло, что вы заболели псориатическим артритом в 2018 году». Современные возможности лечения несравнимы с теми, что были 15–20 лет назад. «Окно возможности» – это тот период, в течение которого, при условии ранней диагностики и начала адекватной терапии, заведомо можно получить отдаленные результаты значительно лучше, чем если диагностика и начало лечения отсрочены на много месяцев или лет. Хотя и в этом случае возможен хороший результат, поскольку терапия может быть эффективной и многое зависит от особенностей и характера течения заболевания. И основная задача специалиста – попасть в это «окно», чтобы пациент не инвалидизировался. Для ревматоидного артрита «окно возможности», согласно данным клинических исследований, составляет порядка 12–14 недель. Это приемлемо и для псориатического артрита, но все зависит от того, как протекает заболевание, в какой форме. Бывают и спонтанные ремиссии, когда минимальная терапия приводит к успеху.

– Могли бы мы более подробно поговорить о месте генно-инженерных биологических препаратов в лечении ПсА и об особенностях ведения пациентов на ГИБП?

– ГИБП существенно изменили наше представление о потенциальных возможностях терапии псориатического

¹ CASPAR – CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis

артрита. В начале 2000-х годов мы получили ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа, которые показали свою высокую эффективность как в отношении суставного синдрома, так и кожных проявлений ПсА. Сегодня это значительно больший спектр препаратов, среди которых ингибитор интерлейкина-12/23 (устекинумаб), доказавший свою эффективность, в т. ч. при очень тяжелом кожном синдроме, ингибитор интерлейкина-17 (секукинумаб), успешно применяющийся как при суставном синдроме, так и при поражении позвоночника. Имеется препарат из группы малых молекул – ингибитор фосфодиэстеразы-4 (апремиласт), ингибиторы янус-киназ – тофацитиниб и барицитиниб, а также целая серия препаратов, по поводу которых проводятся клинические исследования. Таким образом, спектр лекарственных препаратов расширяется и уже возникает проблема выбора – нужно сориентироваться, какой из них предпочтительнее назначить в качестве лекарства первой линии. Известно, что чем лучше будет «выживаемость» у первого препарата (оптимально 5–7 лет), тем выше вероятность индукции длительной ремиссии, поскольку каждый последующий может быть ниже по эффективности. Поэтому так важен выбор терапии, а это может осуществить только высококвалифицированный специалист.

– Устекинумаб – препарат с 10-летним опытом применения на российском рынке. Для каких пациентов, с Вашей точки зрения, оптимальна терапия данным препаратом?

– Портрет пациента, для которого устекинумаб особенно эффективен, можно сформулировать следующим образом: тяжелый псориаз с суставными проявлениями, энтезитами, дактилитами и коморбидными состояниями – метаболическим синдромом, заболеваниями печени, сердечно-сосудистой патологией, воспалительными заболеваниями кишечника, высоким риском реактивации туберкулезной инфекции, депрессией и др. По данным международного и российского регистра пациентов с псориазом и псориатическим артритом, устекинумаб в этом случае является препаратом выбора, так как обладает лучшей выживаемостью терапии в сравнении с другими генно-инженерными биологическими и таргетными синтетическими препаратами. Практический опыт, накопленный к настоящему времени, а также результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что устекинумаб может использоваться и при других нозологических формах. В частности, сейчас продолжаются клинические исследования при системной красной волчанке и язвенном колите.

Я не устаю повторять, что лечение конкретного больного генно-инженерными биологическими или таргетными синтетическими препаратами – это отдельная научно-исследовательская работа, целый процесс, который позволяет определить: почему лечение эффективно, почему неэффективно, какие возникают побочные эффекты, кому терапия подходит лучше, а кому не показана. Например, для ПсА с метаболическим синдромом предпочтительны препараты, которые в том числе снижают массу тела и уровень сахара крови. Сейчас мы располагаем более десятком ГИБП, по эффективности и побочным эффектам они примерно одинаковы. Но у каждого препарата есть свои особенности – одни могут использоваться при латентной

форме туберкулеза, другие – нет; при назначении некоторых из них существует риск развития herpes zoster, другие могут использоваться при беременности и кормлении грудью и т. д. Все эти препараты сейчас уже хорошо изучены и при определении портрета пациента мы руководствуемся этими знаниями, что позволяет подобрать оптимальную терапию. Поэтому образование и профессионализм врача – это залог успешного лечения не только ПсА, но и других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний.

– И в заключение несколько слов о перспективах в области лечения ПсА.

– Как уже отмечалось, с каждым годом появляются новые лекарственные препараты, при этом наряду с эффективностью во главу угла ставится их безопасность. Очень важно найти этот баланс эффективности и безопасности, хотя это непросто. Существует также тенденция к тому, чтобы препарат использовался не внутривенно, а подкожно (возможность выполнения инъекции самим пациентом), не парентерально, а в виде таблетированных форм, а промежутки между его применением были как можно более длинными. Недавно в прессе появилась информация о том, что в России создан и проходит клинические исследования новый препарат (антитела к Т-лимфоцитам) для лечения болезни Бехтерева, и он может быть эффективен при HLA-B27-положительных вариантах псориатического артрита. По мнению исследователей, это лекарство может применяться с интервалом один раз в год, а может быть и еще реже (потенциально один раз в 3–5 лет). Использование таких пролонгированных форм, конечно, значительно облегчило бы терапию и повысило комплаентность. Все это способствует улучшению качества жизни, связанного с болезнью. Конечно, хотелось бы, чтобы это были очень эффективные лекарства. Кстати, сегодня эффективность лекарственной терапии ревматических заболеваний, включая ГИБП, составляет в среднем 60%.

Есть еще ряд моментов, о которых стоит упомянуть. Это так называемая проблема «переключения» препарата: по медицинским показаниям, когда его заменяют на другой в случае неэффективности или развития побочных эффектов, или «немедицинское переключение» – если препарат эффективен, но его, к примеру, нет в наличии, тогда назначают другой препарат с таким же или иным механизмом действия или переключают на биосимиляр (аналог дженерика). Кроме того, недавно была сформулирована проблема «перелечивания больных», когда, например, мы видим, что у пациента исчезли кожные и суставные проявления, нормализовались лабораторные показатели, а он говорит, что плохо себя чувствует. И в некоторых случаях у врача появляется желание «усилить» терапию, хотя ее, возможно, надо минимизировать, так как болевой синдром приобрел совершенно иной патогенетический характер (нейропатическая, нейропластическая боль), которая потребует совершенно иных подходов к лечению.

Будем ждать новые лекарственные препараты и результаты их клинических исследований, которые позволят оптимизировать подходы к терапии. Прогноз – оптимистичный! 

Беседовала Людмила Головина

Метаболические риски гиперурикемии

Л.Н. Долгова✉, e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

И.Г. Красивина, e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Н.В. Долгов, e-mail: dolgov64942@yandex.ru

Д.Г. Луговкина, e-mail: lugovkina_6569926@mail.ru

Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме

Гиперурикемия (ГУ), традиционно рассматриваемая в аспекте значимого фактора риска и терапевтической мишени для больных подагрой, в настоящее время привлекает внимание многих исследователей с позиций ее участия в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний. Целью проведенного исследования было определение частоты выявления у амбулаторных пациентов ГУ и ее сопряженности с коморбидной метаболической отягощенностью. Среди 933 человек, направленных на исследование уровня мочевой кислоты (МК), ГУ была выявлена у 253 из них (27,1%). Учитывали наличие установленных диагнозов подагры, заболеваний сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с метаболическим синдромом, сахарного диабета (СД) 2 типа, хронической болезни почек (ХБП) и уролитиаза, неалкогольной жировой болезни печени. Установлено, что пациенты с ГУ характеризуются в 4 раза более высоким уровнем метаболической коморбидности, чем лица с нормальным уровнем МК. У людей с повышенным уровнем МК чаще встречается не только подагра (в 6,25 раза), но также уролитиаз с ХБП (в 2,2 раза) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (в 1,9 раза). При наличии ГУ у женщин в 2,2 раза чаще, чем у мужчин, встречается СД 2 типа. Больные СД 2 типа и ССЗ, особенно женщины, нуждаются в коррекции ГУ для снижения степени риска прогрессирования метаболических нарушений. Представлен краткий обзор современных лекарственных средств для коррекции ГУ.

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, сердечно-сосудистые заболевания, сопряженные с метаболическим синдромом, сахарный диабет, аллопуринол, фебуксостат

Для цитирования: Долгова Л.Н., Красивина И.Г., Долгов Н.В., Луговкина Д.Г. Метаболические риски гиперурикемии. *Медицинский совет*. 2019;(18):76-84. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-76-84.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metabolic risks of hyperuricemia

Lidiya N. Dolgova✉, e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Irina G. Krasivina, e-mail: ikrasivina@yandex.ru

Nikolay V. Dolgov, e-mail: dolgov64942@yandex.ru

Darina G. Lugovkina, e-mail: lugovkina_6569926@mail.ru

Yaroslavl State Medical University; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

Hyperuricemia (HU), traditionally considered as an important risk factor and therapeutic target for patients with gout, currently draws attention of many researchers from the perspective of its contribution to the pathogenesis of metabolic syndrome and metabolic syndrome-associated diseases. The study aimed to determine the frequency of detection of HU and its conjugation with burden of metabolic comorbidities in outpatients. HU was detected in 253 (27.1%) of 933 people referred to the determination of the uric acid (UA) level. The investigators took into account the presence of established diagnosis of gout, cardiovascular system diseases associated with metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease (CKD) and urolithiasis, and non-alcoholic fatty liver disease. The study showed that patients with HU had four times higher metabolic comorbidity level than individuals with normal UA levels. Not only gout (6.25 times), but also urolithiasis with CKD (2.2 times) and cardiovascular disease (CVD) (1.9 times) were more common in people with elevated UA levels. Among patients with HU, women were 2.2 times more likely to have type 2 diabetes than men. Patients with type 2 diabetes and CVD, especially women, need to correct HU to reduce the risk of progression of metabolic disorders. The article presents a brief overview of modern drugs for the management of GU.

Keywords: hyperuricemia, gout, metabolic syndrome-associated cardiovascular diseases, diabetes mellitus, allopurinol, febuxostat

For citation: Dolgova L.N., Krasivina I.G., Dolgov N.V., Lugovkina D.G. Metabolic risks of hyperuricemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(18):76-84. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-76-84.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперурикемия (ГУ), традиционно рассматриваемая в аспекте значимого фактора риска и терапевтической мишени для больных подагрой, в настоящее время привлекает внимание многих исследователей с позиций ее участия в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний. Сохраняются разночтения в определении порогового значения концентрации мочевой кислоты (МК) как критерия ГУ, в ряде стран принято выделять уровень МК выше 420 мкмоль/л для мужчин и 360 мкмоль/л для женщин [1]. При этом отмечается единство в целевом уровне МК при терапии ГУ – подавляющее большинство современных авторов опираются на пересмотр рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) от 2016 г. [2], согласно которым этот уровень составляет 360 мкмоль/л (6 мг/дл) независимо от пола.

В России ГУ выявляется у 16,8% жителей, среди которых 25,3% мужчин и 11,3% женщин, что соответствует примерно 14,9 млн населения в возрасте 25–64 лет. Достаточно выражен возрастной градиент распространенности ГУ – от 14,7% в молодом возрасте до 29,5% в возрасте 55–64 года [3].

В США распространенность ГУ в целом составляет 21,4% населения – 43,4 млн человек [4]. Минимальный показатель частоты встречаемости ГУ определяется в арабских странах – 8,6% [5], а на Сейшелах он достигает 49,4% [6].

ГУ лежит в основе патогенетического механизма развития подагры, обуславливая клинические проявления этого заболевания: подагрический артрит, тофусы, подагрическую нефропатию, мочекаменную болезнь [7]. По данным эпидемиологических исследований, встречаемость подагры в странах Европы составляет 0,9–2,5% [2], в России – 0,3% [8], в США – 4% [4]. Пик заболеваемости у мужчин приходится на 40–50 лет, у женщин – на 60 лет и старше. Соотношение мужчин и женщин – 4:1, среди пациентов старше 65 лет – 3:1 [9].

МК, являясь конечным продуктом окисления пуринов, синтезируется в печени, жировой и мышечной тканях, участвует в регуляции метаболизма инсулинзависимых тканей. Питание с высоким содержанием фруктозы, ксенобиотиков и алкоголя повышает сывороточный уровень МК [10]. К состояниям и/или заболеваниям, ассоциированным с ГУ, относят инсулинорезистентность и связанные с ней компоненты метаболического синдрома: ожирение, артериальная гипертензия, атеросклероз различных локализаций. Риск ГУ повышается при применении таких лекарственных препаратов, как низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, диуретики, тикагрелол, β-блокаторы, противотуберкулезные препараты, а также при избыточном потреблении алкоголя, почечной недостаточности [11, 12].

Распространенность указанных состояний достаточно высока в повседневной амбулаторной практике, а врач первого контакта зачастую оказывается в затруднительной ситуации при трактовке полученных результатов урикемии у конкретного пациента.

Цель: оценка частоты выявления у пациентов амбулаторного звена ГУ и ее сопряженности с коморбидной метаболической отягощенностью.

Материал и методы: выполнен ретроспективный анализ частоты назначения врачами поликлиники «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль» (на 800 посещений в смену) исследования уровня МК по данным за 2018 г. В качестве порогового значения урикемии был избран уровень 360 мкмоль/л, рекомендуемый в качестве целевого при терапии ГУ независимо от пола. Сопряженность коморбидных метаболических состояний у пациентов с ГУ (≥ 360 мкмоль/л; группа ГУ) и нормоурикемией (< 360 мкмоль/л; группа НУ) оценивали с применением критерия χ^2 . Учитывали наличие установленных диагнозов подагры (M10), совокупности сердечно-сосудистых заболеваний (С33), ассоциированных с метаболическим синдромом (I10, I25, I70), сахарного диабета (СД) 2 типа (E11), хронической болезни почек (ХБП) (N17–N18) и уролитиаза (N20–21), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) (K76). В качестве интегрального показателя был введен индекс метаболической коморбидности (ИМК) как сумма перечисленных нозологических единиц у конкретного пациента. Дополнительно у больных сравнивали основные метаболические параметры (уровни гликемии, липидного профиля, МК, трансаминаз) в зависимости от пола, нозологической подгруппы. Проводили корреляционный анализ Пирсона для количественных и Спирмена для ранжированных показателей. Уровень статистической значимости принимали при $p < 0,05$.

Всего на биохимические исследования было направлено 23 919 пациентов, из которых исследовали уровень МК у 933 человек (3,9%), среди которых было 306 мужчин и 627 женщин. Средний возраст составил $58,5 \pm 15,3$ года, средний индекс массы тела (ИМТ) – $29,1 \pm 6,1$ кг/м².

Результаты. Повышенный уровень МК был выявлен у 253 человек (27,1%), соотношение «мужчины/женщины» составило 146/107 соответственно, т. е. ГУ зарегистрирована у 47,7% мужчин и 20,6% женщин ($\chi^2 = 98,2$; $p < 0,0001$). Основные метаболические характеристики в зависимости от пола и наличия ГУ представлены в *таблице 1*. Из представленной таблицы очевидно влияние мужского пола и возраста на повышение уровня МК, а также сопряженность ГУ с отклонениями липидного профиля, характерными для метаболического синдрома: повышение содержания триглицеридов как у мужчин, так и у женщин. Женщины с ГУ выделялись из всех подгрупп не только значимо старшим возрастом, но и стиранием гендерных различий метаболизма: при наличии ГУ у женщин уровень креатинина не отличался от такового у мужчин, а гипергликемия была даже на 16% выше ($p = 0,0016$), в то время как в подгруппе с НУ женщинам были свойственны более низкие уровни обоих показателей. Повышенный уровень аланиновой трансферазы был характерен для мужчин, независимо от содержания МК.

Нозологическая отягощенность пациентов в зависимости от уровня урикемии представлена в *таблице 2*. Диагноз подагры был зарегистрирован у 25% больных с ГУ и у 4% без нее ($\chi^2 = 98,8$; $p < 0,0001$). Коморбидная отягощенность

● **Таблица 1.** Основные метаболические параметры в зависимости от пола и наличия гиперурикемии

● **Table 1.** Key metabolic parameters depending on sex and presence of hyperuricemia

	Совокупность (n = 933)		Гиперурикемия (n = 253)		Нормоурикемия (n = 680)	
	М (n = 306)	Ж (n = 627)	М (n = 146)	Ж (n = 107)	М (n = 160)	Ж (n = 520)
Возраст	55,9 ± 14,8	59,8 ± 15,5*	56,4 ± 14,6	67,6 ± 13,4*	55,4 ± 15,0	58,2 ± 15,4*
ИМТ	29,3 ± 5,3	29,1 ± 6,4	30,9 ± 4,9	33,0 ± 7,3*	27,8 ± 5,3	28,3 ± 6,0
МК	372,1 ± 123,3	273,4 ± 99,5*	471,3 ± 94,7	435,4 ± 67,9*	280,7 ± 57,4	240,2 ± 66,9*
Креатинин	103,1 ± 45,8	85,8 ± 19,2*	107,3 ± 43,7	101,2 ± 31,6	99,7 ± 47,4	82,7 ± 13,5*
Глюкоза	6,5 ± 2,2	6,4 ± 2,4	6,2 ± 1,6	7,2 ± 2,8*	6,7 ± 2,6	6,2 ± 2,2*
ХС	5,4 ± 1,3	5,6 ± 1,3	5,6 ± 1,4	5,6 ± 1,4	5,3 ± 1,3	5,6 ± 1,2*
ЛПНП	3,0 ± 1,0	3,0 ± 1,0	3,1 ± 1,0	3,2 ± 1,2	2,9 ± 0,9	3,0 ± 1,0
ЛПВП	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,3*	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,3*
ТГ	1,9 ± 1,4	1,6 ± 1,1*	2,3 ± 1,7	2,1 ± 1,4	1,6 ± 0,9	1,5 ± 1,0
АлТ	32,0 ± 28,2	22,0 ± 16,3*	36,0 ± 37,2	25,6 ± 21,9*	28,3 ± 15,7	21,0 ± 14,3*
АсТ	28,0 ± 19,2	24,2 ± 12,1*	32,0 ± 26,3	27,6 ± 18,3	24,6 ± 8,2	23,2 ± 9,6

* статистически значимые различия между мужчинами и женщинами (p<0,05)

● **Таблица 2.** Нозологическая отягощенность пациентов с разными уровнями мочевой кислоты

● **Table 2.** Nosological burden of patients with different levels of uric acid

	Подагра	ССЗ	СД 2	МКБ и ХБП	НАЖБП
Всего (n = 933)	92 (9,9%)	175 (18,8%)	307 (32,9%)	70 (7,5%)	91 (9,8%)
ГУ (n = 253)	63 (24,9%)*	81 (32,0%)*	87 (34,4%)	31 (12,3%)*	34 (13,4%)*
НУ (n = 680)	29 (4,3%)	113 (16,6%)	220 (32,4%)	39 (5,7%)	57 (8,4%)

● **Таблица 3.** Коморбидная отягощенность в зависимости от пола и уровня мочевой кислоты

● **Table 3.** Comorbid burden depending on sex and uric acid level

	Гиперурикемия (n = 253)		Нормоурикемия (n = 680)	
	М (n = 146)	Ж (n = 107)	М (n = 160)	Ж (n = 520)
Подагра	34,3%	12,2%*	9,3%	3,1%*
СД2	22,6%	50,5%*	33,1%	32,1%
ССЗ	36,3%	26,2%	22,5%	11,6%*
МКБ и ХБП	13,7%	12,2%	8,8%	4,8%
НАЖБП	16,4%	9,3%	9,3%	8,1%
Повышен ИМК (≥3НЕ)	19,8%	6,5%*	6,2%	2,5%*

* статистически значимые различия между мужчинами и женщинами (p<0,05)

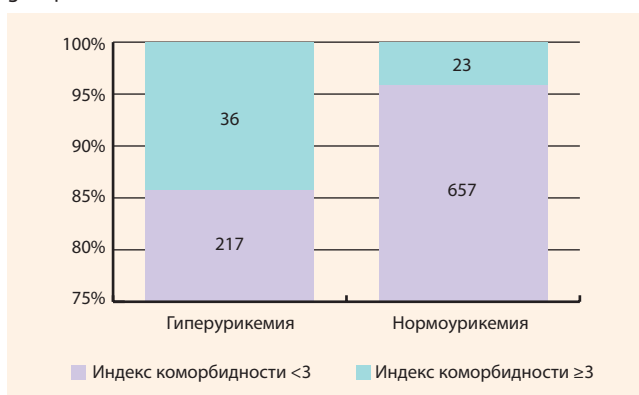
пациентов с ГУ по ССЗ была почти в 2 раза ($\chi^2 = 26,6$; $p < 0,0001$), а по уролитиазу и ХБП – более чем в 2 раза ($\chi^2 = 11,3$; $p = 0,0008$) выше. НАЖБП также чаще встречалась у пациентов с повышенным уровнем МК, однако здесь следует учесть преобладание мужчин в подгруппе ГУ.

Гендерные различия коморбидности в зависимости от уровня МК представлены в таблице 3. Подагра чаще регистрировалась у мужчин, чем у женщин как в группе ГУ (в 2,8 раза), так и в группе НУ (в 3 раза).

Общая метаболическая коморбидность в подгруппах ГУ и НУ представлена на диаграмме (рис.). Количество лиц с высокой коморбидностью (от 3 нозологических единиц и более) в подгруппе НУ составило 3,4%, а в подгруппе ГУ – 14,2% ($\chi^2 = 36,6$; $p < 0,0001$), т. е. метаболическая коморбидность у пациентов с повышенным уровнем

● **Рисунок.** Коморбидность в группах гиперурикемии и нормоурикемии

● **Figure.** Comorbidity in the hyperuricemia and normuricemia groups



МК была в 4,2 раза выше, чем при нормальных показателях пуринового обмена.

Корреляционный анализ Спирмена выявил прямые взаимосвязи концентрации МК с ИМТ (0,2), содержанием креатинина (0,23), триглицеридов (0,25), трансаминаз (0,17 для АлТ и 0,19 для АсТ) и наиболее сильную обратную взаимосвязь с уровнем ЛПВП (-0,33).

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявляемость ГУ среди пациентов, направленных врачами амбулаторного звена на исследование уровня МК, составила 27,1%, что несколько превышает общепопуляционный показатель, при этом соотношение мужчин и женщин практически совпадает (2,2:1 в проведенном исследовании и 2,3:1 – среди жителей России).

Для пациентов с ГУ были характерны повышение ИМТ и более высокая частота ожирения. Подобные данные, обнаружившие положительную прямую взаимосвязь между ИМТ и уровнем МК, обозначены в ряде исследований. У лиц с ИМТ 25–30 кг/м² отмечено повышение содержания МК в крови в 1,9 раза, при ИМТ более 40 кг/м² – в 4,2 раза больше по сравнению с теми, кто имел ИМТ менее 25 кг/м² [3]. В исследовании CARDIA с участием 4 тыс. пациентов продемонстрировано, что ИМТ, уровень инсулина натощак и уровень триглицеридов были значительно выше, а уровень липопротеинов высокой плотности – ниже в группе пациентов, имевших ГУ (исходя из критериев 420 мкмоль/л для мужчин и 360 мкмоль/л для женщин ($p < 0,001$). Наблюдение за больными СД 2 типа показало резкое повышение частоты инсультов при увеличении уровня МК [13]. Потеря массы тела более 7 кг и/или более 2 кг в неделю при применении диеты или хирургического вмешательства приводила к снижению уровня МК в среднесрочной и долгосрочной перспективе, более 3,5 кг – к снижению частоты приступов подагры [14, 15].

Двухкратное превышение отягощенности по ССЗ пациентов с ГУ по сравнению с НУ, выявленное в настоящем анализе, также сопоставимо с большим числом проспективных когортных исследований. ГУ коррелирует не только с риском ССЗ, но и с частотой развития неблагоприятных клинических исходов: инфаркта миокарда, артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности, атеросклероза, а также смерти от них [16–19]. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений повышается на 32% при возрастании уровня МК в крови на 1 мг/дл или общего холестерина на 1,2 ммоль/л, или систолического артериального давления на 10 мм рт. ст. [20].

В исследовании NHANES I выявлена связь между ГУ и повышением сердечно-сосудистой смертности: риск смерти вследствие ишемической болезни сердца при увеличении концентрации МК возрастал на 77% у мужчин и на 300% у женщин [21]. Во Фремингемском исследовании был сделан вывод о том, что повышенный сердечно-сосудистый риск в целом и инфаркта миокарда в частности отмечен у мужчин при средней концентрации МК в сыворотке крови 5 мг/дл, у женщин – 3,9 мг/дл [22]. В основе связи между ГУ и риском развития хронической

сердечной недостаточности (ХСН) лежат представления о том, что ГУ – маркер патологических нарушений окислительных и воспалительных процессов [23, 24]. Риск развития ХСН становится выше уже при увеличении концентрации МК в крови более 357 мкмоль/л [25, 26]. В проведенном нами исследовании не случайно был избран уровень НУ ниже 360 мкмоль/л, т. к. именно он является целевым при лечении ГУ, что во многом опирается на приведенные выше литературные данные.

Основными механизмами, обуславливающими патофизиологические эффекты ГУ в отношении сердечно-сосудистой системы, являются дисфункция эндотелия и системное воспаление, которое носит системный характер и инициируется кристаллами моноурата натрия, сопровождается каскадом свободнорадикального окисления и дисбалансом антиоксидантной и проокислительной роли МК [27, 28].

В Университете Эфиопии в 2017 г. было проведено перекрестное исследование по распространенности ГУ и связанных с ней факторов риска у пациентов с СД 2 типа в Универсальной специализированной больнице Хавасса. В анкетировании участвовали 319 человек. Среди пациентов с СД 2 типа распространенность ГУ и метаболического синдрома составила 33,8% ($n = 106$) и 70,1% ($n = 220$) соответственно. Высокая распространенность ГУ наблюдалась у пациентов с СД 2 типа и метаболическим синдромом, особенно у пациентов старше 45 лет [29].

Согласно исследованию, проведенному в Шанхайском университете Цзяотун в Китае, ГУ и избыточная экскреция МК увеличивают риск возникновения простых почечных кист при СД 2 типа. Было проведено перекрестное исследование с целью оценить связь между уровнем МК в сыворотке и фракционным выделением МК (FEUA) и простыми почечными кистами у мужчин и женщин в постменопаузе с СД 2 типа. Распространенность простых почечных кист была значительно выше у пациентов с ГУ, чем у пациентов с НУ (27,3% против 16,8%, $p < 0,001$). Также результаты показали, что ГУ и высокий уровень FEUA были независимыми факторами риска развития простых почечных кист у мужчин и женщин в постменопаузе с СД 2 типа [30].

Формирование четких клинических рекомендаций по лечению ГУ в отсутствие подагры является актуальным и обсуждается в литературе. В работе K. Widecka et al. построена математическая модель для оценки двух стратегий лечения. Одну группу пациентов с бессимптомной ГУ сразу лечили аллопурином, другую – только после появления симптомов [31]. Для построения модели была взята группа 50-летних мужчин с разными концентрациями МК в сыворотке крови. Период наблюдения превысил 20 лет. Основными конечными точками стали частота сердечно-сосудистых событий и связанная с ними смертность. В группе пациентов с уровнем МК 6,0–9,0 мг/дл в отсутствие подагрического воспаления прогнозировалось сокращение частоты развития ССЗ на 30%, смертности – на 39% по сравнению с пациентами, получавшими аллопуринол только после появления симптомов заболевания. Авторы подтвердили, что представленная модель была наиболее эффективной для профилактики сердечно-сосудистых

событий в тех случаях, когда концентрация МК превышает 7 мг/дл у мужчин и 5 мг/дл у женщин.

Роль аллопуринола в снижении смертности также была подтверждена в исследованиях, проведенных в популяции пациентов старше 40 лет с ГУ. Терапия аллопуринолом ассоциировалась с более низким риском общей смертности и лучшей выживаемостью [32].

Связь между назначением аллопуринола и небольшим, но достоверным снижением артериального давления у пациентов с АГ и сопутствующей ГУ была доказана в метаанализе данных десяти клинических исследований. Однако в 2012 г. экспертами был проведен метаанализ, включивший 336 оригинальных статей и 1 рандомизированное исследование, и сделан вывод, что на сегодняшний день недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать аллопуринол или другие препараты, снижающие уровень МК, для лечения пациентов с АГ [33].

В случае соблюдения рекомендаций по коррекции факторов риска на фоне адекватной антигипертензивной терапии и сохранения высокой сывороточной концентрации МК (более 480 мкмоль/л) необходимо рассмотреть возможность инициации терапии аллопуринолом для достижения уровня МК менее 360 мкмоль/л. Уратснижающий препарат выбирается с учетом сопутствующей патологии и наличия или отсутствия нарушений функции печени или почек.

Согласно современным национальным, а также европейским и американским рекомендациям уратснижающими препаратами первой линии являются ингибиторы ксантиноксидазы – аллопуринол и фебуксостат [2, 34].

Более 30 лет для коррекции ГУ при подагре применяются аллопуринол, конкурентно ингибирующий трансформацию гипоксантина и устранение выработки продуктов кислородного стресса. Среди недостатков лекарственного препарата можно выделить серьезные токсические реакции, эозинофилию, васкулит, гепатит, прогрессирующую почечную недостаточность; недостаточную эффективность у ряда больных даже при достижении максимальной дозы.

Альтернативой аллопуринолу стали непуриновые селективные ингибиторы ксантиноксидазы, среди которых в настоящее время наиболее широко обсуждается фебуксостат.

Высокая эффективность низких доз фебуксостата продемонстрирована на 256 пациентах в Японии, принимавших 40 мг фебуксостата или 100 мг аллопуринола ежедневно. Целевой уровень МК достигнут у 82% больных, принимавших фебуксостат, и у 69%, получавших аллопуринол [35].

В исследовании FACT (Febuxostat versus Allopurinol Controlled Trial) по оценке безопасности и эффективности различных доз фебуксостата целевой уровень МК достигнут у 53% больных, принимавших 80 мг препарата, у 62% – 120 мг и у 21% больных, принимавших 300 мг аллопуринола ($p < 0,001$ между любой дозой фебуксостата и аллопуринолом). Частота нежелательных явлений была одинаковой во всех группах, наиболее часто отмечалось повышение уровней трансаминаз. Число обострений подагрического артрита, в т. ч. потребовавших отмены

препарата, было выше в группе больных, получавших 120 мг фебуксостата [36].

В 4-годичном изучении фебуксостата у 61 пациента с подагрой уровень МК был стабильным (достижение цели в 78% на 1-м году, 76% – на 2-м, 84% и 90% – на 3-м и 4-м годах приема), потребность в дополнительной противовоспалительной терапии снизилась, исчезли тофусы. Из побочных эффектов чаще отмечались желудочно-кишечные проблемы, повышение содержания печеночных ферментов, головные боли, гиперлипидемия [37].

Проведенное крупное исследование APEX (Allopurinol and Placebo-Controlled, Efficacy Study of Febuxostat Trial) с участием 1067 пациентов с подагрой, у которых уровень МК превышал 480 мкмоль/л, позволило сделать вывод, что фебуксостат превосходит аллопуринол и плацебо по способности снижать и поддерживать уровень МК, а также хорошо переносится в любой дозе [38].

Открытое длительное исследование EXCEL (815 пациентов, длительность – 492 дня) показало, что частота подагрических атак на фоне приема 80 и 120 мг фебуксостата и 300/100 мг аллопуринола за 1-й год приема соответствовала 1,4; 1,72 и 1,49 атаки, на 2-й год приема – 0,9; 0,0; 0,11 соответственно. Из нежелательных явлений фебуксостата зафиксированы нарушение функции печени, головная боль, диарея, АГ, артралгия; аллопуринола – нарушение функции печени и сыпь.

28-недельное мультицентровое рандомизированное двойное слепое исследование III фазы CONFIRMS подтвердило более эффективное снижение уровня МК в сыворотке крови при приеме фебуксостата, чем аллопуринола, при индивидуально подобранной дозе препарата. Фебуксостат в дозе 80 мг/сут продемонстрировал большую эффективность, чем аллопуринол в дозе 300 мг/сут. Переносимость фебуксостата у больных с синдромом гиперчувствительности к аллопуринолу была хорошей.

Сравнение безопасности применения фебуксостата и аллопуринола по влиянию на риск развития осложнений ССЗ у больных подагрой проводилось в рандомизированном исследовании CARES [39]. В проведенное с 2010 по 2017 г. многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование, охватившее 320 исследовательских центров Северной Америки, с медианой продолжительности наблюдения 32 мес. (максимальная продолжительность наблюдения – 85 мес.) были включены 6190 больных, у которых была диагностирована подагра с концентрацией МК не менее 420 мкмоль/л или не менее 360 мкмоль/л. Критериями включения в исследование были перенесенный инфаркт миокарда или инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или преходящего нарушения мозгового кровообращения, заболевание периферических сосудов, а также СД с признаками микро- или макрососудистого заболевания [39]. Через 2 нед. после начала терапии доля больных с концентрацией МК в крови менее 360 мкмоль/л была выше в группе фебуксостата по сравнению с группой аллопуринола. В целом в ходе исследования большее количество пациентов, получавших фебуксостат, достигли уровня МК в крови менее 300 мкмоль/л. Частота обострений подагры была

сходной в группе фебуксостата и группе аллопуринола, составляя 0,68 и 0,63 случая на 1 человека в год соответственно. В ходе выполнения исследования между группами не отмечалось статистически значимых различий по концентрации в крови электролитов, глюкозы и липидов, а также уровню артериального давления и частоте применения лекарственных средств для лечения ССЗ. Частота развития неблагоприятных исходов была сходной в группе фебуксостата и аллопуринола – у 10,8 и 10,4% больных соответственно в ходе наблюдения. Однако риск смерти от любой причины и риск смерти от осложнений ССЗ были выше в группе фебуксостата по сравнению с группой аллопуринола. В группе фебуксостата и группе аллопуринола умерли от любой причины 7,8 и 6,4% больных соответственно ($p=0,04$), а от осложнений ССЗ – 4,3 и 3,2% больных соответственно ($p=0,03$). Среди причин смерти от осложнений ССЗ наиболее частой была внезапная сердечная смерть (2,7% – в группе фебуксостата и 1,8% – в группе аллопуринола). Частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и госпитализаций по поводу аритмий, не связанных с ишемией, а также частота развития тромбозомболических осложнений и госпитализаций по поводу преходящего нарушения мозгового кровообращения были сходными в двух группах.

В ходе выполнения программы, в которую были включены более 5000 больных, частота развития осложнений ССЗ была выше у больных, принимавших фебуксостат (0,74 на 100 человеко-лет при 95% ДИ от 0,36 до 1,37), по сравнению с больными, которые принимали аллопуринол (0,60 на 100 человеко-лет при 95% ДИ от 0,16 до 1,53) [36, 40].

Отмечено положительное действие ингибиторов ксантиноксидазы на состояние сердечно-сосудистой системы и почек [41]. 96 больных подагрой с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью были включены в 12-месячное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения 30 мг фебуксостата 2 р/сут, 40/80 мг фебуксостата 1 р/сут или плацебо. Доля пациентов с уровнем МК в сыворотке крови $<6,0$ мг/дл на 12-м мес. была значимо больше в обеих группах фебуксостата по сравнению с группой плацебо ($p<0,001$). Нежелательные явления зарегистрированы у 78,1% пациентов, получавших 30 мг фебуксостата 2 р/сут, 87,5% пациентов, получавших 40/80 мг фебуксостата 1 р/сут, и 78,1% пациентов, получавших плацебо. Фебуксостат хорошо переносился больными подагрой с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью [42].

В Токийском институте ревматологии в течение 12 нед. было проведено проспективное многоцентровое рандомизированное открытое сравнительное исследование с участием 255 пациентов, в котором было продемонстрировано, что во время первоначального введения урат-снижающей терапии в группе А с постепенным увеличением дозы фебуксостата (с 10 до 40 мг/сут) и в группе В, принимавшей фиксированную дозу фебуксостата + колхицин (40 мг/сут фебуксостата + колхицин 0,5 мг/сут), эффективней уменьшались вспышки подагры по сравнению с группой С, при-

нимавшей фиксированную дозу фебуксостата (40 мг/сут). Был сделан вывод о том, что поэтапное повышение дозы фебуксостата может стать эффективной альтернативой низкодозовой профилактики колхицином во время введения урат-снижающей терапии [43].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом 2-летнем исследовании, проведенном в австралийском Университете Окленда, оценивали влияние лечения фебуксостатом по сравнению с плацебо у 314 пациентов, имеющих поврежденные суставы, с ГУ и ранней подагрой (1 или 2 вспышки подагры). Результаты исследования показали, что лечение фебуксостатом не привело к заметным изменениям эрозии суставов в течение 2 лет. Однако лечение фебуксостатом значительно улучшило показатель активности синовиита RAMRIS на 24-м мес. по сравнению с лечением плацебо ($p<0,001$), снизило общую частоту вспышек подагры ($p<0,05$) и улучшило контроль МК в сыворотке крови ($p<0,001$) [44].

В Японии для лечения ГУ у пациентов с подагрой и без нее применяют еще один ингибитор ксантиноксидазы – топилоксостат. В 16-недельном исследовании, проведенном на 157 пациентах, подтвержден дозозависимый ответ на колебание уровня МК в крови в группах плацебо, 120 и 160 мг/сут топилоксостата. В группе получавших 160 мг/сут топилоксостата уровень МК снижался на 44,8% от исходного [45].

На стадии разработки находится новый урикозурический и противовоспалительный лекарственный препарат для коррекции ГУ у больных подагрой – архалофенат – агонист активатора фактора транскрипции PPAR-гамма. Применение архалофената в дозировке 800 мг позволило сократить количество подагрических атак в большей степени, чем его прием в дозе 600 мг или назначение 300 мг аллопуринола [46]. В исследованиях отмечена эффективность и безопасность совместного применения фебуксостата и архалофената [47].

В качестве лекарственного препарата, применяемого совместно с ингибиторами ксантиноксидазы, у пациентов с подагрой предлагается лезинурад – ингибитор функции транспортных белков, участвующих в реабсорбции МК в почках. Добавление к терапии пациентам, получающим 300 мг аллопуринола, 200 или 400 мг лезинурада позволило увеличить долю пациентов, достигших целевого уровня МК, по сравнению с монотерапией аллопуринолом ($p<0,0001$) [48]. Лезинурад хорошо переносился, профиль безопасности 200 мг был сопоставим с приемом 300 мг аллопуринола, за исключением более частого обратимого повышения уровня креатинина в сыворотке крови [49].

По результатам клинического испытания по изучению эффективности и безопасности применения лезинурада в сочетании с фебуксостатом в 12-месячном исследовании у 324 пациентов с подагрой было отмечено, что лечение лезинурадом в сочетании с фебуксостатом приводит к значительному снижению уровня МК в сыворотке крови по сравнению с приемом одного фебуксостата [50].

В связи с расширением арсенала гипоурикемизирующих лекарственных средств и значительной частотой выявления ГУ в повседневной амбулаторной практике

необходимы подробные рекомендации по оценке нарушений пуринового обмена и их коррекции для врачей первичного звена.

Таким образом, пациенты с ГУ характеризуются в 4 раза более высоким уровнем метаболической коморбидности, чем лица с нормальным уровнем МК. У людей с повышенным уровнем МК чаще встречается не только подагра (в 6,25 раза), но также уролитиаз с ХБП (в 2,2

раза) и ССЗ (в 1,9 раза). При ГУ у женщин в 2,2 раза чаще, чем у мужчин, встречается СД 2 типа. Больные СД 2 типа и ССЗ, особенно женщины, нуждаются в коррекции ГУ для снижения степени риска прогрессирования метаболических нарушений.



Поступила / Received 04.10.2019
Отрецензирована / Review 19.10.2019
Принята в печать / Accepted 23.10.2019

Список литературы

- Li Q, Li X, Wang J, Liu H. et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMI Open*. 2019;9(8):1-13. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026677.
- Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(2):153-159. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_21503850_37026040.pdf.
- Zhu Y, Bhavik J, Pandya BJ, Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US General population: the National Health and nutrition examination survey 2007-2008. *Arthritis Rheumatism*. 2011;63(10):3136-3141. doi: 10.1002/art.30520.
- Abdurhman S.A.-A. Hyperuricemia in Saudi Arabia. *Rheumatology International*. 2001;20(2):61-64. <https://doi.org/10.1007/s002960000076>.
- Chu N.F., Wang D.J., Liou S.H., Shieh S.M. Relationship between hyperuricemia and other cardiovascular risk factors among adults men in Taiwan. *Eur J Epidemiol* 2000;16(1):13-17. doi: 10.1023/A:1007654507054.
- Мясоедова С.Е. Новые возможности уратснижающей терапии при подагре. *Трудный пациент*. 2018;3(3):28-31. Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-uratsnizhayuschey-terapii-pri-podagre>.
- Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах Клинической Медицины*. 2018;46(1):32-9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
- Широкова И., Прогерина Ю. Новый шаг в лечении «болезни королей». *Ремедиум*. 2018;3(3):33-38. Режим доступа: http://remedium-journal.ru/upload/iblock/57a/RM_03_2018_07.pdf.
- Lima W.G., Martins-Santos M.E., Chaves V.E. Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism. *Biochimie*. 2015;116:17-23. doi: 10.1016/j.biochi.2015.06.025.
- Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Бессимптомная гиперурикемия – польза или вред? *РМЖ*. 2008;(24):1619-1624. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Bessimptomnaya_giperurikemiya_polyza_ili_vred/.
- Rho Y.H., Choi S.J., Lee Y.H. et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: a multicenter study. *Journal of Korean Medical Science*. 2005;20(6):1029-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2779304/pdf/jkms-20-1029.pdf>.
- Green D, Foiles N, Chan C. et al. Elevated fibrinogen levels and subsequent subclinical atherosclerosis: the CARDIA Study. *Atherosclerosis*. 2009;202(2):623-631. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2662501/pdf/nihms94662.pdf>.
- Nielsen S.M., Bartels E.M., Henriksen M. et al. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(11):1870-1882. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211472.
- Якупова С.П. Подагра. Новые возможности диагностики и лечения. *Терапевтический архив*. 2018;90(05):88-92. doi: 10.26442/terarkh201890588-92.
- Baker J.F., Krishnan E., Chen L., Schumacher H.R. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *American Journal of Medicine*. 2005;118(8):816-826. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.03.043.
- Krishnan E. Inflammation, oxidative stress and lipids: the risk triad for atherosclerosis in gout. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(7):1229-1238. doi: 10.1093/rheumatology/keq037.
- Гиляревский С.Р., Кузьмина И.М., Келехсаев Х.Р. Мочевая кислота и сердечно-сосудистые заболевания: новый С-реактивный белок? *Системные гипертензии*. 2011;(3):44-47. Режим доступа: [http://www.gipertonik.ru/files/journals/SG3\(2011\).pdf](http://www.gipertonik.ru/files/journals/SG3(2011).pdf).
- Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G. et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension*. 2000;36:1072-1078. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.HYP.36.6.1072>.
- Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S. Distribution and determinants of cardiovascular events during 20 years of successful anti-hypertensive treatment. *Journal of Hypertension*. 1998;16(6):761-769. doi: 10.1097/00004872-199816060-00007.
- Fang J., Alderman M.H. Serum Uric Acid and Cardiovascular Mortality: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. *JAMA*. 2000;283(18):2404-2410. doi: 10.1001/jama.283.18.2404.
- Sautin Y.Y., Johnson R.J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27(6):608-619. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2895915/pdf/nihms212414.pdf>.
- Leyva F., Anker S., Swan J.W., Goddard I.F. et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *European Heart Journal*. 1997;18(5):858-865. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015352.
- Coutinho T.de A., Turner S.T., Peyser P.A. et al. Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *American Journal of Hypertension*. 2007;20(1):83-89. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.06.015.
- Strasak A., Ruttman E., Brant L. et al. Ulmer H. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83,683 Austrian men. *Clinical Chemistry*. 2008;54(2):273-84. doi: 10.1373/clinchem.2007.094425.
- Mazzali M., Kanbay M., Segal M.S. et al. Uric acid and hypertension: cause or effect? *Current Rheumatology Reports*. 2010;12(2):108-17. doi: 10.1007/s11926-010-0094-1.
- Enomoto A., Endou H. Roles of organic anion transporters (OATs) and a urate transporter (URAT1) in the pathophysiology of human disease. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2005;9(3):195-205. doi: 10.1007/s10157-005-0368-5.
- Feig D.I., Kang D.H., Johnson R.J. Uric acid and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med*. 2008;359(17):1811-1121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2684330/pdf/nihms109052.pdf>.
- Woyesa S.B., Hirigo A.T., Wube T.B. Hyperuricemia and metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients at Hawassa university comprehensive specialized hospital, South West Ethiopia. *BMC Endocr Disord*. 2017;17(1):76. doi: 10.1186/s12902-017-0226-y.
- Han Y., Zhang M., Lu J. et al. Hyperuricemia and overexcretion of uric acid increase the risk of simple renal cysts in type 2 diabetes. *Scientific Reports*. 2017;7(1):3802. doi: 10.1038/s41598-017-04036-6.
- Widecka K., Szymański F.M., Filipiak K.J. et al. Hyperuricemia and its treatment in patients with a high cardiovascular risk – experts opinion. *Arterial Hypertens*. 2017;21(1):10-17. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/b3fb/11e1b27cf40c78c3c725cfff4d68d1673b22e.pdf>.
- Luk A.J., Levin G.P., Moore E.E. et al. Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(7):804-806. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4481712/pdf/kep069.pdf>.
- Agarwal V., Hans N., Messerli F.H. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2013;15(6):435-442. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x>.
- Keenan R.T. Limitation of the current standards of care for treating gout and crystal deposition in the primary care setting: a review. *Clinical Therapeutics*. 2017;39(2):430-440. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.12.011.
- Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Насонов Е.Л. Фебуксостат – новый препарат в терапии подагры. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(2):52-58. doi: 10.14412/1995-4484-2011-603.
- Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353(23):2450-2461. doi: 10.1056/NEJMoa050373.
- Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. The FOCUS trial 48-month interim analysis: long-term clinical outcomes of treatment with febuxostat in subjects with gout in an ongoing phase 2, open-label extension study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65:93. Available at: <https://acr.confex.com/acr/2006/webprogram/Paper4119.html>.
- Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Febuxostat vs allopurinol and placebo in subjects with hyperuricemia and gout: the 28-week APEX study. *Arthritis and Rheumatism*. 2008;59(11):1540-8. doi: 10.1002/art.24209.

39. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *The New England Journal of Medicine*. 2018;378(13):1200-1210. doi: 10.1056/NEJMoa1710895.
40. White W.B., Chohan S., Dabholkar A. et al. Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities. *American Heart Journal*. 2012;164(1):14–20. doi: 10.1016/j.ahj.2012.04.011.
41. Цурко В.В., Громов М.А., Елисеева М.Е. Уратснижающая терапия подагры, акцент на фебуксостат (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги). *Трудный пациент*. 2017;15(3):24–26. Режим доступа: <http://t-pacient.ru/wp-content/uploads/2017/06/3.pdf>.
42. Saag K.G., Whelton A., Becker M.A., MacDonald P. et al. Impact of Febuxostat on Renal Function in Gout Patients With Moderate-to-Severe Renal Impairment. *Arthritis and Rheumatology*. 2016;68(8):2035–2043. doi: 10.1002/art.39654.
43. Yamanaka H., Tamaki S., Ide Y. et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(2):270–276. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211574.
44. Dalbeth N., Saag K.G., Palmer W.E. et al. Effects of Febuxostat in Early Gout: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis and Rheumatology*. 2017;69(12):2386–2395. doi: 10.1002/art.40233.
45. Hosoya T., Sasaki T., Ohashi T. Clinical efficacy and safety of topiroxostat in Japanese hyperuricemic patients with or without gout: a randomized, double-blinded, controlled phase 2b study. *Clinical Rheumatology*. 2017;36(3):649–656. doi: 10.1007/s10067-016-3474-8.
46. Pooley J., Steinberg A.S., Choi Y.J., Davis C.S. et al. A Randomized, Double-Blind, Active- and Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Arhalofenate for Reducing Flare in Patients With Gout. *Arthritis and Rheumatology*. 2016;68(8):2027–2034. doi: 10.1002/art.39684.
47. Steinberg A.S., Vince B.D., Choi Y.J., Martin R.L. et al. The Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Safety of Arhalofenate in Combination with Febuxostat When Treating Hyperuricemia Associated with Gout. *The Journal of Rheumatology*. 2017;44(3):374–379. doi: 10.3899/jrheum.161062.
48. Bardin T., Keenan R.T., Khanna P.P., Kopicko J. et al. Lesinurad in combination with allopurinol: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(5):811–820. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209213.
49. Saag K.G., Fitz-Patrick D., Kopicko J., Fung M. et al. Lesinurad Combined With Allopurinol: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Gout Patients With an Inadequate Response to Standard-of-Care Allopurinol (a US-Based Study). *Arthritis and Rheumatology*. 2017;69(1):203–212. doi: 10.1002/art.39840.
50. Dalbeth N., Jones G., Terkeltaub R. et al. Lesinurad, a Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Combination With Febuxostat in Patients With Tophaceous Gout: Findings of a Phase III Clinical Trial. *Arthritis and Rheumatology*. 2017;69(9):1903–1913. doi: 10.1002/art.40159.

References

1. Li Q., Li X., Wang J., Liu H. et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open*. 2019;9(8):1–13. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026677.
2. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
3. Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonov G.V., Duplyakov D.V. et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Ration Pharmacotherapy Cardiol.* 2014;10(1):153–159. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_21503850_37026040.pdf.
4. Zhu Y., Bhavik J., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US General population: the National Health and nutrition examination survey 2007–2008. *Arthritis Rheumatism*. 2011;63(10):3136–3141. doi: 10.1002/art.30520.
5. Abdurhman S.A.-A. Hyperuricemia in Saudi Arabia. *Rheumatology International*. 2001;20(2):61–64. <https://doi.org/10.1007/s002960000076>.
6. Chu N.F., Wang D.J., Liou S.H., Shieh S.M. Relationship between hyperuricemia and other cardiovascular risk factors among adults men in Taiwan. *Eur J Epidemiol* 2000;16(1):13–17. doi: 10.1023/A:1007654507054.
7. Myasoedova S.E. New Possibilities of Hypouricemic Therapy for Gout. *Trudnyy patient = The difficult patient*. 2018;3(28–31). (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/novye-vozmozhnosti-uratsnizhayuschey-terapii-pri-podagre>.
8. Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh Klinicheskoy Meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32–9. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
9. Shirokova I., Progerina Yu. A new step in treatment «Disease of the kings». *Remedium*. 2018;3(3):33–38. (In Russ.) Available at: http://remedium-journal.ru/upload/iblock/57a/RM_03_2018_07.pdf.
10. Lima W.G., Martins-Santos M.E., Chaves V.E. Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism. *Biochimie*. 2015;116:17–23. doi: 10.1016/j.biochi.2015.06.025.
11. Ilyina A.E., Barskova V.G., Nasonov E.L. Asymptomatic hyperuricemia - benefit or harm? *RMZH = RMJ*. 2008;16(24):1619–1624. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Bessimptomnaya_giperurikemiya_polyza_ili_vred/.
12. Rho Y.H., Choi S.J., Lee Y.H. et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: a multicenter study. *Journal of Korean Medical Science*. 2005;20(6):1029–33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2779304/pdf/jkms-20-1029.pdf>.
13. Green D., Foiles N., Chan C. et al. Elevated fibrinogen levels and subsequent subclinical atherosclerosis: the CARDIA Study. *Atherosclerosis*. 2009;202(2):623–631. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2662501/pdf/nihms94662.pdf>.
14. Nielsen S.M., Bartels E.M., Henriksen M. et al. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(11):1870–1882. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211472.
15. Yakupova S.P. Gout. New opportunities of diagnosis and treatment. *Terapevticheskiy arkhiv = The Therapeutic Archive*. 2018;90(5):88–92. (In Russ.) doi: 10.26444/terarkh201890588-92.
16. Baker J.F., Krishnan E., Chen L., Schumacher H.R. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *American Journal of Medicine*. 2005;118(8):816–826. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.03.043.
17. Krishnan E. Inflammation, oxidative stress and lipids: the risk triad for atherosclerosis in gout. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(7):1229–1238. doi: 10.1093/rheumatology/keq037.
18. Gilyarevsky S.R., Kuzmina I.M., Kelekhayev Kh.R., Sklifosovsky N.V. Uric acid and cardiovascular diseases: a new C-reactive protein? *Sistemnyye gipertenzii = Systemic hypertension*. 2011;3(4):44–47 (In Russ.) Available at: [http://www.gipertonik.ru/files/journals/SG3\(2011\).pdf](http://www.gipertonik.ru/files/journals/SG3(2011).pdf).
19. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension*. 2000;36:1072–1078. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.HYP.36.6.1072>.
20. Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S. Distribution and determinants of cardiovascular events during 20 years of successful antihypertensive treatment. *Journal of Hypertension*. 1998;16(6):761–769. doi: 10.1097/00004872-199816060-00007.
21. Fang J., Alderman M.H. Serum Uric Acid and Cardiovascular Mortality: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971–1992. *JAMA*. 2000;283(18):2404–2410. doi: 10.1001/jama.283.18.2404.
22. Sautin Y.Y., Johnson R.J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27(6):608–619. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2895915/pdf/nihms212414.pdf>.
23. Leyva F., Anker S., Swan J.W., Godsland I.F. et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *European Heart Journal*. 1997;18(5):858–865. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015352.
24. Coutinho T.de A., Turner S.T., Peyser P.A. et al. Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *American Journal of Hypertension*. 2007;20(1):83–89. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.06.015.
25. Strasak A., Ruttman E., Brant L. et al. Ulmer H. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83,683 Austrian men. *Clinical Chemistry*. 2008;54(2):273–84. doi: 10.1373/clinchem.2007.094425.
26. Mazzali M., Kanbay M., Segal M.S. et al. Uric acid and hypertension: cause or effect? *Current Rheumatology Reports*. 2010;12(2):108–17. doi: 10.1007/s11926-010-0094-1.
27. Enomoto A., Endou H. Roles of organic anion transporters (OATs) and a urate transporter (URAT1) in the pathophysiology of human disease. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2005;9(3):195–205. doi: 10.1007/s10157-005-0368-5.
28. Feig D.I., Kang D.H., Johnson R.J. Uric acid and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med*. 2008;359(17):1811–1121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2684330/pdf/nihms109052.pdf>.
29. Woyesa S.B., Hirigo A.T., Wube T.B. Hyperuricemia and metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients at Hawassa university comprehensive specialized hospital, South West Ethiopia. *BMC Endocr Disord*. 2017;17(1):76. doi: 10.1186/s12902-017-0226-y.
30. Han Y., Zhang M., Lu J. et al. Hyperuricemia and overexcretion of uric acid increase the risk of simple renal cysts in type 2 diabetes.

- Scientific Reports. 2017;7(1):3802. doi: 10.1038/s41598-017-04036-6.
31. Widecka K., Szymański F.M., Filipiak K.J. et al. Hyperuricemia and its treatment in patients with a high cardiovascular risk – experts opinion. *Arterial Hypertens.* 2017;21(1):10–17. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/b3fb/11e1b27cfa0c78c3c725cff4d68d1673b22e.pdf>.
 32. Luk A.J., Levin G.P., Moore E.E. et al. Allopurinol and mortality in hyperuricemic patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(7):804–806. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4481712/pdf/kep069.pdf>.
 33. Agarwal V., Hans N., Messerli F.H. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Hypertension. (Greenwich)*. 2013;15(6):435–442. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x>.
 34. Keenan R.T. Limitation of the current standards of care for treating gout and crystal deposition in the primary care setting: a review. *Clinical Therapeutics*. 2017;39(2):430–440. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.12.011.
 35. Barskova V.G., Ilyinykh E.V., Nasonov E.L. Febuxostat is a novel drug in therapy for gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(2):52–58. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2011-603.
 36. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353(23):2450–2461. doi: 10.1056/NEJMoa050373.
 37. Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. The FOCUS trial 48-month interim analysis: long-term clinical outcomes of treatment with febuxostat in subjects with gout in an ongoing phase 2, open-label extension study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65:93. Available at: <https://acr.confex.com/acr/2006/webprogram/Paper4119.html>.
 38. Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Febuxostat vs allopurinol and placebo in subjects with hyperuricemia and gout: the 28-week APEX study. *Arthritis and Rheumatism*. 2008;59(11):1540–8. doi: 10.1002/art.24209.
 39. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *The New England Journal of Medicine*. 2018;378(13):1200–1210. doi: 10.1056/NEJMoa1710895.
 40. White W.B., Chohan S., Dabholkar A. et al. Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities. *American Heart Journal*. 2012;164(1):14–20. doi: 10.1016/j.ahj.2012.04.011.
 41. Tsurko V.V., Gromov M.A., Eliseeva M.E. Gout Therapy that Reduces Urates, Focus on Febuxostat (Based on the Materials Recommended by the European Antirheumatic League). *Trudnyy patient = The difficult patient*. 2017;15(3):24–26. (In Russ.) Available at: <http://t-patient.ru/wp-content/uploads/2017/06/3.pdf>
 42. Saag K.G., Whelton A., Becker M.A., MacDonald P. et al. Impact of Febuxostat on Renal Function in Gout Patients With Moderate-to-Severe Renal Impairment. *Arthritis and Rheumatology*. 2016;68(8):2035–2043. doi: 10.1002/art.39654.
 43. Yamanaka H., Tamaki S., Ide Y., et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(2):270–276. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211574.
 44. Dalbeth N., Saag K.G., Palmer W.E. et al. Effects of Febuxostat in Early Gout: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis and Rheumatology*. 2017;69(12):2386–2395. doi: 10.1002/art.40233.
 45. Hosoya T., Sasaki T., Ohashi T. Clinical efficacy and safety of topiroxostat in Japanese hyperuricemic patients with or without gout: a randomized, double-blinded, controlled phase 2b study. *Clinical Rheumatology*. 2017;36(3):649–656. doi: 10.1007/s10067-016-3474-8.
 46. Pooley J., Steinberg A.S., Choi Y.J., Davis C.S. et al. A Randomized, Double-Blind, Active- and Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Arhalofenate for Reducing Flare in Patients With Gout. *Arthritis and Rheumatology*. 2016;68(8):2027–2034. doi: 10.1002/art.39684.
 47. Steinberg A.S., Vince B.D., Choi Y.J., Martin R.L. et al. The Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Safety of Arhalofenate in Combination with Febuxostat When Treating Hyperuricemia Associated with Gout. *The Journal of Rheumatology*. 2017;44(3):374–379. doi: 10.3899/jrheum.161062.
 48. Bardin T., Keenan R.T., Khanna P.P., Kopicko J. et al. Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(5):811–820. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209213.
 49. Saag K.G., Fitz-Patrick D., Kopicko J., Fung M. et al. Lesinurad Combined With Allopurinol: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Gout Patients With an Inadequate Response to Standard-of-Care Allopurinol (a US-Based Study). *Arthritis and Rheumatology*. 2017;69(1):203–212. doi: 10.1002/art.39840.
 50. Dalbeth N., Jones G., Terkeltaub R. et al. Lesinurad, a Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Combination With Febuxostat in Patients With Tophaceous Gout: Findings of a Phase III Clinical Trial. *Arthritis and Rheumatology*. 2017;69(9):1903–1913. doi: 10.1002/art.40159.

Информация об авторах:

Долгова Лидия Николаевна, д.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; заместитель главного врача, НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО «РЖД», 150031, Россия, Ярославль, Суздальское ш.; 21; e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Красивина Ирина Геннадьевна, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с профпатологией, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5;

Долгов Николай Владимирович, ординатор кафедры терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5;

Луговкина Дарина Геннадьевна, студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Луговкина Дарина Геннадьевна, студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: dolgov64942@yandex.ru учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: lugovkina_6569926@mail.ru

Information about the authors:

Lidiya N. Dolgova, Dr. of Sci. (Med.), Teaching Assistant of Chair for Outpatient Therapy, Clinical Laboratory Diagnosis and Medical Biochemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; Deputy Chief Physician, Non-state Health Facility «Road Clinical Hospital JSC «Russian Railways», 21 Suzdal'skoe Sh., Yaroslavl, 150031, Russia; e-mail: L.Dolgova@dkb.yar.ru

Irina G. Krasivina, Dr. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Hospital Therapy with Occupational Pathology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Nikolay V. Dolgov, Resident Medical Practitioner, Professor E.N. Dormidontov Chair for Therapy; State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Darina G. Lugovkina, a sixth year student, State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Ингибитор биологических эффектов интерлейкина-6 сарилумаб в терапии ревматоидного артрита

Д.Е. Каратеев✉, ORCID: 0000-0002-2352-4080, e-mail: dekar@inbox.ru

Е.Л. Лучихина, ORCID: 0000-0002-6519-1106, e-mail: eleluch@yandex.ru

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Резюме

Несмотря на прогресс фармакотерапии, сохраняется насущная потребность в разработке новых методов медикаментозного лечения ревматоидного артрита (РА). Перспективы лекарственной терапии в настоящее время связывают с препаратом сарилумаб (САР), недавно зарегистрированным в Российской Федерации для лечения РА с умеренной и высокой активностью у взрослых пациентов. САР связывается как с мембранными, так и с растворимыми рецепторами интерлейкина-6 (ИЛ-6р), блокируя его провоспалительные эффекты. САР имеет определенные отличия от своего предшественника тоцилизумаба: представляет собой полностью человеческое, а не гуманизированное антитело, вводится 1 раз в 2 недели подкожно, обладает более выраженной аффинностью в отношении ИЛ-6р. САР является высокоэффективным средством лечения больных РА, он продемонстрировал более высокую эффективность в монотерапии по сравнению с представителем класса ингибиторов ФНО (и-ФНО) адалимумабом. Клинические исследования показали приблизительно равные параметры клинической эффективности и безопасности САР и тоцилизумаба. Сарилумаб следует рассматривать как препарат первого ряда в биологической терапии РА с высокой воспалительной активностью, а также при резистентности к и-ФНО.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сарилумаб, интерлейкин-6

Для цитирования: Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Ингибитор биологических эффектов интерлейкина-6 сарилумаб в терапии ревматоидного артрита. *Медицинский совет*. 2019;(18):85-91. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-85-91.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inhibitor of biological effects of interleukin-6 sarilumab in treatment of rheumatoid arthritis

Dmitry E. Karateev✉, ORCID: 0000-0002-2352-4080, e-mail: dekar@inbox.ru

Elena L. Luchikhina, ORCID: 0000-0002-6519-1106, e-mail: eleluch@yandex.ru

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), 61/2, Schepkina str., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Despite progress in pharmacotherapy, there still are urgent needs in the development of new methods of drug therapy of rheumatoid arthritis (RA). New prospects for drug therapy are currently associated with sarilumab (SAR), recently registered in the Russian Federation for the treatment of moderate to highly active RA in adult patients. SAR binds to both membrane and soluble interleukin-6 receptors (IL-6r), blocking its pro-inflammatory effect. SAR has certain differences from its predecessor, tocilizumab: it is a fully human, not humanized, antibody, it is injected subcutaneously once every 2 weeks, it has a more pronounced affinity for IL-6r. SAR is a highly effective treatment for patients with RA, it has shown higher efficacy in monotherapy compared to the representative of the class of TNF inhibitors adalimumab. Clinical studies have shown approximately equal clinical efficacy parameters and a safety profile for SAR and tocilizumab. Sarilumab should be considered as a first-line biologic drug in patients with high inflammatory activity, as well as in patients resistant to anti-TNF.

Keywords: rheumatoid arthritis, sarilumab, interleukin-6

For citation: Karateev D.E., Luchikhina E.L. Inhibitor of biological effects of interleukin-6 sarilumab in treatment of rheumatoid arthritis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(18):85-91. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-85-91.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – это хроническое заболевание, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов, которое может привести к разрушению костно-хрящевых структур сустава, а также к целому ряду системных осложнений [1]. РА представляет собой серьезную медико-социальную проблему в Российской

Федерации [2]. Цели лечения включают контроль симптоматики (боль, воспаление), снижение степени повреждения суставов, инвалидизации, поддержание или улучшение физических функций и качества жизни пациентов [1]. Алгоритмы лечения включают оценку активности заболевания с помощью комплексных индексов, применение стратегии «лечения до достижения цели» и использование стандартных, биологических и новых таргетных

небиологических болезнь-модифицирующих (базисных) противоревматических препаратов (БПВП) [3]. Хотя прогноз для большинства пациентов в настоящее время благоприятен, многие больные все еще не отвечают в достаточной степени даже на современные методы лечения. Соответственно, сохраняется насущная потребность в разработке новых методов медикаментозной терапии [3].

За последние годы генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) стали практически обязательным компонентом лечения тяжелых вариантов РА, резистентных к стандартным БПВП, таким как метотрексат (МТ), что нашло отражение в российских и международных клинических рекомендациях [4, 5]. Тем не менее широкое применение ГИБП, таких как ингибиторы фактора некроза опухоли (и-ФНО), которые рассматриваются как стандарт лечения для таких пациентов, абсолютно не является панацеей [6, 7].

Ингибиторы биологических эффектов интерлейкина-6 (и-ИЛ-6) представляют собой активно развивающуюся группу ГИБП. Несмотря на то что эта группа биологических препаратов появилась в арсенале ревматологов значительно позднее и-ФНО, она в настоящее время занимает значительное место в терапии РА. ИЛ-6 играет ключевую роль в патогенезе РА. Различные клинические исследования доказали выдающуюся эффективность при РА первого в своем классе ингибитора эффектов ИЛ-6 тоцилизумаба (ТЦЗ) – гуманизированного моноклонального антитела к рецептору ИЛ-6 (ИЛ-6р) [8]. Это подтверждает гипотезу о существовании независимых от ФНО механизмов патогенеза РА [9]. Хорошо известно, что ИЛ-6 – провоспалительный цитокин с обширным спектром биологического воздействия на клетки иммунной системы, а также на неиммунные клетки, такие как клетки сосудистого эндотелия, костного мозга, синовиальной оболочки суставов и др. [10], – влияет на процессы пролиферации, дифференцировки, выживаемости клеток и определяет системные иммуновоспалительные реакции, в т. ч. высвобождение белков острой фазы воспаления в гепатоцитах, включая С-реактивный белок (СРБ) и сывороточный амилоид А [11, 12]. При РА уровни ИЛ-6 в сыворотке соотносятся с индексами активности болезни [11] и костной деструкцией [13].

Медикаментозные средства из класса и-ИЛ-6 – препараты тоцилизумаба (ТЦЗ) и сарилумаба (САР), зарегистрированные для лечения РА к настоящему времени, – фактически представляют собой моноклональные антитела (мАТ) к ИЛ-6р. Также создан целый ряд препаратов мАТ к самому ИЛ-6 (сирукумаб, олокизумаб, клазакизумаб), пока не получивших официальной регистрации. Несмотря на близкие результаты клинических исследований мАТ к ИЛ-6 и мАТ к ИЛ-6р в отношении эффективности, возможно, что применение мАТ к самому ИЛ-6 ассоциировано с некоторыми проблемами безопасности [14], этот вопрос требует прояснения в процессе дальнейших клинических испытаний. Первый из зарегистрированных препаратов – ингибитор ИЛ-6р тоцилизумаб – зарекомендовал себя в качестве эффективного препарата у больных РА, резистентных к МТ и и-ФНО [15–17]. Новые перспективы лекарственной терапии и-ИЛ-6 в настоящее

время связываются с препаратом сарилумаб¹ (САР), недавно зарегистрированным в Российской Федерации [18] для лечения РА с умеренной и высокой активностью у взрослых пациентов, которые неадекватно отреагировали или не переносят один или несколько БПВП; его назначают в дозировке 200 или 150 мг подкожно 1 раз в 2 недели в комбинации с метотрексатом (МТ). САР также можно назначать в качестве монотерапии в случае непереносимости МТ или когда лечение МТ нецелесообразно.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ САРИЛУМАБА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

САР представляет собой человеческое мАТ IgG1 к ИЛ-6р, связывается как с мембранными, так и с растворимыми ИЛ-6р, нарушая передачу по сигнальному пути сигнала, связанного с гликопротеином 130 (gp130) и сигнальными белками STAT-3, что ведет к подавлению синтеза других провоспалительных цитокинов, хемокинов, торможению активации клеток иммунной системы². САР по своим характеристикам имеет определенные отличия от ТЦЗ³ [18–19]. Так, сарилумаб – это антитело, идентичное человеческому, в то время как тоцилизумаб – гуманизированное антитело, т. е. содержащее некоторое количество мышиного белка. В форме подкожной инъекции САР вводится 1 раз в 2 недели, а ТЦЗ – еженедельно. В то же время ТЦЗ доступен в внутривенной лекарственной форме. Согласно некоторым источникам, САР обладает более выраженной аффинностью в отношении ИЛ-6р, чем ТЦЗ, а также связывает рецептор более стабильно, поэтому САР может снижать уровень СРБ более эффективно и в меньших концентрациях [20, 21].

Эффективность САР при РА была продемонстрирована в целом ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) II-III фазы [22–33]. Основные данные по эффективности САР в РКИ при РА представлены в таблице.

Крупнейшим предрегистрационным исследованием САР было исследование MOBILITY (протоколы А и В) II-III фазы [22–26]. В протоколе MOBILITY А у пациентов частота ответа ACR20 (20%-ное улучшение по критериям American College of Rheumatology [2]) на 150 и 200 мг САР по сравнению с плацебо на 24-й неделе составила 58,0, 66,4 и 33,4% соответственно ($p < 0,0001$); среднее изменение индекса HAQ (Health Assessment Questionnaire – опросник оценки здоровья [2]) к 16-й неделе составило -0,53, -0,55 и -0,29 соответственно ($p < 0,0001$). Среднее изменение по шкале Шарпа (рентгенологический индекс Sharp-van der Heijde [2]) на 52-й неделе составило 0,90, 0,25 и 2,78 соответственно ($p < 0,0001$). После завершения РКИ MOBILITY часть пациентов была включена в открытую продленную фазу исследования (протокол EXTEND, NCT011046652), в котором все пациенты получали САР 200 мг/сут плюс МТ [34], снижение дозы до 150 мг/сут допускалось при изменении лабора-

¹ Кевзара®, рег. уд. ЛП-005185 от 19.11.2018, АО «Санофи-авентис груп», Франция.

² Инструкция по применению препарата Кевзара. https://grls.rosminzdrav.ru/GrLs_View_v2.aspx?routingGuid=5b781c69-9631-4661-87a4-3b3bd96a20d9&t=.

³ Там же.

● **Таблица.** Эффективность сарилумаба при ревматоидном артрите по данным рандомизированных клинических исследований II-III фазы

● **Table.** Sarilumab efficacy in rheumatoid arthritis according to randomized phase II-III clinical trials

Название исследования, номер, ссылка	Фаза	Группы сравнения	Критерии и число больных, длительность лечения	Результаты
MOBILITY part A (NCT01061736) [23]	II	CAP в разных дозах (100, 150, 200 мг) плюс МТ против плацебо плюс МТ	Больные РА с недостаточным ответом на МТ, n = 306, 22 недели	Ответ по ACR20 к 12-й неделе достоверно выше на CAP в дозе ≥ 150 мг 1 раз в 2 недели ($p = 0,0203$)
MOBILITY part B (NCT01061736) [24–27]	III	CAP 150 и 200 мг плюс МТ против плацебо плюс МТ	Больные РА с недостаточным ответом на МТ; 2 когорты: n = 172 и n = 1197; 52 недели + 6 недель наблюдения после лечения	CAP превосходил плацебо по достижению ответа ACR20, влиянию на ООЗБ, ВАШ боли, HAQ, SF-36, FACIT-F ($p < 0,0001$), тормозил рентгенологическое прогрессирование, снижал уровни биомаркеров деструкции хряща и кости
ASCERTAIN (NCT01768572) [28]	III	CAP 150 и 200 мг подкожно против ТЦЗ 4 и 8 мг на 1 кг массы тела внутривенно	Больные РА с недостаточным ответом на и-ФНО- α ; n = 202; 24 недели + 60 дней наблюдения после лечения	Фокус на безопасность: не было значимых различий между CAP и ТЦЗ в отношении частоты и тяжести нежелательных реакций
TARGET (NCT01709578) [29, 30]	III	CAP 150 и 200 мг плюс сБПВП против плацебо плюс сБПВП	Больные РА с недостаточным ответом на и-ФНО- α ; n = 546; 24 недели + 6 недель наблюдения после лечения	CAP превосходил плацебо по достижению ответа ACR20, снижению индекса HAQ ($p < 0,001$), а также снижал уровни биомаркеров иммунного воспаления и повреждения тканей
MONARCH (NCT02332590) [31, 32]	III	CAP 200 мг плюс плацебо против адалимумаба 40 мг плюс плацебо	Больные РА с недостаточным ответом на МТ; n = 369; 24 недели	CAP в монотерапии превосходил монотерапию адалимумабом по динамике DAS28-СОЭ и индекса HAQ ($p < 0,005$), ООЗБ ($p < 0,001$), ВАШ боли ($p < 0,001$) и физических компонентов SF-36 ($p < 0,001$)
ONE (NCT02121210) [33]	III	CAP 150 или 200 мг	Больные РА с недостаточным ответом на БПВП; n = 132; 24 недели	Ответ по критериям ACR 20/50/70% составил для дозы CAP 200 мг 71,6/50,7/29,9%, для дозы 150 мг 73,8/53,8/29,2% соответственно
KAKEHASI (NCT02293902) [34]	III	CAP 150 и 200 мг плюс МТ против плацебо плюс МТ	Больные РА из Японии с недостаточным ответом на МТ; n = 243; 24 недели	На CAP ответ ACR20 наблюдался: на 150 мг у 67,9%, на 150 мг у 57,5% пациентов; на плацебо у 14,8% пациентов ($p < 0,001$)

Примечание. CAP – сарилумаб, ТЦЗ – тоцилизумаб, РА – ревматоидный артрит, МТ – метотрексат, сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты, ACR20/50/70 – 20, 50, 70%-ное улучшение по критериям American College of Rheumatology, ООЗБ – общая оценка здоровья больных, ВАШ – визуально-аналоговая шкала, HAQ – опросник оценки здоровья, SF-36 – опросник качества жизни, FACIT-F – опросник по оценке утомляемости, DAS28-СОЭ – индекс активности болезни с учетом скорости оседания эритроцитов, и-ФНО- α – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа [4].

торных показателей и по усмотрению исследователя. У включенного в протокол EXTEND 901 пациента через 1 год активность заболевания быстро снизилась, при этом динамика рентгенологических изменений по шкале Шарпа была стабильной в течение 2 лет.

В исследовании ONE [32], помимо клинической эффективности, оценивалась иммуногенность CAP. Антитела к CAP были выявлены у 12,3% больных на дозе 150 мг и у 6,1% на дозе 200 мг 1 раз в 2 недели подкожно, при этом не наблюдалось снижения эффективности при 24-недельном наблюдении.

В РКИ TARGET [28, 29] больные РА с недостаточным ответом на и-ФНО получали CAP по 150, 200 мг или плацебо каждые 2 недели в течение 24 недель в комбинации со стандартными синтетическими БПВП. Частота ответа ACR20 на 24-й неделе была значительно выше на CAP 150 и 200 мг каждые 2 недели по сравнению с плацебо (55,8, 60,9 и 33,7% соответственно; $p < 0,0001$); средняя динамика индекса HAQ на 12-й неделе была значительно более выраженной на CAP 150 мг, составляя -0,46 ($p = 0,0007$), и на CAP 200 мг, составляя -0,47 ($p = 0,0004$), по сравнению с плацебо (-0,26).

В исследовании MONARCH [30, 31] у больных РА с недостаточным ответом на МТ CAP сравнивался с и-ФНО

адалимумабом; эффективность CAP оказалась выше в отношении динамики индекса активности болезни DAS28-СОЭ [4] (-3,28 против -2,20; $p < 0,0001$). Пациенты, получавшие CAP, продемонстрировали более частое достижение ответа на лечение по критериям ACR 20/50/70 (CAP: 71,7/45,7/23,4%; адалимумаб: 58,4/29,7/11,9%; все $p \leq 0,0074$) и имели более выраженное улучшение индекса HAQ ($p = 0,0037$). К 24-й неделе они чаще, чем принимавшие адалимумаб, достигали и низкой активности заболевания (41,8% против 24,9%; $p = 0,0005$). К 24-й неделе CAP превосходил адалимумаб по параметрам самооценки пациентов, таким как общая оценка состояния здоровья больным ($p < 0,001$), оценка боли по визуально-аналоговой шкале ($p < 0,001$) и физическим компонентам опросника качества жизни SF-36 ($p < 0,001$).

Японское 52-недельное РКИ HARUKA [35] было посвящено сравнению эффективности и безопасности CAP в монотерапии ($n = 61$) и в сочетании с сБПВП ($n = 30$). Улучшение по критериям ACR 20/50/70, индексам DAS28-СОЭ и HAQ было сопоставимо независимо от применявшейся схемы лечения сарилумабом.

Еще одно национальное многоцентровое исследование KAKEHASI, проведенное в Японии [33], двойное слепое, многоцентровое РКИ III фазы с плацебо-контролем,

изучало применение САР у японских пациентов, не отвечающих на МТ. Был достигнут ответ ACR20 у 67,9, 57,5 и 14,8% больных на САР 200 мг, 150 мг и плацебо соответственно.

Специфичный для РА индекс оценки нанесенных болезнью повреждений – 7-доменная шкала «RA Impact of Disease scale» (RAID) – был использован в материале исследований TARGET и MONARCH [36]. САР 150 и 200 мг в сочетании с синтетическими БПВП был эффективнее плацебо + БПВП ($p < 0,05$), а САР 200 мг был эффективнее адалимумаба 40 мг в отношении снижения индекса RAID к 12-й неделе (-0,93 и -1,13; -0,49 соответственно) и 24-й неделе (-0,75 и -1,01; -0,78 соответственно).

По результатам сетевого метаанализа опубликованных 53 исследований, в т. ч. исследований MOBILITY-A, MOBILITY-B и TARGET [37], было показано, что у больных РА с недостаточным ответом на БПВП САР в дозе 200 мг не отличается по параметрам эффективности от большинства ГИБП и таргетных препаратов, хотя САР был несколько эффективнее барицитиниба в дозе 2 мг, тофацитиниба и цертолизумаба к 24-й неделе по влиянию на рентгенологический индекс Шарпа. САР 150 мг был сопоставим по эффективности со всеми таргетными препаратами. В группе пациентов, не ответивших на и-ФНО, САР 200 мг был равен по эффективности абатацепту, голимумабу, тоцилизумабу 4 мг и 8 мг/кг внутривенно и ритуксимабу, превосходил барицитиниб 2 мг/сут по ACR50 и достижению ремиссии по индексу DAS28 ($< 2,6$ балла), а также превосходил абатацепт, голимумаб, тоцилизумаб 4 мг/кг внутривенно и ритуксимаб в отношении достижения ремиссии по индексу DAS28 ($< 2,6$ балла).

В ряде исследований САР, помимо клинических показателей, изучались биомаркеры. В исследовании MOBILITY A изучались биомаркеры образования и резорбции кости, такие как растворимый активатор рецептора лиганда ядерного фактора-кВ (sRANKL), маркеры деградации хряща и др. [26]. Терапия САР 150 или 200 мг подкожно 1 раз в 2 недели значительно снижала биомаркеры через 2 и 12 недель после начала лечения ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо), отмечено положительное влияние препарата на метаболизм кости при РА. В исследовании TARGET [29] продемонстрировано, что САР значимо снижает уровень маркера активного синовита – матриксной металлопротеиназы-3 (MMP-3), маркера деградации хряща – расщепленных металлопротеиназами фрагментов коллагена типов 1 и 3 (C1M, C3M), маркеров лимфоидной активации (CXCL13) и ремоделирования костной ткани (RANKL). Эти данные подтверждают структурно-модифицирующее действие САР.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ САРИЛУМАБОМ: ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Профиль безопасности САР был стабильным во всех исследованиях. Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями (сНЯ) были: нейтропения, серьезные инфекции, реакции гиперчувствительности и желудочно-кишечные перфорации [38]. Нередко наблюдалась нейтропения, но никакой связи ее с риском развития инфек-

ций не выявлено. Отмечались также дислипидемия, нарушение функции печени (повышение трансаминаз). В целом результаты исследований [37, 39] показывают, что сНЯ, в т. ч. серьезные инфекции (СИ), развивались на фоне терапии САР с равной частотой по сравнению с ТЦЗ.

Этот тезис хорошо иллюстрируется данными клинических исследований. Так, в РКИ MOBILITY A частота НЯ и лабораторных изменений (нейтропения, повышение трансаминаз и дислипидемия) соответствовала данным о других и-ИЛ-6 [22]. В РКИ MOBILITY B [22] самым частым НЯ были инфекции. В группах САР 150, 200 мг и плацебо частота СИ составила 2,6, 4,0 и 2,3% соответственно. У 9,5, 8,0 и 2,1% соответственно наблюдалось повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) > 3 ВГН. Повышение сывороточного общего холестерина наблюдалось у 36,8, 43,0 и 18,3% пациентов соответственно. Нейтропения наблюдалась у 5,1 и 7,8% больных на 150 и 200 мг САР и не отмечена у пациентов, получавших плацебо. В исследовании EXTEND [34] НЯ и сНЯ отмечались с частотой 279,6 на 100 пациенто-лет и 16,6 на 100 пациенто-лет соответственно, чаще всего отмечались нейтропения, эритема в месте инъекции, повышение АЛТ и инфекции верхних дыхательных путей.

Инфекции также были наиболее частыми НЯ в РКИ TARGET [28]; СИ отмечены у 1,1, 0,6 и 1,1% пациентов, получавших плацебо, САР 150 и 200 мг соответственно, частота сНЯ в целом составила 3,3, 3,3 и 5,4%. В исследовании MONARCH [30], где проведено сравнение САР и адалимумаба, нейтропения и реакции в месте инъекции чаще встречались на фоне сарилумаба, в то время как на фоне адалимумаба чаще отмечалась головная боль. НЯ в целом имели место у 63,6% пациентов на адалимумабе и у 64,1% на сарилумабе. Частота развития инфекций (сарилумаб: 28,8%; адалимумаб: 27,7%), а также СИ (1,1% для обоих препаратов) была практически одинаковой, независимо от нейтропении.

Исследование ASCERTAIN [27] фокусировалось на безопасности и переносимости САР и ТЦЗ в комбинации с БПВП у 202 пациентов с РА и неадекватным ответом или непереносимостью и-ФНО. Было выявлено, что частота НЯ на фоне терапии была одинаковой для САР и ТЦЗ. Самыми частыми НЯ на САР были: нейтропения – 12,2% в группе 150 мг и 15,7% в группе 200 мг, назофарингит – 12,2 и 5,9% и эритема в месте инъекции – 8,2 и 7,8% соответственно; на ТЦЗ: передозировка – 8,8%, инфекция верхних дыхательных путей – 6,9% и тошнота – 6,9%. Не было обнаружено связи между снижением абсолютного количества нейтрофилов и увеличением частоты инфекций. Статистически значимых различий в эффективности между группами найдено не было.

В исследовании KAKENASI [33] авторы пришли к выводу, что профили безопасности обеих доз САР были в целом схожи с ожидаемыми для всего класса и-ИЛ-6.

В исследовании HARUKA [35] наиболее частыми НЯ были назофарингит и нейтропения. По одному случаю СИ наблюдалось в группах монотерапии САР и комбинации САР и БПВП. У пациентов с нейтропенией 3-й степени не было случаев СИ.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАСШИРЕНИЯ ПОКАЗАНИЙ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ САРИЛУМАБА

ИЛ-6 является плейотропным цитокином, который играет существенную роль в управлении нейроэндокринной системой, влияя на такие состояния, как инсулинорезистентность, сосудистые заболевания, участвуя в регуляции липидного обмена, митохондриальной активности, а также обеспечивает связь между иммунной и центральной нервной системой. Лечение и-ИЛ-6 способно оказывать воздействие на нейронные компоненты боли, такие как аллодиния и гипералгезия, поэтому оно может быть приемлемым вариантом при многих состояниях, связанных с патологической болью при РА [40]. Кроме того, в настоящее время проводится либо запланированный ряд клинических исследований в подгруппах больных РА или при других иммуновоспалительных заболеваниях [41]: при беременности (NCT03378219), при склеродерме (NCT03679845), при полиартрикулярном (NCT02776735) и системном (NCT02991469) ювенильном артрите, при системном мастоцитозе (NCT03770273), при гигантоклеточном артериите (NCT03600805) и ревматической полимиалгии (NCT03600818).

ВЫВОДЫ

Сарилумаб – новый представитель группы ингибиторов ИЛ-6 – является высокоэффективным средством лечения больных РА, имеющим определенные фармакологические преимущества перед тоцилизумабом. Он продемонстрировал более высокую эффективность в монотерапии по сравнению с представителем класса и-ФНО адалимумабом. Клинические исследования показали, что параметры клинической эффективности и профили безопасности обоих препаратов приблизительно равны. Эти данные позволяют говорить о том, что сарилумаб следует рассматривать как препарат первого ряда биологической терапии у больных с высокой воспалительной активностью, а также у пациентов, резистентных к и-ФНО. Несомненно, необходимо проведение пострегистрационных (в рамках регистров больных) исследований по применению сарилумаба в реальной клинической практике.



Поступила / Received 11.10.2019
Отрецензирована / Review 27.10.2019
Принята в печать / Accepted 01.11.2019

Список литературы

1. Ferro F., Elefante E., Luciano N., Talarico R., Todro M. One year in review 2017: novel findings in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(5):721-734. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28956527>.
2. Pedersini R., Karateev D.E., Vasilescu R.S., Alvir J.M., Spurdin D., Smolen J.S. The Burden of Rheumatoid Arthritis in Russia. *Value Health*. 2015;18(7):A651. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.2344.
3. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
4. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов Е.Л. (ред.). *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с.
5. Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J., Burmester G., Chatzidionysiou K., Dougados M., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
6. Kaltsonoudis E., Pelechas E., Voulgaris P.V., Drosos A.A. Unmet needs in the treatment of rheumatoid arthritis. An observational study and a real-life experience from a single university center. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(4):597-602. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.06.003.
7. Drosos A.A., Pelechas E., Voulgaris P.V. Rheumatoid arthritis treatment. A back to the drawing board project or high expectations for low unmet needs? *J Clin Med*. 2019;8(8):pii. E1237. doi: 10.3390/jcm8081237.
8. Narazaki M., Tanaka T., Kishimoto T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(6):535-551. doi: 10.1080/1744666X.2017.1295850.
9. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):163-169. doi: 10.14412/1995-4484-2013-645.
10. Kang S., Tanaka T., Kishimoto T. Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody. *Int Immunol*. 2015;27(1):21-29. doi: 10.1093/intimm/ixdx081.
11. Wong P.K., Campbell I.K., Egan P.J., Ernst M., Wicks I.P. The role of the interleukin-6 family of cytokines in inflammatory arthritis and bone turnover. *Arthritis Rheum*. 2003;48(5):1177-1189. doi: 10.1002/art.10943.
12. Chung S.J., Kwon Y.J., Park M.C., Park Y.B., Lee S.K. The correlation between increased serum concentrations of interleukin-6 family cytokines and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Yonsei Med J*. 2011;52(1):113-120. doi: 10.3349/yjm.2011.52.1.113.
13. Kotake S., Sato K., Kim K.J., Takahashi N., Udagawa N., Nakamura I., Yamaguchi A., Kishimoto T., Suda T., Kashiwazaki S. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res*. 1996;11(1):88-95. doi: 10.1002/jbmr.5650110113.
14. Avci A.B., Feist E., Burmester G.R. Targeting IL-6 or IL-6 Receptor in Rheumatoid Arthritis: What's the Difference? *BioDrugs*. 2018;32(6):531-546. doi: 10.1007/s40259-018-0320-3.
15. Emery P., Keystone E., Tony H.P., Cantagrel A., van Vollenhoven R., Sanchez A., Alecock E., Lee J., Kremer J. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(11):1516-1523. doi: 10.1136/ard.2008.092932.
16. Lauper K., Nordström D.C., Pavelka K., Hernández M.V., Kvien T.K., Kristianslund E.K., et al. Comparative effectiveness of tocilizumab versus TNF inhibitors as monotherapy or in combination with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis after the use of at least one biologic disease-modifying antirheumatic drug: analyses from the pan-European TOCERRA register collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1276-1282. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212845.
17. Панасюк Е.Ю., Амирджанова В.Н., Авдеева А.С., Лучихина Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):104-110. doi: 10.14412/1995-4484-2013-635.
18. Scott L.J. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017;77(17):1865-1879. doi: 10.1007/s40265-017-0829-7.
19. McCarty D., Robinson A. Efficacy and safety of sarilumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(3):61-67. doi: 10.1177/1759720X17752037.
20. Rafique A., Martin J., Blome M., Huang T., Ouyang A., Papadopoulos N. AB0037 Evaluation of the binding kinetics and functional bioassay activity of sarilumab and tocilizumab to the human IL-6 receptor (IL-6R) alpha. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;72(Suppl 3):A797-A797. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.2360.
21. Xu C., Nolan P., Lu Q., Paccaly A., Iglesias-Rodriguez M., St John G., Nivens C., Maldonado R., Ishii T., Choy E., Kanamaluru V. FR10106 Sarilumab and tocilizumab receptor occupancy (RO), and effects on C-reactive protein (CRP) levels, in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(7):719-720. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3324.
22. Huizinga T.W., Fleischmann R.M., Jasson M., Radin A.R., van Adelsberg J., Fiore S., Huang X., Yancopoulos G.D., Stahl N., Genovese M.C. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6Rα in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1626-1634. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204405.
23. Genovese M.C., Fleischmann R., Kivitz A.J., Rell-Bakalarska M., Martincova R., Fiore S., et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With

- Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(6):1424-1437. doi: 10.1002/art.39093.
24. Strand V, Kosinski M, Chen C.I., Joseph G., Rendas-Baum R., Graham N.M., et al. Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: results of a phase III trial. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:198. doi: 10.1186/s13075-016-1096-9.
 25. Насонов Е.Л., Станислав М.Л., Раскина Т.А., Куропаткин Г.В., Ширинский И.В., Ребров А.П., Шостак Н.А., Алиханов Б.А., Ушакова Е.Н., Камалова Р.Г., Смакотина С.А., Симаненков В.И., Повзун А.С., Захарьян И.И., Якушин С.С., Сандин М.Ю. Эффективность и безопасность сарилумаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом и неадекватным эффектом монотерапии метотрексатом (результаты исследования III фазы по протоколу MOBILITY). *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(2):142-148. doi: 10.14412/1995-4484-2019-142-148.
 26. Boyapati A., Mshid J., Fiore S., van Adelsberg J., Graham N.M., Hamilton J.D. Sarilumab plus methotrexate suppresses circulating biomarkers of bone resorption and synovial damage in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a biomarker study of MOBILITY. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):225. doi: 10.1186/s13075-016-1132-9.
 27. Emery P., Rondon J., Parrino J., Lin Y., Pena-Rossi C., van Hoogstraten H., Graham N.M.H., Liu N., Paccaly A., Wu R., Spindler A. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018;58:849-858. doi: 10.1093/rheumatology/key361.
 28. Fleischmann R., van Adelsberg J., Lin Y., Castelar-Pinheiro G.D., Brzezicki J., Hrycaj P., Graham N.M., van Hoogstraten H., Bauer D., Burmester G.R. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):277-290. doi: 10.1002/art.39944.
 29. Gabay C., Mshid J., Zilberstein M., Paccard C., Lin Y., Graham N.M.H., Boyapati A. Identification of sarilumab pharmacodynamic and predictive markers in patients with inadequate response to TNF inhibition: a biomarker substudy of the phase 3 TARGET study. *RMD Open.* 2018;4(1):e000607. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000607.
 30. Burmester G.R., Lin Y., Patel R., van Adelsberg J., Mangan E.K., Graham N.M., et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):840-847. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310.
 31. Strand V., Gossec L., Proudfoot C.W.J., Chen C.I., Reaney M., Guillonnet S., et al. Patient-reported outcomes from a randomized phase III trial of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):129. doi: 10.1186/s13075-018-1614-z.
 32. Wells A.F., Parrino J., Mangan E.K., Paccaly A., Lin Y., Xu C., et al. Immunogenicity of Sarilumab Monotherapy in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Were Inadequate Responders or Intolerant to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Rheumatol Ther.* 2019;6(3):339-352. doi: 10.1007/s40744-019-0157-3.
 33. Tanaka Y., Wada K., Takahashi Y., Hagino O., van Hoogstraten H., Graham N.M.H., Kameda H. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial in Japan. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):79. doi: 10.1186/s13075-019-1856-4.
 34. Genovese M.C., van Adelsberg J., Fan C., Graham N.M.H., van Hoogstraten H., Bauer D., EXTEND study investigators. Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(8):1423-1431. doi: 10.1093/rheumatology/key121.
 35. Kameda H., Wada K., Takahashi Y., Hagino O., van Hoogstraten H., Graham N., Tanaka Y. Sarilumab monotherapy or in combination with non-methotrexate disease-modifying antirheumatic drugs in active rheumatoid arthritis: A Japan phase 3 trial (HARUKA). *Mod Rheumatol.* 2019;1-10. doi: 10.1080/14397595.2019.1639939.
 36. Gossec L., Strand V., Proudfoot C., Chen C.I., Guillonnet S., Kimura T., van Hoogstraten H., Mangan E., Reaney M. Effects of Sarilumab on Rheumatoid Arthritis as Reported by Patients Using the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease Scale. *J Rheumatol.* 2019;46(10):1259-1267. doi: 10.3899/jrheum.180904.
 37. Choy E., Freemantle N., Proudfoot C., Chen C.I., Pollissard L., Kuznik A., et al. Evaluation of the efficacy and safety of sarilumab combination therapy in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or tumour necrosis factor α inhibitors: systematic literature review and network meta-analyses. *RMD Open.* 2019;5(1):e000798. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000798.
 38. Muszbek N., Proudfoot C., Fournier M., Chen C.I., Kuznik A., Kiss Z., Gal P., Michaud K. Economic Evaluation of Sarilumab in the Treatment of Adult Patients with Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have an Inadequate Response to Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Adv Ther.* 2019;36(6):1337-1357. doi: 10.1007/s12325-019-00946-1.
 39. Mahajan T.D., Mikuls T.R. Recent advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(3):231-237. doi: 10.1097/BOR.0000000000000496.
 40. Atzeni F., Nucera V., Masala I.F., Sarzi-Puttini P., Bonitta G. IL-6 Involvement In Pain, Fatigue And Mood Disorders In Rheumatoid Arthritis And The Effects Of IL-6 Inhibitor Sarilumab. *Pharmacol Res.* 2019;2019:104402. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104402.
 41. Pelechas E., Voulgari P.V., Drosos A.A. Clinical evaluation of the safety, efficacy and tolerability of sarilumab in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:1073-1079. doi: 10.2147/TCRM.S167452.

References

1. Ferro F., Elefante E., Luciano N., Talarico R., Todoerti M. One year in review 2017: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(5):721-734. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28956527>.
2. Pedersini R., Karateev D.E., Vasilescu R.S., Alvir J.M., Spurdin D., Smolen J.S. The Burden of Rheumatoid Arthritis in Russia. *Value Health.* 2015;18(7):A651. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.2344.
3. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
4. Nasonov E.L., Karateev D.E. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov E.L. (red.). *Russian clinical recommendations. Rheumatology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)
5. Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J., Burmester G., Chatzidionysiou K., Dougados M., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
6. Kaltsonoudis E., Pelechas E., Voulgari P.V., Drosos A.A. Unmet needs in the treatment of rheumatoid arthritis. An observational study and a real-life experience from a single university center. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(4):597-602. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.06.003.
7. Drosos A.A., Pelechas E., Voulgari P.V. Rheumatoid arthritis treatment. A back to the drawing board project or high expectations for low unmet needs? *J Clin Med.* 2019;8(8):pii. E1237. doi:10.3390/jcm8081237.
8. Narazaki M., Tanaka T., Kishimoto T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(6):535-551. doi: 10.1080/1744666X.2017.1295850.
9. Nasonov E.L., Karateev D.E. Use of genetically engineered biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis: general characteristics (a lecture). *Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):163-169. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2013-645.
10. Kang S., Tanaka T., Kishimoto T. Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody. *Int Immunol.* 2015;27(1):21-29. doi: 10.1093/intimm/idx081.
11. Wong P.K., Campbell I.K., Egan P.J., Ernst M., Wicks I.P. The role of the interleukin-6 family of cytokines in inflammatory arthritis and bone turnover. *Arthritis Rheum.* 2003;48(5):1177-1189. doi: 10.1002/art.10943.
12. Chung S.J., Kwon Y.J., Park M.C., Park Y.B., Lee S.K. The correlation between increased serum concentrations of interleukin-6 family cytokines and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Yonsei Med J.* 2011;52(1):113-120. doi: 10.3349/yjm.2011.52.1.113.
13. Kotake S., Sato K., Kim K.J., Takahashi N., Udagawa N., Nakamura I., Yamaguchi A., Kishimoto T., Suda T., Kashiwakazi S. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res.* 1996;11(1):88-95. doi: 10.1002/jbmr.5650110113.
14. Avci A.B., Feist E., Burmester G.R. Targeting IL-6 or IL-6 Receptor in Rheumatoid Arthritis: What's the Difference? *BioDrugs.* 2018;32(6):531-546. doi: 10.1007/s40259-018-0320-3.
15. Emery P., Keystone E., Tony H.P., Cantagrel A., van Vollenhoven R., Sanchez A., Alecock E., Lee J., Kremer J. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1516-1523. doi: 10.1136/ard.2008.092932.
16. Lauper K., Nordström D.C., Pavelka K., Hernández M.V., Kvien T.K., Kristianslund E.K., et al. Comparative effectiveness of tocilizumab versus TNF inhibitors as monotherapy or in combination with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis after the use of at least one biologic disease-modifying antirheumatic drug: analyses from the pan-European TOCERRA register collaboration. *Ann*

- Rheum Dis.* 2018;77(9):1276-1282. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212845.
17. Panasyuk E.Y., Amirdzhanova V.N., Avdeyeva A.S., Luchikhina E.L., Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. Experience with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (according to the data of the LORNET multicenter trial). *Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):104-110. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2013-635.
 18. Scott L.J. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2017;77(17):1865-1879. doi: 10.1007/s40265-017-0829-7.
 19. McCarty D., Robinson A. Efficacy and safety of sarilumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018;10(3):61-67. doi: 10.1177/1759720X17752037.
 20. Rafique A., Martin J., Blome M., Huang T., Ouyang A., Papadopoulos N. AB0037 Evaluation of the binding kinetics and functional bioassay activity of sarilumab and tocilizumab to the human IL-6 receptor (IL-6R) alpha. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2014;72(Suppl 3):A797-A797. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.2360.
 21. Xu C., Nolain P., Lu Q., Paccaly A., Iglesias-Rodriguez M., St John G., Nivens C., Maldonado R., Ishii T., Choy E., Kanamallu V. FR10106 Sarilumab and tocilizumab receptor occupancy (RO), and effects on C-reactive protein (CRP) levels, in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2019;78(7):719-720. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3324.
 22. Huizinga T.W., Fleischmann R.M., Jasson M., Radin A.R., van Adelsberg J., Fiore S., Huang X., Yancopoulos G.D., Stahl N., Genovese M.C. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6Rα in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1626-1634. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204405.
 23. Genovese M.C., Fleischmann R., Kivitz A.J., Rell-Bakalarska M., Martincova R., Fiore S., et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(6):1424-1437. doi: 10.1002/art.39093.
 24. Strand V., Kosinski M., Chen C.I., Joseph G., Rendas-Baum R., Graham N.M., et al. Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: results of a phase III trial. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):198. doi: 10.1186/s13075-016-1096-9.
 25. Nasonov E.L., Stanislav M.L., Raskina T.A., Kuropatkin G.V., Shirinsky I.V., Rebrov A.P., Shostak N.A., Alikhanov B.A., Ushakov E.N., Kamalova R.G., Smakotina S.A., Simanenko V.I., Paysun A.S., Zaharjan I.I., Yakushin S.S., Sandin M.Y. Efficacy and safety of sarilumab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate effect of methotrexate monotherapy (results of phase III MOBILITY study). *Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(2):142-148. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2019-142-148.
 26. Boyapati A., Msihid J., Fiore S., van Adelsberg J., Graham N.M., Hamilton J.D. Sarilumab plus methotrexate suppresses circulating biomarkers of bone resorption and synovial damage in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a biomarker study of MOBILITY. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):225. doi: 10.1186/s13075-016-1132-9.
 27. Emery P., Rondon J., Parrino J., Lin Y., Pena-Rossi C., van Hoogstraten H., Graham N.M.H., Liu N., Paccaly A., Wu R., Spindler A. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018;58(8):849-858. doi: 10.1093/rheumatology/key361.
 28. Fleischmann R., van Adelsberg J., Lin Y., Castelar-Pinheiro G.D., Brzezicki J., Hrycaj P., Graham N.M., van Hoogstraten H., Bauer D., Burmester G.R. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):277-290. doi: 10.1002/art.39944.
 29. Gabay C., Msihid J., Zilberstein M., Paccard C., Lin Y., Graham N.M.H., Boyapati A. Identification of sarilumab pharmacodynamic and predictive markers in patients with inadequate response to TNF inhibition: a biomarker substudy of the phase 3 TARGET study. *RMD Open.* 2018;4(1):e000607. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000607.
 30. Burmester G.R., Lin Y., Patel R., van Adelsberg J., Mangan E.K., Graham N.M., et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):840-847. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310.
 31. Strand V., Gossec L., Proudfoot C.W.J., Chen C.I., Reaney M., Guillonneau S., et al. Patient-reported outcomes from a randomized phase III trial of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):129. doi: 10.1186/s13075-018-1614-z.
 32. Wells A.F., Parrino J., Mangan E.K., Paccaly A., Lin Y., Xu C., et al. Immunogenicity of Sarilumab Monotherapy in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Were Inadequate Responders or Intolerant to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Rheumatol Ther.* 2019;6(3):339-352. doi: 10.1007/s40744-019-0157-3.
 33. Tanaka Y., Wada K., Takahashi Y., Hagino O., van Hoogstraten H., Graham N.M.H., Kameda H. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial in Japan. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):79. doi: 10.1186/s13075-019-1856-4.
 34. Genovese M.C., van Adelsberg J., Fan C., Graham N.M.H., van Hoogstraten H., et al. EXTEND study investigators. Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(8):1423-1431. doi: 10.1093/rheumatology/key121.
 35. Kameda H., Wada K., Takahashi Y., Hagino O., van Hoogstraten H., Graham N., Tanaka Y. Sarilumab monotherapy or in combination with non-methotrexate disease-modifying antirheumatic drugs in active rheumatoid arthritis: A Japan phase 3 trial (HARUKA). *Mod Rheumatol.* 2019;1-10. doi: 10.1080/14397595.2019.1639939.
 36. Gossec L., Strand V., Proudfoot C., Chen C.I., Guillonneau S., Kimura T., van Hoogstraten H., Mangan E., Reaney M. Effects of Sarilumab on Rheumatoid Arthritis as Reported by Patients Using the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease Scale. *J Rheumatol.* 2019;46(10):1259-1267. doi: 10.3899/jrheum.180904.
 37. Choy E., Freemantle N., Proudfoot C., Chen C.I., Pollissard L., Kuznik A., et al. Evaluation of the efficacy and safety of sarilumab combination therapy in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or tumour necrosis factor α inhibitors: systematic literature review and network meta-analyses. *RMD Open.* 2019;5(1):e000798. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000798.
 38. Muszbek N., Proudfoot C., Fournier M., Chen C.I., Kuznik A., Kiss Z., Gal P., Michaud K. Economic Evaluation of Sarilumab in the Treatment of Adult Patients with Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have an Inadequate Response to Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Adv Ther.* 2019;36(6):1337-1357. doi: 10.1007/s12325-019-00946-1.
 39. Mahajan T.D., Mikuls T.R. Recent advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(3):231-237. doi: 10.1097/BOR.0000000000000496.
 40. Atzeni F., Nucera V., Masala I.F., Sarzi-Puttini P., Bonitta G. IL-6 Involvement In Pain, Fatigue And Mood Disorders In Rheumatoid Arthritis And The Effects Of IL-6 Inhibitor Sarilumab. *Pharmacol Res.* 2019;104402. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104402.
 41. Pelechas E., Voulgari P.V., Drosos A.A. Clinical evaluation of the safety, efficacy and tolerability of sarilumab in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15(1):1073-1079. doi: 10.2147/TCRM.S167452.

Информация об авторах:

Каратеев Дмитрий Евгеньевич, д.м.н., заведующий отделением ревматологии, профессор кафедры терапии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»: 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; e-mail: dekar@inbox.ru

Лучихина Елена Львовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения ревматологии, доцент кафедры терапии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»: 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; e-mail: eleluch@yandex.ru

Information about the authors:

Dmitry E. Karateev, Dr. of Sci. (Med), Head of the Rheumatology Department, Professor of the Department of Therapy, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky»: 61/2, Schepkina str., Moscow, 129110, Russia; e-mail: dekar@inbox.ru

Elena L. Luchikhina, Cand. of Sci. (Med), Leading Researcher at the Rheumatology Department, Associate Professor at the Department of Therapy, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky»: 61/2, Schepkina str., Moscow, 129110, Russia; e-mail: eleluch@yandex.ru

Лечение патологии параартикулярных тканей перифокальными инъекциями комбинированных препаратов

Н.А. Хитров, e-mail: dmnkhitrov@mail.ru

Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15

Медицинский центр «С-профи»; 117647, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 115

Резюме

Введение: описаны наиболее часто встречаемые варианты патологии параартикулярных тканей (ППАТ) – энтезиты верхних и нижних конечностей, спины. Рассмотрены вопросы их этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, дифференциальной диагностики. Представлена история вопроса, техника проведения и механизм действия перифокальных шприцевых инъекций лекарственных препаратов.

Цель исследования: оценка клинической эффективности перифокальных шприцевых инъекций Алфлутопа у больных с энтезитами верхних и нижних конечностей и спины.

Материалы и методы исследования: 76 больных с энтезитами плечевого сустава (30 пациентов), эпикондилитами (10), болями в спине (14), трохантеритами (13), анзеринитами коленных суставов (9) были пролечены перифокальными инъекциями Алфлутопа курсом по 5 инъекций с интервалом 1 инъекция в 2–3 дня. Оценивались общее самочувствие, локальная боль в покое, при пальпации и движении, объем движений. Диагноз устанавливался клинически, а также по результатам рентгенологического обследования, данным УЗИ, МРТ.

Результаты лечения: получены хорошие результаты в виде улучшения самочувствия, уменьшения болей, увеличения объема движений. Значительное улучшение и улучшение отметили 69 пациентов из 76 – эффективность терапии составила 90,8% при хорошей переносимости препарата.

Ключевые слова: периартрит, патология параартикулярных тканей, энтезис, перифокальные инъекции, Алфлутоп

Для цитирования: Хитров Н.А. Лечение патологии параартикулярных тканей перифокальными инъекциями комбинированных препаратов. *Медицинский совет*. 2019;(18):92-102. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-92-102.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of paraarticular tissue pathology with perifocal combination injections

Nikolay A. Khitrov, e-mail: dmnkhitrov@mail.ru

Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

C-Profi Medical Center; 115, Profsoyuznaya Street, Moscow, 117647, Russia

Abstract

Introduction: the article describes the most common variants of paraarticular tissue pathology (PTP) - enthesitis of the upper and lower extremities, back. The issues of enthesitis etiology, pathogenesis, clinic presentation, diagnosis, differential diagnosis are considered. The historical background, technique and mechanism of action of perifocal syringe injections are presented.

Objective of the study: evaluate the clinical efficacy of perifocal syringe injection of Alflutop in patients with enthesitis of the upper and lower extremities and back.

Materials and methods of the study: 76 patients with shoulder joint enthesitis (30 patients), epicondylitis (10), back pain (14), trochanteritis (13), anseritis of the knee joints (9) received treatment with perifocal injections of Alflutop as a course of 5 injections with an interval of 1 injection every 2–3 days. We evaluated general well-being, local pain at rest, during palpation and movement, range of motion. The diagnosis was established clinically, and using the results of x-ray examination, ultrasound, MRI.

The results of treatment: significant outcomes in patients, which included improved well-being, reduced pain, increased range of motion. 69 of 76 patients demonstrated significant improvement and improvement - the effectiveness of therapy was 90.8% with high tolerability of the drug.

Keywords: periartthritis, paraarticular tissue pathology, enthesitis, perifocal injections, Alflutop

For citation: Khitrov N.A. Treatment of paraarticular tissue pathology with perifocal combination injections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(18):92-102. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-92-102.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Будьте расчетливыми господами своих терапевтических сил и, как боевые генералы, для достижения положительного результата лечения используйте методы, работающие наверняка...

Жорж Дюжарден-Бомец, 1833–1895

ВВЕДЕНИЕ

Одной из главных ценностей для современного человека является способность вести полноценную, независимую жизнь. Заболевания опорно-двигательного аппарата, причиняя механические, физические, психологические и эстетические страдания, ограничивают свободу человека. Сохранность органов движения является медицинской и социальной проблемой.

ПАТОЛОГИЯ ПАРААРТИКУЛЯРНЫХ ТКАНЕЙ

Большую часть заболеваний локомоторного аппарата составляют периартриты – патология параартикулярных тканей (ППАТ) суставов. ППАТ являются одной из самых частых жалоб со стороны взрослого населения. Среди первичных визитов к ревматологу обращения по поводу ППАТ составляют 59% [1]. Параартикулярные ткани представляют совокупность близких околоуставных структур и отдаленных от суставов тканей. Околосуставные ткани включают сухожилия мышц и их влагалища, сумки, связки, фасции, апоневрозы. Отдаленные от суставов структуры составляют мышцы, нервно-сосудистые образования, подкожно-жировая клетчатка.

Среди ППАТ выделяют:

- теносиновит – воспаление сухожильного влагалища,
- тендинит – воспаление сухожилия,
- бурсит – воспаление синовиальной сумки,
- энтезопатию (энтезит) – воспаление энтезиса – места прикрепления сухожилия или связки к кости или суставной капсуле,
- капсулит – поражение капсулы сустава,
- фасциит, апоневрозит – поражение фасций и апоневрозов [2].

В отличие от поражения самих суставов для ППАТ характерно:

- 1) несоответствие между активными и пассивными движениями (обычно ограничены активные движения при нормальном объеме пассивных),
- 2) усиление боли при строго определенных движениях,
- 3) отсутствие припухлости самого сустава,
- 4) локальная припухлость в проекции пораженной структуры.

Несмотря на стойкий болевой синдром и нарушение функции, лабораторные и рентгенологические изменения практически отсутствуют.

Распознаванию ППАТ успешно способствуют особенности топической диагностики данных структур:

- 1) поверхностное, часто подкожное, расположение структур,
- 2) близость анатомических костных ориентиров,

- 3) визуализация поражения: припухлость, гиперемия и т. д.,
- 4) легкость пальпации,
- 5) возможность построения рисунка боли, включающего триггерные точки, зоны распространения боли и т. п.,
- 6) оценка объемов нарушения движений (контрактуры: болевые, механические, спастические и т. п.),
- 7) оценка боли в покое и при движении,
- 8) оценка активных и пассивных движений,
- 9) использование провокационных проб (Тинеля, Фалена и др.).

Диагностика ППАТ основывается на наличии локальных изменений: болезненности, уплотнения, отека, гипертермии, гиперемии. При опросе часто выявляется связь возникновения боли с травмой или повторяющимся нагрузочным движением. Обычно боль провоцируется движениями в данном суставе и стихает в покое. Пассивные движения в суставе больного, выполняемые врачом, менее болезненны, чем активные, которые совершает сам пациент [3]. В распознавании ППАТ помогают рентгенологические, ультразвуковые исследования (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ), при которых дифференцируются ППАТ, а также наличие включений в них – жидкости и т. п. [4, 5].

Причины ППАТ можно разделить на первичные и вторичные.

К первичным причинам развития ППАТ относятся острая травма, хроническая травматизация, хроническая механическая перегрузка, часто повторяющиеся стереотипные движения в суставе, непрямая травма. Вторично ППАТ возникают на фоне различных заболеваний: патологии опорно-двигательного аппарата (ортопедические аномалии развития, артрозы, артриты, спондилоартриты, синдром дисплазии соединительной ткани, гипермобильности суставов), эндокринно-обменных нарушений (сахарный диабет, нарушения жирового, кальциевого обмена, гипотиреоз, гиповитаминоз), нейротрофических нарушений, сосудистых расстройств, гипериммунных реакций, беременности и т. п. [2, 3]. На фоне провоцирующих факторов, особенно механических перегрузок, часто происходят рецидивы и хронизация ППАТ, что заставляет больного обращаться к врачу и вынуждает проводить лечение.

В последние годы среди различных вариантов ППАТ все большее место занимают энтезопатии – патология энтезисов (ЭТ). Термином «энтезис» обозначают место прикрепления сухожилий, связок, апоневрозов или суставных капсул к кости. Термин «энтезопатия» используется в медицинской литературе с 60-х гг. XX в., изначально он был введен для характеристики первично дегенеративных изолированных изменений, возникающих в энтезисах вследствие перегрузки.

В ЭТ волокна сухожилия или связки, перед тем как перейти в костную структуру, становятся более компактными, затем хрящевыми и, наконец, кальцифицированными. Питание ЭТ происходит посредством анастомозов через оболочки сухожилий паратенона, перихондра или периоста. ЭТ является метаболически активной структурой и хорошо иннервирован. Именно область ЭТ становится слабым звеном в аппарате околосуставных тканей, где при чрезмерной нагрузке возникают микро- и макро-

скопические повреждения, приводящие в последующем к локальному воспалению [6, 7].

Воспаление играет важную роль как при энтезопатиях, так и при других ППАТ. Воспаление лежит в основе обострения, усиливает дегенерацию тканей. Воспаление в ЭТ не ограничивается соединительной тканью (например, тендинит или фиброзит). Отмечается также вовлечение в патологический процесс хряща и кости, что приводит к возникновению периостита, а в дальнейшем – к появлению эрозий кости [1, 6].

Фиброзно-хрящевой ЭТ наиболее широко распространен в отличие от фиброзного ЭТ и характеризуется:

- компактностью зоны прикрепления к кости,
- расположением преимущественно в области эпифизов и апофизов,
- присутствием фиброзной хрящевой ткани.

Клиника энтезопатии часто определяет клинику ППАТ и характеризуется ограничением объема движений, спонтанной болью, болью при определенных движениях, болезненностью при пальпации, возможной припухлостью в области поражения [7]. При рентгенологическом исследовании энтезопатии характеризуются кальцификацией, костным ремоделированием, эрозиями костей в местах прикрепления сухожилий и связок. УЗИ и МРТ при энтезопатиях выявляют отеки, повреждение, разволокнистость структур. Часто обнаруживаются параэнтезитный отек и гиперэхогенные включения: кровь, хрящевые и костные структуры [4, 5].

ЛОКАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПОРАЖЕНИЙ ПАРААРТИКУЛЯРНЫХ ТКАНЕЙ

Одним из ведущих методов лечения ППАТ является локальная терапия (ЛТ). Особенности ЛТ являются:

- 1) максимальное воздействие на орган-мишень,
- 2) достижение максимальной концентрации лекарства в целевом органе, что уменьшает системно назначаемые средства и снижает токсическое действие препаратов на организм,
- 3) при ЛТ лечатся органы, которые определяют трудоспособность и качество жизни больного,
- 4) важно, что ЛТ не исключает, а может (и часто должна) проводиться вместе с системным лечением!

Одним из методов ЛТ явилось перифокальное инъекционное введение лекарственного препарата. Имеется в виду введение его не в морфологические структуры костно-сухожильно-связочного аппарата ЭТ, а околоочаговое введение. Возможно использование разведения вводимого лекарства анестетиками, дистиллированной водой, физиологическим раствором для лучшего распространения и пенетрации лечебного препарата в пораженных структурах. Технически процедура представляет собой инъекцию лекарства непосредственно вблизи ЭТ, когда игла, проходя мягкие параартикулярные структуры, останавливается вблизи ЭТ. Глубина укола иглы легко определяется предварительной пальпацией пораженного ЭТ и окружающих его мягких параартикулярных тканей.

Развитию методики перифокальных инъекций препаратов способствовала техника инъекций лекарственных средств с помощью игольно-струйного инъектора «ИСИ-1», предложенного М.В. Провоторовым и И.А. Ханиным в Воронеже в 1982 г. для лечения заболеваний легких¹. Были получены хорошие результаты в лечении пациентов с пневмониями.

Автор статьи с помощью аппарата «ИСИ-1» провел внутрисуставные инъекции 0,5 мл каналога с 0,5 мл 2%-ного раствора новокаина для лечения 41 пациента с обострением остеоартрита коленного сустава и 14 больных с обострением ревматоидного артрита коленного сустава. После нажатия на спусковой крючок происходил быстрый (за 0,1 с) прокол мягких тканей иглой на 3–5 мм с последующим автоматическим струйным выбросом жидкого лекарственного препарата под давлением 200 кг/см². Струя жидкости проходила через клетчатку, параартикулярные ткани, капсулу в полость сустава (рис. 1). Полученные клинические результаты в виде уменьшения суставной боли, уменьшения припухлости сустава, увеличения объема движений в нем (эффективность лечения составила 90,2% у больных остеоартритом и 92,8% у больных ревматоидным артритом) позволили использовать в дальнейшем шприцевые перифокальные инъекции лекарств для лечения ППАТ.

● **Рисунок 1.** Техника выполнения игольно-струйной инъекции в коленный сустав с помощью аппарата «ИСИ-1»

● **Figure 1.** Technique for performing needle-jet injection into the knee joint using the ISI-1 apparatus

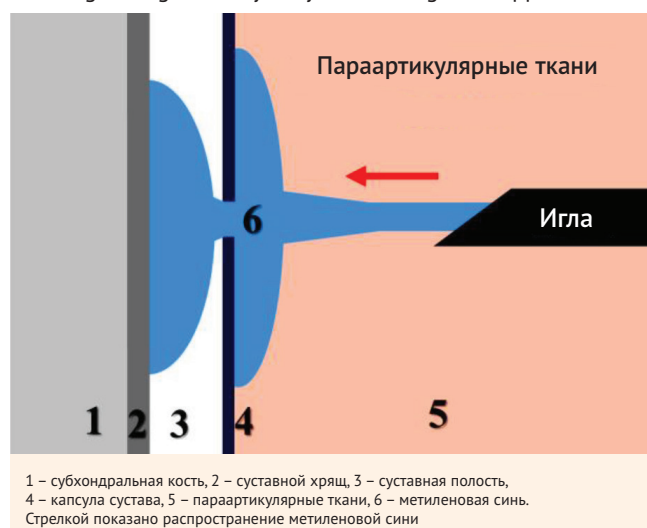


¹ Инструкция по применению полуавтоматического комбинированного игольно-струйного инъектора ИСИ-1. Воронеж, 1986. Авторское свидетельство №1091395.

Автором на секционном материале было показано проникновение большей части использованной для исследования метиленовой сини в полость коленного сустава с частичным параартикулярным (перифокальным) распространением вещества вокруг суставной капсулы, что, возможно, давало дополнительный лечебный эффект при инъекции лекарственного препарата² (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Схема интра- и параартикулярного распространения препарата при игольно-струйной инъекции аппаратом «ИСИ-1»

● **Figure 2.** Diagram of intra- and paraarticular distribution of the drug during needle-jet injection using ISI-1 apparatus



Так как ЭТ с прилегающей костной тканью является достаточно плотной анатомической структурой, то введение иглы в него затруднительно и травматично. Поэтому желательно довести иглу шприца до плотной анатомической структуры и вернуть обратно на 3–5 мм, после чего провести инъекцию лекарственного препарата. Суть перифокальной инъекции состоит в том, что лекарство оказывает лечебное действие, распространяясь вокруг фокуса поражения (перифокально) и проникая в него (рис. 3).

Положительными свойствами перифокальной инъекционной терапии являются локальность (прицельность, высокая местная концентрация, минимум системных побочных действий), отсутствие механического повреждения ЭТ, отсутствие проблем с развитием синовита и/или инфекции, что актуально при сопутствующей суставной патологии.

АКЦЕНТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Традиционно локальная инъекционная терапия ППАТ проводится с введением глюкокортикоидов (ГК). Но часто коморбидные состояния, например системный остеопороз, сахарный диабет, артериальная гипертензия, склонность ЖКТ к ulcerации на фоне ГК, локальные гипотро-

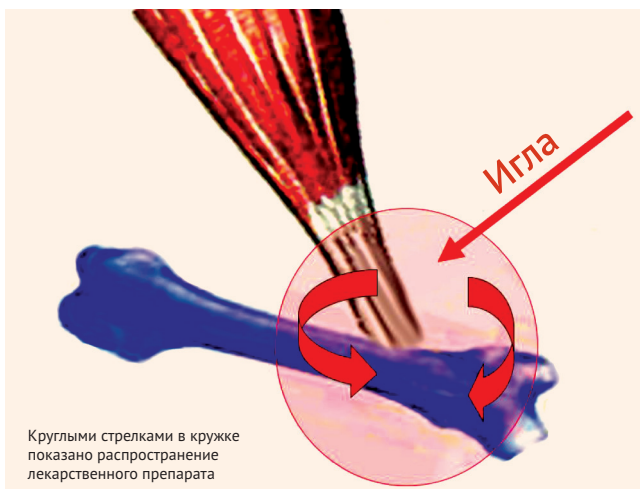
фические процессы и др., ограничивают применение инъекций ГК, особенно повторных, из-за высокой степени риска обострения сопутствующих заболеваний, развития асептического некроза костей, формирующих суставы, особенно головок плечевой и бедренных костей. Полярные представления о хондропротективных и хондродегенерирующих свойствах ГК имеют практически равное количество подтверждений. «При кортизонотерапии все, что мы делаем, это заменяем одно патологическое состояние другим», – писал С. Ragan. Местные анестетики: новокаин, лидокаин и т.п. – часто применяются при ППАТ, но действие их непродолжительное, и такое лечение не имеет патогенетической направленности [8, 9].

Так как в основе патоморфогенеза энтезитов лежат энтезитный «стресс», энтезитное воспаление и дегенеративная перестройка, то для лечения нужен лечебный препарат со структурно-модифицирующими и противовоспалительными свойствами. В качестве перифокальной инъекционной терапии применено курсовое местное шприцевое введение Алфлутопа – препарата с хондропротективными и противовоспалительными свойствами. Хондропротективный эффект Алфлутопа при его внутримышечном и внутрисуставном введении был доказан клинически и подтвержден данными МРТ [10, 11].

На основании двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного многоцентрового исследования был доказан симптом-модифицирующий эффект Алфлутопа у 45 больных остеоартритом коленных суставов, получавших внутримышечные инъекции Алфлутопа по 1 мл курсами по 20 дней с 6-месячным интервалом в течение 2 лет, всего 4 курса за 2 года. В группе плацебо 45 пациентов получали инъекции изотонического раствора натрия хлорида по той же схеме. К концу исследования на фоне приема Алфлутопа отмечено достоверное снижение боли по сравнению с плацебо ($p = 0,0003$). Различия в абсолютной величине снижения интенсивности боли по WOMAC между группами оказались достоверными. Улучшение функции суставов, уменьшение суммарного

● **Рисунок 3.** Схема перифокальной инъекции

● **Figure 3.** Perifocal injection diagram



² Патент на изобретение №2050860. Способ лечения суставов с преимущественно пролиферативными изменениями. 27 декабря 1995 г.

индекса WOMAC были отмечены уже после первого курса терапии в группе Алфлутопа и сохранялись весь период наблюдения ($p = 0,001$). Достоверное улучшение качества жизни наблюдалось только в группе Алфлутопа ($p = 0,0045$). В группе, получавшей Алфлутоп, ответили на терапию 73% больных, в группе плацебо – 40% ($p = 0,001$). На фоне лечения Алфлутопом уменьшили суточную дозу нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) 79% больных, а у 21% пациентов полностью отменили их прием. В группе плацебо снижение суточной потребности в НПВП наблюдалось только у 23% больных [12].

В данном же исследовании был доказан структурно-модифицирующий эффект Алфлутопа. Рентгенологически подтверждено, что Алфлутоп замедлял прогрессирование остеоартрита коленных суставов: сдерживал сужение суставной щели и рост остеофитов, а также уменьшал деградацию матрикса суставного хряща. Достоверное замедление сужения суставной щели отмечено у больных, находившихся на терапии Алфлутопом, в отличие от больных, получавших плацебо. Увеличение размеров остеофитов наблюдалось у 72% больных, получающих плацебо, и только у 27% пациентов на фоне лечения Алфлутопом. Нарастание субхондрального остеосклероза тоже чаще определялось в группе получавших плацебо. Обнаружена тенденция к увеличению уровня маркера деградации хряща СОМР в группе плацебо [13].

В других работах были показаны следующие эффекты Алфлутопа. Реконститутивный и регенеративный эффекты: Алфлутоп стимулировал пролиферацию хондробластов на 53–64%, снижал активность гиалуронидазы на 83%, увеличивал экспрессию гиалуронан синтазы в 2,5 раза, стимулировал синтез агрекана на 57%, снижал активность агреканазы на 64%. Противовоспалительный эффект Алфлутопа состоял в уменьшении экспрессии генов провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 и интерлейкина-8 при стимуляции воспаления в хрящевой ткани человека. В данной работе Алфлутоп также снижал высвобождение интерлейкина-8 на 45% и интерлейкина-6 на 24%. Антиоксидантный эффект характеризовался увеличением активности каталазы в 2,7 раза, уменьшением внутриклеточного супероксида аниона на 31% и пероксида водорода на 50% [14, 15].

Кроме того, в исследовании Дроздова В.Н. и соавт. показан дополнительный эффект Алфлутопа – гастропротективный, который связан с нормализацией синтеза простагландинов E2 и F2a в слизистой оболочке желудка человека, нарушенного приемом НПВП при остеоартрите [16].

Алфлутоп производится из 4 видов морских рыб. В состав его входят гликозаминогликаны: хондроитин-6-сульфат, хондроитин-4-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат; глюконовая кислота; полипептиды, свободные аминокислоты; микроэлементы: Na, K, Fe, Ca, Mg, Cu, Zn. Помимо терапии остеоартроза, Алфлутоп хорошо зарекомендовал себя в лечении сухожильно-связочного параартикулярного и паравертебрального аппарата [17, 18]. Хондропротективные, противовоспалительные и антиоксидантные свойства Алфлутопа побудили автора использовать его локально для лечения энтезопатий в области различных суставов и спины.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ В ПЛЕЧЕ

ППАТ плечевой области – достаточно распространенное заболевание опорно-двигательного аппарата, которое встречается более чем у 10% больных, посещающих артролога или ревматолога. В основном это работающие люди в возрасте 40–60 лет. Заболевание одинаково поражает как мужчин, так и женщин.

Разнообразие форм ППАТ плеча связано с особенностями развитого параартикулярного аппарата плечевого сустава, осуществляющего самые различные движения: сгибание, разгибание, отведение, приведение, вращение и круговое движение. Движения в плечевом суставе обеспечивают мобильные функции руки и являются максимальными в сравнении с другими суставами человека. Из-за сложного параартикулярного аппарата и частоты ППАТ плечевой сустав называется периаартритическим органом [19].

Большую часть ППАТ представляют теномиозиты мышц, составляющих так называемую манжету ротаторов плеча. Ротационная манжета формируется из четырех мышц: надостной, подостной, малой круглой и подлопаточной. При движении в плече ЭТ, связки, сухожилия и мышцы испытывают чрезмерную нагрузку, их волокна и сухожилия могут повреждаться, а в последующем развиваются воспалительные и дегенеративные процессы. Чаще всего поражаются ЭТ-дистальные отделы надостной и подлопаточной мышц в местах их прикрепления к большому и малому бугоркам плечевой кости соответственно.

Энтезопатии – повреждения с реактивным воспалительным компонентом ЭТ надостной и подлопаточной мышц – являются часто встречающимися формами ППАТ. Они имеют четкую клиническую картину, включающую затруднение движений, за которые отвечает данная мышца, и болезненность, усиливающуюся при пальпации ЭТ. При энтезопатии надостной мышцы больному трудно отводить и поднимать руку вверх во фронтальной плоскости. При пальпации плеча отмечается боль в верхнелатеральной части большого бугорка плечевой кости. При энтезопатии подлопаточной мышцы пациенту трудно завести руку за спину, при этом отмечается боль и локальная болезненность при пальпации в области малого бугорка плечевой кости [20].

Было проведено открытое исследование по эффективности и переносимости терапии Алфлутопом с участием 30 больных ППАТ плеча. Под критериями включения подразумевалось наличие у взрослых больных ППАТ в форме энтезопатий надостной и/или подлопаточной мышц, подтвержденных клинически. Всем больным проводилось рентгенологическое и ультразвуковое исследование пораженного сустава. Предусматривалась возможность амбулаторного наблюдения больного в период инъекций, понимание больным необходимости контакта с лечащим врачом и выполнения его предписаний.

Критериями исключения являлись беременность, наличие инфекционных заболеваний (системных, локальных, кожных), лихорадочные реакции, системные заболевания, меняющие метаболизм заживления раны (сахарный диабет, особенно 1-го типа, кахексия и т.п.), измене-

ния в анализах крови воспалительного и/или метаболического характера, нарушения свертываемости крови, непереносимость новокаина.

В группу вошли 30 больных (12 мужчин, 18 женщин), средний возраст которых составил $51,3 \pm 9,1$ года, с длительностью заболевания от 1 до 14 месяцев. 17 пациентов страдали энтезопатией надостной мышцы и 13 пациентов – энтезопатией подлопаточной мышцы. У больных до начала лечения использовались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), инъекции ГК, аппликационная терапия, физиолечение без положительного эффекта.

Больному за одну процедуру в 3 болевые точки, соответствующие анатомическому расположению ЭТ пораженных мышц, вводилось 2 мл Алфлутопа с 0,25%-ным раствором новокаина. Количество вводимого новокаина зависело от массы тела больного (рис. 4а, б, в).

Процедуру повторяли 2 раза в неделю, общее число – 5 инъекций. За период проведения инъекций другая терапия включала только соблюдение рекомендаций по режиму и прием НПВП в тех же лекарственных формах и в тех же дозировках, что и до лечения Алфлутопом.

На фоне курсового лечения Алфлутопом у большинства пациентов улучшилось самочувствие, что выражалось в повышении настроения, уменьшении раздражительности и нормализации сна, прежде всего за счет уменьшения приступов ночных болей. По окончании лечения Алфлутопом боли в плечевом суставе по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) достоверно ($p < 0,05$) уменьшились с $67,2 \pm 10,6$ до $29,2 \pm 5,8$ мм. Объем движений в угловых градусах увеличился с $39,9 \pm 6,8$ до $142,6 \pm 13,1$. На фоне лечения инъекциями Алфлутопа пациенты снизили дозы принимаемых НПВП на 30–70%. По окончании лечения Алфлутопом значительное улучшение самочувствия (уменьшение боли более чем на 75%, отказ от обезболивающих препаратов) отмечено у 9 больных (оценка врача совпадала с оценкой пациента), улучшение (уменьшение боли на 25–75%, снижение приема обезболивающих препаратов) – у 17, отсутствие динамики – у 4. Отрицательной динамики не выявлено (рис. 5а, б, в).

ЛЕЧЕНИЕ ЛОКТЕВЫХ ЭПИКОНДИЛИТОВ

Среди ППАТ локтевого сустава часто встречаются эпикондилиты: наружный – «локоть теннисиста» (Tennis elbow) и внутренний – «локоть игрока в гольф» (Golfers elbow) [21]. Основным симптом эпикондилита – боль в области надмыщелка плечевой кости в покое, чаще при пальпации и усиливающаяся при ротационных движениях в локтевом суставе и движениях в кисти (сгибание и разгибание). Боль усиливается при пальпации, причем эпицентр боли может локализоваться, во-первых, в области надмыщелка плечевой кости – в местах ЭТ мышц предплечья, во-вторых, ниже надмыщелка – в области сухожилий прилегающих мышц. В-третьих, возможен эпицентр боли при пальпации в верхней трети предплечья – в местах прохождения самих мышц, что говорит о различной степени вовлечения в патологический процесс энтезисов, сухожилий и мышц у разных больных.

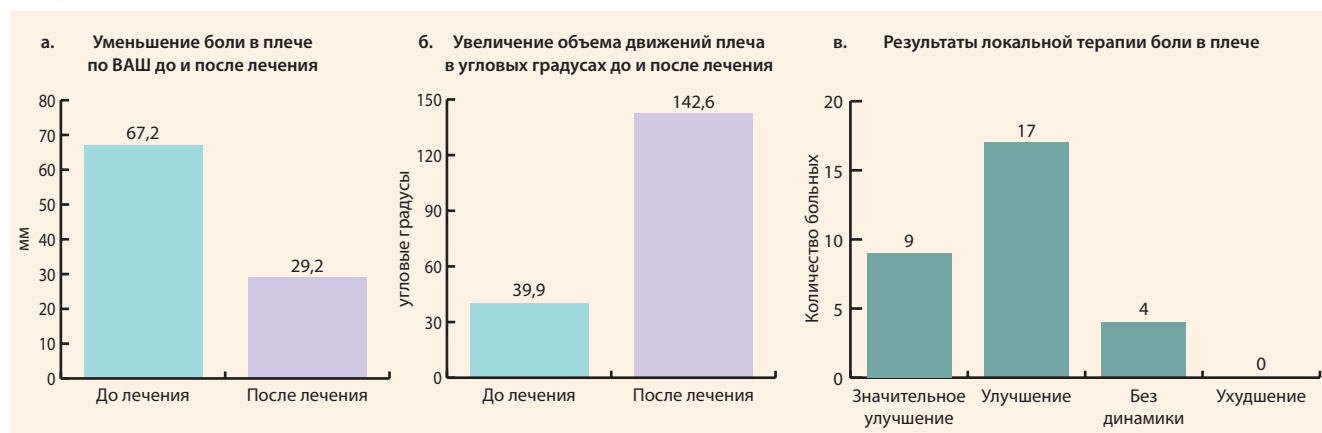
Наружный эпикондилит («локоть теннисиста») встречается чаще внутреннего эпикондилита. Появлению боли предшествует механическая усиленная или необычная нагрузка: работа на даче, занятия спортом после большого перерыва, ремонт и т.д. Пациент точно указывает место наибольшей болезненности, соответствующее наружному надмыщелку плечевой кости – ЭТ, где прикрепляются сухожилия разгибателей кисти и пальцев или проекции сухожилий данных мышц. Поэтому эпицентр боли может располагаться несколько ниже надмыщелка. Боль возникает при сопротивлении активному разгибанию в лучезапястном суставе, распространяется по наружной поверхности локтя при вращательных движениях (например, при работе с отверткой и т.п.). В точке максимальной болезненности могут отмечаться отек, покраснение и местное повышение температуры.

Внутренний эпикондилит («локоть игрока в гольф») представляет собой энтезопатию мышц – сгибателей кисти и пальцев, прикрепляющихся в области внутреннего надмыщелка плечевой кости. В этом месте опреде-

- **Рисунок 4.** Методика перифокальных инъекций в параартикулярные ткани плечевого сустава
- **Figure 4.** Technique for performing perifocal injections into the paraarticular tissue of the shoulder joint



- **Рисунок 5.** Динамика у пациентов с ППАТ плеча после курсового лечения Алфлутопом
 ● **Figure 5.** Dynamics in patients with DPAT of the shoulder after course treatment with Alflutop



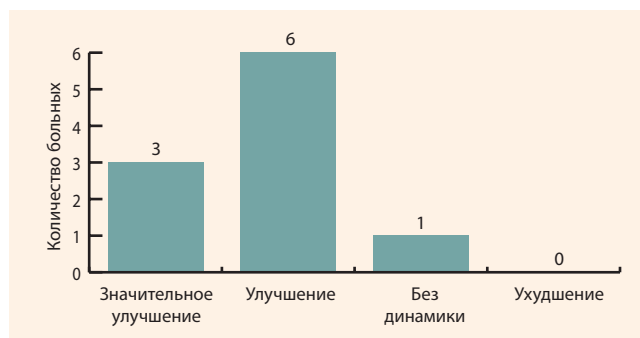
ляется пальпаторная болезненность, боль также воспроизводится при сопротивлении активному сгибанию кисти в лучезапястном суставе. Часто пациент, страдающий эпикондилитом, сам показывает наиболее болезненные для него движения. При латеральном эпикондилите боли усиливаются при супинации предплечья и разгибании кисти, а при медиальном эпикондилите боли возникают и усиливаются при пронации предплечья и сгибании кисти.

Было пролечено 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины) с эпикондилитами, средний возраст которых составил $47,6 \pm 7,7$ года. Пациентам в 1 болевую точку вводилось 2 мл Алфлутопа с 0,25%-ным раствором новокаина (рис. 6). Таких сеансов было проведено 5 с интервалами 2 раза в неделю. На графике (рис. 7) видно, что после лечения отметили значительное улучшение 3 человека, улучшение – 6 человек. Не почувствовал эффекта 1 больной.

- **Рисунок 6.** Методика перифокальных инъекций в мягкие ткани области локтевого эпикондилита
 ● **Figure 6.** Technique for performing perifocal injections into soft tissues of the ulnar epicondylitis



- **Рисунок 7.** Результаты локальной терапии эпикондилитов
 ● **Figure 7.** Results of local therapy for epicondylitis



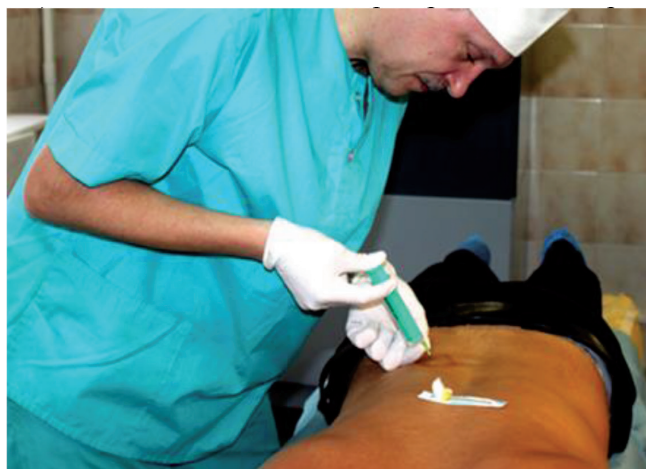
ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ В СПИНЕ

Среди заболеваний, индуцирующих боль в области спины, патология мягких тканей составляет до 70% [22]. Главенствующую роль здесь играет рефлекторный болевой спазм паравертебральных мышц – дефанс мышц – «симптом вожжей». Нередкой причиной являются ЭТ спины: место прикрепления m. sacrospinalis, переход длинной спинной мышцы в сухожилие, место прикрепления m. gluteus maximus, область перехода m. tensor fasciae latae в ягодичную фасцию, повреждения над- и межостных связок. Боли могут возникать в местах прикрепления мышц шеи к окципитальному гребню, ромбовидных мышц к внутреннему краю лопатки, косых мышц живота к гребням крыльев подвздошных костей. Данные патологии несложны в диагностике и легко поддаются локальной инъекционной терапии.

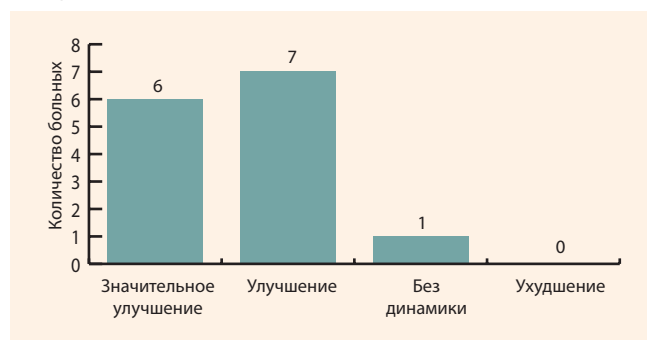
Достоверно доказанное в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании уменьшение боли при вертеброневрологических синдромах после внутримышечного курса Алфлутопа (а именно: снижение боли в течение первого месяца, нарастающее действие в течение трех месяцев после отмены препарата, сохранение эффекта в течение шести месяцев) позволило использовать препарат локально при болях в спине [23].

Было пролечено 14 пациентов (9 мужчин и 5 женщин) с болью в спине в возрасте $48,4 \pm 7,4$ года. Больным на болевой стороне в 3–5 паравертебральных точек за 1 сеанс в сумме вводилось 2 мл Алфлутопа с 0,25%-ным раствором новокаина (рис. 8). Таких сеансов было проведено 5 с интервалами 2 раза в неделю. На графике (рис. 9) видно, что после лечения отметили значительное улучшение 6 человек и улучшение – 7 человек. Не почувствовал эффекта 1 больной. Отрицательных результатов не отметил никто.

- **Рисунок 8.** Методика перифокальных инъекций в область спины
- **Figure 8.** Technique for performing perifocal injections into the back area



- **Рисунок 9.** Результаты локальной терапии боли в спине
- **Figure 9.** Results of local therapy for back pain



ЛЕЧЕНИЕ ТРОХАНТЕРИТОВ

ППАТ в бедренной области носят разнообразный характер и представлены в основном теносиновитами мышц бедра и их ЭТ, которые нередко протекают в безболевогой форме и характеризуются щелчками при движении, слышимыми на расстоянии. Болевой синдром присутствует при энтезопатиях большого вертела бедренной кости с воспалительными явлениями в них [24].

При положении пациента на боку при слегка согнутой в тазобедренном и коленном суставах ноге, находящейся сверху, хорошо пальпируется выступающая сверху область большого вертела бедренной кости. Возникающий болевой синдром при этом расценивается как **трохантерит**. Варианты трохантеритов обычно включают в себя: ЭТ

большого вертела и более редко встречаемый бурсит вертельной сумки. Причинами трохантерита являются врожденные или приобретенные нарушения строения таза или ног, большие механические нагрузки, травмы, переохлаждение, избыточная масса тела, особенно возникшая за короткий срок. Нередко причину установить не удается.

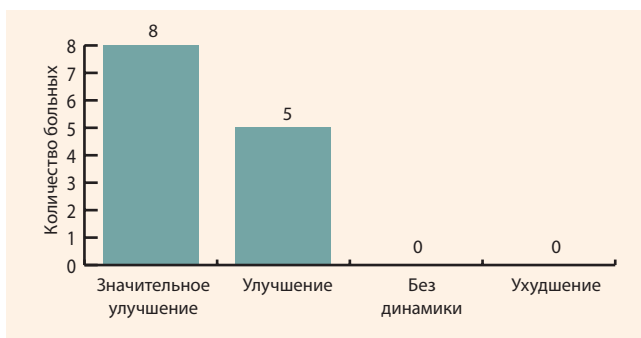
Энтезит большого вертела – частая причина болей в области бедра. Это заболевание осложняет течение коксартроза, но может протекать и без него. ЭТ проявляется болями, иррадирующими по наружной поверхности бедра. Типичная жалоба больного – невозможность лежать, особенно спать на пораженном боку. Отмечается отчетливая локальная болезненность области большого вертела при пальпации, сохранность объема пассивных движений в тазобедренном суставе и боль при сопротивлении активному отведению бедра.

Было пролечено 13 пациентов (4 мужчины и 9 женщин) в возрасте $54,7 \pm 8,9$ года с клиникой трохантерита. Пациентам в 1–3 болевые точки мягких тканей в области большого вертела за 1 сеанс в сумме вводилось 2 мл Алфлутопа с 0,25%-ным раствором новокаина (рис. 10). Таких сеансов было проведено 5 с интервалами 2 раза в неделю. На графике (рис. 11) видно, что после лечения отметили значительное улучшение 8 человек и улучшение – 5 человек. Отсутствие динамики и отрицательных результатов никто не отметил.

- **Рисунок 10.** Методика перифокальных инъекций в область большого вертела бедренной кости
- **Figure 10.** Technique for performing perifocal injections into the greater trochanter area



- **Рисунок 11.** Результаты локальной терапии трохантеритов
- **Figure 11.** Results of local therapy for trochanteritis



ЛЕЧЕНИЕ АНЗЕРИНИТА КОЛЕННОГО СУСТАВА

Анзеринит является нередким вариантом ППАТ области коленного сустава. «Гусиная лапка» (*pes anserinus*) представляет собой место прикрепления к большеберцовой кости сухожилий портняжной (*m. sartorius*), тонкой (*m. gracilis*) и полусухожильной (*m. semitendinosus*) мышц.

Эта анатомическая область находится на 3–4 см ниже щели коленного сустава по медиальной его поверхности. Данная энтезопатия часто осложняет течение гонартроза. Возможно существование анзеринита при здоровом коленном суставе. Заболевание развивается часто у людей, которые много времени проводят на ногах. Развитию заболевания способствуют длительная ходьба, бег, игры и т. п.

Типичны жалобы больного на боль в данном месте. Больной указывает пальцем болезненную точку. Отмечается усиление боли при активном движении в колене. При пальпации определяется резкая локальная болезненность площадью 3–4 см². Нередко симптомы энтезопатии «гусиной лапки» беспокоят пациента значительно больше, чем проявления собственно гонартроза [25, 26].

Было пролечено 9 пациентов (4 мужчины и 5 женщин) с клиникой анзеринита, средний возраст которых составил $53,4 \pm 7,6$ года. Пациентам в 1 точку мягких тканей «гусиной лапки», находящуюся ниже медиальной суставной щели на 3–4 см, за 1 сеанс в сумме вводилось 2 мл Алфлутопа с 0,25%-ным раствором новокаина (рис. 12). Было проведено 5 сеансов с интервалами 2 раза в неделю. На графике (рис. 13) видно, что после лечения отметили значительное улучшение 2 человека и улучшение – 6 человек. Один пациент не отметил динамики. Отрицательных результатов не отметил никто.

При выполнении перифокальных инъекций больные отмечали легкую болезненность, сопоставимую с внутримышечными инъекциями. Единично встречаемая кровоточивость из места инъекции легко устранялась прижатием ватного тампона на 1–2 минуты и не отражалась на дальнейшей терапии. Двое больных жаловались на легкое головокружение в течение 5–7 минут как реакцию на новокаин, что отмечалось и ранее. Двое больных с артериальной гипертензией отметили после 1-й инъекции повышение артериального давления, потребовавшее дополнительной медикаментозной коррекции и не повлиявшее на ход дальнейшего лечения. Один больной отмечал диспепсию после 2-й инъекции, сохранявшуюся до конца курса лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, Алфлутоп – комплексный натуральный препарат, по составу сходный с матриксом хряща. Он показал себя высокоэффективным и безопасным структурно-модифицирующим препаратом хондропротективного дей-

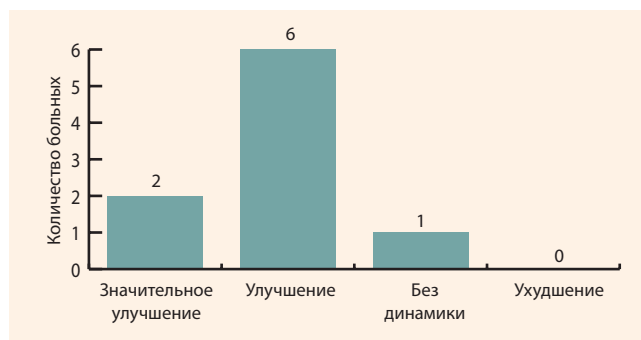
● **Рисунок 12.** Методика перифокальных инъекций в область «гусиной лапки» коленного сустава

● **Figure 12.** Technique for performing perifocal injections into the anserine bursa of knee joint



● **Рисунок 13.** Результаты локальной терапии анзеринита коленного сустава

● **Figure 13.** Results of local therapy for anserinitis of the knee joint



ствия с дополнительными эффектами (потенциальное гастропротективное действие) в терапии энтезопатий как вариантов патологии параартикулярных тканей и может быть использован в лечении больных с поражением опорно-двигательного аппарата. Терапия перифокальными инъекциями Алфлутопа легко выполняется, хорошо переносится пациентами, препарат имеет мало побочных действий, обладает выраженным клиническим эффектом.



Поступила / Received 28.08.2019
Отрецензирована / Review 17.09.2019
Принята в печать / Accepted 02.10.2019

Список литературы

1. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Орлова Е.С., Ермакова Ю.А. «Малая» ревматология: несистемная ревматическая патология околосу-

ставных мягких тканей верхней конечности. Ч. 1. *Современная ревматология*. 2015;9(2):4-15. doi:10.14412/1996-7012-2015-2-4-15.

2. Годзенко А.А. Лечение периартикулярных болевых синдромов. *РМЖ*. 2012;(7):382-384. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/>

- revmatologiya/Lechenie_periartikulyarnyh_bolevyh_sindromov/.
- Kuijjer P.P.F.M., van der Molen H.F., Frings-Dresen M.H.W. Evidence-based exposure criteria for workrelated musculoskeletal disorders as a tool to assess physical job demands. *Work*. 2012;41(Suppl 1):3795-3797. doi: 10.3233/WOR-2012-0001-3795.
 - Mancarella L., Addimanda O., Cavallari C., Meliconi R. Synovial Inflammation Drives Structural Damage in Hand Osteoarthritis: a Narrative Literature Review. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(1):43-50. doi: 10.2174/1573397112666160909105903.
 - Lo G.H., Schneider E., Driban J.B., Price L.L., Hunter D.J., Eaton C.B., Hochberg M.C., Jackson R.D., Kwoh C.K., Nevitt M.C., Lynch J.A., McAlindon T.E. Periarticular bone predicts knee osteoarthritis progression: Data from the Osteoarthritis Initiative. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(2):155-161. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.01.008.
 - Benjamin M., McGonagle D. Histopathologic Changes at «Synovio-Enthesal Complexes» Suggesting a Novel Mechanism for Synovitis in Osteoarthritis and Spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(11):3601-3609. doi: 10.1002/art.23078.
 - Franceschi F., Papalia R., Paciotti M., Franceschetti E., Di Martino A., Maffulli N., Denaro V. Obesity as a risk factor for tendinopathy: a systematic review. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:670262. doi: 10.1155/2014/670262.
 - Speed C.A. Fortnightly review: Corticosteroid injections in tendon lesions. *BMJ*. 2001;323(7309):382-386. doi: 10.1136/bmj.323.7309.382.
 - McAlindon T.E., LaValley M.P., Harvey W.F., Price L.L., Driban J.B., Ming Zhang, Ward R.J. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(19):1967-1975. doi: 10.1001/jama.2017.5283.
 - Воронина Н.В., Слущкая Н.П., Маркина О.И., Ковальская Л.П., Агеевич Т.Б., Гельмутдинов Д.Д., Бушина А.В. Особенности лечения остеоартроза коленных суставов у больных оксалатной нефропатией. *Терапевтический архив*. 2015;87(4):62-68. doi: 10.17116/terarkh201587462-68.
 - Хасенова Г.П. Алфлутоп в практике врача (обзор литературы). *Международный неврологический журнал*. 2017;6(92):84-92. doi: 10.22141/2224-0713.6.92.2017.111592.
 - Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(5):532-538. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1545.
 - Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):174-177. doi: 10.14412/1995-4484-2014-174-177.
 - Olariu L., Dumitriu B., Ene D.M., Pavlov A., Pyatigorskaya N., Rosoiu N. Alflutop® modulates in vitro relevant mechanisms of osteoarthritic pathology. *Academy of Romanian Scientists Annals. Series on Biological Sciences*. 2017;6(1):82-99. Available at: <http://aos.ro/wp-content/uploads/2017/05/Vol6No1Art8.pdf>.
 - Olariu L., Dumitriu B., Craciun L., Buse E., Rosoiu N., Bojinca M., Papacosea T. The in vitro influence of a pharmaceutically active small sea fish extract on apoptosis and proliferation mechanisms amplified by inflammatory conditions. *Farmacia*. 2018;66(3):524-529. doi: 10.31925/farmacia.2018.3.19.
 - Дроздов В.Н., Ших Е.В., Сереброва С.Ю., Абросимов А.Г., Стародубцев А.К. Алфлутоп – в современной симптом-модифицирующей терапии остеоартрита. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):134-140.
 - Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В., Имамтединова Г.Р., Лобжанидзе Т.Б., Пушкова О.В., Северинова М.В., Мач Э.С., Решетняк Д.В. Алфлутоп в терапии остеоартроза. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(3):52-54. doi: 10.14412/1995-4484-2004-1481.
 - Ходырев В.Н., Голикова Л.Г. Клиническая эффективность алфлутопа при остеоартрозе позвоночника (12-месячное исследование). *Научно-практическая ревматология*. 2005;2(2):33-36. doi: 10.14412/1995-4484-2005-1522.
 - Hand G.C.R., Athanasou N.A., Matthews T., Carr A.J. The pathology of frozen shoulder. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*. 2007;89-B(7):928-932. doi: 10.1302/0301-620X.89B7.19097.
 - Самарцев И.Н., Живолюпов С.А., Емелин А.Ю., Рашидов Н.А., Бардаков С.Н. Современные представления о дифференциальной диагностике и лечении пациентов с болезнью в области плеча. *РМЖ*. 2017;9(9):564-571. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremennyye_predstavleniya_o_differencialnoy_diagnostike_i_lechenii_pacientov_s_boleyu_v_oblasti_plecha/#ixzz5yeVsyceh.
 - Walz D., Newman J., Konin G., Ross G. Epicondylitis: pathogenesis, imaging, and treatment. *Radiographics*. 2010;30(1):167-184. doi: 10.1148/rq.301095078.
 - Deyo R.A., Weinstein J.N. Low back pain. *N Engl J Med*. 2001;344(5):363-370. doi: 10.1056/NEJM200102013440508.
 - Левин О.С. Как предупредить хронизацию боли в спине: роль хондропротекторов. *Consilium medicum*. 2015;17(2):75-78.
 - Redmond J.M., Chen A.W., Domb B.G. Greater Trochanteric Pain Syndrome. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016;24(4):231-240. doi: 10.5435/JAAOS-D-14-00406.
 - Curtis B.R. Pes Anserinus: Anatomy and Pathology of Native and Harvested Tendons. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;30(1):1-10. doi: 10.2214/AJR.19.21315.
 - Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е. «Малая ревматология»: несистемная ревматическая патология околосуставных мягких тканей области таза и нижней конечности. Ч. 3. *Современная ревматология*. 2015;9(4):68-76. doi:10.14412/1996-7012-2015-4-68-76.
 - McAlindon T.E. Periarticular bone predicts knee osteoarthritis progression: Data from the Osteoarthritis Initiative. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(2):155-161. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.01.008.
 - Benjamin M., McGonagle D. Histopathologic Changes at «Synovio-Enthesal Complexes» Suggesting a Novel Mechanism for Synovitis in Osteoarthritis and Spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(11):3601-3609. doi: 10.1002/art.23078.
 - Franceschi F., Papalia R., Paciotti M., Franceschetti E., Di Martino A., Maffulli N., Denaro V. Obesity as a risk factor for tendinopathy: a systematic review. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:670262. doi: 10.1155/2014/670262.
 - Speed C.A. Fortnightly review: Corticosteroid injections in tendon lesions. *BMJ*. 2001;323(7309):382-386. doi: 10.1136/bmj.323.7309.382.
 - McAlindon T.E., LaValley M.P., Harvey W.F., Price L.L., Driban J.B., Ming Zhang, Ward R.J. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(19):1967-1975. doi: 10.1001/jama.2017.5283.
 - Voronina N.V., Slutskaia N.P., Markina O.I., Kovalskaya L.P., Agievich T.B., Gelmutdinov D.D., Bushina A.V. Treatment for knee osteoarthritis in patients with oxalate nephropathy. *Tерапевтический архив = Therapeutic Archive*. 2015;87(4):62-68. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201587462-68.
 - Khassenova G.P. Alflutop in medical practice (literature review). *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal = International neurological journal*. 2017;6(92):84-92. (In Russ.) doi: 10.22141/2224-0713.6.92.2017.111592.
 - Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Taskina E.A., Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Denisov L.N. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Communication 1. Evaluation of the symptom- modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):532-538. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2013-1545.
 - Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Taskina E.A., Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Denisov L.N. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled

References

- trial of the symptom- and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 2: The Assessment of the structure-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):174-177. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2014-174-177.
14. Olariu L., Dumitriu B., Ene D.M., Pavlov A., Pyatigorskaya N., Rosoiu N. Alflutop® modulates in vitro relevant mechanisms of osteoarthritic pathology. *Academy of Romanian Scientists Annals. Series on Biological Sciences*. 2017;6(1):82-99. Available at: <http://aos.ro/wp-content/uploads/2017/05/BVol6No1Art.8.pdf>.
 15. Olariu L., Dumitriu B., Craciun L., Buse E., Rosoiu N., Bojinca M., Papacoea T. The in vitro influence of a pharmaceutically active small sea fish extract on apoptosis and proliferation mechanisms amplified by inflammatory conditions. *Farmacia*. 2018;66(3):524-529. doi: 10.31925/farmacia.2018.3.19.
 16. Drozdov V.N., Shikh E.V., Serebrova S.Y., Abrosimov A.G., Starodubtsev A.K. Alflutop – in modern symptom-modifying osteoarthritis therapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(5):134–140. (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2019.05.000169.
 17. Lukina G.V., Sigidin J.A., Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Lobzanidse T.B., Pushkova O.V., Severinova M.V., Mach E.S., Reshetnyak D.V. Alflutop in osteoarthritis therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(3):52-54. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2004-1481.
 18. Hodyrev V.N., Golikova L.G. Clinical efficacy of alflutop in osteoarthritis of the spine (12-month study). *Scientific and practical rheumatology. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2005;(2):33-36. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2005-1522.
 19. Hand G.C.R., Athanasou N.A., Matthews T., Carr A.J. The pathology of frozen shoulder. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*. 2007;89-B(7):928-932. doi: 10.1302/0301-620X.89B7.19097.
 20. Samartsev I.N., Zhivolupov S.A., Yemelin A.S., Rashidov N.A., Bardakov S.N. Modern ideas about differential diagnosis and treatment of patients with pain in the shoulder area. *RMGH = RMI*. 2017;(9):564-571. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremennye_predstavleniya_o_differentsialnoy_dagnostike_i_lechenii_pacientov_s_bolnyu_v_oblasti_plecha/#ixzz5yeVsyceh.
 21. Walz D., Newman J., Konin G., Ross G. Epicondylitis: pathogenesis, imaging, and treatment. *Radiographics*. 2010;30(1):167-184. doi: 10.1148/rg.301095078.
 22. Deyo R.A., Weinstein J.N. Low back pain. *N Engl J Med*. 2001;344(5):363-370. doi: 10.1056/NEJM200102013440508.
 23. Levin O.S. How to prevent chronic back pain: the role of chondroprotectors. *Consilium Medicum*. 2015;17(2):75–78. (In Russ.) doi:10.26442/2075-1753_2015.2.75-78.
 24. Redmond J.M., Chen A.W., Domb B.G. Greater Trochanteric Pain Syndrome. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016;24(4):231-240. doi: 10.5435/JAAOS-D-14-00406.
 25. Curtis B.R. Pes Anserinus: Anatomy and Pathology of Native and Harvested Tendons. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;(30):1-10. doi: 10.2214/AJR.19.21315.
 26. Karateev A.E., Karateev D.E. Minor rheumatology: Nonsystemic rheumatic disease of juxta-articular soft tissues of the pelvis and lower extremity: Diagnosis and treatment. Part 3. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):68-76. (In Russ.). doi:10.14412/1996-7012-2015-4-68-76.

Информация об авторе:

Хитров Николай Аркадьевич, д.м.н., ревматолог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации»; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 1; Медицинский центр «С-профи»; 117647, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 115; e-mail: dmnkhitrov@mail.ru

Information about the author:

Nikolay A. Khitrov, Dr. of Sci. (Med.), Rheumatologist, Federal State Budget Institution Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia C-Profi Medical Center; 115, Profsoyuznaya Street, Moscow, 117647, Russia; e-mail: dmnkhitrov@mail.ru

Локальные формы диклофенака в лечении острой и хронической боли при заболеваниях суставов

Г.Р. Имамединова✉, e-mail: imametdinova@mail.ru

Е.В. Иголкина, e-mail: mmirevmdok@yandex.ru

Н.В. Чичасова, e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Резюме

По современным представлениям, боль является мультидисциплинарной проблемой, имеющей серьезное медицинское и социально-экономическое значение. Наиболее часто боль возникает в различных структурах опорно-двигательного аппарата. Отмечено, что универсальным механизмом развития острой и хронической боли является воспаление, что требует проведения терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Представлены данные об эффективности и хорошей переносимости локальных форм НПВП. Приведены последние рекомендации международного комитета ESCEO 2019 по ведению больных остеоартритом (ОА), в которых подтверждается эффективность и безопасность локальных форм НПВП, в связи с чем ESCEO рекомендует их использование у пациентов пожилого возраста, с коморбидными состояниями и при высоком риске развития нежелательных реакций. Предусмотрено также использование этих препаратов для лечения ОА до назначения НПВП системного действия. Представлены результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов, подтверждающих клиническую эффективность и безопасность при лечении острой и хронической боли одним из представителей локальных НПВП – гелем диклофенака натрия. Показано, что гель диклофенака натрия был эффективнее плацебо при лечении острой и хронической боли. Отмечена хорошая переносимость препарата у пациентов в различных возрастных группах, включая пациентов старше 65 лет, и у пациентов с коморбидными состояниями. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости геля диклофенака натрия, в т. ч. в длительные сроки, и позволяют широко использовать препарат в качестве симптоматической терапии для лечения острой и хронической боли, в т. ч. у пожилых пациентов и пациентов с коморбидными состояниями.

Ключевые слова: локальные формы нестероидных противовоспалительных препаратов, острая боль, хроническая боль, диклофенак, гель диклофенака натрия

Для цитирования: Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В., Чичасова Н.В. Локальные формы диклофенака в лечении острой и хронической боли при заболеваниях суставов. *Медицинский совет*. 2019;(18):104-108. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-104-108.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Local forms of diclofenac in the treatment of acute and chronic pain

Gyuzel R. Imametdinova✉, e-mail: imametdinova@mail.ru

Elena V. Igolkina, e-mail: mmirevmdok@yandex.ru

Natalia V. Chichasova, e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34a, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

According to modern ideas, pain is a multidisciplinary problem with serious medical and socio-economic importance. The most common pain occurs in various structures of the musculoskeletal system. It is noted that the universal mechanism of acute and chronic pain is inflammation, which requires therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Data on the effectiveness and good tolerability of local NSAIDs are presented. The latest recommendations of the international Committee ESCEO 2019 on the management of patients with osteoarthritis (OA), which confirms the effectiveness and safety of local forms of NSAIDs, in connection with which, ESCEO recommends their use in elderly patients, in patients with comorbid conditions and at high risk of adverse reactions. It is also envisaged to use these drugs for the treatment of OA before the appointment of systemic NSAIDs. The results of randomized clinical trials (RCTs) and meta-analyses confirming clinical efficacy and safety in the treatment of acute and chronic pain by one of the representatives of local NSAIDs-diclofenac sodium gel are presented. Diclofenac sodium gel has been shown to be more effective than placebo in the treatment of acute and chronic pain. Good tolerability of the drug was observed in patients in different age groups, including patients older than 65 years, and in patients with comorbid conditions. The results obtained indicate the effectiveness and good tolerability of diclofenac sodium gel, including long-term, and allow the drug to be widely used as symptomatic therapy for the treatment of acute and chronic pain, including in elderly patients and patients with comorbid conditions.

Keywords: local forms of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acute pain, chronic pain, diclofenac, diclofenac sodium gel

For citation: Imametdinova G.R., Igolkina E.V., Chichasova N.V. Local forms of diclofenac in the treatment of acute and chronic pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(18):104-108. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-104-108.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

По современным представлениям, боль является мультидисциплинарной проблемой, имеющей серьезное медицинское и социально-экономическое значение. Наиболее часто боль возникает в различных структурах опорно-двигательного аппарата (скелетно-мышечная боль – СМБ) и является одним из основных симптомов ревматических заболеваний (РЗ), к которым относят воспалительные, дегенеративные заболевания суставов, позвоночника и периартикулярных тканей. Боль, сопровождающая поражение суставов и периартикулярных тканей при ревматоидном артрите, остеоартрите (ОА), анкилозирующем спондилоартрите, серонегативных спондилоартритах, чаще носит хронический характер. При травмах, микрокристаллических артропатиях может развиваться артрит, характеризующийся острой болью.

Результаты современных исследований показывают, что универсальным механизмом развития острой и хронической боли является воспаление [1–3], что подтверждается данными ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [4]. В связи с этим основными симптоматическими препаратами для лечения боли и воспаления являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1]. Однако к настоящему времени четко показано, что НПВП могут вызывать ряд класс-специфических нежелательных реакций (НР), особенно со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС) [5]. Поэтому особый интерес отечественных и международных исследователей вызывает использование локальных форм НПВП для лечения боли в различных структурах опорно-двигательного аппарата.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛОКАЛЬНЫХ ФОРМ НПВП

На основании целого ряда исследований и метаанализов установлено, что локальные формы НПВП обладают доказанной анальгетической и противовоспалительной эффективностью у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата при низком риске развития системных НР в сравнении с пероральными формами и могут назначаться пациентам с коморбидной патологией [1, 5, 6]. Согласно рекомендациям российских экспертов локальные формы НПВП (мази, гели, спреи) могут использоваться в качестве дополнительного анальгетика или самостоятельного анальгетического препарата при слабой или умеренно выраженной СМБ, а также в случае невозможности системного применения этих препаратов из-за высокого риска осложнений [1].

По данным системного обзора T. Massey et al., использование локальных форм НПВП для лечения острой боли, обусловленной заболеваниями опорно-двигательного аппарата, было эффективнее плацебо. По обобщенным данным, на 3455 больных уменьшение интенсивности боли более чем на 50% было отмечено у 7 из 10 пациен-

тов, получавших действующий препарат, по сравнению с плацебо – у 4 из 10 больных [7].

В 2016 г. Derry S. et al. представили результаты мета-анализа 39 РКИ (n = 10631), посвященных оценке клинической эффективности и безопасности местного применения НПВП для лечения хронической боли. Оказалось, что локальные формы НПВП, в частности диклофенак, были статистически эффективнее плацебо, при этом индекс NNT (number needed to treat – число больных, которых надо пролечить для получения одного эпизода улучшения >50% от исходного уровня) через 6–12 нед. лечения для локальных форм диклофенака у 2343 пациентов составил 9,8 (95% ДИ 7,1–16), кетопрофена (2573 пациента) – 6,9 (5,4–9,3). При этом переносимость препаратов была хорошей, отмечалось развитие преимущественно слабо выраженных местных НР на фоне применения диклофенака [7].

Совсем недавно международным комитетом ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) были опубликованы обновленные рекомендации по лечению больных ОА. Подтверждено, что локальные формы НПВП являются средствами с доказанной эффективностью и безопасностью [9]. Предлагается использование локальных НПВП для лечения остеоартрита до назначения НПВП системного действия, а также использование именно локальных форм у пациентов с ОА в возрасте старше 75 лет, у пациентов с коморбидностью, при повышенном риске развития НР со стороны ЖКТ, ССС и почек [9].

При назначении локальной терапии клиницистам следует учитывать, что в состав мази, крема или геля должны входить наиболее эффективные НПВП. Таким препаратом, в частности, является диклофенак натрия [10]. Кроме того, необходимо учитывать концентрацию действующего вещества в препарате. Низкая концентрация, слабое накопление в зоне воспаления требуют многократного нанесения мази, крема или геля на пораженный участок в течение суток [11]. В связи с этим большая концентрация действующего вещества может обеспечить более выраженный и продолжительный анальгетический и противовоспалительный эффекты. Большинство известных локальных препаратов на основе диклофенака имеют концентрацию 1–2% действующего вещества. В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке представлен гель, содержащий 5% диклофенака натрия (производство ОАО «Синтез»).

Как было показано выше, гель является одной из форм НПВП для локальной терапии. Наличие спиртовых растворителей, используемых при приготовлении геля, обеспечивает быстрое впитывание лекарственного средства в кожу. Поэтому применение геля является более гигиеничным и экономным, чем применение мазей или кремов, т. к. большее количество наносимого препарата проходит через кожный барьер.

Результаты целого ряда РКИ и данные метаанализов продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость геля диклофенака натрия [12–18].

Так, в коротком (5 дней) рандомизированном исследовании проводилось сравнение эффективности локального применения гелей, содержащих диклофенак натрия в концентрациях 1% и 5%, и геля ибупрофена у 163 пациентов с травмами мягких тканей. Было показано, что на фоне применения 5% геля диклофенака отмечалось уменьшение выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по сравнению с исходными показателями на 3-й и 5-й день лечения – в среднем на 2,8 и 3,1 пункта соответственно. Использование геля диклофенака 1% было менее эффективно и позволило уменьшить выраженность боли на 3-й и 5-й дни лечения только на 1,6 и 1,9 пункта соответственно [12]. По данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного R.D. Altman et al., 1% гель диклофенака натрия при четырехкратном нанесении в сутки был эффективнее плацебо у 385 больных остеоартритом кистей старше 40 лет. Наиболее частой НР была парестезия на месте аппликации геля [13].

H. Barthel et al. представили результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по оценке эффективности и безопасности геля диклофенака натрия, включавшего 492 пациента с ОА коленного сустава. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Пациенты 1-й группы (n = 254) получали аппликации 1% геля диклофенака 4 г, пациенты 2-й группы (n = 238) – плацебо 4 р/сут в течение 12 нед. Показано, что на фоне использования геля диклофенака в сравнении с плацебо было зарегистрировано статистически достоверное уменьшение выраженности боли (WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) ($p = 0,001$), улучшение функционального статуса (WOMAC) ($p = 0,001$), улучшение состояния здоровья ($p < 0,001$). Локальные НР отмечались у 5,1% и 2,5% пациентов, получающих гель диклофенака натрия и плацебо соответственно [14].

В 2011 г. H. Baraf et al. [15] опубликовали результаты обобщенных данных трех 12-недельных многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследований у больных с ОА коленного сустава в возрасте от 25 до 64 лет (n = 602) и ≥ 65 лет (n = 374) для оценки эффективности и безопасности геля диклофенака натрия. Пациенты получали 1% гель диклофенака натрия 4 г 4 р/сут на область коленного сустава или плацебо. Результаты исследования продемонстрировали, что через 12 нед. у пациентов в возрасте 25–64 лет, получавших гель диклофенака, в сравнении с плацебо отмечено достоверное уменьшение выраженности боли (WOMAC) (-5,8 [0,3] -4,7 [0,3] соответственно, $p = 0,007$), улучшение функции (WOMAC) (-17,9 [0,9] -14,2 [0,9] соответственно, $p = 0,002$), достоверное улучшение состояния здоровья (-29,5 [1,6] и -23,8 [1,6] соответственно, $p = 0,01$). Также отмечено уменьшение выраженности боли при движениях по ВАШ (-37,3 [1,8] -29,0 [1,8] соответственно, $p < 0,001$). Аналогичные данные получены в старшей возрастной группе (≥ 65 лет). Так, показано достоверное уменьшение боли (WOMAC) (-5,3 [0,3] -4,1 [0,4] соответственно, $p =$

0,02), улучшение функции (WOMAC) (-15,5 [1,1] -11,0 [1,1] соответственно, $p = 0,004$), уменьшение боли при движениях (-33,7 [2,2] -26,4 [2,2] соответственно, $p = 0,02$). Эффективность геля достоверно не отличалась у пациентов более молодого и пожилого возраста. Развитие НР было несколько выше в группе геля диклофенака в сравнении с плацебо как у пациентов более молодого возраста (56,6% и 50,8% соответственно), так и у пожилых пациентов (55,8% и 43,9% соответственно). Наиболее распространенной НР был контактный дерматит, частота которого была выше в группе геля в сравнении с плацебо как у пациентов от 25 до 64 лет (4,0% и 0,7% соответственно), так и у пациентов ≥ 65 лет (5,8% и 0,4% соответственно). НР со стороны ЖКТ при применении геля встречались редко, а их частота не отличалась от таковой в группе плацебо.

Большой интерес представляет еще одна работа H. Baraf et al., которые представили анализ 5 РКИ, включавших 1426 пациентов с ОА коленных суставов и 783 пациента с ОА кистей различных возрастных категорий, без коморбидности и с коморбидными состояниями, включающими артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД) 2 типа, цереброваскулярные (ЦЗ) или кардиоваскулярные заболевания (КЗ). Пациенты наносили 4 г 1% геля диклофенака натрия или плацебо на коленные суставы 2 р/сут в течение 12 нед. или 2 г геля или плацебо 2 р/сут на суставы кистей в течение 8 нед. Процент пациентов с ОА коленных суставов с одним НР или более был сопоставим у больных моложе 65 лет и старше 65 лет в (56,6% и 55,8% соответственно), а также был сопоставим при сравнении с пациентами с АГ и без АГ (53,4% и 59,0% соответственно), с СД и без СД (50% и 57,2% соответственно), с ЦЗ или КЗ и без таковых (53,8% и 56,5% соответственно). Аналогичные данные получены у пациентов с ОА кистей. Процент пациентов с одним НР или более был сопоставим с таковым у больных моложе и старше 65 лет (39,1% и 42,7% соответственно), был сопоставим у пациентов с АГ и без АГ (39,6% и 41,7% соответственно), несколько ниже – у пациентов с СД и без такового (28% и 41,6% соответственно), несколько выше – у пациентов с с ЦЗ или КЗ и без таковых (48,5% и 39,2% соответственно). Основными НР при использовании геля диклофенака были местные реакции. НР со стороны ЖКТ, ССС и почек встречались редко, и частота их была сопоставимой с таковой в группе плацебо [16].

Аналогичные данные были получены J.H. Peniston et al. [17], проводивших ретроспективный анализ безопасности 1% геля диклофенака натрия при длительном (9–12 мес.) применении у 575 пациентов < 65 лет и 372 пациентов ≥ 65 лет с ОА коленных суставов и коморбидными состояниями, включающими АГ, СД, ЦЗ или КЗ. Процент пациентов, у которых возникали любые НР, был сопоставим в обеих возрастных группах: < 65 лет и ≥ 65 лет (68,2% и 67,2% соответственно), также был сопоставим у пациентов с АГ и без АГ (65,5% и 69,7% соответственно), с СД и без такового (64,0% и 68,2% соответственно), с ЦЗ или КЗ и без таковых (61,9% и 68,5% соответственно).

Хорошая переносимость геля диклофенака продемонстрирована в работе R. Taylor et al., которые провели метаанализ слепых рандомизированных контролируемых исследований профиля безопасности препаратов для наружного применения. В анализ было включено 37 РКИ, в которых суммарно участвовал 7661 пациент с поражением мягких тканей, ревматическими заболеваниями, включая ОА. Наиболее часто используемой формой был диклофенак гель (26 РКИ). Было показано, что применение диклофенака геля ассоциировалось с меньшим риском развития местных НР (ОР 1,20, ДИ 0,73–1,98), в то время как применение раствора диклофенака – с максимальным риском развития местных НР (ОР 1,45, ДИ 1,17–1,79), при этом количество пациентов с одним НР или более составило 32,5% при использовании диклофенака геля в сравнении с использованием раствора диклофенака – 64,5% пациентов. При сравнении геля диклофенака с другими гелями (кетопрофен, напроксен, пироксикам, индометацин, гель ДМСО, гель с содержанием бифе-

нилукусной кислоты), а также с пластырем кетопрофен и экстрактом окопника оказалось, что риск развития НР был существенно ниже при использовании диклофенака геля по сравнению с другим активным средством для наружного применения (ОР 0,53, 95% ДИ 0,32–0,89; $p = 0,018$) [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости геля диклофенака натрия, в т. ч. в длительные сроки, и позволяют широко использовать препарат в качестве симптоматической терапии для лечения острой и хронической боли, в т. ч. у пожилых пациентов и пациентов с коморбидными состояниями.



Поступила / Received 05.10.2019
Отрецензирована / Review 23.10.2019
Принята в печать / Accepted 29.10.2019

Список литературы

- Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и соавт. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247–265. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265.
- Autokarala I., Kwok C., Guermazi A. et al. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):3905. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205894.
- Haugen I.K., Boyesen P., Slatowsky-Chritensen B. et al. Comparison of features by MRI and radiographs of the interphalangeal finger joints in patients with hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):345–50. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200028.
- Glimm A.M., Werner S.G., Burmester G.R. et al. Analysis of distribution and severity of inflammation in patients with osteoarthritis compared to rheumatoid arthritis by IGG-enhanced fluorescence optical imaging and musculoskeletal ultrasound: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):566–570. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207345.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И., Карпов Ю.А., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Данилов А.Б., Воробьева О.В., Амелин А.В., Новикова Д.С., Драпкина О.М., Коленкин С.С., Абузарова Г.Р. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015;9(1):4–23. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
- McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):363–88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
- Massey T. et al. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(6):CD007402. doi: 10.1002/14651858.CD007402.pub2.
- Derry S., Conaghan P., Da Silva J.A., Wiffen P.J., Moore R.A. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub3.
- Bruyère O., Honvo G., Veronesi N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019. pii: S0049-0172(19)30043-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
- Насонова В.А. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в ревматологии. *ПМЖ*. 2002;10(6):302–306. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Racionalnoe_primenenie_nesteroidnyh_protivovospalitelnykh_preparatov_v_revmatologii.
- Чичасова Н.В. Место локальной терапии суставов, периферических тканей и позвоночника в клинической практике. *Consilium Medicum*. 2001;3(9):426–428.
- Balcioğlu H., Tufan F. Efficacy assessment of three non-steroidal anti-inflammatory gels with three different ingredients in patients with soft tissue trauma. *Biomedical Research*. 2017;28(2):639–643. Available at: https://www.researchgate.net/publication/312553381_Efficacy_assessment_of_three_non-steroidal_anti-inflammatory_gels_with_three_different_ingredients_in_patients_with_soft_tissue_trauma.
- Altman R.D., Dreiser R.L., Fisher C.L. et al. Diclofenac sodium gel in patients with primary hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2009;36(9):1991–1999. doi: 10.3899/jrheum.081316.
- Barthel H.R., Haselwood D., Longley S. et al. Randomized controlled trial of diclofenac sodium gel in knee osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39(3):203–212. doi: 10.1016/j.semarthrit.2009.09.002.
- Baraf H.S., Gloth F.M., Barthel H.R. et al. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials. *Drugs Aging*. 2011;28(1):27–40. doi: 10.2165/11584880-000000000-00000.
- Baraf H.S., Gold M.S., Petruschke R.A., Wieman M.S. Tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10(1):47–60. doi: 10.1016/j.amjopharm.2011.12.002.
- Peniston J.H., Gold M.S., Wieman M.S., Alwine L.K. Long-term tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. *Clin Interv Aging*. 2012;7:517–523. doi: 10.2147/CIA.S35416.
- Taylor R.S., Fotopoulos G., Maibach H. Safety profile of topical diclofenac: a meta-analysis of blinded, randomized, controlled trials in musculoskeletal conditions. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(3):605–22. doi: 10.1185/03007995.2010.550606.

References

- Nasonov E.L., Yakhno N.N., Karateev A.E., et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247–265. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265.
- Autokarala I., Kwok C., Guermazi A. et al. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):3905. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205894.
- Haugen I.K., Boyesen P., Slatowsky-Chritensen B. et al. Comparison of features by MRI and radiographs of the interphalangeal finger joints in patients with hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):345–50. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200028.
- Glimm A.M., Werner S.G., Burmester G.R. et al. Analysis of distribution and severity of inflam-

- mation in patients with osteoarthritis compared to rheumatoid arthritis by IGG-enhanced fluorescence optical imaging and musculoskeletal ultrasound: a pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):566-570. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207345.
5. Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakho N.N., Ivashkin V.T., Chichasova N.V., Alekseeva L.I., Karpov Y.A., Evseev M.A., Kukushkin M.L., Danilov A.B., Vorobyeva O.V., Amelin A.V., Novikova D.S., Drapkina O.M., Kopenkin S.S., Abuzarova G.R. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(1):4-23. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
 6. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
 7. Massey T. et al. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(6):CD007402. doi:10.1002/14651858.CD007402.pub2.
 8. Derry S., Conaghan P., Da Silva J.A., Wiffen P.J., Moore R.A. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub3.
 9. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019. pii: S0049-0172(19)30043-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
 10. Nasonova V.A. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology. *RMZH = RMJ.* 2002;10(6):302-306. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Racionalnoye_primenenie_nesteroidnyh_protivovospalitelynyh_preparatov_v_revmatologii.
 11. Chichasova N.V. Place of local therapy of joints, periarthritic tissues and spine in clinical practice. *Consilium Medicum.* 2001;3(9):426-428. (In Russ.)
 12. Balcioglu H., Tufan F. Efficacy assessment of three non-steroidal anti-inflammatory gels with three different ingredients in patients with soft tissue trauma. *Biomedical Research.* 2017;28(2):639-643. Available at: https://www.researchgate.net/publication/312553381_Efficacy_assessment_of_three_non-steroidal_anti-inflammatory_gels_with_three_different_ingredients_in_patients_with_soft_tissue_trauma.
 13. Altman R.D., Dreiser R.L., Fisher C.L. et al. Diclofenac sodium gel in patients with primary hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* 2009;36(9):1991-1999. doi: 10.3899/jrheum.081316.
 14. Barthel H.R., Haselwood D., Longley S. et al. Randomized controlled trial of diclofenac sodium gel in knee osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;39(3):203-212. doi: 10.1016/j.semarthrit.2009.09.002.
 15. Baraf H.S., Gloth F.M., Barthel H.R. et al. Gold MS Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials. *Drugs Aging.* 2011;28(1):27-40. doi: 10.2165/11584880-000000000-00000
 16. Baraf H.S., Gold M.S., Petruschke R.A., Wieman M.S. Tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012;10(1):47-60. doi: 10.1016/j.amjopharm.2011.12.002.
 17. Peniston J.H., Gold M.S., Wieman M.S., Alwine L.K. Long-term tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. *Clin Interv Aging.* 2012;7:517-523. doi: 10.2147/CIA.S35416.
 18. Taylor R.S., Fotopoulos G., Maibach H. Safety profile of topical diclofenac: a meta-analysis of blinded, randomized, controlled trials in musculoskeletal conditions. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(3):605-22. doi: 10.1185/03007995.2010.550606.

Информация об авторах:

Имаметдинова Гюзель Рашидовна, к.м.н., доцент, преподаватель учебно-методического отдела, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: imametdinova@mail.ru

Иголкина Елена Валентиновна, к.м.н., доцент, преподаватель учебно-методического отдела, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: mmirevm dok@yandex.ru

Чичасова Наталья Владимировна, профессор, старший преподаватель учебно-методического отдела, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Information about the authors:

Gyuzel R. Imametdinova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Lecturer of Curriculum and Instruction, Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»; 34a, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: imametdinova@mail.ru

Elena V. Igolkina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Lecturer of Curriculum and Instruction, Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»; 34a, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: mmirevm dok@yandex.ru

Natalia V. Chichasova, Professor, Senior Lecturer of Curriculum and Instruction, Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»; 34a, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

Оценка клинического и антидеструктивного эффекта анти-В-клеточного препарата в зависимости от сопутствующей терапии базисными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами у больных ревматоидным артритом

А.В. Кудрявцева✉, e-mail: 3137817@gmail.com

Г.В. Лукина, e-mail: gvl3@yandex.ru

А.В. Смирнов, e-mail: smirale@mail.ru

С.И. Глухова, e-mail: sveglukhova@yandex.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Резюме

Цель: Оценить эффективность, безопасность и антидеструктивный эффект анти-В-клеточного препарата в различных комбинациях (РТМ-моно, РТМ+ БПВП, РТМ+ГК) у пациентов с ревматоидным артритом в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы: Клиническая и рентгенологическая оценка 110 пациентов с ревматоидным артритом, получавших терапию ритуксимабом (РТМ) в виде монотерапии (1-я группа), в сочетании с метотрексатом (2-я группа), лефлуномидом (3-я группа) и 4-я группа с другими базисными противовоспалительными препаратами.

Результаты: При оценке на 48-й неделе лечения данными схемами терапии достижение ремиссии и низкой степени активности отмечено у 22,36% пациентов. При рентгенологической оценке отсутствие прогрессирования по суммарному баллу отмечено у 60,9%. При оценке прогрессирования в группе монотерапии прогрессирование отсутствовало у 76,92%, в группе РТМ+МТ – у 54,29%, в группе РТМ+ЛФ – 65,0%, в группе других БПВП – 50% пациентов. При оценке клинического эффекта в группе получавших ГК – ремиссия и низкая степень активности – 19,67% пациентов, в группе без ГК – 21,05%. Оценивая рентгенологическую динамику, было показано, что в группе не получавших ГК – торможение по суммарному баллу произошло у 54,55%, у получавших – 61,54%.

Заключение: Настоящая работа продемонстрировала высокую терапевтическую эффективность РТМ в условиях реальной клинической практики. Существенных различий в степени прогрессирования в зависимости от сопутствующей терапии БПВП или ГК не выявлено. При лечении РТМ возможно торможение суставной деструкции даже на фоне клинического ухудшения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ритуксимаб, БПВП, глюкокортикоиды, клинический эффект, костная деструкция

Для цитирования: Кудрявцева А.В., Лукина Г.В., Смирнов А.В., Глухова С.И. Оценка клинического и антидеструктивного эффекта анти-В-клеточного препарата в зависимости от сопутствующей терапии базисными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами у больных ревматоидным артритом. *Медицинский совет.* 2019;(18):110-117. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-110-117.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the clinical and anti-destructive effect of an anti-B cell preparation depending on concomitant therapy with basic anti-inflammatory drugs and glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis

Anastasia V. Kudryavtseva✉, e-mail: 3137817@gmail.com

Galina V. Lukina, e-mail: gvl3@yandex.ru

Alexander V. Smirnov, e-mail: smirale@mail.ru

Svetlana I. Glukhova, e-mail: sveglukhova@yandex.ru

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34a, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Aim: To evaluate the effectiveness, safety and anti-destructive effect of anti-B-cell therapy (rituximab) in various combinations (RTM-mono, RTM + DMARD, RTM + GK) in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice.

Materials and methods: Clinical and radiological evaluation of 110 patients with rheumatoid arthritis who received rituximab therapy (RTM) as monotherapy (group 1), in combination with methotrexate (group 2), leflunomide (group 3), and group 4 with other basic anti-inflammatory drugs.

Results: When assessing at 48 weeks of treatment with these regimens, the achievement of remission and a low degree of activity was observed in 22.36% of patients. An X-ray evaluation showed the absence of progression in the total score in 60.9%. When assessing progression in the monotherapy group, there was no progression in 76.92%, in the group of PTM + MT – in 54.29%, in the group of PTM + LEF – 65.0%, in the group of other DMARDs – 50% of patients. When assessing the clinical effect in the group receiving GK – remission and a low degree of activity – 19.67% of patients, in the group without GK – 21.05%. Assessing the radiological dynamics, it was shown that in the group not receiving GK – inhibition by the total score occurred in 54.55%, receiving – 61.54%.

Conclusion: This work has demonstrated the high therapeutic efficacy of RTM in real clinical practice. There were no significant differences in the degree of progression depending on the concomitant therapy of DMARDs or GK. In the treatment of RTM, inhibition of articular destruction is possible even against the background of clinical deterioration.

Keywords: rheumatoid arthritis, rituximab, DMARDs, glucocorticoids, clinical effect, bone destruction.

For citation: Kudryavtseva A.V., Lukina G.V., Smirnov A.V., Glukhova S.I. Evaluation of the clinical and anti-destructive effect of an anti-B cell preparation depending on concomitant therapy with basic anti-inflammatory drugs and glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(18):110-117. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-110-117.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием воспалительных изменений синовиальной оболочки и прогрессированием деструктивных изменений хрящевой и костной ткани суставов. Установлено, что в патогенезе заболевания важную роль играют патологически активированные В-лимфоциты, способные продуцировать аутоантитела, секретировать провоспалительные цитокины и представлять антигены (в том числе и аутоантигены) Т-лимфоцитам, что приводит к преобладанию синтеза провоспалительных медиаторов. Таким образом, В-лимфоциты могут участвовать и в развитии аутоиммунных реакций, и в поддержании собственно воспаления суставов [1–5]. В связи с этим анти-В-клеточная терапия (препарат Ритуксимаб) занимает в настоящее время важное место в лечении ревматоидного артрита с умеренной и высокой степенью активности.

Ритуксимаб (РТМ) – это химерное моноклональное антитело к антигену CD20, который представляет собой кальциевый канал в клеточной мембране нормальных и патологических В-клеток. При этом он отсутствует на мембране долгоживущих плазмочитов. РТМ (Мабтера®) был одобрен для применения в России в 2006 году в сочетании с метотрексатом (МТ) для терапии РА. В настоящее время данный препарат является одним из наиболее часто используемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1, 2, 6–11, 19, 34]. Классический протокол введения РТМ состоит из двух отдельных инфузий по 1000 мг с интервалом в 2 недели [33].

В большинстве проведенных исследований получены данные о высокой эффективности РТМ в сочетании с различными БПВП [8–11]. Результаты некоторых из них носят противоречивый характер. Наибольшее количество работ посвящено сочетанию РТМ с МТ; в них подтвержден хороший эффект данной комбинации в сравнении с монотерапией МТ [7–11]. Имеется ряд исследований, в которых отмечен сходный эффект сочетания РТМ+лефлуномид (ЛЕФ) и РТМ+МТ. По данным крупного

международного регистра CERERRA, комбинация РТМ с ЛЕФ оказалась даже несколько эффективнее по сравнению с РТМ+МТ и РТМ-моно. При лечении комбинацией РТМ+ЛЕФ через 6 мес. 29,1% пациентов достигли хорошего ответа по EULAR по сравнению со схемой РТМ+МТ (21,1%) и РТМ-монотерапия (19,3%; $p = 0,02$ и $p = 0,01$ соответственно) [12, 37, 38]. Данные результаты получили подтверждение и при анализе российского регистра АРБИТР [36, 37–40]. В большинстве исследований подтверждается мнение, что назначение РТМ в сочетании с ЛЕФ является полезной альтернативой в случае, если МТХ противопоказан, поскольку эффективность и безопасность этих схем схожи [13]. Raitter R. и соавт. проанализировали оценку «выживаемости» на терапии РТМ без сопутствующей терапии и в сочетании с БПВП. Она была одинаковой в обеих группах (88,5% в группе монотерапии и 82,6% в группе комбинированной терапии). Авторы приходят к заключению, что РТМ может применяться и как монотерапия у пациентов с РА [14]. Вызывают также интерес данные, полученные Wijesinghe H. и соавт. о сходной эффективности низких доз РТМ (500 x 2) и МТ при сравнении с комбинацией ЛЕФ/МТ [15]. Согласно обзору 29 исследований и 10 697 пациентов, комбинация МТ+ГИБП была эффективнее монотерапии МТ [17]. По данным германского регистра, где было проанализировано 3 схемы терапии (РТМ+МТ, РТМ+ЛЕФ, РТМ-моно), не подтверждено превосходство комбинации РТМ+ЛЕФ. Отмечено также нарастание положительного эффекта РТМ по мере увеличения количества проведенных курсов у пациентов, изначально ответивших на данную терапию. Согласно данным ряда исследований, сочетание терапии БПВП (МТ или циклофосфамид) с РТМ более эффективно, чем монотерапия этими препаратами [19].

Также Henes J.C. в своем исследовании пациентов с наличием противопоказаний к МТХ назначал РТХ+ЛЕФ и получил улучшение у 70% пациентов к 6-му месяцу [21]. Другие авторы в своем исследовании подтвердили факт удачного сочетания РТХ с другими БПВП как с клинической точки зрения, так и с точки зрения блокирования рентген-прогрессирования суставной деструкции [22].

Однако вопрос о роли сопутствующей терапии БПВП в сочетании с РТ в доступной литературе освещен недостаточно и преимущественно представлен данными, полученными в ходе клинических испытаний. Таким образом, представляет интерес изучение данного явления в условиях реальной клинической практики.

У пациентов, имеющих высокую степень активности РА, достаточно часто применяется комбинация малых доз ГК. Имеется множество литературных данных о положительном эффекте ГК в сочетании с БПВП, в частности с МТ, на клинические проявления и рентгенологическое прогрессирование, однако эти эффекты в сочетании с РТМ специально не анализировались [23–25]. Данный вопрос о влиянии совместной терапии РТМ и малых доз ГК в литературе представлен скудно и имеющиеся сведения противоречивы. Сотрудниками Института ревматологии было впервые показано, что малые дозы ГК оказывают тормозящее действие на рентгенологическое прогрессирование, причем это прогрессирование может тормозиться даже при отрицательном клиническом эффекте [24].

В ряде работ встречаются противоположные результаты, свидетельствующие о нарастании количества эрозий в группах пациентов, получавших сопутствующую терапию ГК [27].

Таким образом, принимая во внимание вышеуказанные противоречивые результаты и учитывая обновленные рекомендации EULAR 2016 г., в которых говорится о том, что РТМ может назначаться как препарат первой линии ГИБП, тогда как ранее применение РТМ рекомендовалось только после неэффективного лечения 1 или 2 ингибиторами ФНО-альфа, представляется весьма важным более детально изучить влияние различных комбинаций РТМ с БПВП и ГК в условиях реальной клинической практики [16, 20].

Цель исследования: оценить эффективность, безопасность и антидеструктивный эффект РТМ в различных комбинациях (РТМ-моно, РТМ+БПВП, РТМ+ГК) у пациентов с РА в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 110 пациентов с достоверным диагнозом РА (по критериям ACR 1987) [29] или EULAR 2010 [30, 31], получавших терапию РТМ.

Препарат РТМ назначался при недостаточной эффективности стандартными БПВП. В среднем пациенты имели в анамнезе неэффективность 2 БПВП, а у 33,33% пациентов РТМ назначался при неэффективности предшествующих ГИБП (анти-ФНО-альфа, абатацепт и др.), более 80% получали сопутствующую терапию ГК.

Подробная клинико-лабораторная характеристика представлена в *таблице 1*. Большинство пациентов – женщины среднего возраста, со средней продолжительностью болезни 9,5 лет, высокопозитивные по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), преимущественно

● **Таблица 1.** Клинико-иммунологическая характеристика пациентов

● **Table 1.** Clinical and immunological characteristics of patients

Количество пациентов (n = 110)	Среднее	Медиана (25–75)
Пол, ж, %	93,4 %	
Возраст (mean ± SD), медиана	51,09 ± 13,14	54 (42–60)
Давность заболевания	9,5 ± 8,18	6,25 (3,0–13,5)
ЧПС	9,5 ± 5,9	8,5 (5,5–13)
ЧБС	13,8 ± 6,9	13(8–18)
DAS 28	6,2 ± 0,98	6,17 (5,7–6,8)
HAQ	1,77 ± 0,61	1,75 (1,37–2,25)
Тяжесть по оценке пациента, ВАШ, мм	61,89 ± 16,63	
Боль, ВАШ, мм	60,68 ± 18,36	
СОЭ, мм/час	44,36 ± 26,5	
РФ ±, %	83,33/16,67	
РФ, МЕ/мл		246 (74–493)
АЦЦП+, %	88,24/11,76	
АЦЦП, ед/мл		191 (100–459)
СРБ, мг/мл	39,12 ± 34,22	34,9 (13,6–50,7)
ГК, %	83,33/16,67	
ГК мг	5,08 ± 4,159	
Предшествующие ГИБП, %	33,33% -66,67/33/67	
Рентгенологическая стадия, %		
• 1	0	
• 2н	5,56	
• 2э	5,56	
• 3	72,22	
• 4	16,67	
Средний счет по Шарпу, баллы	100,18 ± 57,88	98,5 (65–132)
Эрозии		14,5 (3–36)
Сужение суставной щели	76,35 ± 35,85	80 (58–101)

но с высокой клинико-иммунологической и воспалительной степенью активности заболевания, имеющие 3-ю рентгенологическую стадию.

Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от сопутствующей терапии БПВП:

1-я группа получала – РТМ-моно, 2-я группа – РТМ+МТ, 3-я группа – РТМ+ЛЕФ, в 4-ю группу вошли пациенты, получающие РТМ, + другие БПВП, – сульфасалазин, гидроксихлорохин, азатиоприн, циклофосфан. Основные клинические характеристики по группам БПВП представлены в *таблице 2*. Группы были однородны и сравнимы между собой по основным клинико-лабораторным характеристикам.

● **Таблица 2.** Характеристика по группам терапии: сопутствующая терапия БПВП

● **Table 2.** Characteristics by therapy group: GC concomitant therapy

	Монотерапия РТ	РТ+МТ	РТ+ЛЕФ	МТ + другие
Пол, жен, %	100	89,8	96	100
Возраст, годы, среднее	55,42 ± 11,19	49,58 ± 13,22	50,32 ± 12,3	51,09 ± 13,14
Давность заболевания, годы, медиана (25–75)	13 (10–17)	6 (2,7–12)	8 (4–14)	6,7 (3,5–17)
DAS 28, среднее	6,19 ± 0,49	6,27 ± 0,97	5,97 ± 1,1	6,34 ± 1,03
HAQ, среднее	1,89 ± 0,6	1,79 ± 0,71	1,81 ± 0,47	1,67 ± 0,55
РФ+, %	100	85,42	79,17	83,33
АЦЦП+, % (чел)	100(7)/0	93,62(44)/6,38(3)	86,96(20)/13,04(3)	88,24(15)/11,76(2)
ГК, %	85,71(6)	14,29(1)	71,43(35)/28,0(7)	83,33(15)/16,67(3)
К-во предшест. БПВП, среднее	2,57 ± 1,27	2,08 ± 1,17	2,88 ± 1,33	2,42 ± 1,22
ГИБП в анамнезе, % пациентов	42,86	34,69	28	33,33
Р-стадия, %				
• I	0	4,08	0	0
• IIн	0	16,33	0	5,56
• IIэ	14,29	14,29	0	5,56
• III	57,14	46,94	100	72,22
• IV	28,57	18,37	0	16,67

Группы пациентов, разделенных по наличию или отсутствию сопутствующей терапии ГК, также были сопоставимы по основным характеристикам, кроме активности заболевания (таблица 3). Пациенты, получавшие ГК, имели более высокую степень активности заболевания РА по DAS28 – $6,32 \pm 1,01$ по сравнению с группой без ГК (DAS28 – $5,85 \pm 0,81$), несмотря на то что обе группы относились к высокой степени активности РА.

В ходе нашего исследования проведена клиническая и рентгенологическая оценка эффективности лечения РТМ. Клинический эффект оценивался по критериям EULAR [31],

рентгенологическая оценка – по методу Шарпа в модификации Ван дер Хейде [32] на 0 и 48-й неделе; отрицательной динамикой считался прирост на 1 балл.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке клинического эффекта через 48 недель терапии РТМ было показано достоверное снижение показателей СОЭ, СРБ, ВАШ, ЧПС, ЧБС, индекса DAS28. Ремиссии и низкой степени активности достигли более 23% пациентов.

В группе РТМ-моно ремиссия отмечена у 16,67% пациентов, а 83,33% сохранили высокую степень активности заболевания. В группе РТ+МТ – ремиссия у 16,67%, низкая степень активности у 13,89%, средняя – у 38,89%, высокая сохранилась у 30,56% пациентов. В группе РТ+ЛЕФ – низкая степень активности – у 7,69%, средняя – у 61,54%, высокая – у 30,77%. В группе РТ + прочие БПВП: ремиссия – у 7,14%, средняя степень активности – у 42,86%, высокая – у 50% пациентов.

В группе получавших ГК ремиссии и низкой степени активности к 48-й неделе терапии достигли 21,05%, а в группе не получавших ГК – 19,67%.

При оценке рентгенологической динамики установлено, что у 60% пациентов произошло стойкое торможение костной деструкции.

При оценке рентгенологической динамики через 48 недель в группе РТМ-моно отсутствовало прогрессирование по суммарному баллу и счету эрозий у 76,92% пациентов, по сужению суставной щели (СШ) у 84,62% пациентов. В группе РТМ+МТ: отсутствие рентгенологического прогрессирования по суммарному баллу наблюдалось у 54,29% пациентов, по счету эрозий – у 77,14%, по степени

● **Таблица 3.** Характеристика по группам терапии: сопутствующая терапия ГК

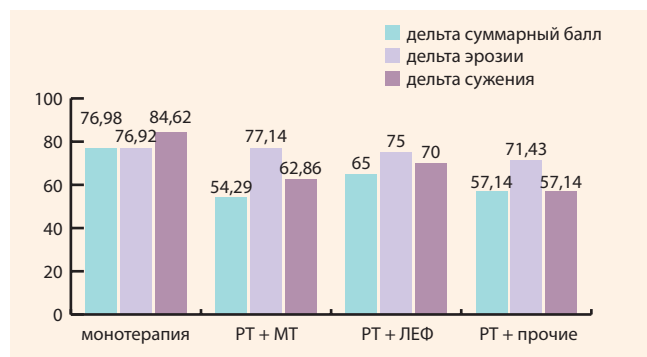
● **Table 3.** Characteristics by therapy group: DMARD concomitant therapy

	ГК +	ГК -
Пол (ж), %	97,3	84,62
РФ +	84,93	84,0
АЦЦП+	90,14	95,83
Р-стадия, %		
• I	2,7	3,85
• IIн	13,5	3,85
• IIэ	12,61	19,23
• III	50	61,54
• IV	21,62	11,54
Возраст, годы, среднее	50,30 ± 13,7	53,30 ± 11,41
Длительность заболевания, среднее	9,24 ± 8,25	10,2 ± 8,09
DAS28, среднее	6,32 ± 1,01	5,85 ± 0,81
HAQ, среднее	1,79 ± 0,363	1,71 ± 0,556

сужения СЩ – у 62,86% пациентов. В группе пациентов, получавших РТ+ЛЕФ, – отсутствие рентгенологического прогрессирования отмечено у 65% по общему баллу, у 75% по счету эрозий и у 70% пациентов по степени сужения СЩ. В группе пациентов, получавших в качестве БПВП другие препараты, торможение деструкции отмечено у 57,14% пациентов по суммарному баллу, у 71,43% по счету эрозий, у 57,14% по степени сужения суставной щели (рис. 1).

● **Рисунок 1.** Оценка рентгенологического прогрессирования по группам терапии БПВП, % пациентов

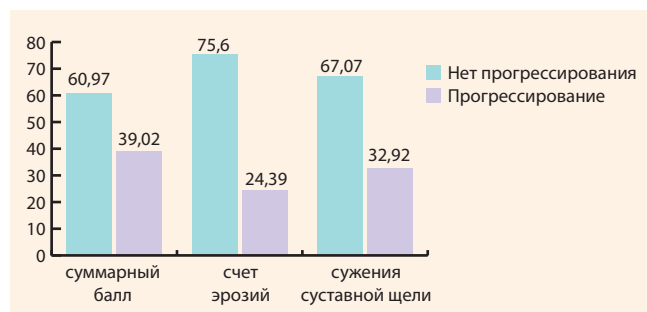
● **Figure 1.** Assessment of X-ray progression according to DMARD therapy groups, % of patients



Оценивая рентгенологическую динамику через 48 недель в зависимости от наличия сопутствующей терапии ГК, было показано, что в группе не получавших ГК – торможение по суммарному баллу произошло у 54,55%, по счету эрозий – у 77,27%, по степени сужения СЩ – у 68,18% пациентов. В группе получавших сопутствующую терапию ГК торможение по суммарному баллу отмечалось у 61,54%, по счету эрозий – у 75,0%, по степени сужения СЩ – у 63,46% пациентов (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Оценка рентгенологического прогрессирования по методу Шарпа, суммарный балл, ГК+, ГК-, % пациентов

● **Figure 2.** Assessment of X-ray progression using the Sharp technique, total score, GC+, GC-, % of patients



ОБСУЖДЕНИЕ

Ритуксимаб – биологический препарат, который по данным РКИ и ряда регистров обладает достоверной

клинической и антидеструктивной эффективностью при РА [1, 2, 11, 34, 40]. Подобные результаты получены и в данном исследовании, проведенном в условиях реальной клинической практики. Так, в ряде основных РКИ (IMAGE, REFLEX) отмечено торможение суставной деструкции у 61% пациентов. В нашем исследовании получены сходные результаты – отсутствие рентгенологического прогрессирования у 60% больных.

При оценке антидеструктивного действия комбинационной терапии РТ и различных БПВП в ряде исследований отмечается более высокая эффективность комбинации РТМ+МТ, чем монотерапия МТ или РТМ. По поводу эффективности комбинации РТМ+ЛЕФ имеются неоднозначные сведения. Согласно данным германского регистра при сравнении комбинаций РТМ+ЛЕФ и РТМ+МТ и РТМ в монотерапии, существенных различий по клинической эффективности между тремя схемами терапии не выявлено [18]. Вопрос рентгенологического прогрессирования не анализировался. Наряду с этим, имеются сведения о превосходившей клинической эффективности комбинации РТМ+ЛЕФ: согласно данным российского регистра АРБИТР [12, 40], 33,5% улучшений в группе с РТМ+ЛЕФ против 21,1% в группах РТМ+МТ и РТМ-моно.

Согласно полученным нами данным, статистического различия в зависимости от сопутствующей терапии БПВП не выявлено. Отмечается некоторое превосходство клинического эффекта в группах с МТ, что в принципе согласуется со многими литературными сведениями.

При оценке полученных нами результатов терапии РТМ в группах с сопутствующей терапией ГК и с отсутствием таковой отмечается тот факт, что дополнительного вклада в торможение рентгенологической прогрессии ГК не вносят. В литературе вопрос о роли ГК при терапии РТМ в торможении костной деструкции освещен скудно и сведения противоречивы. Имеются сведения как о положительном влиянии ГК на костные эрозии [24], так и об отрицательной динамике по счету эрозий [27]. Согласно полученным нами результатам, существенного торможения деструкции в результате присоединения терапии ГК не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая работа продемонстрировала высокую терапевтическую эффективность РТМ в условиях реальной клинической практики. Одновременно установлен неописанный ранее факт: при лечении РТМ возможно отчетливое торможение суставной деструкции даже на фоне клинического ухудшения. Это наблюдение имеет принципиальное значение, поскольку оно свидетельствует о том, что механизмы собственно противовоспалительного и антидеструктивного действия (по крайней мере, для РТМ) не тождественны. Данный факт заслуживает тщательного дальнейшего изучения.



Поступила / Received 13.10.2019
Отрецензирована / Review 30.10.2019
Принята в печать / Accepted 03.11.2019

- Насонов Е.Л. (ред.). *Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб*. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 55 с.
- Насонов Е.Л. (ред.). *Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита*. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 16 с.
- Насонов Е.Л. (ред.). Ревматоидный артрит. В кн.: *Ревматология: национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017:19-54.
- Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. *Диффузные болезни соединительной ткани (системные ревматические заболевания): руководство для врачей*. Москва: Медицина; 2004:48-71.
- Scott D.L., Wolfe F., Huizinga T.W.J. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094-1108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4.
- Сигидин Я.А., Лукина Г.В. *Биологическая терапия в ревматологии*. Москва: Практическая медицина; 2015:143-177.
- Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A., Schechtman J., Szczepanski L., Kavanaugh A., Racewicz A.J., et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1390-1400. doi: 10.1002/art.21778.
- Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W., Dougados M., Furie R.A., Genovese M.C., Keystone E.C., et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2793-2806. doi: 10.1002/art.22025.
- Mease P.J., Cohen S., Gaylis N.B., Chubick A., Kael A.T., Greenwald M., et al. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. *J Rheumatol*. 2010;37(5):917-927. doi: 10.3899/jrheum.090442.
- Tak P.P., Rigby W.F., Rubbert-Roth A., Peterfy C.G., van Vollenhoven R.F., Stohl W., et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):39-46. doi: 10.1136/ard.2010.137703.
- Keystone E., Emery P., Peterfy C.G., Tak P.P., Cohen S., Genovese M.C., Dougados M., Burmester G.R., et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):216-21. doi: 10.1136/ard.2007.085787.
- Chatzidionysiou K., Lie E., Nasonov E., Lukina G., Hetland M.L., Tarp U., et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:374-377. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200003.
- Narváez J., Díaz-Torné C., Ruiz J.M., Hernández M.V., Torrente-Segarra V., Ros S., et al. Comparative effectiveness of rituximab in combination with either methotrexate or leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(3):401-405. doi: 10.1016/j.semarth.2011.03.001.
- Raitter R., Rimer D., Boulman N., Kaly L., Rozenbaum M., Rosner I., Odeh M., Slobodin G. Sustainability of rituximab in concomitant treatment with methotrexate or leflunomide in patients with rheumatoid arthritis. *Harefuah*. 2017;156(7):415-417. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28786274>.
- Wijesinghe H., Galappaththy P., de Silva R., Seneviratne S.L., Saravanamuttu U., Udagama P., et al. Leflunomide is equally efficacious and safe compared to low dose rituximab in refractory rheumatoid arthritis given in combination with methotrexate: results from a randomized double blind controlled clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):310. doi: 10.1186/s12891-017-1673-3.
- Smolen J.S., Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J., Burmester G., Chatzidionysiou K., Dougados M., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
- Hazlewood G.S., Barnabe C., Tomlinson G., Marshall D., Devoe D.J.A., Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;(8):CD010227. doi: 10.1002/14651858.CD010227.pub2.
- Richter A., Strangfeld A., Herzer P., Wilden E., Bussmann A., Listing J., Zink A. Sustainability of rituximab therapy in different treatment strategies: results of a 3-year followup of a German biologics register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(11):1627-1633. doi: 10.1002/acr.22327.
- Abbasi M., Mousavi M.J., Jamalzei S., Alimohammadi R., Bezvan M.H., Mohammadi H., Aslani S. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy: the old and the new. *Journal of Cellular Physiology*. 2018. doi:10.1002/jcp.27860.
- Kumar P., Banik S. Pharmacotherapy options in rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2013;6:35-43. doi: 10.4137/CMAMD.S5558.
- Henes J.C., Schedel J., Kanz L., Koetter I. Rituximab and concomitant leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2010;30(5):709-712. doi: 10.1007/s00296-009-1302-z.
- Krüger K. Combination therapy using methotrexate with DMARDs or biologics – current status. *Z Rheumatol*. 2011;70(2):114-122. doi: 10.1007/s00393-010-0684-3.
- Kirwan J.R., Bijlsma J.W., Boers M., Shea B.J. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD006356. doi: 10.1002/14651858.CD006356.
- Сигидин Я.А., Лукина Г.В., Гусев Д.Е. О базисных свойствах глюкокортикостероидов при ревматоидном артрите. *Клиническая фармакология и терапия*. 2000;(1):55-57. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=40540>.
- Bakker M.F., Jacobs J.W., Welsing P.M., Verstappen S.M., Tekstra J., Ton E., et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156(5):329-339. doi: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00004.
- Paolino S., Cutolo M., Pizzorni C. Glucocorticoid management in rheumatoid arthritis: morning or night low dose? *Rheumatologia*. 2017;55(4):189-197. doi: 10.5114/reum.2017.69779.
- Дыдыкина П.С., Петрова Е.В., Дыдыкина И.С. и др. Динамика клинико-рентгенологических показателей на фоне терапии деносуабом у больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикостероиды: предварительные результаты. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):397-402. doi: 10.14412/1995-4484-2015-397-402.
- Edwards J.C.W., Szczepanski L., Szechiński J., Filipowicz-Sosnowska A., Emery P., Close D.R. Shaw T. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(25):2572-2581. doi: 10.1056/NEJMoa032534.
- Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., McShane D.J., Fries J.F., Cooper N.S., et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum*. 1988;31:315-24. doi: 10.1002/art.1780310302.
- Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthr Rheum*. 2010;62:2569-2581. doi: 10.1002/art.27584.
- Fransen J., Stucki G., van Reil P.L.C.M. Rheumatoid arthritis measures. *Arthr Rheum*. 2003;49:214-24. doi: 10.1002/art.11407.
- Boini S., Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:817-827. Available at: <http://ard.bmj.com/content/60/9/817.info>.
- Лукина Г.В., Насонов Е.Л., Сигидин Я.А. и соавт. Первый опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (Ритуксимаб) при ревматоидном артрите в России. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(1s):11-14. doi: 10.14412/1995-4484-2008-2.
- Cohen S.B., Keystone E., Genovese M.C., Emery P., Peterfy C., Tak P.P., et al. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1158-1161. doi: 10.1136/ard.2009.119222.
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Насонов Е.Л. Глава 4: опыт применения ритуксимаба у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике по данным Российского регистра АРБИТР. В кн.: Насонов Е.Л. (ред.) *Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб*. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012:94-98.
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Мазуров В.И., Насонов Е.Л. Ритуксимаб в реальной клинической практике: регистры Арбитр и CERERRA. В кн.: Насонов Е.Л. (ред.) *Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита*. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013:362-369.
- Chatzidionysiou K., Lie E., Lukina G., et al. Rituximab Retreatment in Rheumatoid Arthritis in a Real-life Cohort: Data from the CERERRA Collaboration. *The Journal of Rheumatology*. 2017;44(2):162-169. doi: 10.3899/jrheum.160460.
- Лукина Г.В., Насонов Е.Л., Сигидин Я.А. Комбинированная терапия ритуксимабом и лефлуномидом при ревматоидном артрите (предварительные результаты Российского регистра больных РА, получающих лечение ритуксимабом, АРБИТР). *Научно-практическая ревматология*. 2011;(1):16-20. doi: 10.14412/1995-4484-2011-862.
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Кузнецов К.Х., Девяткина А.Ю., Глухова С.И. Опыт применения ритуксимаба у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике по данным Российского регистра АРБИТР. *РМЖ*. 2011;(25):1518-1523. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Opyt_primeneniya_rituksimaba_u_bolnyh_revmatoidnym_artritom_v_realnoy_klinicheskoy_praktike_po_dannym_Rossiyskogo_registra_ARBITR/
- Pivanova A.V., Lukina G.V., Sigidin Ya.A., Smirnov A.V., Kuzikants K.H., Kuznetsova A. Yu., Glukhova S.I., Nasonov E.L. Analysis of clinical and antidestructive effects of rituximab in rheumatoid arthritis: Preliminary data. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(Suppl 1):A60.2-A60. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209124.143.

References

- Nasonov E.L. (ed.). *Anti-B cell therapy in rheumatology: a focus on rituximab*. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 55 p. (In Russ.)
- Nasonov E.L. (ed.). *Biological Therapy in the treatment of rheumatoid arthritis*. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 16 p. (In Russ.)
- Nasonov E.L. (ed.). *Rheumatoid arthritis. In the book: Rheumatology: national leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017:19-54. (In Russ.)
- Sigidin Ya.A., Guseva N.G., Ivanova M.M. *Diffuse connective tissue diseases (systemic rheumatic diseases): a guide for doctors*. Moscow: Meditsina; 2004:48-71. (In Russ.)
- Scott D.L., Wolfe F., Huizinga T.W.J. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094-1108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4.
- Sigidin Ya.A., Lukina G.V. *Biological therapy in rheumatology*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2015:143-177. (In Russ.)
- Emery P, Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A., Schechtman J, Szczepanski L., Kavanaugh A., Racewicz A.J., et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1390-1400. doi: 10.1002/art.21778.
- Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W., Dougados M., Furie R.A., Genovese M.C., Keystone E.C., et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2793-2806. doi: 10.1002/art.22025.
- Mease PJ, Cohen S., Gaylis N.B., Chubick A., Kaell A.T., Greenwald M., et al. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. *J Rheumatol*. 2010;37(5):917-927. doi: 10.3899/jrheum.090442.
- Tak P.P., Rigby W.F., Rubbert-Roth A., Peterfy C.G., van Vollenhoven R.F., Stohl W., et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):39-46. doi: 10.1136/ard.2010.137703.
- Keystone E., Emery P., Peterfy C.G., Tak P.P., Cohen S., Genovese M.C., Dougados M., Burmester G.R., et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):216-21. doi: 10.1136/ard.2007.085787.
- Chatzidionysiou K., Lie E., Nasonov E., Lukina G., Hetland M.L., Tarp U., et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:374-377. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200003.
- Narváez J., Díaz-Torné C., Ruiz J.M., Hernández M.V., Torrente-Segarra V., Ros S., et al. Comparative effectiveness of rituximab in combination with either methotrexate or leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(3):401-405. doi: 10.1016/j.semarth.2011.03.001.
- Raitter R., Rimer D., Boulman N., Kaly L., Rozenbaum M., Rosner I., Odeh M., Slobodin G. Sustainability of rituximab in concomitant treatment with methotrexate or leflunomide in patients with rheumatoid arthritis. *Harefuah*. 2017;156(7):415-417. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28786274>.
- Wijesinghe H., Galappatthy P., de Silva R., Seneviratne S.L., Saravanamuttu U., Udagama P., et al. Leflunomide is equally efficacious and safe compared to low dose rituximab in refractory rheumatoid arthritis given in combination with methotrexate: results from a randomized double blind controlled clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):310. doi: 10.1186/s12891-017-1673-3.
- Smolen J.S., Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J., Burmester G., Chatzidionysiou K., Dougados M., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
- Hazlewood G.S., Barnabe C., Tomlinson G., Marshall D., Devove M.J., Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;(8):CD010227. doi: 10.1002/14651858.CD010227.pub2.
- Richter A., Strangfeld A., Herzer P., Wilden E., Bussmann A., Listing J., Zink A. Sustainability of rituximab therapy in different treatment strategies: results of a 3-year followup of a German biologics register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(11):1627-1633. doi: 10.1002/acr.22327.
- Abbasi M., Mousavi M.J., Jamalzehi S., Alimohammadi R., Bezyan M.H., Mohammadi H., Aslani S. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy: the old and the new. *Journal of Cellular Physiology*. 2018. doi:10.1002/jcp.27860.
- Kumar P., Banik S. Pharmacotherapy options in rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2013;6:35-43. doi: 10.4137/CMAMD.S5558.
- Henes J.C., Schedel J., Kanz L., Koetter I. Rituximab and concomitant leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2010;30(5):709-712. doi: 10.1007/s00296-009-1302-z.
- Krüger K. Combination therapy using methotrexate with DMARDs or biologics – current status. *Z Rheumatol*. 2011;70(2):114-122. doi: 10.1007/s00393-010-0684-3.
- Kirwan J.R., Bijlsma J.W., Boers M., Shea B.J. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD006356. doi: 10.1002/14651858.CD006356.
- Sigidin Ya.A., Lukina G.V., Gusev D.E. On the basic properties of glucocorticosteroids in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2000;(1):55-57. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=40540>.
- Bakker M.F., Jacobs J.W., Welsing P.M., Verstappen S.M., Tekstra J., Ton E., et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156(5):329-339. doi: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00004.
- Paolino S., Cutolo M., Pizzorni C. Glucocorticoid management in rheumatoid arthritis: morning or night low dose? *Reumatologia*. 2017;55(4):189-197. doi: 10.5114/reum.2017.69779.
- Dydykina P.S., Petrova E.V., Dydykina I.S., Smirnov A.V., Muravyev Yu.V., Glukhova S.I., Nasonov E.L. Changes Of Clinical And Radiographic Parameters During Denosumab Therapy In Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Glucocorticoids: Preliminary Results. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):397-402. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2015-397-402.
- Edwards J.C.W., Szczepański L., Szechiński J., Filipowicz-Sosnowska A., Emery P., Close D.R. Shaw T. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(25):2572-2581. doi: 10.1056/NEJMoa032534.
- Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., McShane D.J., Fries J.F., Cooper N.S., et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum*. 1988;31:315-24. doi: 10.1002/art.1780310302.
- Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthr Rheum*. 2010;62:2569-2581. doi: 10.1002/art.27584.
- Fransen J., Stucki G., van Reil P.L.C.M. Rheumatoid arthritis measures. *Arthr Rheum*. 2003;49:214-24. doi: 10.1002/art.11407.
- Boini S., Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:817-827. Available at: <https://ard.bmj.com/content/60/9/817.info>.
- Lukina G.V., Nasonov E.L., Sigidin Ya.A., et al. Pervyy opyt primeneniya monoklonal'nykh antitel k V-limfotsitarnu (Rituksimab) pri revmatoidnom artre v Rossii. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(1s):11-14. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2008-2.
- Cohen S.B., Keystone E., Genovese M.C., Emery P., Peterfy C., Tak P.P., et al. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1158-1161. doi: 10.1136/ard.2009.119222.
- Lukina G.V., Sigidin Ya.A., Nasonov E.L. Chapter 4: experience with rituximab in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice according to the Russian ARBITR register. In: Nasonov E.L. (ed.). *Anti-B cell therapy in rheumatology: a focus on rituximab*. Moscow, IMA-PRESS; 2012:94-98. (In Russ.)
- Lukina G.V., Sigidin Ya.A., Mazurov V.I., Nasonov E.L. Rituximab in real clinical practice: Arbitr and CERERRA registers. In: Nasonov E.L. (ed.). *Biological Therapy in the treatment of rheumatoid arthritis*. Moscow: IMA-PRESS; 2013:362-369. (In Russ.)
- Chatzidionysiou K., Lie E., Lukina G., et al. Rituximab Retreatment in Rheumatoid Arthritis in a Real-life Cohort: Data from the CERERRA Collaboration. *The Journal of Rheumatology*. 2017;44(2):162-169. doi: 10.3899/jrheum.160460.
- Nasonov E.L., Lukina G.V., Sigidin Ya.A. Combination Therapy For Rheumatoid Arthritis With Rituximab And Leflunomide (Preliminary Results Of The Russian Arbitr Registry). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;(1):16-20. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2011-862.
- Lukina G.V., Sigidin Ya.A., Kuzikants K.K.H., Devyataykina A.Yu., Glukhova S.I. Experience in the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice according to the Russian ARBITR register. *RMZh = RMJ*. 2011;(25):1518-1523. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Opyt_primeneniya_rituksimaba_u_bolnykh_revmatoidnym_artritom_v_realnoy_klinicheskoy_praktike_po_dannym_Rossiyskogo_registra_ARBITR/
- Pivanova A.V., Lukina G.V., Sigidin Ya.A., Smirnov A.V., Kuzikants K.H., Kuznetsova A. Yu., Glukhova S.I., Nasonov E.L. Analysis of clinical and antidestructive effects of rituximab in rheumatoid arthritis: Preliminary data. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(Suppl 1):A60.2-A60. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209124.143.

Информация об авторах:

Кудрявцева Анастасия Викторовна, научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: 3137817@gmail.com

Лукина Галина Викторовна, д.м.н., профессор, заведующая научно-исследовательским отделом ревматологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; руководитель Московского городского ревматологического Центра, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: gvl3@yandex.ru

Смирнов Александр Викторович, д.м.н., врач-рентгенолог, ведущий научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: smirale@mail.ru

Глухова Светлана Ивановна, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем ревматологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: sveglukhova@yandex.ru

Information about the authors:

Anastasia V. Kudryavtseva, Researcher at the the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring of Drug Therapy Safety, Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»: 34a, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: 3137817@gmail.com

Galina V. Lukina, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Research Department of Rheumatology, State budgetary healthcare institution of the city of Moscow «Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginova»; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; Head of the Moscow City Rheumatology Center, leading researcher at the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring of Drug Therapy Safety, Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»: 34a, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: gvl3@yandex.ru

Alexander V. Smirnov, Doctor of Medicine, Radiologist, Leading Researcher Instrumental Diagnostics Laboratory, Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»: 34a, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: smirale@mail.ru

Svetlana I. Glukhova, Cand. of Sci. (Physics and Mathematics.), Senior Researcher of the Laboratory of Medical and Social Problems of Rheumatology, Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»: 34a, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: sveglukhova@yandex.ru

Боль в спине и остеопороз позвоночника в клинической практике

Н.В. Пизова^{✉1}, e-mail: pizova@yandex.ru

А.В. Пизов², e-mail: avpizov@yandex.ru

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского; 150000, Россия, Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1

Резюме

Боль в спине является распространенной клинической и значительной социально-экономической проблемой. Боль в спине – симптом, а не нозологическая форма. Остеопороз – болезнь скелета, при которой, несмотря на нормальную минерализацию костной ткани, наблюдается снижение костной массы и нарушение целостности (структуры) костной ткани. В статье рассмотрены основные причины первичного и вторичного остеопороза. Представлены основные модифицируемые и немодифицируемые факторы риска возникновения остеопороза и переломов. Описаны основные патологические состояния и заболевания, ассоциированные с риском развития остеопороза. Углубленно рассмотрена проблема остеопороза позвоночника как одна из причин механических болевых эпизодов в спине у пожилых пациентов. Представлены клинические особенности компрессионных переломов позвонков при остеопорозе у женщин после наступления менопаузы. Рассмотрены методы консервативного лечения остеопороза. Наибольшее внимание уделено таким эффективным антиостеопоротическим препаратам, как бисфосфонаты. Проанализированы данные об эффективности и переносимости препаратов алендроновой кислоты как наиболее изученного препарата из группы бисфосфонатов. Представлена информация о новой лекарственной форме алендроновой кислоты – шипучих растворимых таблетках (Биносто).

Ключевые слова: первичный и вторичный остеопороз, постменопаузальный остеопороз, бисфосфонаты, алендроновая кислота

Для цитирования: Пизова Н.В., Пизов А.В. Боль в спине и остеопороз позвоночника в клинической практике. *Медицинский совет*. 2019;(18):119-126. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-119-126.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Back pain and spinal osteoporosis in clinical practice

Nataliya V. Pizova^{✉1}, e-mail: pizova@yandex.ru

Aleksandr V. Pizov², e-mail: avpizov@yandex.ru

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinskiy»: 150000, Russia, Yaroslavl, Respublikanskaya St., 108/1

Abstract

Back pain is a common clinical and socioeconomic problem. Back pain is a symptom, not a nosological form. Osteoporosis is a skeletal disease in which, despite normal bone mineralization, bone loss and bone (structure) integrity is observed. The article considers the main causes of primary and secondary osteoporosis. The main modifiable and unmodifiable risk factors for osteoporosis and fractures are presented. The main pathological conditions and diseases associated with the risk of osteoporosis are described. The problem of osteoporosis of the spine as one of the causes of mechanical painful episodes in the back of elderly patients is considered in depth. Clinical features of compression vertebral fractures in osteoporosis in women after menopause are presented. The methods of conservative treatment of osteoporosis are considered. The greatest attention is paid to such effective antiosteoporotic drugs as bisphosphonates. The data on the efficacy and tolerability of alendronic acid preparations as the most studied preparation from the group of bisphosphonates are analyzed. The information on the new medicinal form of alendronic acid – sparkling soluble tablets (Binosto) is presented.

Keywords: primary and secondary osteoporosis, postmenopausal osteoporosis, bisphosphonates, alendronic acid

For citation: Pizova N.V., Pizov A.V. Back pain and spinal osteoporosis in clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(18):119-126. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-119-126.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Боль в спине является распространенной клинической и значительной социально-экономической проблемой. Пожизненная распространенность болей в спине составляет 60–80% [1–3]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в поликлинике Москвы, из 1 300 первичных пациентов, обратившихся за амбулаторной медицинской помощью, у 24,9% основной причиной обращения была боль в пояснично-крестцовой области. В течение последнего года боль в поясничной области беспокоила 52,9% опрошенных, а в течение последнего месяца – 38,5% [4]. Боль в спине – симптом, а не нозологическая форма, поэтому при ее классификации нередко применяются анатомо-топографические термины, не отражающие сути патологического процесса, а обозначающие область, в которой локализируются болевые ощущения. Боль в спине является одной из наиболее важных факторов, влияющих на состояние здоровья и функциональные возможности у пожилых людей, с преобладанием от 12 до 42% у лиц старше 65 лет [5]. Она чаще встречается у пожилых женщин, чем у мужчин, и женщины чаще испытывают боль в течение более длительного времени, чем мужчины [6, 7].

Остеопороз (ОП) – болезнь скелета, при которой, несмотря на нормальную минерализацию костной ткани, наблюдается снижение костной массы и нарушение целостности (структуры) костной ткани. Основное последствие остеопороза – увеличение «хрупкости» костей, что приводит к их переломам после минимальной травмы [8]. По различным оценкам, более 200 млн человек страдают остеопорозом, он поражает до 30% женщин [9, 10].

Выделяют два основных типа ОП – первичный и вторичный. К первичному относят возрастзависимые потери костной массы (постменопаузальный и сенильный) и остеопатию неясной этиологии (ювенильный – ОП детей и подростков, идиопатический – ОП взрослых молодого и среднего возраста). В настоящее время рассматривают две основные формы первичного остеопороза: тип I и тип II. Остеопороз типа I (с высоким костным метаболизмом) встречается у 5–20% женщин, наиболее часто в возрасте 50–75 лет. Его развитие связывают со снижением синтеза эстрогенов в период менопаузы. Остеопороз типа II (с низким костным обменом), или сенильный остеопороз, связан с нарушением координации процессов резорбции и формирования костной ткани, развивается с одинаковой частотой у женщин и у мужчин. Таким образом, у пожилых женщин одновременно может иметь место и постменопаузальный, и сенильный остеопороз [11–14]. Вторичный остеопороз обычно является осложнением различных заболеваний (эндокринных, воспалительных, гематологических, гастроэнтерологических и др.) или лекарственной терапии (например, глюкокортикоидный остеопороз). Вторичный ОП развивается вследствие целого ряда заболеваний, генетических нарушений, хирургических вмешательств и приема лекарственных препаратов. Наиболее распространен первичный ОП: отношение частоты его встречаемости к частоте встреча-

емости всех форм вторичного ОП достигает 4:1 [15]. В *таблице 1* представлены основные факторы риска возникновения ОП и ассоциированных с ним переломов.

Основные патологические состояния и заболевания, ассоциированные с риском развития ОП, представлены в *таблице 2* [17].

Нетравматическая остеопоротическая компрессия позвонка является одной из причин механических болевых эпизодов в спине у пожилых пациентов. В недавнем исследовании отмечено, что компрессионные переломы позвоночника поражают более 1,5 млн американцев ежегодно и встречаются с частотой 10,7 на 1000 женщин и 5,7 на 1000 мужчин [18, 19]. Также было показано, что если диагностируется компрессионный перелом позвоночника, то частота новых переломов увеличивается в пять раз, а если выявляется два перелома, то риск новых переломов увеличивается в двенадцать раз [19–21]. Эти переломы приводят к хронической и острой боли, снижению качества жизни, потере самооценки, социальной изоляции, повышенному риску падений и переломов, а также повышенному уровню смертности [22]. Как мужчины, так и женщины подвержены компрессионным переломам позвонков. Тем не менее на практике не диагностируется каждая четвертая женщина с переломами позвонков [23].

Около 66% женщин, у которых остеопороз осложнился компрессионными переломами позвоночника, страдают от хронической боли в спине, при этом 26% испытывают ежедневную боль продолжительностью свыше 10 ч [24]. Компрессионные переломы позвонков при остеопорозе, осложненные острой болью, чаще встречаются в первые

● **Таблица 1.** Факторы риска возникновения ОП и переломов (Клинические рекомендации Российской ассоциации по ОП, 2010) [16]

● **Table 1.** Risk factors for OP and fractures (Clinical Recommendations of the Russian Association on OP, 2010) [16]

Факторы риска	Характеристика
Модифицируемые	Низкая МПКТ* Курение Масса тела < 57 кг или ИМТ** < 20 кг/м ² Недостаточное потребление кальция Дефицит витамина D Алкоголизм Склонность к падениям Низкая физическая активность Прием медикаментов (кортикостероиды, антиконвульсанты, гепарин и др.)
Немодифицируемые	Возраст старше 65 лет Женский пол Белая (европеоидная) раса Наличие низкотравматичных переломов в анамнезе Наличие переломов у близкого родственника Ранняя менопауза (в том числе хирургическая) Сахарный диабет 2-го типа Ревматоидный артрит Целиакия

*МПКТ – минеральная плотность костной ткани.

**ИМТ – индекс массы тела.

● **Таблица 2.** Патологические состояния и заболевания, ассоциированные с риском развития ОП
 ● **Table 2.** Pathological conditions and diseases associated with the risk of OP development

Заболевания/патологические состояния	Уровень доказательности
Ревматоидный артрит	A
Сахарный диабет 2-го типа	A
Целиакия	A
Имобилизация (>2 мес.)	B
Хроническая обструктивная болезнь легких	C
Другие болезни органов пищеварения (состояние после резекции желудка, мальабсорбция, хронические заболевания печени, хронические воспалительные заболевания кишечника)	C
Ревматические заболевания (системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартрит)	C
Заболевания эндокринной системы (болезнь и синдром Иценко – Кушинга, сахарный диабет 1-го типа, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз)	C
Заболевания почек (хроническая почечная недостаточность, почечный канальцевый ацидоз, синдром Фанкони, идиопатическая гиперкальциурия, изолированная гипофосфатемия)	C
Заболевания системы крови (миеломная болезнь, талассемия, системный мастоцитоз, лейкозы и лимфомы)	C
Генетические нарушения (несовершенный остеогенез, синдром Марфана, синдром Элерса – Данло, гомоцистинурия и лизинурия)	C
Трансплантация неполых органов (печень, легкие, сердце, почки, костный мозг)	C

15–20 лет после наступления менопаузы (постменопаузальный остеопороз) и имеют следующие клинические особенности [25]:

- возникают в результате компрессионной нагрузки (подъем груза, изменение положения тела);
- страдают позвонки, испытывающие наибольшую осевую нагрузку (X–XII – грудные и I–II – поясничные позвонки);
- боль может иррадиировать в грудную клетку, брюшную полость с резким ограничением движений;
- при локализации перелома в I поясничном позвонке боль может иррадиировать в гребни подвздошных костей и бедра;
- болевой синдром длится 1–2 нед., затем постепенно стихает в течение 2–3 мес.

В результате снижения высоты тел позвонков и возрастания переднезадней кривизны в месте перелома происходит компенсаторное увеличение поясничного лордоза, что может также служить дополнительной причиной возникновения болевого синдрома. Компрессионные переломы неизбежно приводят к снижению роста и выраженному грудному кифозу. Каждый компрессионный перелом уменьшает длину позвоночника примерно на 1 см. Прогрессирующее изменение осанки приводит к длительному рефлекторному напряжению и укорочению околопозвоночных мышц, которые являются причиной развития хронической боли в спине. Пациенты нуждаются в многократном отдыхе в течение дня в положении лежа [26].

Малоизученной формой ОП, которая практически в равной доле случаев относится либо к идиопатическому, либо к вторичному ОП, является мужской ОП. Потери костной массы у мужчин начинаются в более позднем

возрасте, чем у женщин, и происходят более медленно. Вместе с тем установлено, что смертность от переломов бедра в течение первого года у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин, а жизненный риск возникновения ОП-переломов для мужчин в возрасте 60 лет оценивается в 25% [16, 27]. К факторам риска развития ОП у мужчин относятся гипогонадизм, низкая физическая активность, курение, злоупотребление алкоголем, дефицит кальция и витамина D, астеническое телосложение, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [26].

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Консервативное лечение острых остеопоротических компрессионных переломов с целью уменьшения боли и улучшения функционального состояния включает ацетаминофен, ибупрофен, опиоиды, физиотерапию, реабилитационные программы и постельный режим. Готовность к компрессионным переломам часто делается для удобства пациента и вряд ли повлияет на стабильность позвоночника [28]. Небольшое исследование подтвердило использование полужесткого грудно-поясничного ортеза для улучшения походки [29]. Лечение основного заболевания, которое приводит к перелому позвоночника, является рекомендуемым подходом.

Препараты для лечения остеопороза можно условно разделить на антирезорбтивные (бисфосфонаты, деносумаб), преимущественно подавляющие костную резорбцию, действуя на остеокласт, и анаболические (терипаратид), которые преимущественно усиливают костеобразование [30]. Для эффективного лечения остеопороза доступно множество одобренных препаратов [31]. Например, у женщин в постменопаузе с остео-

порозом было показано, что применение препаратов первой линии, таких как алендронат, приводит к снижению риска до 45% новых переломов позвонков и до 30% для других типов переломов [32]. У мужчин было показано, что лечение золедроновой кислотой приводит к снижению риска нового перелома позвоночника у мужчин на 67% [33].

При компрессионных переломах, наряду с эффективным обезболиванием, показано назначение антиостеопоротических средств в сочетании с препаратами кальция и витамина D3. Перед началом лечения остеопороза патогенетическими средствами необходимо исследовать уровни общего кальция и фосфора в сыворотке крови, а также содержание креатинина для выявления противопоказаний к лечению либо коррекции нарушений (степень рекомендации D).

Наиболее эффективными антиостеопоротическими препаратами, несомненно, являются бисфосфонаты. Согласно международным рекомендациям, применение бисфосфонатов показано женщинам с остеопорозом (Т-критерий < 2,5) без предшествующих переломов и женщинам с остеопенией (Т-критерий < 1) с предшествующими переломами, а также при остеопорозе у мужчин и глюкокортикоидном остеопорозе [34]. Бисфосфонаты (БФ) представляют собой аналоги неорганических пирофосфатов, в которых атом кислорода заменен на атом углерода, что делает молекулу более стабильной. Химическая связь Р-С-Р не разлагается энзиматически, вследствие чего в организме человека не образуется промежуточных метаболитов, молекула выводится неизменной почками, поэтому важно учитывать скорость клубочковой фильтрации. При костной резорбции остеокласт захватывает БФ, наиболее вероятно, вместе с кальцием и костным матриксом [35]. Нитроген-содержащий БФ связывается с ферментом фarnезилпирофосфатсинтазой, что блокирует синтез фarnезилдифосфата, необходимого для образования геранил-геранил-дифосфата. Вследствие этого останавливается модификация сигнальных белков, важных для нормальной функции остеокласта. Таким образом, ухудшается работа остеокласта, уменьшается резорбтивная поверхность, что в дальнейшем может приводить к апоптозу [36, 37].

Алендроновая кислота – наиболее изученный БФ, зарегистрирован для лечения постменопаузального остеопороза с 1995 г. Алендроновая кислота значительно снижает риск переломов тел позвонков и внепозвоночных переломов у женщин с ОП, переломами и без них в анамнезе [38–40]. Эффективность в отношении переломов сохраняется даже у женщин с очень высоким риском (больные с выраженной потерей костной массы или женщины старшего возраста) [41]. Вонг и соавт. показали, что алендроновая кислота на 13,8% увеличивает риск минеральной плотности костной ткани (МПКТ) на поясничном уровне позвоночника в течение 10-летнего приема [42]. В исследовании III фазы в Японии увеличение МПКТ на поясничном уровне позвоночника составило 6,2% для алендроновой кислоты (5 мг в день) через 48 недель терапии [43]. В другом исследовании также было выявлено

увеличение МПКТ на поясничном уровне позвоночника на 9,2% через 3 года лечения алендроновой кислотой (5 мг в день) [44]. По результатам исследований, проведенных у мужчин с Т-критерием -2,0 SD и ниже в области шейки бедра и наличием низкотравматичных переломов, прием алендроната на протяжении 24 мес. приводил к увеличению МПК в поясничном отделе позвоночника на 7,1% по сравнению с 1,8% в группе больных, получавших только кальций и витамин D. Кроме того, его применение позволило снизить риск переломов позвонков, определяемых при рентгеноморфометрии позвоночника [45]. Расходы на годовую терапию алендронатом попадают в зону социальной приемлемости для получения адекватного уровня качества жизни в течение года (quality-adjusted life year – QALY), установленную органами здравоохранения Великобритании [46]. В связи с этим Британский национальный институт качества медицинской помощи (National Institute for Clinical Excellence, NICE) рекомендует алендронат в качестве лекарственного средства первого выбора для лечения постменопаузального остеопороза, а также как эталонную терапию для всех других антиостеопоротических препаратов, которые, в свою очередь, могут быть назначены только пациентам с низкой переносимостью алендроната и/или имеющим тяжелый осложненный остеопороз [47]. Поэтому препараты алендроновой кислоты многие годы используются у пациентов с остеопорозом с учетом благоприятного профиля соотношения клинической эффективности и стоимости.

Приверженность больных к назначаемой фармакологической терапии является одним из важнейших факторов, влияющих на эффективность лечения остеопороза. Низкая приверженность лечению ассоциируется с различными состояниями: повышением риска переломов, снижением качества жизни, возрастанием затрат, связанных с лечением переломов [48, 49]. Низкая приверженность к назначаемой фармакологической терапии остеопороза отмечается в разных странах. Так, по данным Hansen С. с соавт., в Дании только 56,6% пациентов, получающих терапию, упорны и комплаентны, 4,7% – упорны, но не комплаентны и 38,7% – неупорны [50]. По данным отдельных российских исследований, только 14% пациентов с остеопорозом в РФ начинают рекомендованное лечение, а 16% прекращают его, преимущественно в первые 3–6 мес. от начала приема медикаментов. Среди тех, кто продолжают прием лечения, только 40% делают это регулярно [51]. Также по результатам исследований отмечено, что через 6 мес. на терапии таблетированным алендронатом натрия в дозировке 70 мг для приема 1 раз в неделю остается не более 40% пациентов [52]. В то же время сейчас доказано, что снижение риска переломов на фоне приема алендроната достигается, только если пациент соблюдает режим приема не менее чем на 50%, а максимальный клинический эффект достигается при уровне комплаенса не менее 75% [53].

При рассмотрении причин низкой приверженности к терапии и преждевременного прекращения лечения

необходимо учитывать и фактор переносимости терапии, и частоту развития побочных реакций. Нежелательные эффекты, особенно со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и отсутствие мотивации пациентов являются одними из основных в отношении низкой приверженности терапии остеопороза. Нежелательные явления со стороны ЖКТ при приеме бисфосфонатов были описаны как при экспериментальных исследованиях на животных, так и в клинических испытаниях [54], в которых представлена разная частота этих нежелательных явлений [55, 56].

Бисфосфонаты представляют собой крупные молекулы с очень низкой липофильностью, в связи с чем их транспорт через слизистую оболочку ЖКТ затруднен [57]. Как следствие, учитывая особенность молекулярной структуры бисфосфонатов, их абсорбция происходит только через межклеточное пространство и крайне медленно, в результате чего возникает отек и воспаление тканей. Имеет значение и то, что бисфосфонаты химически относятся к группе кислот (например, алендроновая кислота) и обладают за счет этого характерными раздражающими свойствами [58].

Сегодня на мировом фармакологическом рынке представлена новая лекарственная форма алендроната в виде шипучих растворимых таблеток (Биносто), которая, как и стандартная форма, назначается в дозе 70 мг один раз в неделю. При растворении таблетки Биносто в воде образуется буферный раствор с относительно высоким

уровнем pH и высокой способностью нейтрализации кислоты желудочного сока. Буферный раствор Биносто позволяет полностью солюбилизировать алендронат и снизить до минимума контакт между частицами препарата и слизистой оболочкой верхних отделов ЖКТ, уменьшить местный раздражающий эффект и вероятность возникновения гастроэзофагеального рефлюкса. Все это ведет к значимому уменьшению числа нежелательных явлений со стороны пищевода и желудка [59]. У Биносто подтверждена полная биоэквивалентность оригинальному таблетированному алендронату [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ведение пациента с болями в спине в пожилом возрасте должно проходить в соответствии с индивидуальной программой обследования и лечения. Также необходимо отметить, что длительное применение препаратов алендроновой кислоты является эффективным средством профилактики и лечения остеопороза. С учетом хорошей переносимости и наличия полной биоэквивалентности препарат Биносто может назначаться длительно как в варианте монотерапии, так и в комбинации с другими антиостеопоротическими препаратами.



Поступила / Received 12.10.2019
Отрецензирована / Review 27.10.2019
Принята в печать / Accepted 03.11.2019

Список литературы

- Nachemson A. Epidemiology and the economics of low back pain. In: Herkowitz H, Dvorak J, Bell G, Nordin M, Grob D, (eds). *The Lumbar Spine*. 3rd edition. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott; 2004.
- Shiri R, Solovieva S, Husgafvel-Pursiainen K, Taimela S, Saarikoski L.A., Huupponen R., Viikari J., Raitakari O.T., Viikari-Juntura E. The association between obesity and the prevalence of low back pain in young adults: the cardiovascular risk in young finns study. *American Journal of Epidemiology*. 2008;167(9):1110–1119. doi: 10.1093/aje/kwn007.
- Strine T.W., Hootman J.M. US national prevalence and correlates of low back and neck pain among adults. *Arthritis Care and Research*. 2007;57(4):656–65. doi: 10.1002/art.22684.
- Дубинина Т.В., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Частота и характер болей в нижней части спины среди амбулаторных больных в г. Москве. Сообщение II. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(2):6–12. Режим доступа: doi: 10.14412/1995-4484-2008-425.
- Leveille S.G., Guralnik J.M., Hochberg M., Hirsch R., Ferrucci L., Langlois J., Rantanen T., Ling S. Low back pain and disability in older women: independent association with difficulty but not inability to perform daily activities. *Journals of Gerontology Series A*. 1999;54(10):487–493. doi: 10.1093/gerona/54.10.m487.
- Hartvigsen J., Christensen K., Frederiksen H. Back and neck pain exhibit many common features in old age: a population-based study of 4,486 danish twins 70–102 years of age. *Spine*. 2004;29(5):576–580. doi: 10.1097/01.brs.0000099394.18994.2f.
- Leboeuf-Yde C., Nielsen J., Kyvik K.O., Fejer R., Hartvigsen J. Pain in the lumbar, thoracic or cervical regions: do age and gender matter? A population-based study of 34,902 Danish twins 20–71 years of age. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2009;10:39. doi: 10.1186/1471-2474-10-39.
- Sambrook P., Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*. 2006;367:2010–2018. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68891-0.
- Pfeifer M., Gehlen M., Hinz C. Spinal orthoses in the treatment of vertebral fractures with osteoporosis: A systematic review article. *Z Rheumatol*. 2017;76(10):860-868. doi: 10.1007/s00393-017-0404-3.
- Ralston S.H., Fraser J. Diagnosis and management of osteoporosis. *Practitioner*. 2015;259(1788):15-9. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26882774.
- Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785-795. doi: 10.1001/jama.285.6.785.
- Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. *Проблема остеопороза в ревматологии*. М.: Стин; 1997.
- Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 1998;338(11):736-746. doi: 10.1056/NEJM199803123381107.
- Беневоленская Л.И. Общие принципы профилактики и лечения остеопороза. *Consilium medicum*. 2000;(2):240-244. Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/00_06/240.shtml.
- Беневоленская Л.И. *Руководство по остеопорозу*. М.: Бином; 2003.
- Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. (ред.). *Остеопороз*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
- Мурадянц А.А., Шостак Н.А. Остеопороз в общетерапевтической практике: от диагностической гипотезы – к дифференциальному диагнозу. *Клиницист*. 2012;6(2):67-75. doi: 10.17650/1818-8338-2012-6-2-67-75.
- Grossman D.C., Curry S.J., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B., Davidson K.W., et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;319(15):1592-1599. doi: 10.1001/jama.2018.3185.
- Sözen T., Özişik L., Başaran N.Ç. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(1):46-56. doi: 10.5152/eur-jrheum.2016.048.
- Alexandru D., So W. Evaluation and management of vertebral compression fractures. *Perm J*. 2012;16(4):46-51. doi: 10.7812/tpp/12-037.
- Lindsay R., Silverman S.L., Cooper C., Hanley D.A., Barton I., Broy S.B., et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001;285(3):320-323. doi: 10.1001/jama.285.3.320.
- Roux C., Fechtenbaum J., Koltz S., Briot K., Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int*. 2007;18(12):1617-1624. doi: 10.1007/s00198-007-0413-1.
- Hendrickson N.R., Pickhardt P.J., Del Rio A.M., Rosas H.G., Anderson P.A. Bone Mineral

- Density T-Scores Derived from CT Attenuation Numbers (Hounsfield Units): Clinical Utility and Correlation with Dual-energy X-ray Absorptiometry. *Iowa Orthop J.* 2018;(38):25-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6047377/>.
24. Bianchi M.L., Orsini M.R., Saraifoger S., Ortolani S., Radaelli G., Betti S. Quality of life in post-menopausal osteoporosis. *Health Qual Life Outcomes.* 2005;(3):78. doi: 10.1186/1477-7525-3-78.
25. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Швырева Н.М., Егорова В.А. Боль в спине у пожилых – подходы к диагностике и лечению. *Клиницист.* 2011;(3):73-77. doi: 10.17650/1818-8338-2011-3-73-77.
26. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Боль в спине, ассоциированная с остеопорозом, – алгоритм ведения. Подходы к терапии. *Клиницист.* 2012;6(1):86-90. doi: 10.17650/1818-8338-2012-1-86-90.
27. Painter S.E., Kleerekoper M., Camacho P.M. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract.* 2006;12(4):436-45. doi: 10.4158/EP.12.4.436.
28. McCullough B.J., Comstock B.A., Deyo R.A., Kreuter W., Jarvik J.G. Major medical outcomes with spinal augmentation vs conservative therapy. *JAMA Intern Med.* 2013;173(16):1514-21. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.8725.
29. Zhan Y., Jiang J., Liao H., Tan H., Yang K. Risk Factors for Cement Leakage After Vertebroplasty or Kyphoplasty: A Meta-Analysis of Published Evidence. *World Neurosurg.* 2017;(101):633-642. doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.124.
30. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX-XXI века. *Проблемы эндокринологии.* 2011;57(1):35-45. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-endokrinologii/2011/1/030375-9660201116>.
31. MacLean C., Newberry S., Maglione M., McMahon M., Ranganath V., Suttrop M., et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2008;148(3):197-213. doi: 10.7326/0003-4819-148-3-200802050-00198.
32. Feldstein A.C., Nichols G., Orwoll E., Elmer P.J., Smith D.H., Herson M., Aickin M. The near absence of osteoporosis treatment in older men with fractures. *Osteoporos Int.* 2005;16(8):953-62. doi: 10.1007/s00198-005-1950-0.
33. Boonen S., Reginster J.Y., Kaufman J.M., Lippuner K., Zanchetta J., Langdahl B., et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2012;367(18):1714-23. doi: 10.1056/NEJMoa1204061.
34. Mellström D.D., Sörensen O.H., Goemaere S., Roux C., Johnson T.D., Chines A.A. Seven Years of Treatment with Risedronate in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2004;75(6):462-468. doi: 10.1007/s00223-004-0286-7.
35. Thompson K. Cytosolic Entry of Bisphosphonate Drugs Requires Acidification of Vesicles after Fluid-Phase Endocytosis. *Molecular Pharmacology.* 2006;69(5):1624-1632. doi: 10.1124/mol.105.020776.
36. Dunford J., Rogers M., Ebetino F., Phipps R., Coxon F. Inhibition of Protein Prenylation by Bisphosphonates Causes Sustained Activation of Rac, Cdc42, and Rho GTPases. *J Bone Miner Res.* 2006;21(5):684-694. doi: 10.1359/jbmr.060118.
37. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Бисфосфонаты в терапии постменопаузального остеопороза. *Доктор.Ру.* 2010;(7):29-38. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17111534>.
38. Liberman U.A., Weiss S.R., Bröll J., Minne H.W., Quan H., Bell N.H., et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995;333(22):1437-1443. doi: 10.1056/NEJM199511303332201.
39. Black D.M., Cummings S.R., Karf D.B., Cauley J.A., Thompson D.E., Nevitt M.C., et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet.* 1996;348(9041):1535-41. doi: 10.1016/s0140-6736(96)07088-2.
40. Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E., Applegate W.B., Barrett-Connor E., Musliner T.A., et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone mineral density but without vertebral fractures. *JAMA.* 1998;280(24):2077-82. doi: 10.1001/jama.280.24.2077.
41. Ensrud K.E., Black D.M., Palermo L., Bauer D.C., Barrett-Connor E., Quandt S.A., Thompson D.E., Karf D.B. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk. *Arch Intern Med.* 1997;157(22):2617-24. doi: 10.1001/archinte.1997.00440430099012.
42. Bone H.G., Hosking D., Devogelaer J.P., Tucci J.R., Emkey R.D., Tonino R.P., et al. Alendronate phase III osteoporosis treatment study group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004;350(12):1189-1199. doi: 10.1056/NEJMoa030897.
43. Shiraki M., Kishida K., Fukunaga M., Kishimoto H., Taga M., Nakamura T., et al. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Research Group A double-masked multicenter comparative study between alendronate and alfacalcidol in Japanese patients with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1999;(10):183-192. doi: 10.1007/s001980050214.
44. Kishida K., Shiraki M., Nakamura T., Kishimoto H., Morii H., Yamamoto K., et al. Alendronate reduced vertebral fracture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: a 3-year follow-up study. *J Bone Miner Metab.* 2004;(22):462-468. doi: 10.1007/s00774-004-0508-0.
45. Olszynski W.P., Davison K.S., Ioannidis G., Brown J.P., Hanley D.A., Josse R.G., et al. Effectiveness of alendronate and etidronate in the treatment of osteoporosis in men: a prospective observational study. *Osteoporos Int.* 2006;17(2):217-24. doi: 10.1007/s00198-005-1965-6.
46. Hagsten B., Svensson O., Gardulf A. Health-related quality of life and self-reported ability concerning ADL and IADL after hip fracture: a randomized trial. *Acta Orthop.* 2006;(77):114-119. doi: 10.1080/17453670610045786.
47. NICE, National Institute for Clinical Excellence (London, U.K.) 2011 a/b. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended). Available at <http://publications.nice.org.uk/alendronate-etidronate-risedronate-raloxifene-and-strontium-ranelate-for-the-primary-prevention-ta160>. Accessed 7 Dec 2013.
48. Kanis J.A., Cooper C., Hilgismann M., Rabenda V., Reginster J.Y., Rizzoli R. Partial adherence: a new perspective on health economic assessment in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2011;22(10):2565-73. doi: 10.1007/s00198-011-1668-0.
49. Siris E.S., Harris S.T., Rosen C.J., Barr C.E., Arvesen J.N., Abbott T.A., Silverman S. Adherence to bisphosphonate therapy: relationship to bone fractures at 24 months in women with postmenopausal osteoporosis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(8):1013-1022. doi: 10.4065/81.8.1013.
50. Hansen C., Pedersen B.D., Konradsen H., Abrahamsen B. Antiosteoporotic therapy in Denmark predictors and demographics of poor refill compliance and poor persistence. *Osteoporos Int.* 2013;24(7):2079-97. doi: 10.1007/s00198-012-2221-5.
51. Лесняк О.М., Евстигнеева Л.П., Коваль А.М. и др. Приверженность российских пациентов лечению остеопороза (национальный проект «Сила в постоянстве»). *Фарматека.* 2008;(3):73-79. Режим доступа: <http://pharmateka.ru/ru/archive/article/7095>.
52. Cooper A., Drake J., Brankin E. PERSIST Investigators. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract.* 2006;60(8):896-905. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01059.x.
53. Siris E.S., Selby P.L., Saag K.G., Borgstrom F., Herings R.M., Silverman S.L. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med.* 2009;122(2 Suppl):3-13. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.12.002.
54. Abraham S.C., Cruz-Correa M., Lee L., Yardley J.H., Wu T.T. Alendronate-associated esophageal injury: pathologic and endoscopic features. *Mod Pathol.* 1999;12(12):1152-1157. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619269>.
55. Lufkin E.G., Argueta R., Whitaker M.D., Cameron A.L., Wong V., Egan K.S., O'Fallon W.M., Riggs B.L. Pamidronate: an unrecognized problem in gastrointestinal tolerability. *Osteoporos Int.* 1994;4(6):320-322. doi: 10.1007/bf01622190.
56. De Groen P.C., Lubbe D.F., Hirsch L.J., Daifotis A., Stephenson W., Freedholm D., Pryor-Tillotson S., Seleznick M.J., Pinkas H., Wang K.K. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med.* 1996;335(14):1016-1021. doi: 10.1056/NEJM199610033351403.
57. Gertz B.J., Holland S.D., Kline W.F., Matuszewski B.K., Porras A.G. Clinical pharmacology of alendronate sodium. *Osteopor Int.* 1993;3(suppl. 3):513-516. doi: 10.1007/bf01623002.
58. Argenzio R.A., Eisemann J. Mechanisms of acid injury in porcine gastroesophageal mucosa. *Am J Vet Res.* 1996;57(4):564-573. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8712526>.
59. Piscitelli P., Auriemma R., Neglia C., Migliore A. Alendronate: new formulations of an old and effective drug to improve adherence avoiding upper gastrointestinal side effects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(24):3788-3796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2555868>.
60. Gómez Acotto C., Antonelli C., Flynn D., McDaid D., Roldán E.J. Upper gastrointestinal tract transit times of tablet and drinkable solution formulations of alendronate: a bioequivalence and a quantitative, randomized study using video deglutition. *Calcif Tissue Int.* 2012;91(5):325-334. doi: 10.1007/s00223-012-9639-9.

References

- Nachemson A. Epidemiology and the economics of low back pain. In: Herkowitz H, Dvorak J, Bell G, Nordin M, Grob D, (eds.) *The Lumbar Spine*. 3rd edition. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott; 2004.
- Shiri R, Solovieva S, Husgafvel-Pursiainen K, Taimela S, Saarikoski L.A., Huupponen R, Viikari J, Raitakari O.T., Viikari-Juntura E. The association between obesity and the prevalence of low back pain in young adults: the cardiovascular risk in young finns study. *American Journal of Epidemiology*. 2008;167(9):1110–1119. doi: 10.1093/aje/kwn007.
- Strine T.W., Hootman J.M. US national prevalence and correlates of low back and neck pain among adults. *Arthritis Care and Research*. 2007;57(4):656–65. doi: 10.1002/art.22684.
- Dubinina T.V., Galushko E.A., Erdes S.F. Frequency and character of low back pain among outpatients in Moscow. Report II. *Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(2):6–12. (In Russ.) Available at: doi: 10.14412/1995-4484-2008-425.
- Leveille S.G., Guralnik J.M., Hochberg M., Hirsch R., Ferrucci L., Langlois J., Rantanen T., Ling S. Low back pain and disability in older women: independent association with difficulty but not inability to perform daily activities. *Journals of Gerontology Series A*. 1999;54(10):487–493. doi: 10.1093/gerona/54.10.m487.
- Hartvigsen J., Christensen K., Frederiksen H. Back and neck pain exhibit many common features in old age: a population-based study of 4,486 danish twins 70–102 years of age. *Spine*. 2004;29(5):576–580. doi: 10.1097/01.brs.0000099394.18994.2f.
- Leboeuf-Yde C., Nielsen J., Kyvik K.O., Fejer R., Hartvigsen J. Pain in the lumbar, thoracic or cervical regions: do age and gender matter? A population-based study of 34,902 Danish twins 20–71 years of age. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2009;10(1):39. doi: 10.1186/1471-2474-10-39.
- Sambrook P., Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*. 2006;367(2010):2010–2018. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68891-0.
- Pfeifer M., Gehlen M., Hinz C. Spinal orthoses in the treatment of vertebral fractures with osteoporosis: A systematic review article. *Z Rheumatol*. 2017;76(10):860–868. doi: 10.1007/s00393-017-0404-3.
- Ralston S.H., Fraser J. Diagnosis and management of osteoporosis. *Practitioner*. 2015;259(1788):15–9. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26882774.
- Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785–795. doi: 10.1001/jama.285.6.785.
- Nasonov E.L., Skripnikova I.A., Nasonova V.A. *The problem of osteoporosis in rheumatology*. Moscow: Stin; 1997. (In Russ.)
- Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 1998;338(11):736–746. doi: 10.1056/NEJM199803123381107.
- Benevolenskaya L.I. General principles of prevention and treatment of osteoporosis. *Consilium medicum*. 2000;(2):240–244. (In Russ.) Available at: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/00_06/240.shtml.
- Benevolenskaya L.I. *Osteoporosis manual* = Rukovodstvo po osteoporozu. Moscow: Binom; 2003. (In Russ.)
- Lesnyak O.M., Benevolenskaya L.I. (ed.). *Osteoporosis*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)
- Muradyants A.A., Shostak N.A. Osteoporosis in General therapeutic practice: from diagnostic hypothesis to differential diagnosis. *The Clinician*. 2012;6(2):67–75. (In Russ.) doi: 10.17650/1818-8338-2012-6-2-67-75.
- Grossman D.C., Curry S.J., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B., Davidson K.W., et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;319(15):1592–1599. doi: 10.1001/jama.2018.3185.
- Sözen T., Özlşik L., Başaran N.Ç. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(1):46–56. doi: 10.5152/eur-jrheum.2016.048.
- Alexandru D., So W. Evaluation and management of vertebral compression fractures. *Perm J*. 2012;16(4):46–51. doi: 10.7812/tpp/12-037.
- Lindsay R., Silverman S.L., Cooper C., Hanley D.A., Barton I., Broy S.B., et al. Risk of vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001;285(3):320–323. doi: 10.1001/jama.285.3.320.
- Roux C., Fechtenbaum J., Kolta S., Briot K., Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int*. 2007;18(12):1617–1624. doi: 10.1007/s00198-007-0413-1.
- Hendrickson N.R., Pickhardt P.J., Del Rio A.M., Rosas H.G., Anderson P.A. Bone Mineral Density T-Scores Derived from CT Attenuation Numbers (Hounsfield Units): Clinical Utility and Correlation with Dual-energy X-ray Absorptiometry. *Iowa Orthop J*. 2018;(38):25–31. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6047377/.
- Bianchi M.L., Orsini M.R., Sarafogor S., Ortolani S., Radaelli G., Betti S. Quality of life in post-menopausal osteoporosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;(3):78. doi: 10.1186/1477-7525-3-78.
- Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Shvireva N.V., Egorova V.A. Back pain in the elderly – approaches to the diagnosis and treatment. *The Clinician*. 2011;5(3):73–77. (In Russ.) doi: 10.17650/1818-8338-2011-3-73-77.
- Shostak N.A., Pravdyuk N.G. Back pain associated with osteoporosis – management algorithm, approach to therapy. *The Clinician*. 2012;6(1):86–90. (In Russ.) doi: 10.17650/1818-8338-2012-1-86-90.
- Painter S.E., Kleerekoper M., Camacho P.M. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract*. 2006;12(4):436–45. doi: 10.4158/EP.12.4.436.
- McCullough B.J., Comstock B.A., Deyo R.A., Kreuter W., Jarvik J.G. Major medical outcomes with spinal augmentation vs conservative therapy. *JAMA Intern Med*. 2013;173(16):1514–21. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.8725.
- Zhan Y., Jiang J., Liao H., Tan H., Yang K. Risk Factors for Cement Leakage After Vertebroplasty or Kyphoplasty: A Meta-Analysis of Published Evidence. *World Neurosurg*. 2017;(101):633–642. doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.124.
- Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Belaia Zh.E., Rozhinskaya L.I. Osteoporosis: from a rare symptom of endocrine diseases to the tacit epidemic of XX-XXI centuries. *Problems of endocrinology*. 2011;57(1):35–45. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-endokrinolog-ii/2011/1/030375-9660201116.
- MacLean C., Newberry S., Maglione M., McMahon M., Ranganath V., Suttrop M., et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med*. 2008;148(3):197–213. doi: 10.7326/0003-4819-148-3-200802050-00198.
- Feldstein A.C., Nichols G., Orwoll E., Elmer P.J., Smith D.H., Herson M., Aickin M. The near absence of osteoporosis treatment in older men with fractures. *Osteoporos Int*. 2005;16(8):953–62. doi: 10.1007/s00198-005-1950-0.
- Boonen S., Reginster J.Y., Kaufman J.M., Lippuner K., Zanchetta J., Langdahl B., et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1714–23. doi: 10.1056/NEJMoa1204061.
- Mellström D.D., Sörensen O.H., Goemaere S., Roux C., Johnson T.D., Chines A.A. Seven Years of Treatment with Risedronate in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2004;75(6):462–468. doi: 10.1007/s00223-004-0286-7.
- Thompson K. Cytosolic Entry of Bisphosphonate Drugs Requires Acidification of Vesicles after Fluid-Phase Endocytosis. *Molecular Pharmacology*. 2006;69(5):1624–1632. doi: 10.1124/mol.105.020776.
- Dunford J., Rogers M., Ebetino F., Phipps R., Coxon F. Inhibition of Protein Prenylation by Bisphosphonates Causes Sustained Activation of Rac, Cdc42, and Rho GTPases. *J Bone Miner Res*. 2006;21(5):684–694. doi: 10.1359/jbmr.060118.
- Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya. Bisphosphonates in the therapy of postmenopausal osteoporosis. *Doktor.Ru*. 2010;(7):29–38. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=17111534.
- Lieberman U.A., Weiss S.R., Bröll J., Minne H.W., Quan H., Bell N.H., et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 1995;333(22):1437–1443. doi: 10.1056/NEJM199511303332201.
- Black D.M., Cummings S.R., Karf D.B., Cauley J.A., Thompson D.E., Nevitt M.C., et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*. 1996;348(9041):1535–41. doi: 10.1016/s0140-6736(96)07088-2.
- Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E., Applegate W.B., Barrett-Connor E., Musliner T.A., et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone mineral density but without vertebral fractures. *JAMA*. 1998;280(24):2077–82. doi: 10.1001/jama.280.24.2077.
- Ensrud K.E., Black D.M., Palermo L., Bauer D.C., Barrett-Connor E., Quandt S.A., Thompson D.E., Karf D.B. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk. *Arch Intern Med*. 1997;157(22):2617–24. doi: 10.1001/archinte.1997.004404030099012.
- Bone H.G., Hosking D., Devogelaer J.P., Tucci J.R., Emkey R.D., Tonino R.P., et al. Alendronate phase III osteoporosis treatment study group. Ten years' experience with alendronate for

- osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350(12):1189–1199. doi: 10.1056/NEJMoa030897.
43. Shiraki M., Kushida K., Fukunaga M., Kishimoto H., Taga M., Nakamura T., et al. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Research Group A double-masked multicenter comparative study between alendronate and alfacalcidol in Japanese patients with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1999;10(1):183–192. doi: 10.1007/s001980050214.
 44. Kushida K., Shiraki M., Nakamura T., Kishimoto H., Morii H., Yamamoto K., et al. Alendronate reduced vertebral fracture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: a 3-year follow-up study. *J Bone Miner Metab*. 2004;22(4):462–468. doi: 10.1007/s00774-004-0508-0.
 45. Olszynski W.P., Davison K.S., Ioannidis G., Brown J.P., Hanley D.A., Josse R.G., et al. Effectiveness of alendronate and etidronate in the treatment of osteoporosis in men: a prospective observational study. *Osteoporos Int*. 2006;17(2):217–24. doi: 10.1007/s00198-005-1965-6.
 46. Hagsten B., Svensson O., Gardulf A. Health-related quality of life and self-reported ability concerning ADL and IADL after hip fracture: a randomized trial. *Acta Orthop*. 2006;77(1):114–119. doi: 10.1080/17453670610045786.
 47. National Institute for Health and Clinical Excellence (2011) Osteoporosis—Secondary Prevention including Strontium Ranelate. Alendronate, Etidronate, Risedronate, Raloxifene, Strontium Ranelate and Teriparatide for the Secondary Prevention of Osteoporotic Fragility Fractures in Postmenopausal Women. Technical Appraisal 161. Available at: <http://www.nice.org.uk/TA16>.
 48. Kanis J.A., Cooper C., Hilgismann M., Rabenda V., Reginster J.Y., Rizzoli R. Partial adherence: a new perspective on health economic assessment in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011;22(10):2565–73. doi: 10.1007/s00198-011-1668-0.
 49. Siris E.S., Harris S.T., Rosen C.J., Barr C.E., Arvesen J.N., Abbott T.A., Silverman S. Adherence to bisphosphonate therapy: relationship to bone fractures at 24 months in women with postmenopausal osteoporosis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(8):1013–1022. doi: 10.4065/81.8.1013.
 50. Hansen C., Pedersen B.D., Konradsen H., Abrahamsen B. Antiosteoporotic therapy in Denmark predictors and demographics of poor refill compliance and poor persistence. *Osteoporos Int*. 2013;24(7):2079–97. doi: 10.1007/s00198-012-2221-5.
 51. Lesnyak O.M., Evstigneeva L.P., Koval A.M. et al. Commitment of Russian patients to osteoporosis treatment (national project «Strength in Constancy»). *Pharmateca = Farmateka*. 2008;3(3):73–79. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7095>.
 52. Cooper A., Drake J., Brankin E. PERSIST Investigators. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract*. 2006;60(8):896–905. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01059.x.
 53. Siris E.S., Selby P.L., Saag K.G., Borgstrom F., Herings R.M., Silverman S.L. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med*. 2009;122(2 Suppl):3–13. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.12.002.
 54. Abraham S.C., Cruz-Correa M., Lee L., Yardley J.H., Wu T.T. Alendronate-associated esophageal injury: pathologic and endoscopic features. *Mod Pathol*. 1999;12(12):1152–1157. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619269>.
 55. Lufkin E.G., Argueta R., Whitaker M.D., Cameron A.L., Wong V., Egan K.S., O'Fallon W.M., Riggs B.L. Pamidronate: an unrecognized problem in gastrointestinal tolerability. *Osteoporos Int*. 1994;4(6):320–322. doi: 10.1007/bf01622190.
 56. De Groen P.C., Lubbe D.F., Hirsch L.J., Daifotis A., Stephenson W., Freedholm D., Pryor-Tillotson S., Seleznick M.J., Pinkas H., Wang K.K. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1016–1021. doi: 10.1056/NEJM199610033351403.
 57. Gertz B.J., Holland S.D., Kline W.F., Matuszewski B.K., Porras A.G. Clinical pharmacology of alendronate sodium. *Osteopor Int*. 1993;3(suppl. 3):513–516. doi: 10.1007/bf01623002.
 58. Argenzio R.A., Eisemann J. Mechanisms of acid injury in porcine gastroesophageal mucosa. *Am J Vet Res*. 1996;57(4):564–573. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8712526>.
 59. Piscitelli P., Aurieemma R., Neglia C., Migliore A. Alendronate: new formulations of an old and effective drug to improve adherence avoiding upper gastrointestinal side effects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(24):3788–3796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25555868>.
 60. Gómez Acotto C., Antonelli C., Flynn D., McDaid D., Roldán E.J. Upper gastrointestinal tract transit times of tablet and drinkable solution formulations of alendronate: a bioequivalence and a quantitative, randomized study using video deglutition. *Calcif Tissue Int*. 2012;91(5):325–334. doi: 10.1007/s00223-012-9639-9.

Информация об авторах:

Пизова Наталья Вячеславовна, д.м.н., профессор, кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: pizova@yandex.ru

Пизов Александр Витальевич, к.б.н., доцент кафедры методики преподавания естественно-математических дисциплин, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского»; 150000, Россия, Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1; e-mail: avpizov@yandex.ru

Information about the authors:

Nataliya V. Pizova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: pizova@yandex.ru

Aleksandr V. Pizov, Cand. of Sci. (Bio), Associate Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 108/1, Respublikanskaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: avpizov@yandex.ru