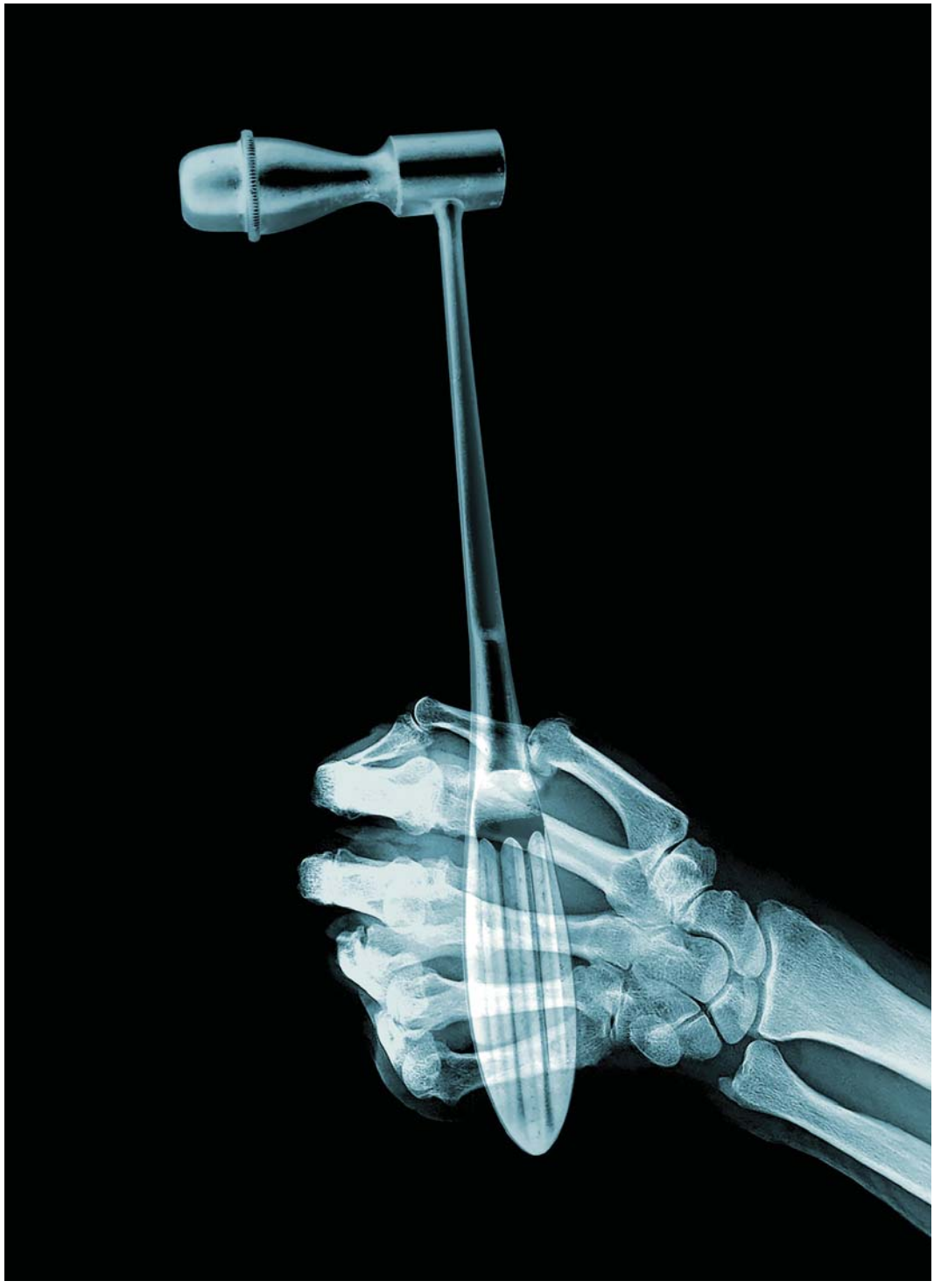
ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

РЕМЕДИУМ ГРУППА

медицинский совет

2020 | № 2

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ

NEUROLOGY / RHEUMATOLOGY

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

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

медицинский совет

2020 | №2

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Неврология/ ревматология

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

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.
Каталог Почты России – подписной индекс П5802.

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 материалов допускается с указанием ссылки на журнал. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»
Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.
Дата выхода в свет 27 февраля 2020 г.
Тираж 40 000 экз.
Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС

© Медицинский совет, 2020

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:

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА eLIBRARY.RU · Google Scholar · Dimensions · СОЦИОНЕТ · DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

Перечень тематических выпусков журнала

№1	Педиатрия *Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	28.02.2020
№2	Неврология/ревматология *Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	28.02.2020
№3	Акушерство и гинекология *Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович*	30.03.2020
№4	Терапия *Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	30.05.2020
№5	Гастроэнтерология *Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович*	30.05.2020
№6	Оториноларингология *Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович*	30.05.2020
№7	Эндокринология *Гл. ред. вып. Шестакова Марина Владимировна*	30.05.2020
№8	Неврология/ревматология *Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	30.06.2020
№9	Онкология *Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович* при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2020
№10	Педиатрия *Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	30.06.2020
№11	Поликлиника *Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	30.07.2020
№12	Дерматология *Гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна*	30.09.2020
№13	Акушерство и гинекология *Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович*	30.09.2020
№14	Кардиология *Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович*	30.09.2020
№15	Гастроэнтерология *Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич*	30.09.2020
№16	Оториноларингология *Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович*	30.10.2020
№17	Пульмонология *Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич*	30.10.2020
№18	Педиатрия *Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна*	30.10.2020
№19	Неврология/ревматология *Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич*	30.11.2020
№20	Онкология *Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович* при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2020
№21	Поликлиника *Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*	30.12.2020

2020 | №2

medical council
meditsinskiy sovet

SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

Neurology/ Rheumatology

Founder and publisher:
Remedium Group LLC

Editor in Chief:
Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), 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

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 (multi-line).
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.
Russian Post Catalog – subscription index П5802

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. Any reproduction of materials is allowed with reference to the magazine.
The editorial board is not responsible for the content of advertisements.
Any reproduction of materials is allowed with reference to the magazine

Printing house «Graphica» Ltd.: 5 Novolesnaya, Moscow.
The Issue was sent to the printer on February 27, 2020.
The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2020

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:

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА eLIBRARY.RU · Google scholar · Dimensions · СОЦИОНЕТ · DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

List of thematic issues of the journal

№1	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	28.02.2020
№2	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	28.02.2020
№3	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	30.03.2020
№4	Therapy *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	30.05.2020
№5	Gastroenterology *Issue chief editor Igor' V. Mayev*	30.05.2020
№6	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin*	30.05.2020
№7	Endocrinology *Issue chief editor Marina V. Shestakova*	30.05.2020
№8	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	30.06.2020
№9	Oncology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.06.2020
№10	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	30.06.2020
№11	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	30.07.2020
№12	Dermatology *Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova*	30.09.2020
№13	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	30.09.2020
№14	Cardiology *Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov*	30.09.2020
№15	Gastroenterology *Issue chief editor Oleg N. Minushkin*	30.09.2020
№16	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev*	30.10.2020
№17	Pulmonology *Issue chief editor Sergey N. Avdeyev*	30.10.2020
№18	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	30.10.2020
№19	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	30.11.2020
№20	Oncology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2020
№21	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	30.12.2020

медицинский совет
2020 | № 2
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

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*)

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

Гаращенко 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*)

Гнусаев 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*)

Свистушкин 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 (Sania Kolacek; Kolaček, Sanja), больница Загреба (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*)

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

2020 | №2

medical council
meditsinskiy sovet
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

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

A.A. Vizel, 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., Sverzhevskiy 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. Mikhin, 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*)

Sania 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*)

медицинский совет
2020 | № 2
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

16+

Содержание

Цереброваскулярные заболевания

А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, Ю.А. Нуриева, В.В. Шестаков
Анализ ближайших и отдаленных исходов перимезенцефального субарахноидального кровоизлияния по данным госпитального регистра 8

Э.Ю. Соловьева, И.П. Амелина
Церебральная микроангиопатия в развитии хронической ишемии мозга: подходы к лечению 16

Терапия боли

В.А. Парфенов
Острая дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия 26

О.А. Солоха, Л.Т. Ахмеджанова, Т.И. Кузьминова, Д.С. Лаврененко
Боль в спине: от диагностики к лечению 34

Нервно-психические расстройства

Д.И. Бурчаков, М.В. Тардов
Инсомния в практике терапевта: роль доксиламина. 45

Нейродегенеративные заболевания

Е.Е. Васенина, О.С. Левин
Гетерогенность речевых нарушений при болезни Паркинсона: возможности классификации, диагностики и терапии 55

Демиелинизирующие заболевания

Н.Ю. Лащ
Применение моноклональных антител у пациентов с рассеянным склерозом в практике невролога . . . 69

Е.В. Попова, С.А. Рябов
Опыт применения препарата окрелизумаб в рутинной практике 76

Ревматология

Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина
Место таргетных синтетических препаратов в лечении ревматических заболеваний: фокус на тофацитиниб 83

С.Г. Аникин, Л.И. Алексеева
Применение эторикоксиба в терапии остеоартрита 97

Лечение подагры: проблемы, парадоксы, перспективы 104
Интервью с М.Е. Елисеевым

В.И. Кузнецов
Результаты применения гиалуроновой кислоты в сравнении со стандартной терапией хондропротекторами у пациентов с различной степенью гонартроза 111

О.А. Шавловская, И.Д. Романов
Применение хондропротекторов при хронической боли в спине и остеоартрите 122

Клиническое наблюдение

С.А. Мехряков, А.А. Кулеш, Л.И. Сыромятникова
Ишемический инсульт на фоне вероятного тромбоза in situ в области аневризмы межпредсердной перегородки у пациентки, принимавшей гормональные контрацептивы 132

2020 | №2
medical council
meditsinskiy sovet
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL
ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

16+

Content

Content

Cerebrovascular diseases

A.A. Kulesh, V.E. Drobakha, J.A. Nurieva, V.V. Shestakov
Analysis of immediate and long-term outcomes of perimesencephalic subarachnoid hemorrhage according to the hospital register data. 8

E.Yu. Soloveva, I.P. Amelina
Cerebral small vessel disease's impact on the development of chronic cerebral ischemia: paradigms of treatment. 16

Pain therapy

V.A. Parfenov
Acute discogenic lumbosacral radiculopathy. 26

O.A. Solokha, L.T. Akhmedzhanova, T.I. Kuzminova, D.S. Lavrenenko
Back pain: from diagnosis to treatment 34

Neuropsychiatric disorders

D.I. Burchakov, M.V. Tardov
Insomnia in general practice: the role of doxylamine 45

Neurodegenerative diseases

E.E. Vasenina, O.S. Levin
Heterogeneity of speech disorders in Parkinson's disease: potential for classification, diagnostics and therapy 55

Demyelinating diseases

N.Yu. Lashch
Use of monoclonal antibodies in patients with multiple sclerosis in the practice of a neurologist 69

E.V. Popova, S.A. Ryabov
The experience of using ocrelizumab in routine practice. 76

Rheumatology

D.E. Karateev, E.L. Luchikhina
The role of targeted synthetic drugs in the treatment of rheumatic diseases: focus on tofacitinib. 83

S.G. Anikin, L.I. Alekseeva
Etoricoxib in the treatment of osteoarthritis. 97

Gout treatment: problems, paradoxes, prospects 104
Interview with M.E. Eliseev

V.I. Kuznetsov
Effects of the use of hyaluronic acid as compared with standard chondroprotectors therapy in patients with various degrees of gonarthrosis 111

O.A. Shavlovskaya, I.D. Romanov
The use of chondroitin sulfate (Mucosat) for the treatment of chronic back pain and osteoarthritis 122

Clinical case

S.A. Mekhryakov, A.A. Kulesh, L.I. Syromyatnikova
Ischemic stroke on the background of probable in situ thrombosis of atrial septal aneurysm in a patient taking hormonal contraceptives. 132

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-8-14

Оригинальная статья / Original article

Анализ ближайших и отдаленных исходов перимезенцефального субарахноидального кровоизлияния по данным госпитального регистра

А.А. Кулеш[✉1,2], ORCID: 0000-0001-6061-8118, e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com
В.Е. Дробаха[1], ORCID: 0000-0001-8523-2692, e-mail: drobakha.v@gmail.com
Ю.А. Нуриева[1], ORCID: 0000-0003-2865-077X, e-mail: yulya.nuriewa@gmail.com
В.В. Шестаков[1], ORCID: 0000-0002-6310-9316, e-mail: shvnerv@mail.ru

[1] Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26
[2] Городская клиническая больница №4; 614107, Россия, Пермь, ул. Ким, д. 2

Резюме

Введение. Перимезенцефальное субарахноидальное кровоизлияние (ПМСАК) составляет примерно половину всех случаев неаневризматического кровоизлияния, имеет типичный паттерн на компьютерной томографии (КТ) головного мозга и отличается благоприятным течением. При этом в отечественной литературе нет исследований, посвященных данной проблеме.

Цель исследования: изучить частоту встречаемости, клинические и КТ-особенности ПМСАК в сравнении с неаневризматическим неПМСАК по данным госпитального регистра регионального сосудистого центра.

Материалы и методы. Проанализированы данные 383 пациентов, прошедших лечение с диагнозом «спонтанное САК» в региональном сосудистом центре клинической больницы №4 г. Перми в 2014–2019 гг. Всем больным проводилось стандартное обследование, в т. ч. КТ головного мозга и селективная дигитальная ангиография (ДСА). По распространенности САК на КТ пациенты разделены на группы ПМ-1 (изолированное препонтинное), ПМ-2 (традиционное) и ПМ-3 (диффузное). Оценка отдаленного исхода выполнялась при помощи телефонного интервью, а также по данным региональной электронной медицинской системы.

Результаты. Из 383 пациентов с САК аневризмы выявлены у 350 пациентов (91,3%). Неаневризматическое САК установлено у 20 больных (5,2%), у 8 пациентов (2,1%) – ПМСАК. Возраст пациентов в среднем составил 48 лет, преобладали женщины. Интенсивная головная боль в дебюте заболевания отмечалась у подавляющего большинства пациентов. Тошнота достоверно чаще наблюдалась у пациентов с ПМСАК (50%) в сравнении с больными с неПМСАК (8,3%). Потеря сознания имела место у каждого четвертого больного с ПМСАК и лишь у 8% пациентов с неПМСАК. Неврологический статус пациентов также не отличался и характеризовался ясным сознанием, менингеальным синдромом (у 63% пациентов с ПМСАК) при отсутствии очаговых симптомов. Уровень неврологического дефицита по шкале тяжести инсульта NIHSS в среднем составил 0 баллов, тяжесть САК по шкале Ханта – Хесса в среднем соответствовала 2 баллам. На момент завершения лечения большинство пациентов не имели неврологического и функционального дефицита. По данным КТ у 4 пациентов (50%) визуализировано ПМ-2, у 3 больных (38%) – ПМ-3 и у одного больного – ПМ-1 (12%). В среднем через 15 месяцев ни у одного из пролеченных пациентов не развилось повторного САК, больные не имели функциональных ограничений.

Выводы. В когорте 383 пациентов со спонтанным САК в сосудистом центре в Перми (Россия) в период 2014–2019 гг. частота ПМСАК составила 2,1%, отмечены благоприятное течение и прогноз заболевания.

Ключевые слова: перимезенцефальное субарахноидальное кровоизлияние, компьютерная томография, исход

Для цитирования: Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Нуриева Ю.А., Шестаков В.В. Анализ ближайших и отдаленных исходов перимезенцефального субарахноидального кровоизлияния по данным госпитального регистра. *Медицинский совет*. 2020;(2):8–14. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-8-14.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of immediate and long-term outcomes of perimesencephalic subarachnoid hemorrhage according to the hospital register data

Aleksey A. Kulesh[✉1,2], ORCID: 0000-0001-6061-8118, e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com
Victor E. Drobakha[1], ORCID: 0000-0001-8523-2692, e-mail: drobakha.v@gmail.com
Julia A. Nurieva[1], ORCID: 0000-0003-2865-077X, e-mail: yulya.nuriewa@gmail.com
Vladimir V. Shestakov[1], ORCID: 0000-0002-6310-9316, e-mail: shvnerv@mail.ru

[1] Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia
[2] City Clinical Hospital №4; 2, Kim St., Perm, 614107, Russia

Abstract

Introduction. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage (PMSAH) accounts for approximately half of all cases of non-aneurysmal hemorrhage, has a typical pattern on computed tomography (CT) of the brain, and favorable clinical course. Moreover, in the domestic literature there are no studies devoted to this problem.

© А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, Ю.А. Нуриева, В.В. Шестаков, 2020

The purpose of the study: to study the frequency of occurrence, clinical and CT features of PMSAH in comparison with non-aneurismatic non-PMSAH according to the hospital register of the regional stroke center.
Materials and methods. The data of 383 patients who underwent treatment with a diagnosis of spontaneous SAH in the regional stroke center of Perm Clinical Hospital №4 in 2014–2019 were analyzed. All patients underwent a standard examination, including CT of the brain and digital selective angiography (DSA). According to the pattern of SAH on CT, patients are divided into the groups PM-1 (isolated preptine), PM-2 (traditional) and PM-3 (diffuse). Evaluation of the long-term outcome was carried out using a telephone interview, as well as according to the regional electronic medical system.
Results. Of 383 patients with SAH, aneurysms were identified in 350 patients (91,3%). Non-aneurysmal SAH was found in 20 patients (5,2%), in 8 patients (2,1%) – PMSAH. The age of patients averaged 48 years, women predominated. Intense headache in the onset of the disease was observed in the vast majority of patients. Nausea was significantly more often observed in patients with PMSAP (50%) compared with patients with non-PMSAP (8,3%). Loss of consciousness occurred in every fourth patient with PMSAP and only 8% of patients with non-PMSAH. The neurological status of the patients also did not differ and was characterized by a normal consciousness, meningeal syndrome (in 63% of patients with PMSAH) in the absence of focal symptoms. The level of neurological deficit according to NIHSS averaged 0 points, the severity of SAH on the Hunt-Hess scale averaged 2 points. At the time of completion of treatment, most patients did not have a neurological and functional deficit. According to CT, in 4 patients (50%), PM-2 was visualized, in 3 patients (38%) – PM-3, and in one patient – PM-1 (12%). On average, after 15 months, none of the treated patients developed repeated SAH, patients did not have functional limitations.
Conclusions. This study for the first time made it possible to characterize the approximate frequency of occurrence, clinical and CT picture, as well as the long-term prognosis of PMSAH in a cohort of patients from a large regional stroke center in Russia.

Keywords: perimesencephalic subarachnoid hemorrhage, computed tomography, outcome

For citation: Kulesh A.A., Drobakha V.E., Nurieva Ju.A., Shestakov V.V. Analysis of immediate and long-term outcomes of perimesencephalic subarachnoid hemorrhage according to the hospital register data. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):8–14. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-8-14.

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

ВВЕДЕНИЕ

Перимезенцефальное субарахноидальное кровоизлияние (ПМСАК) впервые описано в 1985 г. как кровоизлияние, расположенное по центру непосредственно перед средним мозгом без паренхиматозного и внутрижелудочкового распространения и ангиографических признаков аневризмы. van Gijn J. и колл. обратили внимание на благоприятное течение заболевания [1]. С момента данного описания основные представления о ПМСАК не изменились, хотя были уточнены некоторые механизмы патогенеза, КТ-картина и долгосрочный прогноз.

Известно, что 10–15% случаев САК имеют неаневризматический характер [2]. ПМСАК занимает 5,6% в структуре спонтанного САК (половина всех случаев неаневризматического кровоизлияния) с заболеваемостью около 0,5 на 100 000 пациентов в год [3]. Считается, что реальная распространенность может быть выше за счет пациентов, не обращающихся за медицинской помощью.

Этиология и патогенез ПМСАК до конца не установлены. Наиболее убедительной является венозная гипотеза заболевания. Метаанализ, выполненный в 2016 г. A. Rouchaud и соавт. (334 пациента с ПМСАК и 554 больных с аневризматическим САК), продемонстрировал, что у пациентов с ПМСАК в два раза чаще наблюдается примитивный вариант венозного дренажа через вену Розенталя по сравнению с пациентами с аневризматическим кровоизлиянием [4].

В отечественной литературе проблема ПМСАК не освещена. Так, при анализе публикаций, представленных в электронной научной библиотеке «elibrary», по запросу «перимезенцефальное кровоизлияние» или «перимезенцефалическое кровоизлияние» не обнаружено ни одной работы. Тем не менее данные пациенты регулярно встречаются в рутинной клинической практике, что определяет необходимость актуализации информации о причинах, клинической и КТ-картине, а также отдаленных исходах при ПМСАК в российской популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общие сведения о пациентах

Проанализированы данные 383 пациентов, прошедших лечение с диагнозом «спонтанное субарахноидальное кровоизлияние» в региональном сосудистом центре клинической больницы №4 г. Перми в период с 2014 по 2019 г. Всем пациентам проводилось стандартное обследование, предусмотренное порядком и стандартом оказания медицинской помощи. КТ головного мозга выполнялась на аппарате GE Optima CT660 (128 срезов) в режиме спирального сканирования, питч-фактор 1,2, коллимация срезов 2,5–5 мм с реконструкцией по 0,625 мм, кернель D30f. Нативную КТ выполняли с параметрами сканирования 140 кВ, 320–360 мАс. Зона сканирования охватывала область от основания до свода черепа. Всем больным выполнялась ДСА.

Критериями установления ПМСАК явились:

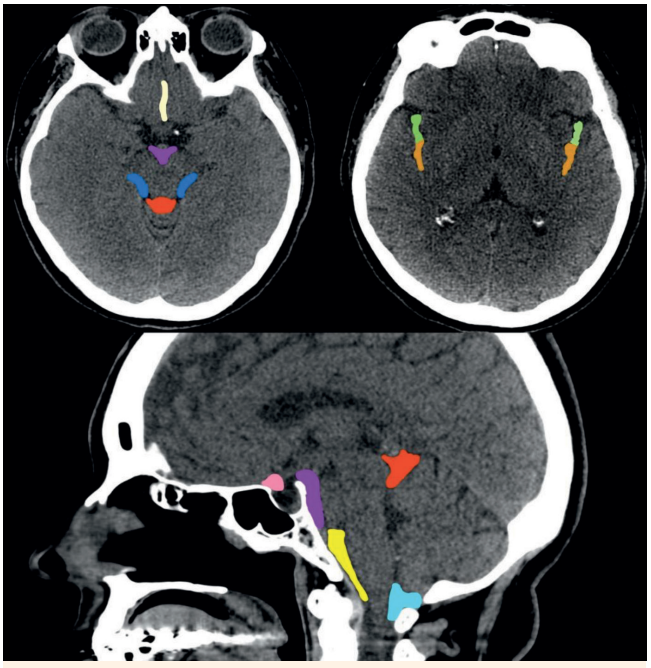
1. Проведение первичной КТ головного мозга без контрастного усиления в течение первых 72 часов от начала заболевания.
2. Центральная зона кровоизлияния локализуется непосредственно перед средним мозгом или мостом, с возможным распространением крови во все перime-

зенцефальные цистерны, область большого затылочного отверстия, проксимальную часть передней межполушарной цистерны и базальную часть сильвиевой щели (*рис. 1*).

3. Отсутствует полное заполнение передней межполушарной щели. За исключением незначительного количества, кровь не распространяется до латеральных отделов сильвиевой щели.
4. Нет явного внутрижелудочкового кровоизлияния. Допустимо незначительное количество крови с признаками седиментации в полостях задних рогов боковых желудочков и четвертом желудочке [5–7].

КТ-классификация ПМСАК выполнялась в соответствии с подходом, предложенным B. Atchie с соавт. (2019). Пациенты разделены на три группы: ПМ-1 (наименее выраженное кровоизлияние, локализующееся исключительно в препонтинной цистерне – «изолированное»), ПМ-2 (паттерн кровоизлияния не ограничен препонтинным пространством, но соответствует изложенным выше критериям – «традиционное») и ПМ-3 (центр кровоизлияния в препонтинной цистерне, но оно распространяется через межполушарную и сильвиеву щель на конвекситальную поверхность головного мозга – «диффузное»).

● ***Рисунок 1.*** КТ-анатомия ликворных цистерн
● ***Figure 1.*** CT-anatomy of subarachnoid cisterns



Оценка отдаленного исхода осуществлялась при помощи телефонного опроса или (если это не удалось) на основании медицинских записей в региональной информационно-аналитической медицинской системе «ПроМед».

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью критерия Манна – Уитни, по качественному признаку – с использованием критерия Хи-квадрат. В *таблицах* представлена медиана и межквартильный интервал.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 383 пациентов с САК аневризмы различных локализаций выявлены у 350 больных (91,3%). У 13 пациентов (3,4%) аневризматический характер САК не был полностью исключен ввиду летального исхода до выполнения ДСА. Неаневризматическое САК установлено у 20 больных (5,2%), у 8 пациентов (2,1%) оно имело перимезенцефальный паттерн.

Сравнительная характеристика пациентов с ПМСАК и неПМСАК представлена в *табл. 1*.

Как представлено в *табл. 1*, возраст пациентов обеих подгрупп в среднем составил 48 лет, преобладали женщины. Головная боль в дебюте заболевания отмечалась у подавляющего большинства больных и характеризовалась высокой интенсивностью. У двух пациентов с ПМСАК (25%) для купирования цефалгии использовались опиоидные анальгетики. Примечательно, что тошнота достоверно чаще наблюдалась у пациентов с ПМСАК в сравнении с больными с неПМСАК. Потеря сознания имела место у каждого четвертого больного с ПМСАК и лишь у 8% пациентов с неПМСАК, хотя различия не имели статистической значимости. У пациентов обеих подгрупп при поступлении в стационар зафиксировано нормальное артериальное давление. Неврологический статус также не отличался и характеризовался ясным сознанием, менингеальным синдромом (у 63% пациента с ПМСАК), отсутствием (за исключением нескольких больных) парезов, чувствительных расстройств, афазии и поражения черепных нервов. При этом у каждого четвертого пациента с ПМСАК и 8,3% больных с неПМСАК выявлена атаксия. Уровень неврологического дефицита по NIHSS в среднем составил 0 баллов. Тяжесть САК по шкале Ханта – Хесса в обеих группах в среднем соответствовала 2 баллам. Нимодипин получали 75% больных с ПМСАК и все пациенты с неПМСАК. Среднее время лечения в стационаре составило 14 дней в группе неПМСАК и 15 дней в группе ПМСАК. На момент завершения лечения большинство пациентов не имели неврологического и функционального дефицита.

Подробное описание 8 пациентов с ПМСАК представлено в *табл. 2*.

КТ-паттерны пациентов с ПМСАК представлены в *табл. 3* и на *рис. 2*. У 4 пациентов (50%) визуализировано ПМ-2, у 3 больных (38%) – ПМ-3, тогда как лишь у одного больного зафиксировано ПМ-1 (12%).

● ***Таблица 1.*** Сравнительная характеристика пациентов с ПМСАК и неПМСАК
● ***Table 1.*** Comparative characteristics of patients with PMSAH and non-PMSAH

Показатель	ПМСАК (n = 8)	неПМСАК (n = 12)	p-level
Возраст, лет	48,1 ± 14,6 [от 30 до 76 лет]	47,8 ± 15,8 [от 23 до 83 лет]	ns
Женщины/мужчины, абс., (%)	5 (62,5)/3 (37,5)	7 (58)/5 (42)	ns
Характеристика острого периода заболевания			
Головная боль, абс. (%)	8 (100)	11 (91,6)	ns
ВАШ, баллы	8,0 (6,0–9)	8,0 (7,5–9,0)	ns
Тошнота, абс. (%)	4 (50)	1 (8,3)	0,035
Рвота, абс. (%)	4 (50)	4 (33,3)	ns
Судороги, абс. (%)	1 (12,5)	1 (8,3)	ns
Потеря сознания, абс. (%)	2 (25)	1 (8,3)	ns
Систолическое АД, мм рт. ст.	125,0 (120,0–160,0)	135,0 (130,0–150,0)	ns
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80,0 (75,0–85,0)	80,0 (80,0–90,0)	ns
Шкала комы Глазго, баллы	15,0 (14,5–15,0)	15,0 (15,0–15,0)	ns
Шкала NIHSS при поступлении, баллы	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–1,5)	ns
Менингеальный синдром, абс. (%)	5 (62,5)	11 (96,1)	ns
Парезы, абс. (%)	1 (12,5)	1 (8,3)	ns
Нарушение чувствительности, абс. (%)	0	0	-
Афазия, абс. (%)	0	1 (8,3)	ns
Неглект, абс. (%)	0	0	-
Глазодвигательные нарушения, абс. (%)	1 (12,5)	1 (8,3)	ns
Атаксия, абс. (%)	2 (25)	3 (25)	ns
Дизартрия, абс. (%)	0	2 (16,6)	ns
Шкала Ханта – Хесса, баллы	2,0 (2,0–2,0)	2,0 (2,0–2,5)	ns
Шкала NIHSS при выписке, баллы	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	ns
Модифицированная шкала Рэнкин при выписке, баллы	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	ns
Нимодипин, абс. (%)	6 (75)	12 (100)	ns
Опиоидные анальгетики, абс. (%)	2 (25)	1 (8,3)	ns
Длительность лечения, дни	15,5 (13,0–22,0)	14,0 (12,0–19,0)	ns
Характеристика отдаленных исходов			
Число пациентов на повторном визите, абс. (%)	8 (100)	8 (67)	ns
Срок до повторной оценки, мес.	15,25 (9,0–23,25)	17 (5,5–37,0)	ns
Умерло пациентов, абс. (%)	0	0	-
Повторное САК, абс. (%)	0	0	-
Внутричерепные кровоизлияния, кроме САК, абс. (%)	0	0	-
Ишемические события (ОНМК, ОКС, ТЭЛА и др.), абс. (%)	0	0	-
Прием антитромботических препаратов, абс. (%)	1 (12,5)	1 (8,3)	ns
Модифицированная шкала Рэнкин, баллы	0,0 (0,0–1,0)	0,5 (0,0–1,0)	ns

Примечание. ПМСАК – перимезенцефальное субарахноидальное кровоизлияние, неПМСАК – неперимезенцефальное субарахноидальное кровоизлияние, абс. – абсолютная величина, ВАШ – визуально-аналоговая шкала боли, АД – артериальное давление, NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) – Шкала инсульта Национального института здоровья, САК – субарахноидальное кровоизлияние, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОКС – острый коронарный синдром, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ns – различия статистически не значимы.

● ***Таблица 2.*** Описание 8 случаев ПМСАК
● ***Table 2.*** Description of 8 PMSAH cases

№	Возраст	Пол	Симптомы в дебюте	Хант – Хесс	Срок лечения в днях	mRS при выписке	Срок повторной оценки в месяцах	ВЧК/ВМК/ САК/ИИ	mRS в динамике
1	56	ж	ГБ, рвота, потеря сознания, атаксия	1	12	1	7,5	нет	0
2	30	м	ГБ, МС, нистагм	2	29	0	56	нет	0
3	50	ж	ГБ, МС, страбизм	3	18	1	6,5	нет	1
4	54	ж	ГБ, рвота, потеря сознания, МС гемипарез	3	16	1	37	нет	1
5	76	м	ГБ, рвота, МС атаксия	2	20	3	20	нет	1
6	34	ж	ГБ	2	12	0	5,5	нет	0
7	46	м	ГБ, МС	2	12	1	17	нет	0
8	39	ж	ГБ	2	10	1	3	нет	0

Примечание. ГБ – головная боль, МС – менингеальный синдром, mRS – модифицированная шкала Рэнкин, ВЧК – внутричерепное кровоизлияние, ВМК – внутримозговое кровоизлияние, САК – субарахноидальное кровоизлияние, ИИ – ишемический инсульт.

● ***Таблица 3.*** КТ-паттерны пациентов с ПМСАК
● ***Table 3.*** CT-patterns of PMSAH patients

	Пациент							
Зона	1	2	3	4	5	6	7	8
Препонтинная цистерна	+	+	+	+	+	+	+	+
Межножковая цистерна	+	+	+	+	+	-	+	+
Обводная цистерна	+	-	+	+	+	-	-	+
Церебромедуллярная цистерна	-	-	-	+	-	-	-	-
Хиазмальная цистерна	-	-	-	+	+	-	+	+
Цистерна четверохолмия	-	-	+	+	+	-	-	-
Проксимальные отделы сильвиевых щелей	-	-	+	+	+	-	-	+
Дистальные отделы сильвиевых щелей	-	-	+	+	+	-	-	-
Межполушарная щель	+	-	-	+	+	-	-	-
Паттерн	ПМ-2	ПМ-2	ПМ-3	ПМ-3	ПМ-3	ПМ-1	ПМ-2	ПМ-2

В подгруппе пациентов с ПМСАК удалось связаться с 7 из 8 пациентов, сведения еще об одном больном получены из региональной электронной медицинской системы. Средний срок повторной оценки составил 15 месяцев, все пациенты живы, ни у кого не развился повторный инсульт. По истечении обозначенного срока больные не имели функциональных нарушений. Столь же хорошие исходы в среднем через 17 месяцев наблюдались и в группе неПМСАК.

ОБСУЖДЕНИЕ

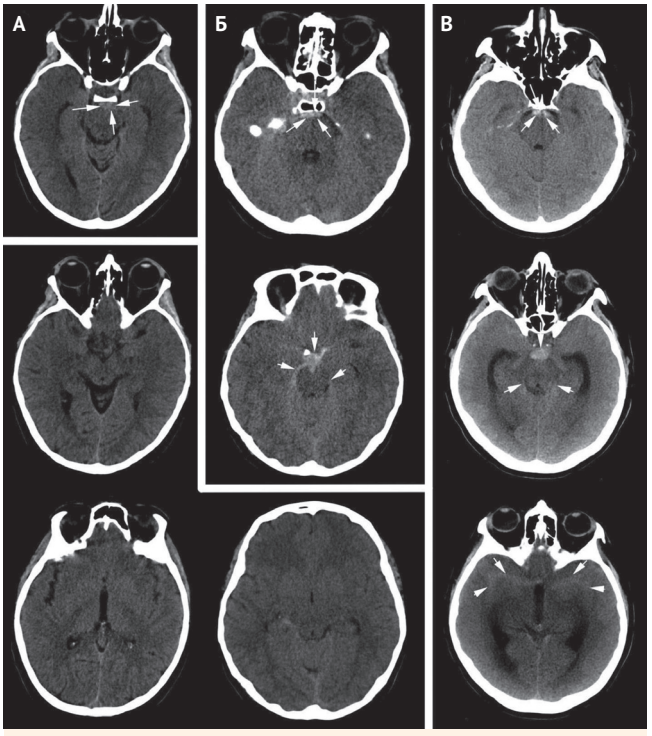
При анализе данных госпитального регистра регионального сосудистого центра частота встречаемости ПМСАК в структуре САК составила 2,1%, что более чем в два раза ниже, чем представлено в исследовании M. Flaherty и соавт. (США, 2005). Данные различия мы связываем с особенностями формирования выборки, т. к. в региональный сосудистый центр часть пациентов поступили из первичных сосудистых отделений для выполнений ДСА и/или нейрохирургического вмешательства. Это могло привести к увеличению доли больных с аневризматическим САК.

Следует отметить, что у всех пациентов аневризматический характер САК исключен при помощи ДСА. Необходимость проведения инвазивной ангиографии при диагностике ПМСАК активно обсуждается в литературе. Так, аневризма в вертебробазилярном бассейне выявляется у 4,1% пациентов с перимезенцефальным паттерном кровоизлияния [8]. Ввиду возможности получения ложноотрицательных результатов КТ-ангиографии некоторые эксперты рекомендуют выполнение как минимум одной ДСА [8, 9]. В крупном исследовании R. Dalyai и соавт. (2013) при проведении повторной ДСА 118 пациентам с ПМСАК не выявлено ни одной аневризмы [10], что указывает на нецелесообразность динамического обследования [10]. С другой стороны, выполненный L. Mensing и соавт. (2018) анализ показал, что проведение КТ-ангиографии (при условии высокого качества изображений и их оценки опытным нейрорадиологом) является предпочтительным диагностическим подходом. При появлении нового неврологического дефицита повторная ангиография может быть рассмотрена для исключения аневризмы перфоранта или диссекции [11]. В действующих рекомендациях по ведению пациентов с САК европейского инсультного общества указано, что проведение ДСА при ПМСАК целесообразно, если первоначальная КТ-ангиография недостаточно убедительна или имеются сомнения по поводу перимезенцефального характера кровоизлияния, тогда как в ситуации неПМСАК КТ-ангиография или ДСА обязательно должны быть выполнены повторно [12].

Средний возраст обследованных пациентов составил 48 лет, отмечено преобладание женского пола. В обзоре данных более чем 200 работ по ПМСАК, выполненном L. Mensing и соавт. (2018), средний возраст развития заболевания составил 53 года, при этом доля женщин соответствовала 42% [11].

Ведущим симптомом заболевания служила головная боль, для купирования которой у четверти пациентов пришлось прибегнуть к использованию опиоидных анальгетиков. Наиболее частыми отклонениями при невроло-

● ***Рисунок 2.*** Паттерны ПМСАК на КТ
● ***Figure 2.*** PMSAH patterns on CT



а – ПМ-1, б – ПМ-2, в – ПМ-3

гическом осмотре выступали менингеальный синдром и атаксия, что в большинстве случаев определило нулевой результат NIHSS и в среднем 2 балла по шкале Ханта – Хесса. Полученные данные соответствуют представлению об относительно нетяжелом клиническом течении заболевания. Так, по данным L. Mensing и соавт., дебют кровоизлияния, как правило, представлен внезапной интенсивной (громоподобной) головной болью (86% больных), которая у 75% пациентов сопровождается тошнотой и рвотой; транзиторные очаговые симптомы имеют место в 9% случаев.

Единственной клинической особенностью ПМСАК в сравнении с неПМСАК явилась более высокая частота встречаемости тошноты, что может быть связано с локализацией кровоизлияния. Примечательно, что в 2005 г. B. Caesar и соавт. описали клинический случай 28-летнего пациента с ПМСАК, у которого тошнота и рвота явились ведущим клиническим проявлением заболевания [13]. У каждого четвертого больного с ПМСАК в дебюте заболевания имела место утрата сознания, что чаще, чем принято считать (4% больных) [11].

Дискутабельным остается вопрос о необходимости назначения нимодипина для профилактики вазоспазма при ПМСАК. Показано, что вазоспазм, оцененный при помощи транскраниальной допплерографии, имеет место у половины пациентов с ПМСАК, оставаясь при этом клинически незначимым [14]. В проанализированной нами выборке препарат получали 3/4 больных. По мнению L. Mensing и соавт. (2018), пациентам с ПМСАК профилактика отсроченной церебральной ишемии не требуется.

Осложнений заболевания в обследованной группе пациентов не зафиксировано, хотя известно, что основным ранним осложнением служит острая обструктивная гидроцефалия (при заполнении всех перимезенцефальных цистерн), которая наблюдается у 14% пациентов, но лишь в 3% случаев является клинически значимой (сопровождается угнетением сознания в течение первых суток). Редким осложнением ПМСАК выступает развитие лакунарных инфарктов ствола головного мозга, а также повреждение черепных нервов (обонятельного и глазодвигательных) [11].

Известно, что тяжесть клинического течения неаневризматического САК зависит от его распространенности: риск осложнений наиболее высок при диффузном кровоизлиянии. В исследование B. Atchie и соавт. (2019, данные регистра инсультного центра за 3 года, США) включались пациенты с неаневризматическим неконвекситальным САК, имеющим перимезенцефальный или диффузный паттерн на КТ, выполненной в первые 3 суток (n = 39). Авторами продемонстрировано, что изолированное препонтинное кровоизлияние характеризуется наиболее благоприятным клиническим течением, тогда как большее распространение крови (даже в рамках допустимых диагностическими критериями границ), а также диффузное САК ассоциированы с большей тяжестью клинических проявлений, в т. ч. с развитием гидроцефалии и симптомного вазоспазма [15]. При анализе КТ головного мозга у 4 пациентов (50%) визуализировано ПМ-2, у 3 больных (38%) – ПМ-3, тогда как лишь у одного больного зафиксировано ПМ-1 (12%).

Рецидивов САК за время лечения пациентов также не наблюдалось. Повторное кровоизлияние в стационаре описано лишь у 3 из более чем 1 220 проанализированных в литературе случаев ПМСАК, но убедительно документировано лишь у одной 57-летней больной, получавшей антикоагулянты и антиагреганты по поводу острого коронарного синдрома [16]. При выписке из стационара 99% пациентов имеют результат модифицированной шкалы Рэнкин 0–2 балла [8, 17–23], что отмечено и в нашей работе.

В среднем через 15 месяцев ни у одного из пролеченных пациентов не развилось повторного САК, больные не имели функциональных ограничений, и лишь одну пациентку беспокоила головная боль, что совпадает с известными данными. Ожидаемая продолжительность жизни при ПМСАК сопоставима с популяцией в целом. Повторное ПМСАК через 12 лет после первоначального эпизода достоверно описано лишь у одного пациента [6]. В отдаленном периоде пациенты, как правило, не имеют функциональных нарушений [24], тем не менее в среднем через 7,5 лет у 62% больных имеются такие симптомы, как головная боль, головокружение, раздражительность и забывчивость [25]. Никто из обследованных нами пациентов не предъявлял жалоб когнитивного спектра.

Ограничения, которые нужно принимать во внимание при интерпретации результатов исследования, представлены малым числом пациентов с ПМСАК, неоднородностью их популяции (перевод из других стационаров), ретроспективным характером исследования и отсутствием нейропсихологического тестирования в отдаленном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, настоящее исследование впервые позволило охарактеризовать примерную частоту встречаемости, клиническую и КТ-картину, а также долгосрочный прогноз при ПМСАК в когорте пациентов крупного регионального сосудистого центра в России. ПМСАК составляет 2,1% в структуре САК, средний возраст пациентов 48 лет. Основным клиническим проявлением заболевания служит интенсивная головная боль, сопровождающаяся тошнотой и рвотой. Неврологический статус характеризуется отсутствием очаговых симптомов. На момент завершения лечения большинство пациентов не имеют неврологического и функционального дефицита. По данным КТ у 4 пациентов (50%) визуализировано традиционное ПМ, у 3 больных (38%) – диффузное ПМ и у одного больного – изолированное ПМ (12%). В среднем через 15 месяцев ни у одного из пролеченных пациентов не развилось повторного САК, больные не имели функциональных ограничений.

Поступила / Received 24.01.2020
Поступила после рецензирования / Revised 11.02.2020
Принята в печать / Accepted 13.02.2020

Список литературы / References

1. Van Gijn J., van Dongen K.J., Vermeulen M., Hijdra A. Perimesencephalic hemorrhage: a nonaneurysmal and benign form of subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1985;35(4):493–497. doi: 10.1212/wnl.35.4.493.
2. Boswell S., Thorell W., Gogela S., Lyden E., Surdell D. Angiogram-negative subarachnoid hemorrhage: outcomes data and review of the literature. *Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(6):750–757. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.02.001.
3. Flaherty M.L., Haverbusch M., Kissela B., Kleindorfer D., Schneider A., Sekar P., Moomaw C.J., Sauerbeck L., Broderick J.P., Woo D. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome. *Stroke Cerebrovasc Dis*. 2005;14(6):267–271. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.07.004.
4. Rouchaud A., Lehman V.T., Murad M.H., Burrows A., Cloft H.J., Lindell E.P., Kallmes D.F., Brinjikji W. Nonaneurysmal Perimesencephalic Hemorrhage Is Associated with Deep Cerebral Venous Drainage Anomalies: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Neuroradiol*. 2016;37(9):1657–1663. doi: 10.3174/ajnr.A4806.
5. Rinkel GJ., Wijdicks E.F., Vermeulen M., Ramos L.M., Tanghe H.L., Hasan D., Meiners L.C., van Gijn J. Nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: CT and MR patterns that differ from aneurysmal rupture. *Neuroradiol*. 1991;12(5):829–834. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nonaneurysmal+perimesencephalic+subarachnoid+hemorrhage%3A+CT+and+MR+patterns+that+differ+from+aneurysmal+rupture.
6. Rinkel GJ., van Gijn J., Wijdicks E.F. Subarachnoid hemorrhage without detectable aneurysm. A review of the causes. *Stroke*. 1993;24:1403–1409. doi: 10.1161/01.str.24.9.1403.
7. Brinjikji W., Kallmes D.F., White J.B., Lanzino G., Morris J.M., Cloft H.J. Inter-and intraobserver agreement in CT characterization ofnonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiol*. 2010;31(6):1103–1105. doi: 10.3174/ajnr.A1988.
8. Andaluz N., Zuccarello M. Yield of further diagnostic work-up of cryptogenic subarachnoid hemorrhage based on bleeding patterns on computed tomographic scans. *Neurosurgery*. 2008;62(5):1040–1046; discussion 1047. doi: 10.1227/01.neu.0000325865.22011.1f.
9. Bashir A., Mikkelsen R., Sørensen L., Sunde N. Non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage: When is a second angiography indicated? *Neuroradiol J*. 2018;31(3):244–252. doi: 10.1177/1971400917743100.
10. Dalyai R., Chalouhi N., Theofanis T., Jabbour P.M., Dumont A.S., Gonzalez L.F., Gordon D.S., Thakkar V., Rosenwasser R.H., Tjoumakaris S.I. Subarachnoid hemorrhage with negative initial catheter angiography: A review of 254 cases evaluating patient clinical outcome and efficacy of short- and long-term repeat angiography. *Neurosurgery*. 2013;72(4):646–652. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182846de8.
11. Mensing L.A., Vergouwen M.D.I., Laban K.G., Ruigrok Y.M., Velthuis B.K., Algra A., Rinkel G.J.E. Perimesencephalic Hemorrhage A Review of Epidemiology, Risk Factors, Presumed Cause, Clinical Course, and Outcome Liselore. *Stroke*. 2018;49(6):1363–1370. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019843.
12. Steiner T., Juvela S., Unterberg A., Jung C., Forsting M., Rinkel G., European Stroke Organization. European stroke organisation guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerbrovasc Dic*. 2013;35(2):93–112. doi: 10.1159/000346087.
13. Caesar B., Middleton P.M., Watkins L.D. Sudden Onset of Vomiting as a Presentation of Perimesencephalic Subarachnoid Haemorrhage. *Eur J Emerg Med*. 2005;12(4):185–187. doi: 10.1097/00063110-200508000-00007.
14. Prat D., Goren O., Bruk B., Bakon M., Hadani M., Harnof S. Description of the Vasospasm Phenomena Following Perimesencephalic Nonaneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Biomed Res Int*. 2013;2013:371063. doi: 10.1155/2013/371063.
15. Atchie B., McGraw C., McCarthy K., van Vliet R., Frei D., Bennett A., Bartt R., Orlando A., Wagner J., Bar-Or D. Comparing Outcomes of Patients With Idiopathic Subarachnoid Hemorrhage by Stratifying Perimesencephalic Bleeding Patterns. *Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(9):2407–2413. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.06.032.
16. van der Worp H.B., Fonville S., Ramos L.M., Rinkel G.J. Recurrent perimesencephalic subarachnoid hemorrhage during antithrombotic therapy. *Neurocrit Care*. 2009;10(2):209–212. doi: 10.1007/s12028-008-9160-1.
17. Maslehaty H., Barth H., Petridis A.K., Doukas A., Maximilian Mehdorn H. Special features of subarachnoid hemorrhage of unknown origin: a review of a series of 179 cases. *Neurol Res*. 2012;34(1):91–97. doi: 10.1179/1743132811Y.0000000025.
18. Canneti B., Mosqueira A.J., Nombela F., Gilo F., Vivancos J. Spontaneous subarachnoid hemorrhage with negative angiography managed in a stroke unit: clinical and prognostic characteristics. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(11):2484–2490. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.011.
19. Alén J.F., Lagares A., Lobato R.D., Gómez P.A., Rivas J.J., Ramos A. Comparison between perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage and subarachnoid hemorrhage caused by posterior circulation aneurysms. *J Neurosurg*. 2003;98(3):529–535. doi: 10.3171/jns.2003.98.3.0529.
20. Schwartz T.H., Solomon R.A. Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of the literature. *Neurosurgery*. 1996;39(3):433–440. doi: 10.1097/00006123-199609000-00001.
21. Velthuis B.K., Rinkel GJ., Ramos L.M., Witkamp T.D., van Leeuwen M.S. Perimesencephalic hemorrhage: exclusion of vertebrobasilar aneurysms with CT angiography. *Stroke*. 1999;30(5):1103–1109. doi: 0.1161/01.str.30.5.1103.
22. Van Calenbergh F., Plets C., Goffin J., Velghe L. Nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: prevalence of perimesencephalic hemorrhage in a consecutive series. *Surg Neurol*. 1993;39(4):320–323. doi: 10.1016/0090-3019(93)90014-r.
23. Lago A., López-Cuevas R., Tembl J.I., Fortea G., Górriz D., Aparici F., Parkhutik V Short- And Long-Term Outcomes in Non-Aneurysmal Non-Perimesencephalic Subarachnoid Hemorrhage. *Neurol Res*. 2016;38(8):692–697. doi: 10.1080/01616412.2016.1200306.
24. Kapadia A., Schweizer T.A., Spears J., Cusimano M., Macdonald R.L. Nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: diagnosis, pathophysiology, clinical characteristics, and long-term outcome. *World Neurosurg*. 2014;82(6):1131–1143. doi: 10.1016/j.wneu.2014.07.006.
25. Greebe P., Rinkel GJ. Life expectancy after perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(4):1222–1224. doi: 10.1161/01.STR.0000260093.49693.7a.

Информация об авторах:

Кулеш Алексей Александрович, д.м.н., профессор кафедры неврологии и медицинской генетики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; заведующий неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, Региональный сосудистый центр государственного автономного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница №4»; 614107, Россия, Пермь, ул. Ким, д. 2; e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Дробаха Виктор Евгеньевич, к.м.н., доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; e-mail: drobakha.v@gmail.com

Нуриева Юлия Айдаровна, ординатор кафедры неврологии и медицинской генетики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; e-mail: yulya.nuriewa@gmail.com

Шестаков Владимир Васильевич, д.м.н., профессор кафедры неврологии и медицинской генетики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; e-mail: shvnerv@mail.ru

Information about the authors:

Aleksey A. Kulesh, Dr. of Sci. (Med), professor of the Department of Neurology and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia; head of the Neurology Department for patients with acute cerebral circulation disorders, Regional Vascular Center of the State Autonomous Healthcare Institution of Perm Krai "City Clinical Hospital No. 4"; 2, Kim St., Perm, 614107, Russia; e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Victor E. Drobakha, Cand. of Sci. (Med), associate professor of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia; e-mail: drobakha.v@gmail.com

Julia A. Nurieva, resident of the Department of Neurology and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia; e-mail: yulya.nuriewa@gmail.com

Vladimir V. Shestakov, Dr. of Sci. (Med), professor of the Department of Neurology and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia; e-mail: shvnerv@mail.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-16-24

Обзорная статья / Review article

Церебральная микроангиопатия в развитии хронической ишемии мозга: подходы к лечению

Э.Ю. Соловьева✉, ORCID: 0000-0003-1256-2695, e-mail: ellasolovieva@yandex.ru
И.П. Амелина, ORCID: 0000-0001-7434-1623, e-mail: inna.filatova03@mail.ru

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

Резюме

Статья посвящена вопросам терапии церебральной микроангиопатии, одного из наиболее распространенных патологических процессов, приводящих к развитию различных форм нарушения мозгового кровообращения и когнитивных расстройств. Обсуждаются причины развития патологии малых сосудов, в отношении которой в отечественной неврологии принято использовать термин «хроническая ишемия мозга». Подчеркиваются этиопатогенетические факторы поражения сосудов мелкого калибра, при которых механизмы метаболически-ангиогенного характера, в частности эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс, являются доминирующими.

Трудности изучения церебральной микроангиопатии объясняются особенностями течения заболевания и недостаточным внедрением унифицированных подходов к терминологии и диагностике. Приводятся новые данные о патогенезе болезни малых сосудов, основанные на клинико-патологических работах и достижениях нейровизуализации. Дается современная классификация, подробно описываются клинические проявления сосудистых когнитивных расстройств, ассоциированных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения.

Авторы с позиций осмысления собственного клинического опыта и результатов научных исследований рассматривают проблему выбора и использования лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения. Приводятся данные собственного исследования, касающегося антиоксидантного статуса и изменения фосфолипидного состава плазмы крови у пациентов с хронической ишемией головного мозга в ходе раздельного и комбинированного применения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина-сукцината (Нейрокса) и цитиколина (Нейпилепта), являющихся естественными метаболитами и участвующих в биохимических процессах в организме. На основании обзора литературы и собственных данных авторы приходят к выводу, что комплексная медикаментозная терапия может эффективно применяться у пациентов с церебральной микроангиопатией, что обусловлено различными точками «приложения» фармакологической активности в цепи патогенетических процессов.

Ключевые слова: церебральная микроангиопатия, сосудистые когнитивные нарушения, болезнь малых сосудов, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, этилметилгидроксипиридина сукцинат, цитиколин

Для цитирования: Соловьева Э.Ю., Амелина И.П. Церебральная микроангиопатия в развитии хронической ишемии мозга: подходы к лечению. *Медицинский совет.* 2020;(2):16–24. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-16-24.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cerebral small vessel disease's impact on the development of chronic cerebral ischemia: paradigms of treatment

Ella Yu. Soloveva✉, ORCID: 0000-0003-1256-2695, e-mail: ellasolovieva@yandex.ru
Inna P. Amelina, ORCID: 0000-0001-7434-1623, e-mail: inna.filatova03@mail.ru

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

Abstract

The article is dedicated to the issues of treatment of cerebral small vessel disease (CSVD), one of the most common pathological processes that is a leading cause of different types of cerebrovascular disorders and cognitive impairment. It also discusses the reasons for the development of small vessel pathology, which is usually referred to as the "chronic cerebral ischemia" in the Russian neurology. Emphasis is made on the etiopathogenetic factors affecting small calibre vessels, in which the metabolic-angiogenic mechanisms, in particular endothelial dysfunction and oxidative stress, are dominant.

Difficulties in studying CSVD are explained by the disease course features and the insufficient introduction of unified approaches to the terminology and diagnosis. The article presents new data on the pathogenesis of small vessel disease based on the clinical and pathological findings and achievements of neuroimaging. A modern classification is provided, the clinical manifestations of vascular cognitive disorders associated with chronic cerebrovascular insufficiency are described in detail.

The authors consider the issue of choosing and using drugs for the treatment of cerebrovascular diseases through the lens of understanding their own clinical experience and scientific research findings. They provide data of their own research on the antioxidant status and changes in the phospholipid composition of blood plasma in patients with chronic cerebral ischemia during

© Э.Ю. Соловьева, И.П. Амелина, 2020

separate and combined administration of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine-succinate (Neurox) and citicoline (Neupilept), which are natural metabolites and are involved in biochemical processes throughout the body. Based on the literature review and their own data, the authors conclude that complex pharmacological therapy can be effectively used in patients with CSVD, which is due to various points of "application" of pharmacological activity in the pathogenetic processes chain.

Keywords: cerebral small vessel disease, vascular cognitive impairment, small vascular disease, endothelial dysfunction, oxidative stress, ethyl methylhydroxypyridine succinate, citicoline

For citation: Soloveva E.Yu., Amelina I.P. Cerebral small vessel disease's impact on the development of chronic cerebral ischemia: paradigms of the treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):16–24. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-16-24.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) – один из наиболее распространенных диагнозов в отечественной неврологии, выделенный в раздел I67.8 «Другие цереброваскулярные болезни» в МКБ-10 и совпадающий с ранее использовавшимся названием «дисциркуляторная энцефалопатия».

С клинической точки зрения диагноз «ХИМ» подразумевает особую разновидность сосудистой патологии мозга, связанную с многоочаговым или распространенным поражением головного мозга, обусловленную нарастающим ухудшением кровоснабжения мозговой ткани и проявляющуюся комплексом неврологических, прежде всего когнитивных, расстройств.

Число пациентов с явлениями ХИМ в нашей стране возрастает так же неуклонно, как и число больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), составляя не менее 700 на 100 000 населения. Однако к настоящему времени в России нет достоверных статистических данных о числе больных с ХИМ. Это в основном пациенты амбулаторного звена, поход к неврологу для них сложен, зачастую им выставляются комплексные диагнозы, в которых цереброваскулярная патология не учитывается или стоит в разряде осложнений, что затрудняет получение объективных данных.

Проблему правильной диагностики осложняет и отсутствие четких критериев данного диагноза, который в зарубежной клинической практике не используется.

БОЛЕЗНЬ МАЛЫХ СОСУДОВ

В современной зарубежной литературе большинством исследователей клинические и радиологические признаки, приписываемые отечественными учеными хронической недостаточности мозгового кровообращения, обозначаются терминами «церебральная микроангиопатия» или «болезнь малых сосудов» (БМС), основой которой являются диффузные изменения ткани головного мозга, связанные с поражением мелких перфорирующих артерий, артериол, капилляров, венул и мелких вен.

Основной причиной церебральной микроангиопатии считается артериальная гипертензия, реже – церебральная амилоидная ангиопатия и церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, которые в МКБ-10 имеют собственную рубрификацию в подразделах I67.3; I68.0*.

Поскольку перед врачом стоит не столько статистическая, сколько клиническая задача оценки состояния пациента, диагноз хронической недостаточности мозгового кровообращения, связанный с развитием церебральной микроангиопатии, правильно основывать на сочетании клинических проявлений с нейровизуализационными признаками (гиперинтенсивностью белого вещества, множественными лакунарными инфарктами на МРТ, расширением периваскулярных пространств Вирхова – Робина, микрокровоизлияниями), т.е. с морфологическими изменениями, формирующими патологию вещества головного мозга – энцефалопатию. С этой точки зрения ранее активно используемый термин «дисциркуляторная энцефалопатия» сохраняет свою актуальность и, к удовольствию отечественных неврологов, включен в проект МКБ-11 в раздел 8B26 как «гипоксически-ишемическая энцефалопатия».

В структуре цереброваскулярной патологии церебральная микроангиопатия может являться причиной клинически явных лакунарных инфарктов мозга, но в большей степени поражение малых сосудов является причиной хронических форм цереброваскулярных заболеваний. В значительной степени это обусловлено тем, что основная масса белого вещества и подкорковых ядер получает кровоснабжение из артерий малого калибра, которые являются артериями конечного типа и практически не анастомозируют друг с другом [1]. Эти артерии исключительно уязвимы при артериальной гипертензии (АГ), сахарном диабете (СД), их сочетании. Стойкое повышение системного артериального давления (АД), высокое пульсовое давление, обусловленное отхождением артерий малого калибра непосредственно от крупных артериальных стволов основания мозга (отсутствие демпфирующего механизма, способного сгладить амплитуду пульсовой волны), и ряд других причин приводят к изменению структуры и физических свойств сосудистой стенки [2]. Ситуация осложняется и тем, что малые церебральные артерии выполняют функции резистивного сосудистого русла, играя исключительно важную роль в реализации ауторегуляции мозгового кровообращения. В итоге снижается или даже извращается чувствительность гладкой

мускулатуры сосуда к эндогенным сосудорасширяющим стимулам, что обусловливает нарушение перераспределения крови в полости черепа и нестабильность поступления крови к нуждающимся в ней областям мозга [3].

Церебральная микроангиопатия протекает менее драматично, чем ОНМК в крупных сосудах, но также часто приводит к выраженной потере качества жизни у возрастной популяции людей. Структурное повреждение головного мозга, связанное с болезнью сосудов мелкого калибра, – это основной фактор развития когнитивных нарушений, около 40% деменций в мире [4] и 1/5 инсультов, которые случаются в течение года во всем мире [5]. Поражение малых сосудов – самая распространенная причина «немых» инсультов, заболеваемость которыми у пожилых людей, по данным популяционных исследований, составляет приблизительно 2–3% ежегодно [6].

Патология малых сосудов крайне гетерогенна. Причинами развития болезни, как было сказано выше, могут быть АГ (один из ведущих факторов риска заболевания), артериолосклероз, амилоидная ангиопатия, наследственные или генетические нарушения, поражения малых сосудов, связанные с воспалением и иммунной патологией, коллагеноз вен [7]. Старение, гипергомоцистеинемия, постменопауза, курение, дислипидемия, СД, а также воздействие других сердечно-сосудистых факторов риска также могут способствовать развитию микроангиопатии.

Трудности изучения БМС объясняются зачастую практически бессимптомным течением заболевания и недостаточным внедрением унифицированных подходов к терминологии и диагностике. Современные достижения в понимании патогенеза церебральной БМС (ЦБМС) основаны на клинико-патологических работах C.M. Fisher 1955–1973 гг. и связаны с активным развитием в последние годы метода МРТ [7, 8, 9]. БМС классифицируют на шесть типов: 1) спорадическая неамилоидная микроангиопатия (CHAMA); 2) спорадическая и наследственная церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА); 3) наследственная или врожденная БМС (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией – CADASIL, церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией – CARASIL, MELAS, болезнь Фабри, ЦБМС на фоне мутации гена COL4A1 и др.); 4) воспалительная и иммуноопосредованная БМС (васкулиты, инфекции); 5) венозный коллагеноз и 6) другие варианты.

При этом *эндотелиальная дисфункция* (ЭД), способствующая пропитыванию компонентов плазмы и миграции клеток в сосудистую стенку с нарушением ее нормальной архитектуры, повреждением гладкомышечных клеток и отложением фибрина, рассматривается в настоящее время как ключевое звено патогенеза БМС. Основными функциями эндотелия являются: барьерная, секреторная, гемостатическая, вазотоническая, участие в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки, антиатерогенная и антитромботическая. Нарушение любой из указанных функций способно привести к появлению ряда системных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых: атеросклероза сосудов нижних конечностей [10, 11], дилатационной кардиомиопатии [12], острого венозного тромбоза [13], хронических заболеваний вен [14], легочной гипертензии [15], сердечной недостаточности [16], СД [17].

Эндотелиальные клетки регулируют артериальный тонус и кровоток путем выделения вазоактивных веществ, таких как окись азота (NO), простациклин, эндотелий гиперполяризующий фактор (EDHF), которые вызывают расширение сосудов, и вазоконстрикторных факторов, таких как эндотелин (ЕТ-1) и ангиотензин II (АТ-II). Основной причиной ЭД служит воздействие на клетки гипоксии, оксидативного стресса, провоспалительных цитокинов, микробных токсинов, иммунологических агентов, а также механических факторов [18–22]. Результатом таких воздействий является полярная смена профиля секретируемых веществ: вазодилататоры сменяются вазоконстрикторами, антикоагулянты и фибринолитики сменяются прокоагулянтами и ингибиторами фибринолиза, активируются синтез провоспалительных медиаторов и экспрессия молекул адгезии. В микрососудах регуляция кровотока в основном осуществляется не эндотелий-зависимыми вазодилататорами, однако эндотелий-зависимая вазодилатация доминирует в случае повышенной потребности в кислороде [23].

Окислительный стресс, при котором происходит накопление в крови большого количества активных форм кислорода (свободнорадикальных соединений), значительно стимулирует прогрессирование ЭД [24]. В случае выраженного окислительного стресса даже при нормальном синтезе NO происходит его быстрая инактивация. С другой стороны, сам поврежденный эндотелий продуцирует активные формы кислорода и способствует активации лейкоцитов и тромбоцитов. Образующиеся активированные тромбоцитарно-нейтрофильные комплексы высвобождают NO, который взаимодействует с супероксидным анион-радикалом, модулируя таким образом воспалительный процесс в сосудистой стенке.

Свободнорадикальное окисление (СРО) представляет собой процесс непосредственного переноса атомов кислорода на субстрат с образованием перекисей, кетонов, альдегидов, индуцирующих реакции перекисного окисления с участием активных форм кислорода – супероксида, перекиси водорода, гидроксильного радикала [25]. В физиологических условиях СРО необходимо для нормального функционирования организма. Однако в случае патологического усиления окислительного стресса повреждаются клетки и разобщаются процессы окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания, ингибируются ферментативные системы, деполяризуется дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), повреждаются мембраны клеток и нарушается их проницаемость, наблюдается потеря эластических свойств, вплоть до разрыва и гибели клетки. Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности, ишемических и геморрагических инсультов и других сердечно-сосудистых заболеваний [25–27].

Образование свободных радикалов – ключевой механизм нейронального повреждения в результате ишемии-реперфузии ткани головного мозга [28, 29]. При этом активация свободнорадикальных процессов происходит не только при острой ЦВБ и реперфузии, когда этот процесс развивается лавинообразно, но также у больных с сердечно-сосудистой коморбидностью, что может приводить к ухудшению течения и прогноза хронической ЦВБ [30]. При этом гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия, гипергликемия и инсулинорезистентность, сочетание указанных факторов способны активировать процесс системного воспаления, нарушение синтеза оксида азота, образование избыточного количества свободных радикалов (окислительный стресс), что ведет к еще более быстрому прогрессированию микроангиопатии [31].

Таким образом, заболевание малых сосудов головного мозга, ассоциированное с возрастом и сосудистыми факторами риска, является одним из наиболее распространенных патологических процессов и играет важную роль в развитии инсульта и когнитивных нарушений [32].

СОСУДИСТЫЕ КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

В современной зарубежной литературе выделяются сосудистые когнитивные расстройства (СКР), которые по клиническим проявлениям в определенной степени соответствуют как последствиям ОНМК, так и хронической ишемии мозга [33].

Среди СКР выделяют легкие и умеренные, а также сосудистую деменцию, которая в МКБ-10 определяется как следствие церебрального инфаркта или как цереброваскулярные расстройства, обусловленные АГ.

Выделяют сосудистую деменцию с острым началом, мультиинфарктную деменцию, подкорковую (субкортикальную) сосудистую деменцию и деменцию смешанного (неопределенного) типа [33].

Деменция с острым началом возникает в течение одного-трех месяцев после первого или, чаще, повторных инфарктов либо массивного кровоизлияния в мозг. Мультиинфарктная деменция обычно развивается постепенно после повторных малых инсультов. Для субкортикальной формы сосудистой деменции характерно наличие АГ и признаков (клинических и инструментальных) сосудистого поражения белого вещества полушарий головного мозга (лейкоареоза). Смешанная сосудистая деменция предполагается при сочетании церебральных инфарктов и поражений белого вещества полушарий головного мозга. Всем типам сосудистой деменции, за исключением деменции с острым началом, встречающейся относительно редко, предшествует период СКР различной степени длительности. Диагноз легких или умеренных СКР основывается на: 1) жалобах пациента и (или) близких ему людей на нарушения памяти и другие когнитивные расстройства; 2) наличии легких или умеренных когнитивных нарушений по данным нейропсихологических методов исследования; 3) снижении когнитивных функций по сравнению с прошлым уровнем; 4) отсутствии выраженных нарушений повседневной активности и деменции; 5) наличии клинических, анамнестических, КТ и МРТ-признаков цереброваскулярного заболевания; 6) отсутствии данных о других заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера (БА). СКР проявляются различными неврологическими нарушениями, часто у одного больного наблюдается сочетание нескольких неврологических и нейропсихологических синдромов [32].

Локализация и выраженность повреждения головного мозга играют основную роль в развитии этих синдромов. Ведущими нарушениями могут быть замедленность мышления, трудности переключения внимания, снижение критики, понижение фона настроения и эмоциональная лабильность. Реже встречаются первичные расстройства высших мозговых функций, которые развиваются при локализации ишемических очагов в соответствующих отделах коры больших полушарий головного мозга. На стадии сосудистой деменции часто встречается апраксия ходьбы, для которой характерны замедление ходьбы, укорочение и неравномерность шага, затруднение в начале движений, неустойчивость при поворотах и увеличение площади опоры [34].

При сосудистой деменции для улучшения когнитивных функций показан прием ингибиторов ацетилхолинэстеразы, уменьшающих холинергический дефицит, и (или) блокатора глутаматных рецепторов (мемантина) [33]. Результатами рандомизированных плацебо-контролируемых исследований доказана эффективность донепезила и галантамина [35].

НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Для улучшения когнитивных функций рекомендуются различные виды деятельности, стимулирующие умственную активность (когнитивное стимулирование) [34], а вот вопрос об эффективности каких-либо нейрометаболических лекарственных средств, улучшающих когнитивные функции при легких и умеренных СКР, остается дискуссионным [34, 36]. В отечественной литературе встречается много работ, посвященных использованию нейропротективной терапии в лечении хронической ишемии мозга. С учетом существующих в настоящее время представлений о патогенезе хронической недостаточности мозгового кровообращения, с одной стороны, и требований доказательной медицины к лекарственным препаратам, с другой, практическому врачу, имеющему большой клинический опыт использования конкретных медикаментов, приходится решать серьезную задачу обоснования выбора и использования лекарственных средств, поскольку в специализированной зарубежной литературе и в рекомендациях по лечению неврологических заболеваний все реже и реже всерьез говорят о нейропротективной концепции.

Проблему выбора и использования лекарственных средств, на наш взгляд, следует решать с позиций осмысления собственного клинического анализа и прежде всего результатов научных исследований.

В отечественной литературе широко обсуждаются нейропротективные, в том числе антиоксидантные, свой-

ства 2-этил-6-метил-3-оксипиридина-сукцината и цитиколина в ситуациях острого и хронического нарушений мозгового кровообращения [37, 38].

Многочисленные проведенные эксперименты показали, что 2-этил-6-метил-3-оксипиридина-сукцинат (ЭМГПС), подавляя процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) в клеточных мембранах, повышает резистентность липопротеиновых комплексов к процессу ПОЛ, восстанавливая таким образом активность эндогенной антиоксидантной системы [39]. При этом антиоксидантные свойства этого соединения заключаются не только в прямом перехвате активных форм кислорода (АФК) и влиянии на активацию супероксиддисмутазы (СОД), но и в снижении концентрации металлов переменной валентности путем их хелатирования.

В отличие от различных природных или синтетических ингибиторов свободнорадикальных реакций, таких как α-токоферол, каротиноиды, флавоноиды, пробукол и другие, которые представляют собой гидрофобные соединения и взаимодействуют со свободными радикалами в гидрофобной зоне биомембран и липопротеинов, действие данного препарата осуществляется преимущественно в водной фазе [40]. В ходе многолетних исследований свойств этого препарата было установлено, что он обладает как антиокислительными, так и мембранопротекторными свойствами [41]. Данное соединение способно уменьшать вязкость биомембраны, увеличивать ее текучесть и восстанавливать конформацию мембранных белков, тем самым повышая липид-белковое соотношение, что оказывает стабилизирующее действие на биомембраны [41–43]. В ходе этих изменений происходит восстановление функционирования ионных насосов и каналов, что способствует нормализации электрохимического потенциала на мембране, сопряжению рецепторных комплексов и регулированию активности мембраносвязанных ферментов, а также торможению активации внутриклеточной сигнальной системы (снижению внутриклеточного каскада активации прокаспаз-1, 2, 3, 6, 8 и уровня экспрессии каспазы-3), что предотвращает развитие апоптоза. Восстанавливая работу цикла Кребса и трансмембранного транспорта ионов, ЭМГПС предотвращает выход во внеклеточное пространство глутамата и развитие эксайтотоксичности.

Другой препарат – цитиколин – представляет собой комплексную органическую молекулу, экзогенную форму цитидин-5'-дифосфохолина (ЦДФ-холин – важнейший промежуточный продукт в образовании фосфатидилхолина), которая функционирует как интермедиат в биосинтезе мембранных фосфолипидов, окисляющихся при ишемии головного мозга до жирных кислот и свободных радикалов [44]. Основу ЦДФ-холина составляет рибоза, пирофосфат, цитозин и холин.

Цитидин – основной компонент РНК, в цитоплазме претерпевает превращение в цитидинтрифосфат. В то же время холин под действием фермента холинкиназы фосфорилируется до фосфорилилхолина, который в дальнейшем трансформируется в цитихолин. Далее цитихолин, взаимодействуя с диацилглицерином, в присутствии фермента холин фосфотрансферазы преобразуется в фосфатидилхолин [45, 46]. Снижая, но не подавляя активность фосфолипазы А2, цитихолин восстанавливает содержание арахидоновой кислоты фосфатидилхолина, что способствует стабилизации мембран. Так препарат цитиколин, осуществляя репарационные процессы в биомембранах, реализует свою мембранопротективную функцию. Следует отметить, что стабилизация мембраны цитиколином приводит к увеличению скорости связывания таких ферментов, как супероксиддисмутаза, с его субстратами и увеличению активности данного фермента [45].

В то же время цитиколин аккумулирует на мембранной поверхности клетки главный неферментный компонент антиоксидантной системы – α-токоферол, что приводит к снижению образования гидропероксидов жирных кислот и соответствующих пероксильных радикалов, которые являются одной из основных причин генерации окислительно-модифицированных фосфолипидов (oxPL) [47]. oxPL повреждают структуру ионных каналов, способствуя неконтролируемому входу Ca^{2+} и Na^{+}, активации NO-синтазы, образованию АФК и стимуляции внутриклеточной сигнальной системы. Активация внутриклеточной сигнальной системы и ингибирование функции протеасом провоцируют развитие клеточной смерти и развитие в последующем некротических процессов в мозговой ткани [46, 47]. Кроме того, окислительно-модифицированные фосфолипиды вызывают поверхностную экспрессию молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина на поверхности эндотелиальных клеток, адгезию нейтрофилов, агрегацию тромбоцитов, способствуя развитию воспаления.

Цитиколин блокирует образование oxPL путем снижения активации фосфолипазы А2 и восстановления активности митохондральной АТФазы и мембранной Na^{+}/K^{+}-АТФазы и таким образом проявляет антиоксидантные свойства. Кроме того, высвобождающийся холин из цитихолина способен метаболизироваться до глутатиона, который является одним из основных эндогенных антиоксидантных компонентов защиты в головном мозге, осуществляющим удаление перекиси водорода и липидных пероксидов и предотвращающим инактивацию глутатионредуктазы [48].

В литературе не описаны случаи комбинированного применения нейропротективных средств, работающих как в липидной, так и в водной фазах, в частности 2-этил-6-метил-3-оксипиридина-сукцината и цитиколина.

Следует заметить, что целесообразность комбинации этих средств обусловлена различными точками приложения их фармакологической активности в цепи патогенетических процессов и гипоксически-ишемических последствий нарушений мозгового кровообращения.

Мы провели собственное открытое исследование с участием 80 больных, наблюдаемых у невролога с диагнозом ХИМ 2-й стадии на фоне гипертонической болезни. После обследования были отобраны 58 пациентов с диагнозом умеренного когнитивного расстройства (с оценкой соответствия модифицированным диагностиче-

ским критериям) на фоне гипертонической болезни, в клинической картине заболевания которых преобладали нейропсихологические симптомы. Были сформированы две группы больных по изучению антиоксидантных эффектов и мембранопротективного потенциала ЭМГПС и цитиколина в монотерапии ЭМГПС и комбинации данных препаратов. Схема лечения 1-й группы (28 человек, средний возраст 63,4): использование препарата Нейрокс (МНН: 2-этил-6-метил-3-оксипиридина-сукцинат) внутривенно капельно в дозе 250 мг на 0,9%-м растворе натрия хлорида в течение 10 дней с последующим применением 100 мг препарата внутримышечно дважды в сутки в течение 14 дней. В схему лечения второй группы (30 человек, средний возраст 62,7) к указанному лечению с первого дня подключалась терапия Нейпилептом (МНН: цитиколин) в дозе 250 мг внутривенно капельно на 0,9%-м растворе натрия хлорида в течение 10 дней с последующим применением 500 мг раствора внутрь в течение 14 дней.

На фоне проведенного лечения у больных обеих групп отмечено снижение основных жалоб и общее улучшение состояния. Улучшение когнитивных функций по шкале MoCa наблюдалось как в группе 1 (от Me = 24,7 [LQ = 25,1; OQ = 24,3] до Me = 26,4 [LQ = 27,2; OQ = 25,6]), так и в группе 2 (от Me = 25,1 [LQ = 25,4; OQ = 24,8] до Me = 27,4 [LQ = 27,5; OQ = 27,3]; $p<0,05$). При этом в группе 2 динамика результатов была достоверной.

Комплексная терапия с применением 2-этил-6-метил-3-оксипиридина-сукцината (Нейрокс) и цитиколина (Нейпилепт) продемонстрировала двунаправленное антиоксидантное действие двух препаратов: со стороны Нейрокса – увеличение активности супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы, со стороны Нейпилепта – восстановление структуры поврежденных мембран и увеличение уровня внутриклеточного глутатиона как результат репаративных мембранных процессов.

В результате комбинированного применения этилметилгидроксипиридина сукцината (Нейрокс) и цитиколина (Нейпилепт) у больных с ХИМ выявлен синергизм нейропротективного (антиоксидантного) потенциала данных препаратов, говорящий о целесообразности их совместного применения. В плазме больных после лечения комплексом ЭМГПС + цитиколин наблюдалось достоверное увеличение активности фермента супероксиддисмутазы после проведенной терапии в отличие от отдельного применения ЭМГПС. Измерение антиокислительной устойчивости плазмы показало достоверное снижение степени тушения хемилюминесценции при комбинированном применении ЭМГПС и цитиколина, указывающее на усиление антиоксидантного эффекта путем активации «глутатионовой антиоксидантной системы».

Измерение восстановленных сульфгидрильных групп у больных, получавших 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, обнаружило достоверное увеличение количества восстановленных SH-групп. В случае же применения комбинированной терапии ЭМГПС и цитиколином были получены реверсивные данные, указывающие на увеличение мембранопротективного действия комплекса препаратов.

Полученные результаты связаны с различными точками приложения данных препаратов при ишемии. В ходе комбинированного лечения антиоксидантный потенциал комбинации Нейпилепт + Нейрокс увеличивается посредством усиления синтеза глутатиона и глутатион-редуктазы (вклад Нейпилепта в «глутатионовую антиоксидантную систему») и повышения активности СОД (вклад Нейпилепта и Нейрокса) [49], что выражается в достоверном снижении хемилюминесценции, в отличие от монотерапии Нейроксом.

Было зарегистрировано достоверное повышение фосфатидилхолина, а также незначительное изменение количества фосфатидилинозитола, сфингомиелина и фосфатидилсерина, что, возможно, связано со статистической выборкой пациентов.

Комплексная терапия с применением 2-этил-6-метил-3-оксипиридина-сукцината (Нейрокс) и цитиколина (Нейпилепт) продемонстрировала увеличение мембранного фосфатидилхолина и снижение сфингомиелина, обусловленное увеличением активности супероксиддисмутазы и усилением связывания с ее субстратами [45], в отличие от монотерапии Нейроксом. Помимо этого, восстановление фосфатидилхолина в биомембранах также способствует аккумуляции на мембранной поверхности клеток такого антиоксиданта, как α-токоферол, приводящего к уменьшению генерации гидропероксидов жирных кислот и соответствующих пероксильных радикалов [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целесообразность комплексной нейропротективной терапии когнитивных нарушений при ХИМ обусловлена различными «точками приложения» фармакологической активности в цепи патогенетических процессов. Воздействие не только на нейромедиаторные системы регуляции когнитивных функций, но и на механизмы гипоксически-ишемических повреждений клетки приводит к снижению ее нейрофункциональной активности и морфологической целостности.

Важно отметить, что поиск оптимального нейропротективного средства, несмотря на более чем полувековую историю изучения патогенеза гипоксически-ишемических процессов в головном мозге, продолжается. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о большей эффективности комплексного применения нескольких препаратов с различными механизмами действия за счет суммирующего взаимодействия их терапевтического потенциала. Результаты собственных наблюдений позволяют говорить об эффективности и целесообразности совместного применения препаратов Нейрокс и Нейпилепт в лечении больных с синдромом умеренных когнитивных расстройств на фоне хронической недостаточности мозгового кровообращения, обусловленной артериальной гипертензией.

Вместе с тем терапия пациентов с хронической ишемией мозга сложна и вариабельна. Даже в контексте

указанной комбинации допустимы различные подходы к выбору дозировок и рекомендаций по продолжительности курса терапии от 4 недель до 3 месяцев.

На прием к врачу общей практики может обратиться пациент с артериальной гипертензией, который пока не предъявляет активных жалоб на снижение памяти, внимания, восприятия и мышления. Ухудшение когнитивных функций, характерных для первой стадии ХИМ, можно обнаружить только при правильном сборе анамнеза. Такому пациенту с профилактической целью рекомендуется проводить поддерживающие нейропротективные курсы 4-недельной терапии 1–2 раза в год. Рекомендуемый курс: 2 недели (Нейпилепт, раствор питьевой 1000 мг (10 мл) + Нейрокс 100 мг 2 раза в сутки в/м) + 2 недели (Нейпилепт, раствор питьевой 500 (5 мл) + Нейрокс 125 мг 2 раза в сутки).

При активных когнитивных жалобах пациента целесообразно рекомендовать 3-месячный курс терапии пероральными формами препаратов. Рекомендуемый курс: Нейпилепт, раствор питьевой 1000 мг (10 мл) + Нейрокс, таблетки 250 мг (2 таблетки), дважды в день в течение трех месяцев.

Пациенту с третьей, декомпенсированной стадией хронической недостаточности мозгового кровообращения необходимо назначить интенсивный курс лечения: 2 недели на базе дневного стационара (инъекционные формы) + 2 недели прием пероральных форм в домашних условиях. Рекомендуемый курс: 2 недели (Нейпилепт в/в капельно или струйно 2000 мг + Нейрокс 100 мг 2 раза в сутки в/м)+ 2 недели (Нейпилепт, раствор питьевой 1000 (10 мл) + Нейрокс 125 мг 2 раза в сутки).

Поступила / Received 27.01.2020
Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2020
Принята в печать / Accepted 17.02.2020

Список литературы

1. Blinder P., Tsai P.S., Kaufhold J.P., Knutsen P.M., Suhl H., Kleinfeld D. The cortical angiome: an interconnected vascular network with noncolumnar patterns of blood flow. *Nat Neurosci*. 2013;16:889–897. doi: 10.1038/nn.3426.
2. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. *Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии*. М.: Медицина; 2009. 296 с.
3. Nishimura N., Rosidi N.L, Iadecola C., Schaffer C.B. Limitations of collateral flow after occlusion of a single cortical penetrating arteriole. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30(12):1914–1927. doi: 10.1038/jcbfm.2010.157.
4. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013;80(4):844–866. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008.
5. Lozano R., Naghavi M., Kassebaum N.J., Jasrasaria R., Johns N., Wulf S., Chou D., Murray C.J.L. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–2128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
6. Vermeer S.E., Longstreth W.T., Koudstaal P.J. Silent Brain Infarcts: A Systematic Review. *Lancet Neurology*. 2007;6(7):611–619. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70170-9.
7. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurology*. 2010;9(7):689–701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
8. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurology*. 2013;12(5):483–497. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
9. Charidimou A., Pantoni L., Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke*. 2016;11(1):6–18. doi: 10.1177/1747493015607485.
10. Дунаевская С.С., Винник Ю.С. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(1):108–118. doi: 10.20538/1682-0363-2017-1-108-118.
11. Сучков И.А., Пшенников А.С., Герасимов А.А., Агапов А.Б., Камаев А.А. Профилактика рестеноза в реконструктивной хирургии магистральных артерий. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2013;(2):12–19. Режим доступа: http://naukamolod.rzgmu.ru/uploads/art/art22_e8a088.pdf.
12. Nakayama M., Yamamuro M., Takashio S., Uemura T., Nakayama N., Hirakawa K. et al. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging is associated with coronary endothelial dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2018;33(4):393–402. doi: 10.1007/s00380-017-1069-1.
13. Брюшков А.И., Ершов П.В., Сергеева Н.А., Богачев В.Ю. О возможной роли эндотелиальной дисфункции в развитии острого венозного тромбоза. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(1):91–95. Режим доступа: http://www.angiolsurgery.org/magazine/2016/1/11.htm.
14. Castro-Ferreira R., Cardoso R., Leite-Moreira A., Mansilha A. The Role of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Chronic Venous Disease. *Ann Vasc Surg*. 2018;46:380–393. doi: 10.1016/j.avsg.2017.06.131.
15. Frump A., Prewitt A., de Caestecker M. BMPR2 mutations and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension (2017 Grover Conference Series). *Pulm Circ*. 2018;8(2):2045894018765840. doi: 10.1177/2045894018765840.
16. Chong A.-Y., Blann A.D., Lip G.Y.H. Assessment of endothelial damage and dysfunction: observations in relation to heart failure. *QJM*. 2003;96(4):253–267. doi: 10.1093/qjmed/hcg037.
17. Peng H.Y., Li H.P., Li M.Q. High glucose induces dysfunction of human umbilical vein endothelial cells by upregulating miR-137 in gestational diabetes mellitus. *Microvasc Res*. 2018;118:90–100. doi: 10.1016/j.mvr.2018.03.002.
18. Wu K.K., Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annual review of medicine*. 1996;47:315–331. doi: 10.1146/annurev.med.47.1.315.
19. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., Nishigaki I. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci*. 2013;9(10):1057–1069. doi: 10.7150/ijbs.7502.
20. Chatzizisis Y.S., Coskun A.U., Jonas M., Edelman E.R., Feldman C.L., Stone P.H. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(25):2379–2393. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.059.
21. Papaioannou T.G., Stefanadis C. Vascular wall shear stress: basic principles and methods. *Hellenic J Cardiol*. 2005;46(1):9–15. Available at: https://www.hellenicjcardiol.org/archive/full_text/2005/1/2005_1_9.pdf.
22. Сучков И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2012;20(4):151–156. doi: 10.17816/PAVLOVJ20124151-157.
23. Tabit C.E., Chung W.B., Hamburg N.M., Vita J.A. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(1):61–74. doi: 10.1007/s11154-010-9134-4.
24. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K., Meinertz T., Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular eventsin patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104(22):2673–2678. doi: 10.1161/hc4601.099485.
25. Неверов И.В. Место антиоксидантов в комплексной терапии пожилых больных ИБС. *РМЖ*. 2001;9(18):767–769. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Mesto_antioksidantov_v_kompleksnoy_terapii_poghilyh_bolynyh_IBS/
26. Никонов В.В., Нудьга А.Н., Ковалева Е.А., Сидоренко О.А. Место Актовегина в лечении больных с нестабильной стенокардией. *Медицина неотложных состояний*. 2008;(1):39–42. Режим доступа: http://www.mif-ua.com/archive/article/4205.
27. Ушкалова Е.А. Антиоксидантные и антигипоксические свойства Актовегина у кардиологических больных. *Трудный пациент*. 2005;(3):22–26. Режим доступа: http://t-pacient.ru/articles/6699/
28. Румянцева С.А., Оганов Р.Г., Силина Е.В. Ступин В.А., Болевич С.Б., Свищева С.П. и др.

Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью. Часть 1. Коррекция тканевого энергодефицита. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(6):44–49. Режим доступа: https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/viewFile/1965/1620.
29. Allen C.L., Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2009;4(6):461–470. doi: 10.1111/j.1747-4949.2009.00387.x.
30. Орлова А.С. Соматические расстройства и свободнорадикальные процессы при цереброваскулярной болезни. *Фундаментальные исследования*. 2012;(8–1):220–224. Режим доступа: https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id = 30300.
31. Kampoli A.-M., Tousoulis D., Briasoulis A., Latsios G., Papageorgiou N., Stefanadis C. Potential pathogenic inflammatory mechanisms of endothelial dysfunction induced by type 2 diabetes mellitus. *Curr Pharm Des*. 2011;17(37):4147–4158. doi: 10.2174/138161211798764825.
32. Pantoni L., Gorelick P.B. (eds.) *Cerebral Small Vessel Disease*. Cambridge: Cambridge University Press, UK; 2014. 371 p. doi: 10.1017/CBO9781139382694.
33. O'Brien J., Ames D., Gustafson L., Folstein M., Chiu E. (eds.). *Cerebrovascular Disease and Dementia*. London: CRC Press; 2004. doi: 10.3109/9780203495803.
34. Парфенов В.А. Современные аспекты диагностики и лечения хронической ишемии головного мозга. Применение нафтидрофурила. *Медицинский совет*. 2015;(18):11–17. doi: 10.21518/2079-701X-2015-18-11-17.
35. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., Decarli C., Greenberg S.M., Iadecola C. et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672–2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
36. Baskys A., Hou A.C. Vascular dementia: Pharmacological treatment approaches and perspectives. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):327–335. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2685259.
37. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders. *Neurochem Res*. 2005;30(1):15–23. doi: 10.1007/s11064-004-9681-8.
38. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82(1):47–95. doi: 10.1152/physrev.00018.2001.
39. Клебанов Г.И., Любицкий О.Б., Васильева О.В., Климов Ю.В., Пензулаева О.Б., Тепляшин А.С. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина. *Вопросы медицинской химии*. 2001;47(3):288–300. Режим доступа: http://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-2001-47-3-288.
40. Dávalos A., Secades J. Citicoline preclinical and clinical update 2009–2010. *Stroke*. 2010;42(1–1):36–39. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.605568.
41. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. *Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС*. М.: НИИ БМХ РАМН; 1995. 16 с.
42. Бурлакова Е.Б. Модификация липидов наружной мембраны митохондрий печени мышей и кинетических параметров мембраносвязанной моноаминоксидазы in vivo и in vitro. *Вопросы медицинской химии*. 1984;(1):66–71.
43. Федин А.И., Румянцева С.А., Миронова О.П., Евсеев В.Н. *Применение антиоксиданта «Мексидол» у больных с острым нарушением мозгового кровообращения: методические рекомендации*. М.: РГМУ; 2002. 16 с.
44. Quinn P.J. The effect of tocopherol on the structure and permeability of phosphatidylcholine liposomes. *J Control Release*. 2012;160(2):158–163. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.12.029.
45. Coyle J.T., Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science*. 1993;262(5134):689–695. doi: 10.1126/science.7901908.
46. Gutiérrez-Fernández M., Rodríguez-Frutos B., Fuentes B., Vallejo-Cremades M.T., Alvarez-Grech J., Expósito-Alcaide M., Díez-Tejedor E. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem Int*. 2012;60(3):310–317. doi: 10.1016/j.neuint.2011.12.015.
47. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *Neurochem J*. 2002;80(1):12–23. doi: 10.1046/j.0022-3042.2001.00697.x.
48. Saver J.L. Target brain: neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. *Rev Neurol Dis*. 2010;7(Suppl 1):14–21. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410866.
49. Hall A.G. The role of glutathione in the regulation of apoptosis. *Eur J Clin Invest*. 1999;29(3):238–245. doi: 10.1046/j.1365-2362.1999.00447.x.
50. Huang Y., He Q., Zhan L. The effects of CDP-Choline on the improvement of the successful rate of cardiopulmonary resuscitation and post-resuscitation cardiac function. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2013;25(2):80–83. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.02.007.

References

1. Blinder P., Tsai P.S., Kaufhold J.P., Knutsen P.M., Suhl H., Kleinfeld D. The cortical angiome: an interconnected vascular network with noncolumnar patterns of blood flow. *Nat Neurosci*. 2013;16:889–897. doi: 10.1038/nn.3426.
2. Gulevskaya T.S., Morgunov V.A. *Pathological anatomy of cerebrovascular accidents with atherosclerosis and arterial hypertension*. Moscow: Meditsina; 2009. 296 p. (In Russ.)
3. Nishimura N., Rosidi N.L, Iadecola C., Schaffer C.B. Limitations of collateral flow after occlusion of a single cortical penetrating arteriole. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30(12):1914–1927. doi: 10.1038/jcbfm.2010.157.
4. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013;80(4):844–866. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008.
5. Lozano R., Naghavi M., Kassebaum N.J., Jasrasaria R., Johns N., Wulf S., Chou D., Murray C.J.L. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–2128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
6. Vermeer S.E., Longstreth W.T., Koudstaal P.J. Silent Brain Infarcts: A Systematic Review. *Lancet Neurology*. 2007;6(7):611–619. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70170-9.
7. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurology*. 2010;9(7):689–701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
8. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurology*. 2013;12(5):483–497. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
9. Charidimou A., Pantoni L., Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke*. 2016;11(1):6–18. doi: 10.1177/1747493015607485.
10. Dunayevskaya S.S., Vinnik Y.S. Development of endothelial dysfunction at an obliterating atherosclerosis of vessels of the lower extremities and markers of prediction the a course of a disease. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(1):108–118. (In Russ.) doi: 10.20538/1682-0363-2017-1-108-118.
11. Suchkov I.A., Pshennikov A.S., Gerasimov A.A., Agapov A.B., Kamaev A.A. Prophylaxis of restenosis in reconstructive surgery of main arteries. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium) = Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2013;(2):12–19. (In Russ.) Available at: http://naukamolod.rzgmu.ru/uploads/art/art22_e8a088.pdf.
12. Nakayama M., Yamamuro M., Takashio S., Uemura T., Nakayama N., Hirakawa K. et al. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging is associated with coronary endothelial dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2018;33(4):393–402. doi: 10.1007/s00380-017-1069-1.
13. Bryushkov A.I., Ershov P.V., Sergeeva N.A., Bogachev V.Yu. On the possible role of endothelial dysfunction in the development of acute venous thrombosis. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2016;22(1):91–95. (In Russ.) Available at: http://www.angiolsurgery.org/magazine/2016/1/11.htm.
14. Castro-Ferreira R., Cardoso R., Leite-Moreira A., Mansilha A. The Role of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Chronic Venous Disease. *Ann Vasc Surg*. 2018;46:380–393. doi: 10.1016/j.avsg.2017.06.131.
15. Frump A., Prewitt A., de Caestecker M. BMPR2 mutations and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension (2017 Grover Conference Series). *Pulm Circ*. 2018;8(2):2045894018765840. doi: 10.1177/2045894018765840.
16. Chong A.-Y., Blann A.D., Lip G.Y.H. Assessment of endothelial damage and dysfunction: observations in relation to heart failure. *QJM*. 2003;96(4):253–267. doi: 10.1093/qjmed/hcg037.
17. Peng H.Y., Li H.P., Li M.Q. High glucose induces dysfunction of human umbilical vein endothelial cells by upregulating miR-137 in gestational diabetes mellitus. *Microvasc Res*. 2018;118:90–100. doi: 10.1016/j.mvr.2018.03.002.
18. Wu K.K., Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annual review of medicine*. 1996;47:315–331. doi: 10.1146/annurev.med.47.1.315.
19. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., Nishigaki I. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci*. 2013;9(10):1057–1069. doi: 10.7150/ijbs.7502.
20. Chatzizisis Y.S., Coskun A.U., Jonas M., Edelman E.R., Feldman C.L., Stone P.H. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vas-

cular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(25):2379–2393. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.059.
21. Papaioannou T.G., Stefanadis C. Vascular wall shear stress: basic principles and methods. *Hellenic J Cardiol*. 2005;46(1):9–15. Available at: https://www.hellenicjcardiol.org/archive/full_text/2005/1/2005_1_9.pdf.
22. Suchkov I.A. Correction of endothelial dysfunction: current state of the problem (literature review). *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik im. akad. I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2012;20(4):151–156. (In Russ.) doi: 10.17816/PAVLOVJ20124151-157.
23. Tabit C.E., Chung W.B., Hamburg N.M., Vita J.A. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(1):61–74. doi: 10.1007/s11154-010-9134-4.
24. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K., Meinertz T., Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular eventsin patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104(22):2673–2678. doi: 10.1161/hc4601.099485.
25. Neverov I.V. The place of antioxidants in the complex treatment of elderly patients with coronary heart disease. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2001;9(18):767–769. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Mesto_antioksidantov_v_kompleksnoy_terapii_poghilyh_bolynyh_IBS.
26. Nikonov V.V., Nud'ga A.N., Kovaleva E.A., Sidorenko O.A. The place of Actovegin in the treatment of patients with unstable angina pectoris. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy = Emergency Medicine*. 2008;(1). (In Russ.) Available at: http://www.mif-ua.com/archive/article/4205.
27. Ushkalova Ye.A. Antioxidant and antihypoxic properties of Actovegin in cardiological patients. *Trudnyy patsiyent = Difficult patient*. 2005;(3):22–26. (In Russ.) Available at: http://t-pacient.ru/articles/6699/
28. Rumyantseva S.A., Oganov R.G., Silina E.V. Stupin V.A., Bolevich S.B., Svishcheva S.P. et al. Modern treatment strategies in patients with vascular comorbidity. Part 1. Correcting tissue energy deficiency. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Preventation*. 2012;11(6):44–49. (In Russ.) Available at: https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/viewFile/1965/1620.
29. Allen C.L., Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2009;4(6):461–470. doi: 10.1111/j.1747-4949.2009.00387.x.
30. Orlova A.S. Somatic disorders and free radical processes in cerebrovascular disease. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental research*. 2012;(8–1):220–224. (In Russ.) Available at: https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id = 30300.
31. Kampoli A.-M., Tousoulis D., Briasoulis A., Latsios G., Papageorgiou N., Stefanadis C. Potential pathogenic inflammatory mechanisms of endothelial dysfunction induced by type 2 diabetes mellitus. *Curr Pharm Des*. 2011;17(37):4147–4158. doi: 10.2174/138161211798764825.
32. Pantoni L., Gorelick P.B. (eds.) *Cerebral Small Vessel Disease*. Cambridge: Cambridge University Press, UK; 2014. 371 p. doi: 10.1017/CBO9781139382694.
33. O'Brien J., Ames D., Gustafson L., Folstein M., Chiu E. (eds.). *Cerebrovascular Disease and Dementia*. London: CRC Press; 2004. doi: 10.3109/9780203495803.
34. Parfenov V.A. Modern aspects of the diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia. Application of naftidrofuryl. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015(18):11–17. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-18-11-17.
35. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., Decarli C., Greenberg S.M., Iadecola C. et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672–2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
36. Baskys A., Hou A.C. Vascular dementia: Pharmacological treatment approaches and perspectives. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):327–335. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2685259.
37. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders. *Neurochem Res*. 2005;30(1):15–23. doi: 10.1007/s11064-004-9681-8.
38. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82(l):47–95. doi: 10.1152/physrev.00018.2001.
39. Klebanov G.I., Lyubitsky O.B., Vasiljeva O.V., Klimov Yu.A., Penzulaeva O.B., Teplyashin A.S. et al. Antioxidant properties of analogues of 3-oxypyridine: mexidol, emoxipin and proxypine. *Voprosy meditsinskoy khimii = Problems of medical chemistry*. 2001;47(3):288–300. (In Russ.) Available at: http://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-2001-47-3-288.
40. Dávalos A., Secades J. Citicoline preclinical and clinical update 2009–2010. *Stroke*. 2010;42(1–1):36–39. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.605568.
41. Dyumaev K.M., Voronina T.A., Smirnov L.D. *Antioxidants in the prevention and treatment of CNS pathologies*. Moscow: NII BMKH RAMN; 1995. 16 p. (In Russ.)
42. Burlakova E.B. Modification of lipids of the outer membrane of mitochondria of the liver of mice and kinetic parameters of membrane-bound monoamine oxidase in vivo and in vitro. *Voprosy meditsinskoy khimii = Problems of medical chemistry*. 1984;(1):66–71. (In Russ.)
43. Fedin A.I., Rumyantseva S.A., Mironova O.P., Yevseyev V.N. *The use of the antioxidant Mexidol in patients with acute cerebrovascular accident*. Moscow: Russian State Medical University; 2002. 16 p. (In Russ.)
44. Quinn P.J. The effect of tocopherol on the structure and permeability of phosphatidylcholine liposomes. *J Control Release*. 2012;160(2):158–163. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.12.029.
45. Coyle J.T., Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science*. 1993;262(5134):689–695. doi: 10.1126/science.7901908.
46. Gutiérrez-Fernández M., Rodríguez-Frutos B., Fuentes B., Vallejo-Cremades M.T., Alvarez-Grech J., Expósito-Alcaide M., Díez-Tejedor E. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem Int*. 2012;60(3):310–317. doi: 10.1016/j.neuint.2011.12.015.
47. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *Neurochem J*. 2002;80(1):12–23. doi: 10.1046/j.0022-3042.2001.00697.x.
48. Saver J.L. Target brain: neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. *Rev Neurol Dis*. 2010;7(Suppl 1):14–21. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410866.
49. Hall A.G. The role of glutathione in the regulation of apoptosis. *Eur J Clin Invest* 1999;29(3):238–245. doi: 10.1046/j.1365-2362.1999.00447.x.
50. Huang Y., He Q., Zhan L. The effects of CDP-Choline on the improvement of the successful rate of cardiopulmonary resuscitation and post-resuscitation cardiac function. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2013;25(2):80–83. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.02.007.

Информация об авторах:

Соловьева Элла Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: ellasolovieva@yandex.ru

Амелина Инна Павловна, ассистент кафедры неврологии факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: inna.filatova03@mail.ru

Information about the authors:

Ella Yu. Solovieva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Neurology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: ellasolovieva@yandex.ru

Inna P. Amelina, Teaching Assistant, Chair for Neurology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: inna.filatova03@mail.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-26-32

Обзорная статья / Review article

Острая дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия

В.А. Парфенов, ORCID: 0000-0002-1992-7960, e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

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

Резюме

Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия (ДПКР) составляет до 5% всех случаев болей в пояснично-крестцовой области, представляющих одну из наиболее частых причин инвалидности населения. Обсуждаются вопросы патогенеза, факторов риска, течения, диагностики, лечения и профилактики ДПКР. Отмечается, что в патогенезе ДКПР, помимо компрессионно-ишемического поражения спинномозгового корешка, важную роль играют местные воспалительные и аутоиммунные реакции, которые лежат в основе естественного уменьшения грыжи диска с течением времени. Диагноз ДПКР устанавливается на основании признаков поражения поясничных и первого крестцового корешков при отсутствии признаков, настораживающих в отношении специфических причин боли в спине. Магнитно-резонансная томография (МРТ) пояснично-крестцового отдела позволяет исключить специфические причины, выявить грыжу диска, однако ее проведение не улучшает прогноз заболевания, если нет признаков специфического заболевания. Большое значение имеет информирование пациента с острой ДПКР о благоприятном течении заболевания, возможности естественного (без хирургического вмешательства) регресса грыжи диска и связанных с ней воспалительных изменений. Анализируются нелекарственные (лечебная гимнастика, мануальная терапия) и лекарственные средства (нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), противоэпилептические средства, эпидуральное введение кортикостероидов) при острой ДПКР. Представлен собственный опыт ведения пациентов с острой ДПКР с использованием мелоксикама в качестве НПВС. Отмечается, что в профилактике болей в спине ведущее значение имеют избегание чрезмерных физических и статических нагрузок, регулярные занятия лечебной гимнастикой, плавание, пешие прогулки.

Ключевые слова: дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия, грыжи межпозвоночного диска, магнитно-резонансная томография позвоночника, нестероидные противовоспалительные средства, мелоксикам

Для цитирования: Парфенов В.А. Острая дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. *Медицинский совет*. 2020;(2):26–32. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-26-32.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Acute discogenic lumbosacral radiculopathy

Vladimir A. Parfenov, ORCID: 0000-0002-1992-7960, e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

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

Abstract

Discogenic lumbosacral radiculopathy (DLSR) accounts for up to 5% of all cases of pain in the lumbosacral region, representing one of the most common causes of disability in the population. The issues of pathogenesis, risk factors, course, diagnosis, treatment and prevention of DLSR are discussed. It is noted that in the pathogenesis of DLSR, in addition to compression-ischemic lesions of the spinal root, an important role is played by local inflammatory and autoimmune reactions, which underlie the natural decrease in disc herniation over time. The diagnosis of DLSR is established on the basis of signs of damage to the lumbar and first sacral roots and the absence of signs that are alarming regarding the specific causes of back pain. Magnetic resonance imaging (MRI) of the lumbosacral region allows you to exclude specific causes, identify a herniated disc, but its implementation does not improve the prognosis of the disease if there are no signs of a specific disease. Of great importance is informing the patient with acute DLSR about the favorable course of the disease, the possibility of natural (without surgical intervention) regression of the herniated disc and the associated inflammatory changes. Non-drug (therapeutic gymnastics, manual therapy) and drugs (non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antiepileptic drugs, epidural administration of corticosteroids) in acute DLSR are analyzed. Own experience of management of patients with acute DLSR using meloxicam as an NSAID is presented. It is noted that in the prevention of low back pain, the avoidance of excessive physical and static stress, regular exercises in therapeutic gymnastics, swimming, walking are of leading importance.

Keywords: discogenic lumbosacral radiculopathy, herniated discs, magnetic resonance imaging of the spine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam

For citation: Parfenov V.A. Acute discogenic lumbosacral radiculopathy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):26–32. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-26-32.

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

© В.А. Парфенов, 2020

ВВЕДЕНИЕ

Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия (ДПКР) – это повреждение поясничных или первого крестцового спинномозгового корешка вследствие его компрессии компонентами межпозвонкового диска (протрузия, экструзия), которое проявляется болью и (или) чувствительными расстройствами в соответствующих дерматомах, слабостью в соответствующих миотомах (индикаторных мышцах), снижением или утратой коленного или ахиллова рефлекса [1–5]. Распространенность ДПКР колеблется от 1,6% до 13,4%, она преобладает в возрасте 45–64 лет, чаще встречается у мужчин, чем у женщин [4, 6]. ДПКР составляет 1–5% всех случаев болей в пояснично-крестцовой области [1, 4, 6], которые занимают первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю, отражающему количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [7]. ДПКР в течение 4 недель расценивается как острая, в период 5–11 недель – как подострая, после 12 недель – как хроническая.

ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ

В формирование грыж дисков вносит вклад сочетание нарастающих с возрастом дегенеративных изменений структур позвоночника, особенностей строения соединительной ткани с физическими нагрузками (например, тяжелый физический труд, работа в неудобных положениях, статические нагрузки, резкие неподготовленные движения) [3, 8]. В отношении первого эпизода ДКПР отмечена важная роль тяжелой физической деятельности, ожирения и курения [9].

Грыжи межпозвоночных дисков встречаются у многих людей пожилого, среднего и даже молодого возраста, их частота и степень выраженности обычно нарастают с возрастом; многие грыжи не проявляются болью в спине или другими симптомами, поэтому их выявление у пациента с болью в спине не означает, что установлена ее причина [2, 3, 5].

В патогенезе ДКПР, помимо компрессионно-ишемического поражения спинномозгового корешка, важную роль играют местные воспалительные и аутоиммунные реакции; разрыв фиброзного кольца вызывает контакт пульпозного ядра с иммунной системой, которая воспринимает его как инородное тело, что вызывает сложный каскад иммунологических реакций с выделением большого количества цитокинов, поддерживающих воспаление и вызывающих боль [10, 11]. Иммунологический механизм лежит в основе естественного уменьшения грыжи диска с течением времени; резорбция фрагментов грыжи происходит в течение нескольких месяцев путем биохимической деградации соединительнотканных компонентов и фагоцитоза [10, 11].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Основные проявления ДПКР: 1) боль в нижней части спины с иррадиацией в ногу, 2) чувствительные расстройства в соответствующих дерматомах, 3) слабость в соответствующих миотомах (индикаторных мышцах), 3) снижение или утрата коленного либо ахиллова рефлексов, 4) положительные симптомы натяжения корешков [1–5, 12].

Для ДПКР характерна острая простреливающая боль в пояснице и ноге, которая часто возникает на фоне значительной физической нагрузки, например подъема тяжести. Боль часто усиливается при кашле, чихании, наклоне вперед и ослабевает в лежачем положении. Чаще поражаются пятый поясничный и первый крестцовый корешки, реже – четвертый поясничный корешок и очень редко – верхние поясничные корешки; 90% всех случаев клинически явной дискогенной радикулопатии вызваны поражением 5-го поясничного и (или) первого крестцового корешков [1–5, 12].

Типичные проявления дискогенной радикулопатии представлены в *табл.*

● ***Таблица.*** Симптомы дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии
● ***Table.*** Symptoms of discogenic lumbosacral radiculopathy

Уровень поражения	Ощущение боли	Возможная утрата чувствительности	Возможные двигательные нарушения	Рефлекс (утрата или ослабление)
Первый поясничный	паховая область	паховая область	сгибание в тазобедренном суставе	кремастерный
Второй поясничный	паховая область, передняя поверхность бедра	передняя поверхность бедра	сгибание и приведение ноги в тазобедренном суставе	кремастерный
Третий поясничный	передняя поверхность бедра и колена	передневнутренняя поверхность бедра и колена	разгибание ноги в коленном суставе	коленный
Четвертый поясничный	передневнутренняя поверхность бедра, внутренняя поверхность голени	внутренняя поверхность бедра и голени	разгибание ноги в коленном суставе	коленный
Пятый поясничный	задняя поверхность бедра и передненаружная поверхность голени, внутренний край стопы, большой палец	наружная поверхность голени, дорсальная область стопы и большой палец	разгибание стопы и большого пальца	-
Первый крестцовый	задняя поверхность бедра, задненаружная поверхность голени, наружный край стопы и последние пальцы	наружная поверхность голени и последние пальцы стопы	сгибание стопы и пальцев	ахиллов

Диагноз ДПКР устанавливается при отсутствии «красных флажков» по данным жалоб, анамнеза и обследования (признаков, настораживающих в отношении специфических причин боли в спине) и при наличии парезов и расстройств чувствительности, симптомов натяжения нервных корешков (симптом Ласега) [1–5,12–14].

Соматическое обследование проводится для исключения специфической боли в спине; оно направлено на обнаружение признаков переломов позвоночника, злокачественных новообразований, инфекционных процессов и соматических заболеваний, которые могут проявляться болью в спине, и включает выявление лихорадки, похудания, изменения кожных покровов, аускультацию легких, пальпацию живота и лимфатических узлов [1–5, 12–14].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) поясничнокрестцового отдела позволяет исключить специфические причины (опухоль, перелом и др.) боли и другие неврологические заболевания [12–14]. Если МРТ противопоказана, рекомендуется рентгеновская компьютерная томография (РКТ) пояснично-крестцового отдела, РКТ-миелография. Проведение МРТ или РКТ, РКТ-миелографии требуется экстренно, если обнаруживается синдром поражения конского хвоста: нарушение функции тазовых органов, утрата чувствительности в промежности, парез ног. Если нет симптомов опасности («красных флажков») по данным анамнеза и обследования, то в течение 4 недель не рекомендуется проведение МРТ или КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, потому что нет доказательств целесообразности их раннего (до 4 недель) проведения [3, 15–17]. Данные МРТ или РКТ в отношении наличия грыжи диска не имеют высокой специфичности; грыжи часто имеют бессимптомное течение: МРТ у 3097 человек показало наличие протрузии у 57% обследованных пациентов с симптомами заболевания и у 34% без них, экструзии, соответственно, у 7% и 2%. [18]. Проведение МРТ, РКТ или рентгенографии пояснично-крестцового отдела не улучшает исход заболевания у пациентов с ДПКР, если нет признаков серьезного заболевания, особенно в ранние сроки (до 4 недель) [19]. Однако если симптомы нарастают, возникают сомнения в диагнозе или планируется эпидуральное введение кортикостероидов с целью уменьшения боли, то целесообразна МРТ или РКТ. Для исключения других заболеваний периферической нервной системы, а также для диагностики поражения спинномозгового корешка используются методы игольчатой электромиографии и электронейромиографии.

Течение ДПКР – благоприятное, в большинстве случаев улучшение состояния отмечается в течение 6–8 недель [2, 3, 5], однако у 15–40% пациентов в течение года остается значительная боль или возникают частые повторные обострения, поэтому обсуждается хирургическое лечение [20].

Естественное улучшение состояния пациентов с ДПКР связывается с регрессом грыжи поясничного диска, который по данным РКТ был описан более 35 лет назад [21]. В дальнейшем было представлено много подобных случаев с использованием МРТ [22]. Спонтанный частичный регресс секвестрированной грыжи диска наблюдается в 96% случаев, экструзии – в 70%, протрузии диска – в 41%, полный регресс секвестрированной грыжи – почти в половине (43%) наблюдений [22]. По данным повторных МРТ в течение года отмечается более чем двукратное уменьшение размера примерно 60–70% грыж межпозвоночного диска [23]. В регрессе боли и других проявлений имеет значение не только уменьшение размеров грыжи диска, но и регресс воспаления. Важную роль ослабления воспаления в исчезновении симптомов радикулопатии демонстрирует то, что регресс клинической симптоматики опережает уменьшение размеров грыжи. Так, при наблюдении 53 пациентов с секвестрированными грыжами диска клиническое улучшение отмечено в среднем через 1,3 месяца, а регресс грыжи по данным МРТ – только через 9,3 месяца [24]. Резорбция фрагментов грыжи диска, по данным иммунологических исследований, обусловлена каскадом воспалительных реакций; считается, что воспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа, стимулируют выработку хемокинов, металлопротеиназ (особенно металлопротеиназы 7-го типа, вызывающей растворение коллагена), факторов неоангиогенеза (фактор роста эндотелия сосудов), что обеспечивает усиление фагоцитоза и резорбцию фрагментов грыжи диска [10].

ЛЕЧЕНИЕ

Большое значение имеет информирование пациента о благоприятном течении заболевания, возможности естественного (без хирургического вмешательства) регресса грыжи диска и связанных с ней воспалительных изменений [15–17]. Пациентам рекомендуется сохранять физическую, социальную и профессиональную активность, избегать длительного постельного режима, что соответствует рекомендациям по ведению пациентов с острой неспецифической болью в спине [15, 25]. В тех случаях, когда пациенты вследствие интенсивной боли вынуждены лежать, продолжительность постельного режима не должна превышать 1–3 дней, более длительный постельный режим ухудшает течение заболевания; целесообразно разъяснить пациенту, что он может соблюдать недлительный постельный режим при интенсивной боли, но это – способ уменьшить боль, а не метод лечения [26]. Требуется более внимательное и медленное, чем обычно, выполнение движений, избегание подъема тяжестей, возможно использование небольших подушек для удобства сна – между коленей при положении лежа на боку и под коленными сгибами в положении лежа на спине. Целесообразно возвращение к работе еще до полного регресса болевого синдрома, однако условия труда следует адаптировать под особенности состояния.

Лечебная гимнастика рекомендуется пациентам с ДПКР при уменьшении боли, потому что она способна уменьшить боль и улучшить функциональное состояние пациентов [27, 28]. Не отмечено преимуществ определенного типа гимнастики, необходим контроль специалиста,

избегание неадекватных упражнений [27, 28]. Сохранение физической активности достоверно способствует улучшению трофики тканей и выздоровлению, положительно влияет на общее состояние пациентов [29].

Мануальная терапия широко используется при ДПКР, однако при острой ДПКР она повышает риск увеличения размеров грыжи по данным МРТ [30]. Мануальная терапия рекомендуется преимущественно пациентам с подострой и хронической дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией, так как ее проведение может уменьшить боль и улучшить функциональное состояние пациентов [31]. Положительное влияние мануальной терапии на функциональное состояние пациентов отмечено в сравнении с ее имитацией [31]. Мануальная терапия рекомендуется как одно из ведущих направлений терапии при ДПКР экспертами США [16] и Дании [17], в сочетании с лечебной гимнастикой в Великобритании [15], но не рекомендуется экспертами некоторых европейских стран [31].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) наиболее часто используются у пациентов с острой ДПКР для уменьшения боли, хотя не имеют строгих доказательств эффективности [32]. В некоторых исследованиях показано, что НПВС могут уменьшить боль и улучшить функциональное состояние пациентов [33, 34]**.** Рекомендуется назначать НПВС в минимально эффективных дозах и на минимально необходимое число дней для того, чтобы снизить риск возникновения побочных эффектов [35].

Собственный опыт показал высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость применения в качестве НПВС мелоксикама (Мовалис®) у 237 пациентов с острой болью в спине [36]. Использовались 2 схемы приема: сначала инъекции (в течение 3–5 дней), затем прием препарата внутрь или только прием препарата внутрь по 7,5–15 мг в сутки. При дискогенной радикулопатии использовали комбинированную терапию (инъекции, затем таблетки) и добавляли противоэпилептические средства (преимущественно прегабалин по 75–300 мг в сутки); длительность лечения в среднем была на 4 дня больше, чем при неспецифической боли в спине. У большинства (219 из 237) пациентов боль полностью прошла или стала минимальной (1–2 балла по визуальной аналоговой шкале боли). Побочные эффекты возникали редко (1,8%), проявлялись преимущественно неприятными ощущениями в виде болей в животе и вздутия живота, проходили в течение недели и не требовали отмены лечения.

Миорелаксанты не рекомендуются при ДПКР, за исключением тех случаев, когда имеются дополнительные скелетно-мышечные причины боли, при которых они эффективны [37]. При выраженном мышечном напряжении обычно применяют мышечные релаксанты (тизанидин, толперизон) или бензодиазепины (диазепам) коротким курсом (до 5 дней).

Кортикостероиды внутрь, внутримышечно или внутривенно могут привести к кратковременному снижению боли [33, 38], однако целесообразность их использования, с учетом возможных существенных нежелательных эффектов, остается спорной [33].

Препараты, содержащие опиаты, используются в некоторых странах при сильной боли, вызванной ДПКР [33], однако в нашей стране они не используются с учетом проблемы их выписки и возможности развития зависимости при длительном использовании.

Противоэпилептические средства (прегабалин, габапентин) используются для уменьшения боли при ДПКР, потому что в некоторых исследованиях показано уменьшение боли при их использовании [33]. Однако не отмечено эффективности противоэпилептических средств при ДПКР по данным систематического обзора [39].

Эпидуральное введение кортикостероидов используется при острой ЛПКР, если в течение 1–2 недель нет эффекта от других методов терапии, сохраняется интенсивная боль; оно может привести к снижению боли и улучшению функциональной активности пациентов [15–17, 40]. Проведение эпидуральных введений кортикостероидов целесообразно под рентгеновским контролем, который повышает точность процедуры [40].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое лечение при острой ДПКР рекомендуется только при наличии синдрома поражения корешков конского хвоста (нарушение функции тазовых органов, онемение в промежности, слабость в стопах)**,** которое встречается редко (0,01% всех случаев поясничной боли) [41, 42]. Микродискэктомия, открытая или малоинвазивная (эндоскопическая), рекомендуется пациентам с ДПКР, если в течение 6–12 недель нет эффекта от консервативной терапии [42]. Важно отметить, что сравнение пациентов с ДПКР, которые лечились консервативно или перенесли операцию, показывает, что в ранние сроки (до 3 месяцев) небольшое преимущество (в отношении уменьшения боли и улучшения функционального состояния) имеет хирургическое лечение, однако в отдаленные сроки (через 1–2 года) уже не отмечается существенных различий [43]. В последних рекомендациях экспертов из Дании отмечается целесообразность относительно раннего (до 3 месяцев) направления пациентов на консультацию по поводу нейрохирургического лечения, если нет эффекта от консервативной терапии [17]. Ассоциация нейрохирургов России рекомендует консультацию нейрохирурга, если у пациента с ДПКР в течение 4 недель нет эффекта от консервативной терапии.

ПРОФИЛАКТИКА

Для предупреждения ДПКР рекомендуется избегание чрезмерных физических нагрузок (подъем тяжестей, ношение тяжелой сумки в одной руке и др.) и переохлаждения, потому что чрезмерные физические нагрузки и переохлаждения выделены как факторы риска боли в спине [44]. Рекомендуется исключение длительных статических нагрузок (длительное сидение, пребывание в неудобном положении и др.), потому что длительные статические нагрузки выделены как факторы риска боли в спине [44]. Для предупреждения повторений ДПКР реко-

мендуются регулярные занятия лечебной гимнастикой, плавание, пешие прогулки, поскольку эффективность этих методов профилактики боли в спине доказана [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В патогенезе ДКПР, помимо компрессионно-ишемического поражения спинномозгового корешка, важную роль играют местные воспалительные и аутоиммунные реакции, которые лежат в основе естественного уменьшения грыжи диска с течением времени. МРТ пояснично-крестцового отдела позволяет исключить специфические причины, выявить грыжу диска, однако ее проведение не улучшает прогноз заболевания, если нет признаков специфического заболевания. При ведении пациентов большое значение имеет информирование пациента с острой ДПКР о благоприятном течении заболевания, возможности естественного (без хирургического вмешательства) регресса грыжи диска и связанных с ней воспалительных изменений. В остром периоде ДПКР могут быть эффективны лечебная гимнастика, НПВС, противоэпилептические средства, а при отсутствии эффекта в течение 2 недель – эпидуральное введение кортикостероидов. Для предупреждения ДПКР рекомендуется избегать чрезмерных физических и статических нагрузок, регулярно заниматься лечебной гимнастикой, плаванием, совершать пешие прогулки.

Поступила / Received 10.01.2020
Поступила после рецензирования / Revised 27.01.2020
Принята в печать / Accepted 28.01.2020

Список литературы

1. 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):478–491. doi: 10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006.
2. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. *Боль в спине*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 368 с. Режим доступа: http://www.geotar.ru/lots/Q0113294.html.
3. Ropper A.H., Zafonte R.D. Sciatica. *N Engl J Med*. 2015;(372):1240–1248. doi: 10.1056/NEJMra1410151.
4. Bardin L.D., King P., Maher C.G. Diagnostic triage for low back pain: a practical approach for primary care. *Medical Journal of Australia*. 2017;206(6):268–273. doi: 10.5694/mja16.00828.
5. Парфенов В.А., Исайкин А.И. *Боли в пояснично области*. М.; 2018. Режим доступа: https://static-eu.insales.ru/files/1/8037/5726053/original/boli_v_pojasn_oblasti.pdf.
6. Konstantinou K., Dunn K.M. Sciatica: review of epidemiological studies and prevalence estimates. *Spine*. 2008;33(22):2464–2472. doi: 10.1097/BRS.0b013e318183a4a2.
7. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;(386):743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
8. Euro U., Knekt P., Rissanen H. Aromaa A., Karppinen J., Heliövaara M. Risk factors for sciatica leading to hospitalization. *European Spine Journal*. 2018;27(7):1501–1508. doi: 10.1007/s00586-017-5182-8.
9. Cook C.E., Taylor J., Wright A., Milosavljevic S., Goode A., Whitford M. Risk factors for first time incidence sciatica: a systematic review. *Physiother Res Int*. 2014;(19):65–78. doi: 10.1002/pri.1572.
10. Sun Z., Zhang M., Zhao X.H., Liu Z.H., Gao Y., Samartzis D., Wang H.Q., Luo Z.J. Immune cascades in human intervertebral disc: the pros and cons. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2013;6(6):1009–1014. Available at https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23696917.
11. Chiu C.C., Chuang T.Y., Chang K.H., Liu Z.H., Gao Y., Samartzis D., Wang H.Q., Luo Z.J. The probability of spontaneous regression of lumbar herniated disc: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2014;(29):184–195. doi: 10.1177/0269215514540919.
12. Stynes S., Konstantinou K., Ogollah R., Hay E.M., Dunn K.M. Clinical diagnostic model for sciatica developed in primary care patients with low back-related leg pain. *PLoS One*. 2018;13(4):e0191852. doi: 10.1371/journal.pone.0191852.
13. Genevay S., Courvoisier D.S., Konstantinou K. et al. Clinical classification criteria for radicular pain caused by lumbar disc herniation: the radicular pain caused by disc herniation (RAPIDH) criteria. *Spine J*. 2017;17(10):1464–1471. doi: 10.1016/j.spinee.2017.05.005.
14. Ailianou A., Fitsiori A., Syrogiannopoulou A., Toso S., Viallon M., Merlini L., Beaulieu J.Y., Vargas M.I. Review of the principal extra spinal pathologies causing sciatica and new MRI approaches. *Br J Radiol*. 2012;85(1014):672–681. doi: 10.1259/bjr/84443179.
15. National Guideline Centre (UK*). Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Nov. Available at https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27929617.
16. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. 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.
17. Stochkendahl 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. *European Spine Journal*. 2018;27(1):60–75. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2.
18. Brinjikji W., Luetmer P.H., Comstock B., Bresnahan B.W., Chen L.E., Deyo R.A., et al. Systematic literature review of imaging features of spinal degeneration in asymptomatic populations. *American Journal of Neuroradiology*. 2015;36(4):811–816. doi: 10.3174/ajnr.A4173.
19. Ash L.M., Modic M.T., Obuchowski N.A., Ross J.S., Brant Zawadzki M.N., Grooff P.N. Effects of diagnostic information, per se, on patient outcomes in acute radiculopathy and low back pain. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(6):1098–1103. doi: 10.3174/ajnr.A0999.
20. Suri P., Rainville J., Hunter D.J., Li L., Katz J.N. Recurrence of radicular pain or back pain after nonsurgical treatment of symptomatic lumbar disk herniation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93(4):690–695. doi: 10.1016/j.apmr.2011.11.028.
21. Guinto F.C., Hashim H., Stumer M. CT Demonstration of Disk Regression after Conservative Therapy. *AJNR*. 1984;5(5):632–633. Available at http://www.ajnr.org/content/ajnr/5/5/632.full.pdf.
22. Chiu C.C., Chuang T.Y., Chang K.H., Wu C.H., Lin P.W., Hsu W.Y. The probability of spontaneous regression of lumbar herniated disc: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2015;29(2):184–195. doi: 10.1177/0269215514540919.
23. Hooten W.M., Cohen S.P. Evaluation and Treatment of Low Back Pain: A Clinically Focused Review for Primary Care Specialists. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(12):1699–1718. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.10.009.
24. Macki M., Hernandez-Hermann M., Bydon M., Gokaslan A., McGovern K., Bydon A. Spontaneous regression of sequestrated lumbar discherniations: Literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;120:136–141. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.02.013.
25. 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., Хабиров 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. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=35146240.
26. Vroomen P.C., de Krom M.C., Wilmink J.T., Kester A.D., Knottnerus J.A. Lack of effectiveness of bed rest for sciatica. *N Engl J Med*. 1999;340(06):418–423. doi: 10.1056/NEJM199902113400602.
27. Chou R., Deyo R., Friedly J., Skelly A., Hashimoto R., Weimer M., Fu R., Dana T., Kraegel P., Griffin J., Grusing S., Brodt E.D. Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Annals of internal medicine*. 2017;166(7):493–505. doi: 10.7326/M16-2459.
28. Fernandez M., Hartvigsen J., Ferreira M.L., Refshauge K.M., Machado A.F., Lemes Í.R., Maher C.G., Ferreira P.H. Advice to stay active or structured exercise in the management of sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015;40(18):1457–1466. doi: 10.1097/BRS.0000000000001036.

29. Machado L.A.C., Maher C.G., Herbert R.D., Clare H., McAuley J.H. The effectiveness of the McKenzie method in addition to first-line care for acute low back pain: a randomized controlled trial. *BMC medicine*. 2010;8:10. doi: 10.1186/1741-7015-8-10.
30. Santilli V., Beghi E., Finucci S. Chiropractic manipulation in the treatment of acute back pain and sciatica with disc protrusion: a randomized double-blind clinical trial of active and simulated spinal manipulations. *Spine J*. 2006;6(2):131–137. doi: 10.1016/j.spinee.2005.08.001.
31. Rubinstein S.M., de Zoete A., van Middelkoop M., Assendelft W.J.J., de Boer M. R., van Tulder M.W. Benefits and harms of spinal manipulative therapy for the Treatment of chronic low back pain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2019;364:l689. doi: 10.1136/bmj.l689.
32. Deyo R.A., Mirza S.K. Clinical practice. Herniated Lumbar Intervertebral Disk. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1763–7172. doi: 10.1056/NEJMcp1512658.
33. Pinto R.Z., Maher C.G., Ferreira M.L., Ferreira P.H., Hancock M., Oliveira V.C., McLachlan A.J., Koes B. Drugs for relief of pain in patients with sciatica: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;359:e497. doi: 10.1136/bmj.e497.
34. Rasmussen-Barr E., Held U., Grooten W.J., Roelofs P.D., Koes B.W., van Tulder M.W., Wertli M.M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for sciatica. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD012382. doi: 10.1002/14651858.CD012382.
35. Kuritzky L., Samraj G.P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *Journal of Pain Research*. 2012;5:579–90. doi: 10.2147/JPR.S6775.
36. Парфенов В.А., Герасимова О.Н. Клинический опыт применения мелоксикама (мовалис) при неспецифической боли в спине и радикулопатии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2):68–72. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=18426459.
37. 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.
38. Goldberg H., Firtch W., Tyburski M., Pressman A., Ackerson L., Hamilton L., Smith W., Carver R., Maratukulam A., Won L.A., Carragee E., Avins A.L. Oral steroids for acute radiculopathy due to a herniated lumbar disk: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(19):1915–1923. doi: 10.1001/jama.2015.4468.
39. Enke O., New H.A., New C.H., Mathieson S., McLachlan A.J., Latimer J., Maher C.G., Lin C.C. Anticonvulsants in the treatment of low back pain and lumbar radicular pain: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2018;190(26):786–793. doi: 10.1503/cmaj.171333.
40. Chou R., Hashimoto R., Friedly J., Fu R., Bougatsos C., Dana T., Sullivan S.D., Jarvik J. Epidural corticosteroid injections for radiculopathy and spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(5):373–381. doi: 10.7326/M15-0934.

Гуща А.О., Коновалов Н.А., Древаль О.Н. и др. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению грыж межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела*. М.: Ассоциация нейрохирургов РФ; 2014. Режим доступа: http://www.mst.ru/information/manual/lumbar_disc_herniation.pdf.

41. Clark R.B.A., Weber R.P., Kahwati L. Surgical Management of Lumbar Radiculopathy: a Systematic Review. *J Gen Intern Med*. 2019. doi: 10.1007/s11606-019-05476-8.
42. Jacobs W.C., van Tulder M., Arts M., Rubinstein S.M., van Middelkoop M., Ostelo R., Verhagen A., Koes B., Peul W.C. Surgery versus conservative management of sciatica due to a lumbar herniated disc: a systematic review. *Eur Spine J*. 2011;20(4):513–522. doi: 10.1007/s00586-010-1603-7.
43. Steffens D., Maher C.G., Pereira L.S., Stevens M.L., Oliveira V.C., Chapple M., Teixeira-Salmela L.F., Hancock M.J. Prevention of Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):199–208. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7431.

References

1. 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):478–491. doi: 10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006.
2. Podchufarova E.V., YAkhno N.N. *Bol' v spine = Backache*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 368 p. Access Mode: http://www.geotar.ru/lots/Q0113294.html.
3. Ropper A.H., Zafonte R.D. Sciatica. *N Engl J Med*. 2015;(372):1240–1248. doi: 10.1056/NEJMra1410151.
4. Bardin L.D., King P., Maher C.G. Diagnostic triage for low back pain: a practical approach for primary care. *Medical Journal of Australia*. 2017;206(6):268–273. doi: 10.5694/mja16.00828.
5. Parfenov V.A., Isaykin A.I. *Boli v poyasnichnoy oblasti = Low back pain*. Moscow; 2018. Available at: https://static-eu.insales.ru/files/1/8037/5726053/original/boli_v_pojasn_oblasti.pdf.
6. Konstantinou K., Dunn K.M. Sciatica: review of epidemiological studies and prevalence estimates. *Spine*. 2008;33(22):2464–2472. doi: 10.1097/BRS.0b013e318183a4a2.
7. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;(386):743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
8. Euro U., Knekt P., Rissanen H. Aromaa A., Karppinen J., Heliövaara M. Risk factors for sciatica leading to hospitalization. *European Spine Journal*. 2018;27(7):1501–1508. doi: 10.1007/s00586-017-5182-8.
9. Cook C.E., Taylor J., Wright A., Milosavljevic S., Goode A., Whitford M. Risk factors for first time incidence sciatica: a systematic review. *Physiother Res Int*. 2014;(19):65–78. doi: 10.1002/pri.1572.
10. Sun Z., Zhang M., Zhao X.H., Liu Z.H., Gao Y., Samartzis D., Wang H.Q., Luo Z.J. Immune cascades in human intervertebral disc: the pros and cons. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2013;6(6):1009–1014. Available at https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23696917.
11. Chiu C.C., Chuang T.Y., Chang K.H., Liu Z.H., Gao Y., Samartzis D., Wang H.Q., Luo Z.J. The probability of spontaneous regression of lumbar herniated disc: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2014;(29):184–195. doi: 10.1177/0269215514540919.
12. Stynes S., Konstantinou K., Ogollah R., Hay E.M., Dunn K.M. Clinical diagnostic model for sciatica developed in primary care patients with low back-related leg pain. *PLoS One*. 2018;13(4):e0191852. doi: 10.1371/journal.pone.0191852.
13. Genevay S., Courvoisier D.S., Konstantinou K. et al. Clinical classification criteria for radicular pain caused by lumbar disc herniation: the radicular pain caused by disc herniation (RAPIDH) criteria. *Spine J*. 2017;17(10):1464–1471. doi: 10.1016/j.spinee.2017.05.005.
14. Ailianou A., Fitsiori A., Syrogiannopoulou A., Toso S., Viallon M., Merlini L., Beaulieu J.Y., Vargas M.I. Review of the principal extra spinal pathologies causing sciatica and new MRI approaches. *Br J Radiol*. 2012;85(1014):672–681. doi: 10.1259/bjr/84443179.
15. National Guideline Centre (UK). *Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Nov. Available at https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27929617.
16. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. 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.
17. Stochkendahl 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. *European Spine Journal*. 2018;27(1):60–75. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2.
18. Brinjikji W., Luetmer P.H., Comstock B., Bresnahan B.W., Chen L.E., Deyo R.A., et al. Systematic literature review of imaging features of spinal degeneration in asymptomatic populations. *American Journal of Neuroradiology*. 2015;36(4):811–816. doi: 10.3174/ajnr.A4173.
19. Ash L.M., Modic M.T., Obuchowski N.A., Ross J.S., Brant Zawadzki M.N., Grooff P.N. Effects of diagnostic information, per se, on patient outcomes in acute radiculopathy and low back pain. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(6):1098–1103. doi: 10.3174/ajnr.A0999.
20. Suri P., Rainville J., Hunter DJ., Li L., Katz J.N. Recurrence of radicular pain or back pain after nonsurgical treatment of symptomatic lumbar disk herniation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93(4):690–695. doi: 10.1016/j.apmr.2011.11.028.
21. Guinto F.C., Hashim H., Stumer M. CT Demonstration of Disk Regression after Conservative Therapy. *AJNR*. 1984;5(5):632–633. Available at http://www.ajnr.org/content/ajnr/5/5/632.full.pdf.
22. Chiu C.C., Chuang T.Y., Chang K.H., Wu C.H., Lin P.W., Hsu W.Y. The probability of spontaneous regression of lumbar herniated disc: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2015;29(2):184–195. doi: 10.1177/0269215514540919.
23. Hooten W.M., Cohen S.P. Evaluation and Treatment of Low Back Pain: A Clinically Focused Review for Primary Care Specialists. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(12):1699–1718. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.10.009.

24. Macki M., Hernandez-Hermann M., Bydon M., Gokaslan A., McGovern K., Bydon A. Spontaneous regression of sequestrated lumbar discherniations: Literature review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;120:136–41. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.02.013.
25. Parfenov V.A., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Davydov O.S., Golovacheva V.A., Isaikin A.I., Achkasov E.E., Evzikov G.Yu., Karateev A.E., Khabirov F.A., Shirokov V.A. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(2):4–11. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=35146240.
26. Vroomen P.C., de Krom M.C., Wilmink J.T., Kester A.D., Knottnerus J.A. Lack of effectiveness of bed rest for sciatica. *N Engl J Med.* 1999;340(06):418–423. doi: 10.1056/NEJM199902113400602.
27. Chou R., Deyo R., Friedly J., Skelly A., Hashimoto R., Weimer M., Fu R., Dana T., Kraegel P., Griffin J., Grusing S., Brodt E.D. Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Annals of internal medicine.* 2017;166(7):493–505. doi: 10.7326/M16-2459.
28. Fernandez M., Hartvigsen J., Ferreira M.L., Refshauge K.M., Machado A.F., Lemes Í.R., Maher C.G., Ferreira P.H. Advice to stay active or structured exercise in the management of sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2015;40(18):1457–1466. doi: 10.1097/BRS.0000000000001036.
29. Machado L.A.C., Maher C.G., Herbert R.D., Clare H., McAuley J.H. The effectiveness of the McKenzie method in addition to first-line care for acute low back pain: a randomized controlled trial. *BMC medicine.* 2010;8:10. doi: 10.1186/1741-7015-8-10.
30. Santilli V., Beghi E., Finucci S. Chiropractic manipulation in the treatment of acute back pain and sciatica with disc protrusion: a randomized double-blind clinical trial of active and simulated spinal manipulations. *Spine J.* 2006;6(2):131–137. doi: 10.1016/j.spinee.2005.08.001.
31. Rubinstein S.M., de Zoete A., van Middelkoop M., Assendelft W.J.J., de Boer M. R., van Tulder M.W. Benefits and harms of spinal manipulative therapy for the Treatment of chronic low back pain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2019;364:l689. doi: 10.1136/bmj.l689.
32. Deyo R.A., Mirza S.K. Clinical practice. Herniated Lumbar Intervertebral Disk. *N Engl J Med.* 2016;374(18):1763–7172. doi: 10.1056/NEJMcp1512658.
33. Pinto R.Z., Maher C.G., Ferreira M.L., Ferreira P.H., Hancock M., Oliveira V.C., McLachlan A.J., Koes B. Drugs for relief of pain in patients with sciatica: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;359:e497. doi: 10.1136/bmj.e497.
34. Rasmussen-Barr E., Held U., Grooten W.J., Roelofs P.D., Koes B.W., van Tulder M.W., Wertli M.M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for sciatica. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(10):CD012382. doi: 10.1002/14651858.CD012382.
35. Kuritzky L., Samraj G.P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *Journal of Pain Research.* 2012;5:579–90. doi: 10.2147/JPR.S6775.
36. Gerasimova O.N., Parfenov V.A. Clinical experience with meloxicam (Movalis®) in nonspecific back pain and radiculopathy *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;4(2):68–72. (In Russ.) Available at https://elibrary.ru/item.asp?id=18426459.
37. 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.
38. Goldberg H., Firtch W., Tyburski M., Pressman A., Ackerson L., Hamilton L., Smith W., Carver R., Maratukulam A., Won L.A., Carragee E., Avins A.L. Oral steroids for acute radiculopathy due to a herniated lumbar disk: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313(19):1915–1923. doi: 10.1001/jama.2015.4468.
39. Enke O., New H.A., New C.H., Mathieson S., McLachlan A.J., Latimer J., Maher C.G., Lin C.C. Anticonvulsants in the treatment of low back pain and lumbar radicular pain: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2018;190(26):786–793. doi: 10.1503/cmaj.171333.
40. Chou R., Hashimoto R., Friedly J., Fu R., Bougatsos C., Dana T., Sullivan S.D., Jarvik J. Epidural corticosteroid injections for radiculopathy and spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163(5):373–381. doi: 10.7326/M15-0934.
41. Gushcha A.O., Konovalov N.A., Dreval' O.N., et al.; *Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of herniated discs of the lumbosacral.* Moscow: Association of Neurosurgeons of the Russian Federation; 2014. (In Russ.) Available at: http://www.mst.ru/information/manual/lumbar_disc_herniation.pdf.
42. Clark R.B.A., Weber R.P., Kahwati L. Surgical Management of Lumbar Radiculopathy: a Systematic Review. *J Gen Intern Med.* 2019. doi: 10.1007/s11606-019-05476-8.
43. Jacobs W.C., van Tulder M., Arts M., Rubinstein S.M., van Middelkoop M., Ostelo R., Verhagen A., Koes B., Peul W.C. Surgery versus conservative management of sciatica due to a lumbar herniated disc: a systematic review. *Eur Spine J.* 2011;20(4):513–522. doi: 10.1007/s00586-010-1603-7.
44. Steffens D., Maher C.G., Pereira L.S., Stevens M.L., Oliveira V.C., Chapple M., Teixeira-Salmela L.F., Hancock M.J. Prevention of Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):199–208. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7431.

Информация об авторе:

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; e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

Information about the author:

Vladimir A. Parfenov, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Faculty of Medicine of the Institute of Clinical 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); 8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-34-42

Обзорная статья / Review article

Боль в спине: от диагностики к лечению

О.А. Солоха[1], e-mail: soloxa71@mail.ru
Л.Т. Ахмеджанова[✉2], ORCID: 0000-0002-7384-6715, e-mail: luiziana78@mail.ru
Т.И. Кузьминова[2], ORCID: 0000-0003-4971-9254, e-mail: tatiana.martova@yandex.ru
Д.С. Лаврененко[1], e-mail: lavrenenkods@gmail.com

[1] Университетская клиническая больница №3 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1
[2] Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Резюме
В современном мире боль в спине является тяжелым бременем и приводит к снижению трудоспособности, а также качества жизни людей. Выбор тактики лечения боли в спине определяется ее причиной: неспецифическая (скелетно-мышечная) боль, специфическая боль, обусловленная серьезными заболеваниями, или компрессия нервного корешка. Наиболее частой причиной боли в спине является неспецифическая боль, обусловленная миофасциальным синдромом, фасеточным синдромом, а также дисфункцией крестцово-подвздошного сочленения при болях в нижней части спины. В статье представлены клинические симптомы данных синдромов, а также приемы нейроортопедического обследования, позволяющие выявить один или несколько источников боли в спине. При острой неспецифической боли для купирования болевого синдрома рекомендовано назначение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и миорелаксантов. Лечение пациентов с хронической болью в спине должно быть более комплексным и включать в себя, наряду с фармакологическими методами лечения, когнитивно-поведенческую терапию и кинезиотерапию. Определение источника боли в спине при нейроортопедическом обследовании позволяет поэтапно проводить локальную терапию с применением лечебных блокад. При недостаточной эффективности лечебных блокад возможно проведение радиочастотной денервации фасеточных суставов или крестцово-подвздошного сочленения. Клиническое и нейроортопедическое обследование пациента с болью в спине с выявлением источников боли, анализа причин ее развития, адекватное лечение и рекомендации по предупреждению повторных обострений могут существенно уменьшить риск хронизации боли в спине и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: боль в спине, крестцово-подвздошное сочленение, фасеточный синдром, синдром грушевидной мышцы, фибромиалгия, НПВС

Для цитирования: Солоха О.А., Ахмеджанова Л.Т., Кузьминова Т.И., Лаврененко Д.С. Боль в спине: от диагностики к лечению. *Медицинский совет*. 2020;(2):34–42. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-34-42.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Back pain: from diagnosis to treatment

Oksana A. Solokha[1], e-mail: soloxa71@mail.ru
Luiza T. Akhmedzhanova[✉2], ORCID: 0000-0002-7384-6715, e-mail: luiziana78@mail.ru
Tatyana I. Kuzminova[2], ORCID: 0000-0003-4971-9254, e-mail: tatiana.martova@yandex.ru
Dmitriy S. Lavrenenko[1], e-mail: lavrenenkods@gmail.com

[1] University Clinical Hospital No. 3, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University; 11/1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia
[2] N.V. Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 11/1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Abstract
In today's world, back pain is a heavy burden and leads to a decrease in the working capacity, quality of life of people. The choice of tactics of treatment of pain in a back is defined by the pain reason: nonspecific pain, the specific pain caused by serious diseases or a compression of a root. The most frequent cause of back pain is nonspecific pain due to myofascial, muscular-tonic syndrome, facet syndrome, and sacral-iliac joint dysfunction in lower back pain. The article presents clinical symptoms of these syndrome, as well as techniques of neuroorthopedic examination, which allow to detect one or more abrasions of back pain. To prevent acute non-specific pain, it is recommended to prescribe non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and muscle relaxants. Along with pharmacological treatments, treatment of patients with back pain should be more comprehensive and include cognitive-behavioral therapy and kinesiotherapy. Determination of the source of back pain in neuroorthopedic examination makes it possible to carry out local therapy in stages using blockages with local anesthetics and glucocorticoids. In case of insufficient effectiveness of blockades, it is possible to carry out radiofrequency denervation of facet joints or sacral-iliac). Clinical and neuroorthopedic examination of a patient with back pain with identification of sources of pain, analysis of the causes that led to its development, adequate treatment and recommendations to prevent repeated exacerbations can significantly reduce the risk of chronization of back pain and improve the quality of life of patients.

Keywords: back pain, sacroiliac joint dysfunction, facet joints, myofascial pain, piriformis muscle syndrome, fibromyalgia, NSAIDs

For citation: Solokha O.A., Akhmedzhanova L.T., KuzminovaT.I., Lavrenenko D.S. Back pain: from diagnosis to treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):34–42. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-34-42.

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

© О.А. Солоха, Л.Т. Ахмеджанова, Т.И. Кузьминова, Д.С. Лаврененко, 2020

ВВЕДЕНИЕ

Боль в спине является распространенным симптомом, с которым человек может столкнуться в любом возрасте. Последние 25 лет наблюдается заметное увеличение частоты боли в шее и нижней части спины и, вероятно, число таких пациентов будет расти и дальше в связи с увеличением средней продолжительности жизни населения. В настоящее время боль в спине занимает четвертое место среди причин нетрудоспособности населения после ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний и инфекций нижних дыхательных путей [1]. Распространенность боли в спине выше в странах с высоким уровнем доходов в сравнении со странами со средним или низким уровнем доходов. При этом распространенность боли в спине среди сельских и городских жителей оказалась примерно одинаковой [2, 3].

Согласно современной классификации разделяют следующие причины боли в спине [4]:

- неспецифические, скелетно-мышечные боли;
- специфические, если имеется серьезное заболевание, которое привело к развитию болевого синдрома, например опухоль, инфекционное поражение позвоночника, остеопороз, анкилозирующий спондилоартрит, травмы, заболевания внутренних органов;
- боли, вызванные поражением спинномозгового корешка.

Анализ жалоб пациента, анамнеза, соматического и неврологического обследований позволяют с большой вероятностью исключить специфические причины боли в спине. При этом важно помнить о так называемых знаках опасности, или «красных флажках», к которым относятся: 1) возраст моложе 18 и старше 50 лет; 2) злокачественные новообразования в анамнезе; 3) необъяснимая потеря веса; 4) иммунодефицитные состояния; 5) боль, не зависящая от положения тела; 6) появление боли или значительное ее усиление в ночное время; 7) повышение температуры тела >38,0 °С; 8) наличие соматического заболевания (инфекции мочевыводящих путей, коагулопатия, остеопороз); 9) травмы в анамнезе; 10) наличие симптомов поражения конского хвоста (расстройство мочеиспускания и/или дефекации, чувствительные нарушения в области промежности, слабость в ногах и сегментарно-корешковые расстройства чувствительности); 11) тугоподвижность, утренняя скованность позвоночника; 12) ускорение СОЭ, положительные ревматологические пробы, анемия неясной этиологии [4].

КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, ФОРМИРУЮЩИЕ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНУЮ БОЛЬ

У пациентов со скелетно-мышечной болью в спине в неврологическом статусе очаговая неврологическая симптоматика, как правило, отсутствует, за исключением миокомпрессионных синдромов, например синдрома передней лестничной мышцы или грушевидной мышцы. Выявление чувствительных и двигательных нарушений по корешковому типу указывает на наличие компрессионно-ишемической радикулопатии.

Наиболее частыми анатомическими источниками скелетно-мышечной боли в спине являются: фасеточные (дугоотростчатые) суставы, крестцово-подвздошное сочленение с окружающими его связками, мышцы шеи и спины, межпозвонковые суставы. При этом у одного пациента может быть сочетание нескольких источников боли. Для выявления источника боли в спине необходимо проведение нейроортопедического обследования.

При осмотре у пациентов с болью в спине следует обратить внимание на: 1) сглаживание или усиление физиологических лордозов и кифозов, наличие сколиоза; 2) ограничение подвижности в заинтересованном отделе позвоночника из-за боли, 3) клинические признаки дисфункции фасеточных суставов, крестцово-подвздошных сочленений и окружающих его связок; 4) напряжение и болезненность мышц, наличие триггерных точек. Также важно оценить симметрию двух половин тела по следующим осям: надплечья, углы лопаток, гребни подвздошных костей, ягодичные складки, подколенные ямки [6]. Хотя выявление источника боли при острой боли в спине существенно не влияет на тактику ведения и выбор фармакологических препаратов, но оно позволяет глубже понять механизмы и характер боли, оценить провоцирующие факторы и делает возможным проведение последующих интервенционных методов лечения (лечебные блокады) и малоинвазивных хирургических методик (радиочастотная денервация суставов).

Дисфункция крестцово-подвздошного сочленения (КПС)

В настоящее время предпочтительнее говорить о дисфункции не только КПС, а всего крестцово-подвздошного комплекса (КПК). КПК включает как сустав, так и поддерживающие его связки, при этом каждый из элементов может являться причиной боли [7]. КПС ограничено, однако хорошо укреплено связками: передней и задней крестцово-подвздошными, крестцово-остистой, крестцово-бугорной и межостистой. Они предотвращают разъединение сустава и ограничивают движение таза вокруг различных осей. КПС взаимодействует с такими мышцами и фасциями, как грудопоясничная фасция, большая ягодичная, грушевидная мышца и широчайшая мышца спины [8].

По нашим данным, дисфункция КПС являлась наиболее частой причиной боли у пациентов с неспецифической болью в спине (45% пациентов) [9]. Клинически дисфункция КПК характеризуется болью и болезненностью при пальпации в проекции КПС (зона Фортина) с иррадиацией в ногу без признаков радикулопатии. Боль может также иррадиировать в паховую область, бедро, по задненаружной поверхности ноги до коленного сустава, а также в зону ягодичной и вертельной областей. Интенсивность боли, как правило, усиливается при вставании из положения сидя, при наклонах, длительном нахождении в положении сидя или стоя и уменьшается после ходьбы. Боль обычно интенсивнее в первой половине дня и уменьшается к вечеру. Для диагностики дисфункции КПС применяют специфические диагностические тесты. Частота выявляемости дисфункции КПС повышается при сочетанном использовании нескольких диагностических тестов (минимум трех).

Диагностические тесты при дисфункции КПК [6–8, 10]:

1. *Проба Пьедаля*: пациент стоит спиной к врачу. Врач помещает большие пальцы двух кистей на задние верхние подвздошные ости и просит пациента нагнуться вперед. На стороне поражения крестец увлекает за собой блокированную половину таза и задняя верхняя ость становится выше, чем на другой стороне. Через 20–30 секунд блокированная половина таза опускается (*рис. 1*).

Рисунок 1. Проба Пьедаля
Figure 1. Piedal test

2. *Проба Патрика*: пациента просят согнуть ногу в коленном суставе, поставив пятку на колено второй ноги, врач производит пассивное отведение и наружную ротацию бедра, что приводит к возникновению или усилению боли (*рис. 2)*. Однако эта проба может быть положительной и при патологии тазобедренного сустава.
3. *Тест Генслена*: пациент в положении лежа на спине, одна нога свисает с кровати, другую ногу пациент приводит к грудной клетке. Положительным тест считается при возникновении боли в области крестцово-подвздошного сустава на стороне опущенной ноги.
4. *Дистракционные тесты* заключаются в надавливании на обе половины таза при положении пациента лежа на спине или на половину таза при положении пациента лежа на боку. На стороне поражения возникнет болезненность в области КПС.

Рисунок 2. Проба Патрика
Figure 2. Patrick test

5. *Связочные тесты:* исследование крестцово-бугорной связки проводится путем сгибания ноги пациента в коленном и тазобедренном суставах, приведении колена по направлению к гомолатеральному плечу и произведении толчка по оси бедра. Исследование подвздошно-крестцовой связки заключается в сгибании ноги пациента в коленном и тазобедренном суставах, приведении колена по направлению к противоположному плечу и произведении толчка по оси бедра. Тесты считаются положительными при возникновении болезненности в области пораженных связок.

«Золотым стандартом» диагностики дисфункции КПК является регресс болевого синдрома на 75–90% после диагностической блокады с раствором анестетика в область КПС [6–10].

Артроз фасеточных суставов. Фасеточные (дугоотросчатые) суставы являются частой причиной боли в спине, на долю которых приходится 15–45% [11]. Фасеточный синдром возникает в результате многолетней повторяющейся травматизации, связанной с неоптимальным объемом движений в фасеточных суставах и повышением нагрузки на них вследствие дегенерации межпозвоночных дисков. Наиболее часто фасеточный синдром наблюдается в поясничном отделе позвоночника (L4-L5, L5-S1) [12]. Патогномоничные клинические симптомы фасеточного синдрома отсутствуют. Тем не менее можно отметить следующие характеристики боли: двусторонняя глубинная, ноющая боль, усиливающаяся при разгибании позвоночника. Также при фасеточном синдроме боль не усиливается при кашле, наклоне вперед, выпрямлении после наклона, при разгибательно-вращательных движениях и уменьшается в положении лежа на спине. Пальпация в проекции фасеточных суставов болезненна. «Золотым стандартом» диагностики фасеточного синдрома, так же как и при дисфункции КПС, является блокада с раствором анестетика в область фасеточного сустава под рентгенологическим контролем или блокада медиальной ветви задней первичной ветви

спинномозгового нерва, после которой болевой синдром значительно регрессирует [6].

Миофасциальный болевой синдром (МФБС), по данным разных авторов, встречается у 30–93% пациентов с неспецифической болью в спине [13]. В основе МФБС лежит формирование в мышцах зон уплотнения или триггерных точек, раздражение которых вызывает боль. Выделяют активные и латентные триггерные точки. При наличии активных триггерных точек определяется как спонтанная боль, возникающая обычно при нагрузке на заинтересованную мышцу, так и боль при пальпации мышцы в месте расположения триггерной точки. При этом боль может распространяться в зоны, отдаленные от триггерной точки, например в руку или ногу (отраженная боль). В случаях, когда между двумя триггерными точками или между триггерной точкой и костной структурой располагаются сосуды и нервы, может наблюдаться нейроваскулярная компрессия, которая сопровождается чувствительными и двигательными расстройствами в зоне, иннервируемой компримированным нервом. Примером нейроваскулярной компрессии является синдром грушевидной мышцы, при котором возможна компрессия седалищного нерва в подгрушевидно-седалищном пространстве. Синдром грушевидной мышцы характеризуется болью в ягодичной области, усиливающейся при длительном сидении. Возможны боль и парестезии по ходу седалищного нерва. Болевые феномены усиливаются после сидения и при начале ходьбы. Для постановки диагноза «синдром грушевидной мышцы» необходимым является отсутствие боли в нижней части спины, по средней линии позвоночника, положительного симптома Ласега. Подтверждают диагноз положительные симптомы Фрейберга, Битти, Пейса [14]. Информативным также является *тест с отведением ноги (тест Бонне – Бобровниковой):* больной лежит на животе, врач отводит кнаружи согнутую в коленном суставе ногу на стороне поражения. Проба считается положительной при появлении болезненности в области грушевидной мышцы (*рис. 3*).

- ***Рисунок 3.*** Тест Бонне – Бобровниковой
- ***Figure 3.*** Bonnet – Bobrovnikova test

Компрессионно-ишемическая радикулопатия. Заподозрить межпозвонковую грыжу со сдавлением нервного корешка как источника боли в спине можно уже на этапе расспроса пациента или общего осмотра (интенсивные боли с иррадиацией в руку или ногу, анталгическая поза, онемение в зоне иннервации нервных корешков). В дополнение к нейроортопедическому обследованию при грыже межпозвонкового диска проводится неврологический осмотр с оценкой сухожильных рефлексов, мышечной силы, выявлением чувствительных нарушений. При грыже межпозвонкового диска на шейном уровне информативным является тест Спрулинга: возникновение или усиление боли в руке при надавливании на голову, наклоненную в сторону поражения. При пояснично-крестцовой радикулопатии с компрессией корешка S1 наиболее информативным является тест Ласега: возникновение или усиление боли по задненаружной поверхности ноги при подъеме ноги на 30–50 °. Однако следует помнить, что положительный симптом Ласега может быть и при скелетно-мышечных болевых синдромах вследствие растяжения задней группы мышц бедра, ягодичных мышц, особенно если в них расположены триггерные точки. Если при проверке симптома Ласега боль возникает в области ягодиц и крестца, то он обусловлен дисфункцией КПК и синдромом грушевидной мышцы [6].

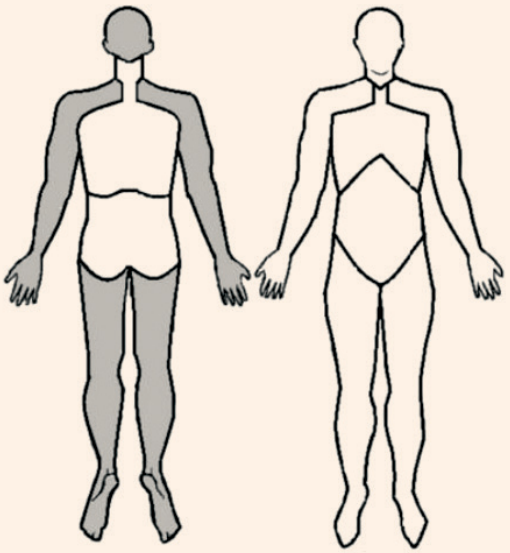
Хроническая боль характеризуется длительностью болевого синдрома более 12 недель. Хронизация болевого синдрома у пациентов с болью в спине представляет собой серьезную социально-экономическую проблему. При этом боль связана не столько с первичными источниками боли, сколько с сопутствующими психологическими и социальными факторами. При первичном обращении пациента с болью в спине к врачу следует оценить вероятность хронизации болевого синдрома по наличию «желтых флажков». К ним относятся: 1) неправильное представление о боли и отношение к ней; 2) неадекватное болевое поведение (кинезиофобия); 3) эмоциональные проблемы (депрессивное, тревожное расстройство); 4) снижение социальной активности (несвоевременное возвращение на работу); 5) желание получить медико-социальные льготы; 6) чрезмерная зависимость от пассивных методов лечения (лечебные блокады, анальгетики) [17].

Британскими специалистами для пациентов с острой болью в спине разработана шкала StarT-back screening Tool, которая также является прогностической в отношении хронизации болевого синдрома [18]. У пациентов с хронической болью в спине имеет значение использование и других опросников и анкет, которые оценивают их психический статус, например легкая в применении госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [19].

Фибромиалгия. У каждого десятого пациента, предъявляющего жалобы на боль в спине длительностью более 12 недель, при тщательном опросе, сборе анамнеза и физикальном обследовании причиной боли является фибромиалгия. Это пациенты, которые предъявляют жалобы одновременно на боль в шейном отделе позвоночни-

ка с распространением в руку и/или голову, грудной отдел позвоночника, в пояснично-крестцовую область, с иррадиацией в ягодичные области и ноги. Диагноз «фибромиалгия» ставится при наличии 6 и более болевых зон из 9 (*рис. 4*) [20]. При подозрении на фибромиалгию у пациентов с хронической болью в спине целесообразно использовать скрининговую шкалу FiRST [21].

Рисунок 4. Болезненные участки тела при фибромиалгии
Figure 4. Painful areas of the body in fibromyalgia



ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ БОЛЯХ В СПИНЕ

При скелетно-мышечной боли в спине и отсутствии «красных флажков» проведение рентгенографии, компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) позвоночника не показано [15, 16, 22, 23]. При проведении визуализации рентгенологические изменения, выявленные у людей с люмбоишиалгией, также часто встречаются у людей без боли [24]. Протрузии и грыжи межпозвонковых дисков, выявляемые при визуализации, часто не имеют отношения к истинным источникам боли у пациента и не влияют на тактику лечения. Напротив, выявленные изменения могут приводить к повышению уровня катастрофизации и способствовать хронизации болевого синдрома [6].

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ БОЛИ В СПИНЕ

В основе эффективного лечения пациента со скелетно-мышечной болью в спине лежит быстрое купирование болевого синдрома, что способствует восстановлению активности пациента и снижению риска хронизации боли. Во всех клинических рекомендациях по лечению боли в спине препаратами «первой линии» являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [4, 16, 22, 23]. Механизм действия НПВС основан на подавлении циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), которая приводит к снижению синтеза простагландинов в очаге воспаления, и, соответственно, обезболивающему, противовоспалительному, жаропонижающему эффектам. По своей противоболевой активности все НПВС, назначаемые в терапевтической дозе, одинаково эффективны. Но спектр побочных эффектов у НПВС различается в зависимости от степени ингибирования фермента ЦОГ. Поэтому все НПВС подразделяются на неселективные, преимущественно селективные и высокоселективные ингибиторы ЦОГ, и именно возможные побочные эффекты являются определяющим фактором при выборе того или иного НПВС у конкретного пациента.

Согласно современным клиническим рекомендациям по лечению боли в спине, назначение НПВС должно быть на минимально короткие сроки, в минимальной дозе, с учетом коморбидности пациента и возможных побочных эффектов назначаемого препарата [16, 22, 23].

Миорелаксанты (тизанидин, толперизон, баклофен) также имеют высокий уровень доказательности в лечении острой боли в спине, особенно при комбинированном назначении с НПВС [25]. Назначение миорелаксантов приводит к снижению рефлекторного мышечного напряжения, уменьшению боли и увеличению объема движений в позвоночнике.

Массаж, иглорефлексотерапия, мануальная терапия являются широко распространенными методами лечения боли в спине. Данные нелекарственные методы не подтвердили своей эффективности в крупных рандомизированных исследованиях, однако могут избирательно применяться у определенных групп пациентов в составе комплексной терапии.

При острой боли в спине болевой синдром, как правило, регрессирует в течение 2–4 недель. Если болевой синдром не уменьшился в течение первых двух недель заболевания, необходимо проведение лабораторного и инструментального обследования с целью выявления возможной «серьезной патологии».

В лечении хронической боли в спине при обострении заболевания назначают НПВС, миорелаксанты. Высокий уровень доказательности имеет назначение антидепрессантов (трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина), особенно при наличии депрессивных расстройств [26]. Наиболее убедителен положительный эффект при хронической боли в спине трициклических антидепрессантов [27].

В настоящее время наиболее эффективным признано комплексное лечение хронической боли в спине, включающее в себя, наряду с лекарственными препаратами, лечебную гимнастику, когнитивно-поведенческую терапию (КПТ), образовательную программу «школа боли», мануальную терапию, массаж мышц спины, иглорефлексотерапию [4, 28].

Лечебная гимнастика (кинезиотерапия, то есть регулярные физические упражнения по рекомендации и под контролем специалиста) представляет собой наиболее

эффективное направление лечения хронической боли в спине. Проведено большое число рандомизированных контролируемых исследований, в которых доказана эффективность лечебной гимнастики при хронической боли в спине [29].

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) является эффективным методом ведения пациентов с хронической неспецифической болью в спине и фибромиалгией [4, 6, 30]. Часто хроническая боль в спине и связанная с ней инвалидизация обусловлены не только имеющейся скелетно-мышечной патологией, но и психологическими и/или социальными факторами (неправильными представлениями пациента о болевом синдроме, кинезиофобией, «болевым» и неадаптивным поведением). КПТ состоит из когнитивной части, нацеленной на изменение представлений пациента о заболевании, хронической боли, ее течении и прогнозе, и поведенческой, которая направлена на изменение «болевого» образа жизни, увеличение физической и социальной активности пациента, в том числе с участием в этом близких людей и родственников.

При недостаточной эффективности обсуждаемых методов рекомендуется проведение лечебных блокад с местными анестетиками и глюкокортикоидами в предполагаемый, на основании нейроортопедического обследования, источник боли. [6]. При положительном, но кратковременном эффекте лечебных блокад возможно проведение радиочастотной денервации (РЧД) фасеточных суставов и(или) КПС. РЧД – это малоинвазивное оперативное вмешательство, проводимое под рентгенологическим контролем, которое позволяет в короткие сроки снизить интенсивность болевого синдрома за счет деструкции нервных окончаний [31].

Клиническое наблюдение

Пациент Ч., 50 лет, обратился к неврологу с жалобами на интенсивные ломящие боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника слева, с иррадиацией по заднебоковой поверхности левой ноги до середины бедра, усиливающиеся при статической нагрузке и несколько регрессирующие при двигательной активности, боли в левой ягодичной области, усиливающиеся при сидении.

Пациент соматически здоров, ведет активный образ жизни, не имеет лишнего веса. Боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника беспокоят в течение 5–7 лет с периодами обострений, как правило, на фоне физической нагрузки и ремиссий. Настоящие боли возникли около недели назад после физической нагрузки. Пациент использовал нескольких видов мазей с НПВС, однако интенсивность боли и выраженность скелетно-мышечной дисфункции в течение недели наросли значительно, появилась иррадиация в левую ногу.

При осмотре в соматическом статусе без патологии, в неврологическом статусе симптомов очагового поражения нервной системы не выявлено. В неврортопедическом статусе: сглажен поясничный лордоз, выявляются признаки «косого таза»: асимметрия задних верхних подвздошных остей и гребней подвздошных костей (слева выше). Также определяется выраженная локальная болезненность при пальпации в проекции КПС слева с провокацией типичного паттерна боли и выраженная болезненность при пальпации в проекции левой грушевидной мышцы. Положительные пробы Пьедаля, связочные пробы, проба Патрика и Бонне – Бобровниковой слева, свидетельствующие о блоке левого КПС и синдроме грушевидной мышцы слева (*рис. 1–3*). Показатели данных общих анализов крови, мочи, биохимических анализов крови, ревмопроб в пределах нормы. При рентгенографии пояснично-крестцового отдела позвоночника, проведенной ранее пациентом, выявлены признаки нарушений осанки и остеохондроза поясничного отдела (усиление поясничного лордоза, склероз замыкательных пластинок поясничных позвонков, снижение высоты межпозвонковых дисков L3-L4, L4-L5, L5-S1), данных за сакроилеит не обнаружено. Пациент также самостоятельно прошел МРТ поясничного отдела позвоночника, при которой были выявлены признаки дегенеративного процесса в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, протрузии дисков L3-L4, L4-L5.

На основании жалоб, анамнеза, нейроортопедического обследования пациенту был поставлен диагноз «острая вертеброгенная левосторонняя люмбоишиалгия, обусловленная дисфункцией крестцово-подвздошного сочленения и синдромом грушевидной мышцы слева». Пациенту назначен НПВП Аэртал® (100 мг х 2 раза в сутки), толперизон (Мидокалм®) по 50 мг х 3 раза в сутки, комплекс лечебной гимнастики. Побочных эффектов медикаментозной терапии у пациента не отмечено. На фоне проводимой терапии через 10 дней отмечен значительный регресс болевого синдрома и уменьшение скелетно-мышечной дисфункции. Сохраняется асимметрия таза. Динамика показателей по цифровой аналоговой шкале (до лечения – 7б, после – 1б). Для дальнейшего ведения пациента предложена следующая программа: коррекция ортопедических нарушений с помощью индивидуально подобранных стелек, продолжение в полном объеме занятий лечебной гимнастикой.

Таким образом, на данном клиническом примере можно оценить эффективность комплексного подхода к диагностике неспецифической боли в спине и предложенных терапевтических подходов. Были выявлены источники боли, исключены опасные причины болевого синдрома, проведена лекарственная терапия и начата программа двигательной реабилитации и индивидуальной ортопедической коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациента как с острой, так и хронической болью в спине необходимо исключить специфические причины болевого синдрома. Определение причины скелетно-мышечной боли в пояснично-крестцовой области может иметь значение при необходимости использования интервенционных методов лечения. Не рекомендуется рутинное проведение визуализации у пациентов с неспецифической болью в спине. При необходимости могут быть использованы шкалы и опросники, позволяю-

щие оценить интенсивность боли, риск ее хронизации, влияние на повседневную активность и качество жизни. Для купирования острой боли в спине используются НПВС и миорелаксанты. Пациента с острой неспецифической болью в спине важно информировать о доброкачественном характере заболевания, необходимости сохранения активного образа жизни и профессиональной деятельности. У пациентов с хронической болью «золотым стандартом» является мультидисциплинарный подход, включающий эффективную фармакотерапию, КПТ и кинезиотерапию.

Поступила / Received 11.01.2020
Поступила после рецензирования / Revised 27.01.2020
Принята в печать / Accepted 10.02.2020

Список литературы

1. Hurwitz E.L., Randhawa K., Yu H., Côté P., Haldeman S. The Global Spine Care Initiative: a summary of the global burden of low back and neck pain studies. *Eur Spine J.* 2018;27(Suppl 6):796–801. doi: 10.1007/s00586-017-5432-9.
2. Hoy D., March L., Brooks P., et al. The global burden of low backpain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):968–974. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204428.
3. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years livedwith disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;386(9995):743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
4. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(2):4–11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11.
5. Verhagen A.P., Downie A., Popal N., Maher C., Koes B.W. Red flags presented in current low back pain guidelines: a review. *European Spine Journal.* 2016;25(9):2788–2802. doi: 10.1007/s00586-016-4684-0.
6. Подчуфарова Е.В, Яхно Н.Н. *Боль в спине.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 360 с.
7. King W., Ahmed S., Baisden J. et al. Diagnosis and treatmentof posterior sacroiliac complex pain: a systematic review with comprehensive analysis of the published data. *Pain Med.* 2015;16(2):257–265. doi: 10.1111/pme.12630.
8. Cohen S.P., Chen Y., Neufeld N. Sacroiliac joint pain: a comprehensive review of epidemiology, diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2013;13(1):99–116. doi: 10.1586/ern.12.148.
9. Ou-Yang D.C., York P.J., Kleck C.J., Patel V.V. Diagnosis and Management of Sacroiliac Joint Dysfunction. *The Journal of Bone and Joint Surgery.* 2017;99(23):2027–2036. doi: 10.2106/jbjs.17.00245.
10. Исайкин А.И., Кавелина А.В., Шор Ю.М., Мербаум П.А., Шадыжева Т.И. Дисфункция крестцово-подвздошного сочленения: клиническая картина, диагностика, лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(2):62–68. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-62-68.
11. Perolat R., Kastler A., Nicot B., Pellat J.M., Tahon F., Attye A., Krainik A. Facet joint syndrome: from diagnosis to interventional management. *Insights into Imaging.* 2018;9(5):773–789. doi: 10.1007/s13244-018-0638-x.
12. O'Leary S.A., Paschos N.K., Link J.M., Klineberg E.O., Hu J.C., Athanasiou K.A. Facet Joints of the Spine: Structure-Function Relationships, Problems and Treatments, and the Potential for Regeneration. *Annual Review of Biomedical Engineering.* 2018;20(1):145–170. doi: 10.1146/annurev-bioeng-062117-120924.
13. Saxena A., Chansoria M., Tomar G., Kumar A. Myofascial Pain Syndrome: An Overview. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy.* 2015;29(1):16–21. doi: 10.3109/15360288.2014.997853.
14. Michel F., Decavel P., Toussirot E., Tatu L., Aleton E., Monnier G., Garbuio P., Parratte B. Piriformis muscle syndrome: diagnostic criteria and treatment of monocentric series of 250 patients. *Ann Phys Rehabil Med.* 2013;56(5):371–383. doi: 10.1016/j.rehab.2013.04.003.
15. Парфенов В.А., Исайкин А.И. *Боль в нижней части спины: мифы и реальность.* М.: ИМА-ПРЕСС; 2016. 104 с. Режим доступа: https://docplayer.ru/76565256-V-a-parfenov-a-i-isaykin-bol-v-nizhney-chasti-spiny-mify-i-realnost.html.
16. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(3):247–265. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265.
17. Nicholas M.K., Linton S.J., Watson P.J., Main C.J., the «Decade of the Flags» Working Group. Early Identification and Management of Psychological Risk Factors («Yellow Flags») in Patients With Low Back Pain: A Reappraisal. *Physical Therapy.* 2011;91(5):737–753. doi: 10.2522/ptj.20100224.
18. Magel J., Fritz J.M., Greene T., Kjaer P., Marcus R.L., Brennan G.P. Outcomes of Patients With Acute Low Back Pain Stratified by the STarT Back Screening Tool: Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Phys Ther.* 2017;97(3):330–337. doi: 10.2522/ptj.20160298.
19. Turk D.C., Dworkin R.H., Trudeau J.J., Benson C., Biondi D.M., Katz N.P., Kim M. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in Patients With Acute Low Back Pain. *J Pain.* 2015;16(10):1012–1021. doi: 10.1016/j.jpain.2015.07.001.
20. Arnold L.M., Bennett R.M., Crofford L.J., Dean L.E., Clauw D.J., Goldenberg D.L., Fitzcharles M.A., Paiva E.S., Staud R., Sarzi-Puttini P., Buskila D., Macfarlane G.J. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Pain.* 2019;20(6):611–628. doi: 10.1016/j.jpain.2018.10.008.
21. Fan A., Tournadre A., Pereira B., Tatar Z., Couderc M., Malochet-Guinamand S., Dubost J.-J. Performance of Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST) to detect fibromyalgia syndrome in rheumatic diseases. *Rheumatology.* 2016;55(10):1746–1750. doi: rheumatology/kew244.
22. Bernstein I.A., Malik Q., Carville S., Ward S. Low back pain and sciatica: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2017;356:i6748. doi: 10.1136/bmj.i6748.
23. Qaseem A., Wilt TJ., McLean R.M., Forciea M.A. for the 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.
24. Brinjikji W., Luetmer P.H., Comstock B., et al. Systematic literature review of imaging features of spinal degeneration in asymptomatic populations. *Am J Neuroradiol.* 2015;36(4):811–816. doi: 10.3174/ajnr.A4173.
25. Каратеев А.Е., Цурган А.В. Ацеклофенак: опыт российских исследований. *Современная ревматология.* 2017;11(4):89–94. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-89-94.
26. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical Therapeutics.* 2001;23(8):1296–1310. doi: 10.1016/s0149-2918(01)80109-0.
27. Bae S.K., Kim S.-H., Lee H.W., Seong S.J., Shin S.-Y., Lee S.H., Lee H.J. Pharmacokinetics of a New Once-Daily Controlled-Release Formulation of Aceclofenac in Korean Healthy Subjects Compared with Immediate-Release Aceclofenac and the Effect of Food. *Clinical Drug Investigation.* 2012;32(2):111–119. doi: 10.2165/11596530-000000000-00000.
28. Yang J.-H., Suk K.-S., Lee B.-H., Jung W.-C., Kang Y.-M., Kim J.-H., Moon S.-H. Efficacy and safety of different aceclofenac treatments for chronic lower back pain: Prospective, randomized, single center, open-label clinical trials. *Yonsei Medical Journal.* 2017;58(3):637–643. Available at: https://yonsei.pure.elsevier.com/en/publications/efficacy-and-safety-of-different-aceclofenac-treatments-for-chron.
29. Pareek A., Chandurkar N., Gupta A., Sirsikar A., Dalal B., Jesalpura B., Mukherjee A. Efficacy and Safety of Aceclofenac-CR and Aceclofenac in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A 6-Week, Comparative, Randomized, Multicentric, Double-Blind Study. *The Journal of Pain.* 2011;12(5):546–553. doi: 10.1016/j.jpain.2010.10.013.
30. Abdel Shaheed C., Maher C.G., Williams K.A., McLachlan A.J. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pain.* 2016;21(2):228–237. doi: 10.1002/ejp.907.
31. Koes B.W., van Tulder M., Lin C.W., et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2010;19:2075–2094. doi: 10.1007/s00586-010-1502-y.
32. Staiger T.O., Gaster B., Sullivan M.D., Deyo R. Systematic Review of Antidepressants in the Treatment of Chronic Low Back Pain. *Spine.* 2003;28(22):2540–2545. doi: 10.1097/01.brs.0000092372.73527.ba.
33. Müller-Schwefe G., Morlion B., Ahlbeck K., Alon E., Coaccioli S., Coluzzi F., et al. Treatment for chronic low back pain: the focus should change to multimodal management that reflects the underlying pain mechanisms. *Current Medical Research and Opinion.* 2017;33(7):1199–1210. doi: 10.1080/03007995.2017.1298521.
34. Van Middelkoop M., Rubinstein S.M., Verhagen A.P., et al. Exercise therapy for chronic nonspecific low-back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(2):193–204. doi: 10.1016/j.berh.2010.01.002.
35. Ikemoto T., Miki K., Matsubara T., Wakao N. Psychological Treatment Strategy for Chronic Low Back Pain. *Spine Surgery and Related Research.* 2018;3(3):199–206. doi: 10.22603/ssrr.2018-0050.
36. Евзиков Г.Ю., Егоров О.Е., Розен А.И. Радиочастотная денервация в лечении болевого синдрома при патологии крестцово-подвздошного сочленения. *Нейрохирургия.* 2015;(2):80–85. Режим доступа: https://www.therjn.com/jour/article/view/169#.

References

1. Hurwitz E.L., Randhawa K., Yu H., Côté P., Haldeman S. The Global Spine Care Initiative: a summary of the global burden of low back and neck pain studies. *Eur Spine J*. 2018;27(Suppl 6):796–801. doi: 10.1007/s00586-017-5432-9.
2. Hoy D., March L., Brooks P., et al. The global burden of low backpain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):968–974. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204428.
3. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years livedwith disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
4. 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). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11.
5. Verhagen A.P., Downie A., Popal N., Maher C., Koes B.W. Red flags presented in current low back pain guidelines: a review. *European Spine Journal*. 2016;25(9):2788–2802. doi: 10.1007/s00586-016-4684-0.
6. Podchufarova E.V., Yakhno N.N. *Back pain*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 360 p. (In Russ.)
7. King W., Ahmed S., Baisden J. et al. Diagnosis and treatmentof posterior sacroiliac complex pain: a systematic review with comprehensive analysis of the published data. *Pain Med*. 2015;16(2):257–265. doi: 10.1111/pme.12630.
8. Cohen S.P., Chen Y., Neufeld N. Sacroiliac joint pain: a comprehensive review of epidemiology, diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(1):99–116. doi: 10.1586/ern.12.148.
9. Ou-Yang D.C., York P.J., Kleck C.J., Patel V.V. Diagnosis and Management of Sacroiliac Joint Dysfunction. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2017;99(23):2027–2036. doi: 10.2106/jbjs.17.00245.
10. Isaikin A.I., Kavelina A.V., Shor Yu.M., Merbaum P.A., Shadyzheva T.I. Sacroiliac joint dysfunction: clinical presentations, diagnosis, treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):62–68 (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-62-68.
11. Perolat R., Kastler A., Nicot B., Pellat J.M., Tahon F., Attye A., Krainik A. Facet joint syndrome: from diagnosis to interventional management. *Insights into Imaging*. 2018;9(5):773–789. doi: 10.1007/s13244-018-0638-x.
12. O'Leary S.A., Paschos N.K., Link J.M., Klineberg E.O., Hu J.C., Athanasiou K.A. Facet Joints of the Spine: Structure-Function Relationships, Problems and Treatments, and the Potential for Regeneration. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2018;20(1):145–170. doi: 10.1146/annurev-bioeng-062117-120924.
13. Saxena A., Chansoria M., Tomar G., Kumar A. Myofascial Pain Syndrome: An Overview. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. 2015;29(1):16–21. doi: 10.3109/15360288.2014.997853.
14. Michel F., Decavel P., Toussirot E., Tatu L., Aleton E., Monnier G., Garbuio P., Parratte B. Piriformis muscle syndrome: diagnostic criteria and treatment of monocentric series of 250 patients. *Ann Phys Rehabil Med*. 2013;56(5):371–383. doi: 10.1016/j.rehab.2013.04.003.
15. Parfenov V.A., Isaikin A.I. *Lower back pain: myths and reality*. Moscow: IMA-PRESS; 2016. 104 p. (In Russ.) Available at: https://docplayer.ru/76565256-V-a-parfenov-a-i-isaykin-bol-v-nizhney-chasti-spiny-mify-i-realnost.html.
16. Nasonov E.L., Yakhno N.N., Karateev A.E., et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247–265. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265.
17. Nicholas M.K., Linton S.J., Watson P.J., Main C.J., the «Decade of the Flags» Working Group. Early Identification and Management of Psychological Risk Factors («Yellow Flags») in Patients With Low Back Pain: A Reappraisal. *Physical Therapy*. 2011;91(5):737–753. doi: 10.2522/ptj.20100224.
18. Magel J., Fritz J.M., Greene T., Kjaer P., Marcus R.L., Brennan G.P. Outcomes of Patients With Acute Low Back Pain Stratified by the STarT Back Screening Tool: Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Phys Ther*. 2017;97(3):330–337. doi: 10.2522/ptj.20160298.
19. Turk D.C., Dworkin R.H., Trudeau J.J., Benson C., Biondi D.M., Katz N.P., Kim M. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in Patients With Acute Low Back Pain. *J Pain*. 2015;16(10):1012–1021. doi: 10.1016/j.jpain.2015.07.001.
20. Arnold L.M., Bennett R.M., Crofford L.J., Dean L.E., Clauw D.J., Goldenberg D.L., Fitzcharles M.A., Paiva E.S., Staud R., Sarzi-Puttini P., Buskila D., Macfarlane G.J. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Pain*. 2019;20(6):611–628. doi: 10.1016/j.jpain.2018.10.008.
21. Fan A., Tournadre A., Pereira B., Tatar Z., Couderc M., Malochet-Guinamand S., Dubost J.-J. Performance of Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST) to detect fibromyalgia syndrome in rheumatic diseases. *Rheumatology*. 2016;55(10):1746–1750. doi: rheumatology/kew244.
22. Bernstein I.A., Malik Q., Carville S., Ward S. Low back pain and sciatica: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2017;356:i6748. doi: 10.1136/bmj.i6748.
23. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. for the 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.
24. Brinjikji W., Luetmer P.H., Comstock B., et al. Systematic literature review of imaging features of spinal degeneration in asymptomatic populations. *Am J Neuroradiol*. 2015;36(4):811–816. doi: 10.3174/ajnr.A4173.
25. Karateev A.E., Tsurgan A.V. Aceclofenac: the experience of Russian studies. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):89–94. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-89-94.
26. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical Therapeutics*. 2001;23(8):1296–1310. doi: 10.1016/s0149-2918(01)80109-0.
27. Bae S.K., Kim S.-H., Lee H.W., Seong S.J., Shin S.-Y., Lee S.H., Lee H.J. Pharmacokinetics of a New Once-Daily Controlled-Release Formulation of Aceclofenac in Korean Healthy Subjects Compared with Immediate-Release Aceclofenac and the Effect of Food. *Clinical Drug Investigation*. 2012;32(2):111–119. doi: 10.2165/11596530-000000000-00000.
28. Yang J.-H., Suk K.-S., Lee B.-H., Jung W.-C., Kang Y.-M., Kim J.-H., Moon S.-H. Efficacy and safety of different aceclofenac treatments for chronic lower back pain: Prospective, randomized, single center, open-label clinical trials. *Yonsei Medical Journal*. 2017;58(3):637–643. Available at: https://yonsei.pure.elsevier.com/en/publications/efficacy-and-safety-of-different-aceclofenac-treatments-for-chron.
29. Pareek A., Chandurkar N., Gupta A., Sirsikar A., Dalal B., Jesalpura B., Mukherjee A. Efficacy and Safety of Aceclofenac-CR and Aceclofenac in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A 6-Week, Comparative, Randomized, Multicentric, Double-Blind Study. *The Journal of Pain*. 2011;12(5):546–553. doi: 10.1016/j.jpain.2010.10.013.
30. Abdel Shaheed C., Maher C.G., Williams K.A., McLachlan A.J. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pain*. 2016;21(2):228–237. doi: 10.1002/ejp.907.
31. Koes B.W., van Tulder M., Lin C.W., et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010;19:2075–2094. doi: 10.1007/s00586-010-1502-y.
32. Staiger T.O., Gaster B., Sullivan M.D., Deyo R. Systematic Review of Antidepressants in the Treatment of Chronic Low Back Pain. *Spine*. 2003;28(22):2540–2545. doi: 10.1097/01.brs.0000092372.73527.ba.
33. Müller-Schwefe G., Morlion B., Ahlbeck K., Alon E., Coaccioli S., Coluzzi F., et al. Treatment for chronic low back pain: the focus should change to multimodal management that reflects the underlying pain mechanisms. *Current Medical Research and Opinion*. 2017;33(7):1199–1210. doi: 10.1080/03007995.2017.1298521.
34. Van Middelkoop M., Rubinstein S.M., Verhagen A.P., et al. Exercise therapy for chronic nonspecific low-back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(2):193–204. doi: 10.1016/j.berh.2010.01.002.
35. Ikemoto T., Miki K., Matsubara T., Wakao N. Psychological Treatment Strategy for Chronic Low Back Pain. *Spine Surgery and Related Research*. 2018;3(3):199–206. doi: 10.22603/ssrr.2018-0050.
36. Evzikov G.Y., Egorov O.E., Rozen A.I. Radiofrequency denervation in the treatment of pain syndrome because of sacroiliac joint pathology. *Neyrokhirurgiya = Russian journal of neurosurgery*. 2015;(2):80–85. (In Russ.) Available at: https://www.therjn.com/jour/article/view/169#.

Информация об авторах:

Солоха Оксана Александровна, к.м.н., заведующая неврологическим отделением Университетской клинической больницы №3, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; e-mail: soloxa71@mail.ru

Ахмеджанова Луиза Талгатовна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, 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, 11, стр. 1; e-mail: luiziana78@mail.ru

Кузьминова Татьяна Игоревна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; e-mail: tatiana.martova@yandex.ru

Лаврененко Дмитрий Сергеевич, врач-невролог, Университетская клиническая больница №3, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; e-mail: lavrenenkods@gmail.com

Information about the authors:

Oksana A. Solokha, Cand. of Sci. (Med.), Head of Neurological Department, University Clinical Hospital No 3, 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); 11/1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; soloxa71@mail.ru

Luiza T. Akhmedzhanova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, 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); 11/1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; e-mail: luiziana78@mail.ru

Tatyana I. Kuzminova, Postgraduate Student of Chair for Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Clinical Medicine Institute, 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); 11/1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; e-mail: tatiana.martova@yandex.ru

Dmitriy S. Lavrenenko, Neurologist, University Clinical Hospital No 3, 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); 6/1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: lavrenenkods@gmail.com

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-45-53

Обзорная статья / Review article

Инсомния в практике терапевта: роль доксиламина

Д.И. Бурчаков[✉1], ORCID: 0000-0001-9081-9041, e-mail: dr.burchakov@yandex.ru
М.В. Тардов[2], ORCID: 0000-0002-6673-5961, e-mail: mvtardov@rambler.ru

[1] Высшая медицинская школа; 107023, Россия, Москва, ул. Малая Семеновская, д. 3А, стр. 2
[2] Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное ш., д. 18А, стр. 2

Резюме

В практике терапевта встречаются все три формы инсомнии (бессонницы): идиопатическая, хроническая и острая. При идиопатической и хронической инсомнии терапевту следует передать пациента специалисту (неврологу, психиатру, сомнологу), поскольку эти расстройства требуют глубокой дифференциальной диагностики и комплексного лечения. При острой инсомнии приоритет иной – как можно скорее оказать помощь, купировать бессонницу, чтобы не дать ей перейти в хроническую форму и предотвратить негативное влияние на здоровье. В Российской Федерации терапевту доступны три группы снотворных: бензодиазепины, агонисты рецепторов мелатонина, антигистаминные средства. При этом бензодиазепины способны вызывать привыкание и зависимость (современные бензодиазепины в РФ недоступны), а агонисты рецепторов мелатонина недостаточно эффективны при острой инсомнии. Из всех антигистаминных снотворных доксиламин наиболее удобен для применения в клинической практике. Он обладает хорошим профилем эффективности и безопасности, включен в отечественные рекомендации по лечению инсомнии. Это единственное снотворное, которое можно применять во время беременности. В статье дана подробная характеристика доксиламина, комментарии к показаниям и противопоказаниям. Обсуждается фармакокинетика и фармакодинамика доксиламина, лекарственные взаимодействия, режимы применения. Представлены три типичных клинических случая, которые позволяют проследить логику суждений при диагностике острой инсомнии и подчеркивают некоторые принципиальные особенности этого расстройства сна.

Ключевые слова: сон, инсомния, острая инсомния, доксиламин, беременность

Для цитирования: Бурчаков Д.И., Тардов М.В. Инсомния в практике терапевта: роль доксиламина. *Медицинский совет*. 2020;(2):45–53. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-45-53.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Insomnia in general practice: the role of doxylamine

Denis I. Burchakov[✉1], ORCID: 0000-0001-9081-9041, e-mail: dr.burchakov@yandex.ru
Mikhail V. Tardov[2], ORCID: 0000-0002-6673-5961, e-mail: mvtardov@rambler.ru

[1] Higher Medical School; 3A/2, Malaya Semenovskaya St., Moscow, 107023, Russia
[2] Research Institute of Clinical Otorhinolaryngology MI. L.I. Sverzhevskogo; 18A/2, Zagorodnoe Sh., Moscow, 117152, Russia

Abstract

The general practitioner encounters all three forms of insomnia: idiopathic, chronic and acute. Idiopathic and chronic patients should receive specialized care by neurologist, psychiatrist or sleep disorders specialists because they require deep differential diagnosis and complex treatment. Acute insomnia patients need quick help to prevent the negative health impact and chronisation of sleep disruption. In the Russian Federation, the GP has access to three kinds of sleep drugs: benzodiazepines, melatonin receptor agonists, antihistamines. However, modern benzodiazepines are unavailable in Russia and older benzodiazepines can lead to dependence. Melatonin receptor agonists are not effective enough for acute insomnia. Among available antihistamines, doxylamine is the most convenient option in clinical practice. Doxylamine has a good profile of safety and efficacy, it is included in the local clinical guidelines for insomnia. Also, doxylamine is the only sleep drug available for pregnant women. This paper presents a portrait of doxylamine and comments on its clinical niches and contraindications. We also discuss the pharmacology of doxylamine, drug interactions, and prescription modes. There are also three clinical case studies, presenting the typical acute insomnia patients and logic for their evaluation, underlining key clinical features of this disorder.

Keywords: sleep, insomnia, acute insomnia, doxylamine, pregnancy

For citation: Burchakov, D.I. Tardov M.V. Insomnia in general practice: the role of doxylamine. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):45–53. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-45-53.

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

© Д.И. Бурчаков, М.В. Тардов, 2020

ВВЕДЕНИЕ

Выделяют три клинические формы инсомнии: хроническую, острую и идиопатическую. Все они встречаются в практике терапевта и требуют разных подходов к лечению.

При идиопатической и хронической инсомнии необходимо разобраться, каков ее генез, нет ли за ней скрытого неврологического или психического заболевания. Это задача для специалиста – невролога, психиатра, сомнолога. Врач-терапевт не может и не должен принимать на себя эту ответственность. При острой инсомнии пациенту нужна помощь «здесь и сейчас», потому что чем быстрее восстановится его сон, тем быстрее отступят и любые другие жалобы. Это задача, которую врач-терапевт может решать с успехом. Инструментам для ее решения и посвящена данная статья.

ОСТРАЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ ИНСОМНИЯ

В третьей редакции Международной классификации расстройств сна (МКРС-3) изложены критерии диагностики инсомнии. Она рассматривается как клинический синдром, при котором:

1) у пациента есть трудности с засыпанием, ночные пробуждения и ранние утренние пробуждения;
2) у пациента нарушается функционирование и состояние в бодрствовании;
3) пациент может позволить себе спать достаточное количество времени, а не просто ограничивает свой сон;
4) эти проблемы возникают не меньше трех раз в неделю;
5) эти проблемы не объясняются наличием другого расстройства сна (например, апноэ сна, синдром беспокойных ног и др.).

Отметим, что для выполнения второго пункта этих критериев достаточно, чтобы у пациента отмечалась хотя бы одна (или более) проблема из следующего списка:

- усталость/недомогание;
- нарушение внимания, сосредоточения, запоминания;
- расстройство настроения/раздражительность;
- дневная сонливость;
- проблемы с поведением (например, гиперактивность, импульсивность, агрессия);
- снижение мотивации/энергичности/инициативности;
- подверженность ошибкам и несчастным случаям;
- беспокойство о своем сне и неудовлетворенность им.

Часто проблемы со сном перетекают в проблемы самочувствия – головные боли, нарушения деятельности желудка и кишечника, мышечное напряжение и т.д. На фоне инсомнии могут обостряться и прогрессировать хронические заболевания: сахарный диабет, гипертоническая болезнь, воспалительные заболевания кишечника и многие другие.

Идиопатическая инсомния – расстройство сна, существующее у пациента практически всю жизнь. Оно начинается в раннем детстве или в школьные годы и продолжается во взрослом возрасте. Такая инсомния не является результатом других расстройств сна, внутренних болезней, психических расстройств и стресса, приема медикаментов, вредных привычек. Терапия идиопатической инсомнии – прерогатива специалиста.

Инсомния считается хронической, если она длится более 3 месяцев. Это значит, что нарушенный сон уже стал частью образа жизни пациента и требует дифференциальной диагностики и комплексного лечения. Большая часть препаратов, эффективных при лечении хронической инсомнии, выписываются на специальных рецептурных бланках.

Острая инсомния длится менее 3 месяцев, обычно возникает в связи с явным стрессом или с особенностями сна во время беременности, хорошо отвечает на терапию снотворными, в том числе доступными по обычному рецепту.

Итак, если пациент соответствует критериям идиопатической или хронической инсомнии, его целесообразно передать специалисту. В этом случае терапевт может рекомендовать снотворное, но только как временную меру и только если есть уверенность в безопасности препарата. Если у пациента острая инсомния, то терапевт может и должен ее купировать, а в случае, если терапия не даст результата, передать пациента специалисту. Наконец, в практике терапевта бывает немало пациентов, у которых есть проблемы со сном, но которые не соответствуют критериям инсомнии. В этом случае также возможно применение снотворного, если есть уверенность в его безопасности.

ОБЗОР ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ СНА

Лечение инсомнии складывается из двух подходов: медикаментозного и психотерапевтического. Их эффективность сопоставима, но при этом психотерапия дает устойчивый результат, а медикаменты – быстрый эффект. Хроническую инсомнию лечат не только снотворными. Если ее ведущая причина – тревога пациента, то применяют анксиолитики, если депрессия – применяют антидепрессанты. Однако различать симптомы тревоги, депрессии и других подобных состояний – задача невролога и психиатра.

В арсенале терапевта есть несколько групп препаратов, которые позволяют улучшить сон. Чаще всего используют бензодиазепины, агонисты рецепторов мелатонина и антигистаминные препараты. Еще одна группа снотворных – Z-препараты, зопиклон, золпидем и залеплон. Препараты на их основе выписываются только на специальных рецептурных бланках.

Бензодиазепины связываются с рецепторным комплексом гамма-амино-масляной кислоты (ГАМК) и снижают нейронную возбудимость, повышают тормозной постсинаптический потенциал. К сожалению, большинство бензодиазепинов имеют долгий период полувыведения (то есть сами вызывают дневную сонливость на следующий день) и вызывают зависимость. Современные бензодиазепины, включенные в зарубежные клинические рекомендации, в Российской Федерации недоступны.

Агонисты рецепторов мелатонина рассматриваются не столько как снотворные, сколько как хронобиологические регуляторы. Они наиболее эффективны при легких нару-

шениях сна, отклонениях в режиме сна и других состояниях, которые в литературе называют десинхронозами.

Антигистаминные препараты, в свою очередь, по эффективности немногим уступают бензодиазепинам и при этом имеют хороший профиль безопасности. В Российской Федерации у взрослых пациентов широко применяется действующее вещество доксиламин. Его анализу посвящены дальнейшие разделы статьи.

ДОКСИЛАМИН: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ

Возможности и схемы применения доксиламина. Доксиламин применяют в клинической практике с начала 1950-х гг. В США и во многих странах Европы это безрецептурное снотворное средство. В отечественных клинических рекомендациях по лечению инсомнии указано, что доксиламин является более современным по сравнению с дифенгидрамином средством. Анализ рекомендаций и клинического опыта позволяет выделить следующие ситуации для его применения:

- острая инсомния на фоне явного стресса: конфликта на работе и в семье, потери работы, тяжелой болезни или утраты родственника, внезапных проблем со здоровьем у самого пациента [1]. В этом случае доксиламин купирует инсомнию, не давая ей дополнительно навредить пациенту;
- нарушения сна у женщин в течение всей беременности, но не в период лактации [2]. Важно знать, что на вебсайте Регистра лекарственных средств (rlsnet.ru) в разделе, посвященном доксиламину, по состоянию на февраль 2020 г. дана устаревшая информация о беременности как о противопоказании. Все современные препараты доксиламина разрешены при беременности;
- инсомния на фоне лекарственной зависимости, в том числе при длительном приеме бензодиазепинов или барбитуратов, действующих на рецепторы ГАМК. При отмене или постепенном отказе от таких препаратов возникает рикошетная инсомния, которую можно купировать, действуя доксиламином на рецепторы гистамина [3].

Одна из удобных и современных форм доксиламина – лекарственный препарат Валокордин-Доксиламин (Кревель Мойзельбах, Германия). В 1 мл (22 капли) препарата содержится 25 мг доксиламина сукцината. Препарат следует принимать по 22–44 капли за полчаса до отхода ко сну. Преимущество жидкой формы состоит в том, что препарат можно дозировать более гибко, чем доксиламин в таблетках. Подробнее возможности и схемы рассмотрены в разделе «Клинические случаи».

Механизм действия. Бодрость и сонливость человека зависят от баланса возбуждения и торможения в нервной системе. Эти силы представлены системами нейромедиаторов и их рецепторов. Например, ГАМК и мелатонин способствуют засыпанию. В свою очередь, гистамин, ацетилхолин, норадреналин поддерживают человека в бодрствовании.

Доксиламин и другие антигистамины – это обратные конкурентные агонисты рецепторов гистамина. Когда доксиламин связывается с рецептором, тот переходит в неактивное состояние и утрачивает способность передавать сигнал. Активность гистаминергической системы снижается, и поэтому субъективно у человека возникает сонливость [4].

Существуют два поколения антигистаминных препаратов. Молекулы первого поколения липофильны, легко проникают через гематоэнцефалический барьер. Они обладают и центральным, и периферическим действием. Кроме собственно антигистаминного, у разных молекул могут быть выражены М-холиноблокирующее и альфа-адреноблокирующее действие. За счет центрального антигистаминного эффекта некоторые их них, особенно дифенгидрамин и доксиламин, работают как снотворные. У других представителей этой группы, например у клемастина, седативный эффект рассматривается как побочный.

Молекулы второго и третьего поколения гидрофильны и в ЦНС почти не проникают, поэтому как снотворные их не используют. Они более селективны, чем молекулы первого поколения. К ним относятся левоцетиризин, лоратадин, дезлоратадин и другие. На их основе создана обширная группа оригинальных средств от аллергии и дженериков.

Сравним доступные в Российской Федерации антигистаминные препараты первого поколения (*табл. 1*).

Хлорфенирамин входит в состав средств для симптоматического лечения простуды. Его сочетают с фенилэфрином, парацетамолом и кофеином, за счет антигистаминного действия он и способствует сну больного с

Таблица 1. Антагонисты Н1-рецепторов гистамина первого поколения [5, 6]
Table 1. First-generation histamine-H1-receptor antagonists [5, 6]

Вещество	T_{max}, ч	Длительность эффекта, ч	Связывается с белками плазмы, %	$T_{1/2}$ элиминации, ч	Суточные дозы, мг
Хлорфенирамин	2,8	24	72	27,9 ± 8,7	2–8
Дифенгидрамин	1,7	12	>95	9,2 ± 2,5	10–150
Доксиламин	2,4	7,5	38	10,3	7,5–50
Гидроксизин	2,1	24	na	20 ± 4,1	25–300
Клемастин	6	До 24	na	21,5	1–6
Хлоропирамин	2	6	93	14	25–200

ОРВИ, и облегчает симптомы, связанные с отеком. Как снотворное для монотерапии его не используют.

Дифенгидрамин включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), он применяется в составе литических смесей и для облегчения симптомов аллергии. Как снотворное широко применяется в США. В Российской Федерации в силу низкой стоимости и злоупотребления лицами с зависимостью таблетированные формы доступны в ограниченном числе аптек. Например, по данным ресурса mosapteka.ru, в феврале 2020 г. он был представлен лишь в 12 аптеках Москвы.

Доксиламин широко применяется как снотворное в Европе и США. Это единственное снотворное, которое можно рекомендовать беременным женщинам. В Российской Федерации он представлен препаратом Валокордин-Доксиламин и рядом таблетированных препаратов.

Гидроксизин используют для лечения неврозов и органических расстройств, сопровождающихся страхом и беспокойством, как противозудное средство. Из-за очень длительного действия – до 24 ч – его не рекомендуется использовать как снотворное, чтобы избежать сонливости на следующий день. В меньших же дозах как снотворное он неэффективен.

Клемастин используется как средство от кожного зуда, дерматита, крапивницы и других аллергических реакций. Его седативный эффект рассматривается как побочный, поэтому антигистаминные препараты второго поколения предпочтительнее.

Хлоропирамин – средство для лечения аллергических реакций, а также для комплексной терапии острых респираторных заболеваний и кишечных инфекций у детей. Как снотворное не используется.

Особенности доксиламина делают его самым удобным снотворным в своей группе. Рассмотрим его ключевые параметры более внимательно. Доксиламин начинает действовать через 20–30 мин после приема, поэтому принимать его следует за полчаса до отхода ко сну. T_{max} достигается через 2,4 ч, поэтому доксиламин помогает не просто уснуть, а еще и поддержать сон, избавляя пациента от ночных пробуждений. Эффект длится до 7,5 ч, поэтому утром пациенту легче проснуться и встать. Последействие доксиламина минимально. $T_{1/2}$ элиминации длится 10,3 ч – через сутки после приема доксиламин полностью покидает организм и не обладает накопительным эффектом. Отметим, что клиренс доксиламина не снижается у пожилых женщин, в отличие от мужчин [7].

Эффективность и безопасность. Клинические исследования. Доксиламин впервые прошел регистрацию в 1956 г., однако по сравнению с веществами, которые были открыты позднее, он менее изучен. На то есть две основные причины. Во-первых, на рынке есть несколько препаратов доксиламина, поэтому исследование по одному из них становится инструментом продвижения для всех остальных. Это делает неэффективными инвестиции фармакомпаний в дорогие рандомизированные контролируемые исследования. Во-вторых, в США, где проводится большая часть клинических исследований, доксиламин является безрецептурным препаратом (over-the-counter), и для его промоции исследования не требуются.

Несмотря на это, исследования эффективности доксиламина ведутся и сегодня. В *табл. 2* представлены работы, значимые для клиницистов. Подробный разбор значительной части представленных исследований доступен в систематическом обзоре К.Н. Стрыгина (2018) [8].

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Фармакокинетика и метаболизм доксиламина у человека отличаются от таковых у других млекопитающих, в частности крыс. Известно, что доксиламин метаболизируется ферментами CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9 и выводится в большей степени с мочой. Доксиламин в терапевтических дозах считается безопасным для печени и почек. При снижении клиренса дозу препарата следует также снижать. Фармакодинамика доксиламина дозозависима, интраназальное введение не превосходит по эффективности пероральное [19–21]. По существующим оценкам, LD50 доксиламина находится в пределах 50–500 мг/кг массы тела, то есть по меньшей мере 3500 мг для взрослого человека весом 70 кг.

Судя по исследованиям, проведенным по дифенгидрамину, антигистаминные средства первого поколения служат не только субстратом, но и ингибитором CYP2D6. Это следует учитывать, рекомендуя пациенту препараты, которые задействуют этот метаболический путь: метопролол, трамадол, антипсихотические препараты, трициклические антидепрессанты, антиаритмические препараты [22, 23]. Применение доксиламина приводит к увеличению активности CYP2B, CYP3A и CYP2A, поэтому возможно опосредованное ими взаимодействие с антиаритмическими средствами, ингибиторами протеазы, нейролептиками, бета-адреноблокаторами, иммунодепрессантами и противоэпилептическими препаратами.

Также известно, что флавоноиды в составе грейпфрутового сока способны влиять на активность ферментов, участвующих в метаболизме антигистаминных средств [24]. Неизвестно, значим ли этот эффект для доксиламина, однако желательно не сочетать его прием с грейпфрутовым соком.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Доксиламин можно применять на протяжении всей беременности. Это делает его уникальным среди снотворных препаратов. По результатам крупного метаанализа, вобравшего в себя данные около 200 000 женщин, антигистаминные препараты в первом триместре беременности не повышают риск врожденных аномалий или даже оказывают протективный эффект (отношение шансов 0,76, 95% ДИ: 0,60–0,94) [25]. Во время лактации прием препарата, согласно инструкции, следует прекратить.

● ***Таблица 2.*** Исследования эффективности, безопасности, последействия и переносимости доксиламина
● ***Table 2.*** Doxylamine efficacy, safety, after-effect and tolerance studies

Автор	Год	n	Тип исследования	Выводы
Зарубежные клинические и доклинические исследования				
G.M. Smith и соавт. [9]	1985	2931	Двойное слепое рандомизированное	Хорошая переносимость и безопасность. Совместное применение с анальгетиком усиливает снотворный эффект
C. Hausser Hauw и соавт. [10]	1995	18	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное	Хорошая переносимость и безопасность. Отсутствует последействие. Субъективные показатели энергичности, ясности сознания, тревожности и сонливости на следующий день не отличаются от плацебо
B. Schadeck и соавт. [11]	1996	338	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое, в трех группах	Хорошая переносимость и безопасность. Эффективность доксиламина сопоставима с эффективностью золпидема
Зарубежные исследования фармакокинетики и фармакодинамики				
H. Friedman и соавт. [7]	1989	43	Сравнительное исследование клиренса в зависимости от пола и возраста	Клиренс и $T_{1/2}$ элиминации снижаются у пожилых мужчин, но не меняются у пожилых женщин.
S. Videla и соавт. [12]	2012	24	Рандомизированное простое слепое (лаборатория) перекрестное, одна доза	Хорошая переносимость и безопасность при приеме пищи, фармакокинетика не зависит от приема высококалорийной и жирной пищи
S. Videla и соавт. [13]	2013	12	Рандомизированное простое слепое (лаборатория) перекрестное, одна доза	Хорошая переносимость и безопасность при приеме натощак
Отечественные исследования эффективности и безопасности				
А.М. Вейн [14] Я.И. Левин, К.Н. Стрыгин [15]	1997, 2005	50	Открытое несравнительное	Хорошая переносимость и безопасность. Отмечено улучшение всех субъективных характеристик сна, кроме количества сновидений
Р.Я. Адаменко	2001	62	Открытое несравнительное	Хорошая переносимость и безопасность у пациентов с инсомнией на фоне гипертонической болезни и недостаточности мозгового кровообращения
А.Б. Смулевич и соавт. [16]	2006	47	Открытое несравнительное	Хорошая переносимость и безопасность. Отмечено улучшение всех субъективных характеристик сна. Эффективен при нарушениях сна средней и легкой степени выраженности, формирующихся в рамках аффективных расстройств циклотимического уровня, личностных расстройств и др.
А.А. Смирнов и соавт. [17]	2006	30	Открытое несравнительное	Хорошая переносимость и безопасность у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией
А.Ю. Мельников и соавт. [18]	2017	60	Многоцентровое сравнительное рандомизированное	Хорошая переносимость и безопасность

ОСОБЫЕ СИТУАЦИИ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Антигистаминные средства первого поколения влияют на способность управлять транспортными средствами и точными механизмами [26]. Кроме того, в препарате Валокордин-Доксиламин содержится этанол, поэтому пациенту следует воздержаться от управления транспортным средством в утренние часы.

Как и большинство снотворных и седативных препаратов, доксиламин может усугубить синдром апноэ сна, особенно обструктивного. Терапевту следует обращать внимание на характерный габитус таких пациентов: это люди с ожирением, храпящие по ночам, с артериальной гипертонией и, порой, с дневной сонливостью и «хронической усталостью». Их желательно проконсультировать у невролога или сомнолога.

Антигистаминные средства первого поколения ассоциированы с повышенным риском падений, и, соответственно, переломов у пожилых людей [27]. Поэтому, рекомендуя доксиламин, можно оценивать этот риск хотя бы по суррогатным маркерам. Если пациенту более 65 лет и при этом за последний год произошло два или более падения, от приема доксиламина следует воздержаться. Пожилой возраст сам по себе, без падений, – не повод для отмены препарата, особенно у женщин, у которых клиренс доксиламина не снижается с годами.

Антигистаминные средства первого поколения могут влиять на когнитивные функции. Однако этот эффект показан только для хлорфенирамина и доксепина, но не для доксиламина [28], к тому же этот эффект накопительный и проявляется в результате постоянного применения в течение трех и более лет, доксиламин же применяется только эпизодически или краткосрочными курсами.

Антигистаминные средства первого поколения могут обострить течение глаукомы. Этот эффект связан с м-холиноблокирующим эффектом препарата. Доксиламин

противопоказан при закрытоугольной глаукоме. Если пациент не наблюдается у офтальмолога, следует при осмотре учитывать факторы риска глаукомы: пожилой возраст, женский пол, дальнозоркость. В некоторых случаях целесообразно проконсультировать пациента у офтальмолога.

Есть мнение, что антигистаминные средства первого поколения могут негативно влиять на сердечный ритм. Однако анализ данных фармаконадзора показал, что большая часть нарушений ритма связана с дифенгидрамином [29]. У доксиламина уровень опасности ниже. Тем не менее при выраженных нарушениях применять доксиламин следует с осторожностью.

Антигистаминные средства первого поколения, особенно дифенгидрамин и хлорфенирамин, отягощают течение заболеваний предстательной железы, нарушающих пассаж мочи [30]. В литературе нет данных именно о доксиламине, но он попадает под запрет вместе со всей своей группой.

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ, ПРИВЫКАНИЕ, РИСК ЗАВИСИМОСТИ

Известно, что антигистаминные препараты первого поколения вызывают привыкание. Механизм его неизвестен. Привыкание (толерантность) к доксиламину формируется на 5–7-й день применения, и к 10–14-му дню эффективность препарата резко снижается. Эти цифры отличаются у разных пациентов, но следует всегда предупреждать, что доксиламин не следует принимать более двух недель. Чтобы избежать рикошетной инсомнии после резкой отмены, дозу препарата можно постепенно снижать, например с 22 капель до 14, а потом до 7.

Доксиламин как таковой не вызывает зависимости. Некоторые пациенты с хронической инсомнией злоупотребляют снотворными, но в этих случаях обычно имеет место инсомния, возникшая на фоне психического расстройства или под действием психологических факторов. Вместо того чтобы получить помощь психотерапевта, пациент пробует разные снотворные, постепенно к ним формируется привыкание, пациент повышает дозу или принимает несколько препаратов одновременно. Таких пациентов должен наблюдать психиатр или невролог.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Острая инсомния у молодого пациента. Пациент П., мужчина 34 лет, обратился к терапевту с жалобами на приступы сердцебиения, вялость, раздражительность. По данным физикального осмотра и ЭКГ признаков патологии нет. Со слов пациента, описанные жалобы появились в течение последнего месяца на фоне психологического стресса. Пациент, будучи отцом двоих детей, уже в течение года выплачивает ипотеку. Месяц назад компания, в которой он работал, прекратила свою деятельность, и он лишился места работы и основного источника дохода. Ему удалось быстро найти новую работу, но из-за необходимости адаптироваться к новым условиям он стал нервным и быстро устает. При опросе о качестве сна пациент отмечает, что когда он ложится спать, то долго не может уснуть, потому что «в голове крутятся мысли о проблемах». В особенно тревожные ночи он просыпается 2–3 раза или спит, но поверхностно и по утрам не чувствует себя отдохнувшим. Чтобы поддержать работоспособность, днем он пьет по 4–5 кружек кофе и после третьей кружки отмечает «приступы сердцебиения».

Интересно, что хотя у пациента нарушен сон, он обратился к терапевту, потому что его беспокоит состояние его сердца. Многие пациенты с острыми нарушениями сна не связывают ухудшение общего состояния с некачественным сном. В данном же случае речь идет об острой инсомнии. В пользу этой гипотезы говорит наличие явного стрессового фактора и длительность – около месяца. Кофе, особенно во второй половине дня, дополнительно нарушает сон, формируя порочный круг. Пациент соответствует всем основным критериям диагностики инсомнии, изложенным в МКРС-3:

a) отмечаются трудности инициации и поддержания сна;
b) отмечаются усталость и дневная сонливость, неудовлетворенность качеством сна;
c) у пациента есть необходимое время для сна и комфортное пространство для сна – иными словами, его проблемы связаны с внутренним состоянием;
d) описанные нарушения возникают не реже трех раз в неделю;
e) нет признаков других нарушений сна.

Острая инсомния является по своей сути расстройством адаптации (adjustment disorder). Если у пациента нет признаков соматического заболевания, следует восстановить его сон, купировать инсомнию. Качественный сон поможет пациенту быстрее восстановиться и адаптироваться к новой работе.

В первую очередь пациенту было рекомендовано посильно ограничить прием кофеина и не пить кофе за 4–6 часов до сна. Пациенту был назначен Валокордин-Доксиламин в дозе 1 мл (22 капли) за полчаса до сна на 7 дней. Уже после первого дня приема качество сна повысилось – пациенту потребовалось менее 10 мин, чтобы уснуть. В последующие дни прекратились ночные пробуждения. После отмены препарата негативных симптомов выявлено не было.

Острая инсомния на фоне соматического заболевания. Пациентка Л., 53 года, обратилась с жалобами на учащенное сердцебиение, ощущение, «что сердце выпрыгивает из груди», комок в горле, тревожность и подавленное настроение. Из анамнеза известно, что Л. наблюдается у эндокринолога по поводу сахарного диабета 2-го типа. Диабет был диагностирован 7 месяцев назад, и в течение пяти месяцев женщина получала пероральную сахароснижающую терапию. Целевых значений гликированного гемоглобина достичь не удалось, и два месяца назад эндокринолог инициировал инсулинотерапию. Пациентка отмечает, что волнуется и переживает из-за необходимости делать инъекции инсулина.

При опросе обращают на себя внимание и другие жалобы. По ночам пациентка часто просыпается от ощущения жара и проветривает комнату, даже зимой. Эти пробуждения возникают у нее 3–4 раза за ночь и в

последние месяцы постепенно учащаются. По поводу ощущения комка в горле обследована эндокринологом, данных о патологии щитовидной железы нет.

Нарушения сна у этой пациентки имеют смешанное происхождение. Во-первых, ей 53 года. Вопрос: «Продолжаются ли у вас менструации?» позволил узнать, что они продолжаются, но с перерывами по 2–3 месяца. Следовательно, она находится в периоде перименопаузы и может страдать от климактерического синдрома. Ее жалобы на комок в горле, на то, что «сердце выпрыгивает из груди» и прочее – на самом деле маски приливов жара. Женщины с такими жалобами часто обращаются не к гинекологу, а к терапевту, неврологу и другим специалистам. Во-вторых, перевод на инсулинотерапию – явное стрессовое событие, которое усугубляет нарушения ее сна. В-третьих, сахарный диабет негативно влияет на сон, хотя его роль не стоит преувеличивать. Климактерический синдром и стресс – ведущие факторы.

Пациентке был рекомендован Валокордин-Доксиламин курсом 10 дней и далее для эпизодического применения. Женщина принимала препарат по 22–44 капли в зависимости от уровня нервного напряжения. Уже через 10 дней качество ее сна значительно улучшилось, хотя и не восстановилось полностью. Чтобы окончательно избавить пациентку от приливов, потребовалась консультация гинеколога-эндокринолога, который рекомендовал ей менопаузальную гормональную терапию. Этот метод лечения не противопоказан при диабете. В дальнейшем за счет комплексной терапии удалось нормализовать углеводный обмен и избавить пациентку от эпизодических нарушений сна. Она продолжала время от времени принимать Валокордин-Доксиламин, но только при стрессозависимом нарушении сна.

Нарушения сна у беременной женщины. Пациентка О., 32 года, направлена к терапевту акушером-гинекологом. Первая беременность была осложнена гестационной артериальной гипертензией, но в остальном протекала благополучно и завершилась родами три года назад. В данный момент пациентка беременна второй беременностью, срок 27–28 недель. При плановом осмотре было отмечено повышение артериального давления до 135/85 мм рт. ст. Белка в моче нет. Со слов пациентки, которая уже несколько дней отслеживает артериальное давление, оно повышается, если ночью у нее возникают проблемы со сном. Проблемы эти разнообразны и возникают 2–3 раза в неделю: иногда она подолгу не может уснуть, иногда у нее поверхностный сон, иногда она просыпается из-за изжоги или без явных причин.

В данном случае нарушения сна вторичны по отношению к беременности. Нарушения засыпания чаще всего возникают из-за тревожности и повышенной эмоциональности беременных. Поверхностный сон связан с повышенной концентрацией прогестерона, который в дневное время вызывает сонливость, а в ночное, за счет парадоксального активирующего эффекта, мешает глубоко уснуть.

Помимо стандартных мер, предписанных для контроля гестационной АГ, целесообразно оптимизировать качество сна пациентки. Для устранения тревожности женщина была направлена на консультацию перинатального психолога. Что же касается инсомнии, то доксиламин – единственное снотворное, разрешенное к применению во время беременности. Пациентке был назначен Валокордин-Доксиламин в дозе 1 мл (22 капли). Чтобы сократить даже теоретические риски, пациентка по рекомендации врача принимала меньшие дозы – 14 или 10 капель. Она обнаружила, что ей достаточно принимать препарат два или три раза в неделю – по потребности. На фоне эпизодического применения препарата нарушения сна перестали ее беспокоить, АГ не прогрессировала. Беременность завершилась неосложненными родами на 39-й неделе.

Акушеры-гинекологи имеют право назначать доксиламин своим подопечным, но часто перекладывают эту ответственность на терапевтов. Опрашивая женщину и принимая решение, следует учитывать два фактора. Во-первых, если беременная храпит по ночам и, со слов мужа или соседей по палате, у нее бывают остановки дыхания ночью, она может страдать от синдрома обструктивного апноэ сна. Во-вторых, если она жалуется на то, что ей мешают спать судороги икроножных мышц (крампи), то, помимо доксиламина, ей следует рекомендовать препараты магния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доксиламин (Валокордин-Доксиламин) – безопасный препарат для лечения острых нарушений сна, особенно связанных со стрессом и беременностью. И хотя его доказательная база уступает некоторым другим снотворным препаратам, накоплен значительный опыт его применения. Описанные выше свойства и особенности делают его эффективным инструментом врача-терапевта, которому в своей практике приходится регулярно сталкиваться с нарушениями сна у пациентов.

Поступила / Received 20.01.2020
Поступила после рецензирования / Revised 13.02.2020
Принята в печать / Accepted 17.02.2020

Список литературы

1. Мельников А.Ю. Острая инсомния: естественное течение и возможности коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(4):28–35. doi: 10.17116/jnevro201911904228.
2. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М., Вербицкий Е.В., Захаров А.В., Кельмансон И.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология.* 2016;(2):41–51. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/neurology/neurology-02-2016/proekt_klinicheskikh_rekomendatsiy_po_diagnostike_i_lecheniyu_khronicheskoy_insomnii_u_vzroslykh/
3. Ковальзон В.М. Роль гистаминергической системы головного мозга в регуляции цикла бодрствование – сон. *Физиология человека.* 2013;39(6):13–23. doi: 10.7868/s0131164613060088.
4. Bakker R.A., Nicholas M.W., Smith T.T., Burstein E.S., Hacksell U., Timmerman H. et al. In vitro pharmacology of clinically used central nervous system-active drugs as inverse H(1) receptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;322(1):172–179. doi: 10.1124/jpet.106.118869.
5. Simons F.E.R. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med.* 2004;351:2203–2217. doi: 10.1056/NEJMra033121.
6. Martínez-Gómez M.A., Carril-Avilés M.M., Sagrado S., Villanueva-Camañas R.M., Medina-Hernández M.J. Characterization of antihistamine-human serum protein interactions by capillary electrophoresis. *J Chromatogr A.* 2007;1147(2):261–269. doi: 10.1016/j.chroma.2007.02.054.

7. Friedman H., Greenblatt D.J., Scavone J.M., Burstein E.S., Ochs H.R., Harmatz J.S., Shader R.I. Clearance of the antihistamine doxylamine. Reduced in elderly men but not in elderly women. *Clin Pharmacokinet.* 1989;16:312–316. doi: 10.2165/00003088-198916050-00003.
8. Стрыгин К.Н. Роль центральных блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(4):73–82. doi: 10.17116/jnevro20181184273.
9. Smith G.M., Smith P.H. Effects of doxylamine and acetaminophen on postoperative sleep. *Clin Pharmacol Ther.* 1985;37(5):549–557. doi: 10.1038/clpt.1985.87.
10. Hausser Hauw C., Fleury B., Scheck F., Pello J.Y., Lebeau B. Effect on sleep architecture and residual effect of a dose of 15 mg of doxylamine in healthy volunteers. *Sem Hop.* 1995;71(23–24):742–750.
11. Schadeck B., Chelly M., Amsellem D., Cohen A., Peraudeau P., Scheck F. Comparative efficacy of doxylamine (15 mg) and zolpidem (10 mg) for the treatment of common insomnia. A placebo-controlled study. *Sem Hop Inf.* 1996;72(13–14):428–439.
12. Videla S., Lahjou M., Guibord P., Xu Z., Tolrà C., Encina G. Food effects on the pharmacokinetics of doxylamine hydrogen succinate 25 mg film-coated tablets: a single-dose, randomized, two-period crossover study in healthy volunteers. *Drugs in R&D.* 2012;12:217–225. doi: 10.2165/11641640-000000000-00000.
13. Videla S., Cebrecos J., Lahjou M., Wagner F., Guibord P., Xu Z. Pharmacokinetic Dose Proportionality Between Two Strengths (12.5 mg and 25 mg) of Doxylamine Hydrogen Succinate Film-Coated Tablets in Fasting State: A Single-Dose, Randomized, Two-Period Crossover Study in Healthy Volunteers. *Drugs in R&D.* 2013;13:129–135. doi: 10.1007/s40268-013-0015-7.
14. Вейн А.М. *Отчет об исследовании Донормила у больных инсомнией.* М.: Центр сомнологических исследований; 1997. Режим доступа: https://www.dropbox.com/s/is2qquy2lzdm91v/Wein%20report%201997.docx?dl=0.
15. Левин Я.И., Стрыгин К.Н. Донормил в терапии инсомнии. *Лечение нервных болезней.* 2005;6(2):23–26. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Doksilamin_Donormil_v_lechenii_insomnii.
16. Смулевич А.Б., Железнова М.В., Павлова Л.К. Применение препарата «Донормил» при лечении нарушений сна средней и легкой степени выраженности в практике психиатра. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* 2006;(1):12–17. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-01-2006/primenenie_preparata_quot_donormil_quot_pri_lechenii_narusheniy_sna_sredney_i_legkoy_stepeni_vyrazhe/
17. Смирнов А.А., Густов А.В., Желтова О.Ю. Эффективность применения донормила в лечении инсомний у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2006;106(3):56–67. Режим доступа: http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=143391.
18. Мельников А.Ю., Лаврик С.Ю., Бикбулатова Л.Ф., Рагинене И.Г., Иванова Я.А., Захаров А.В. Эффективность препарата реслип (доксиламин) при острой инсомнии: многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(4):56–59. doi: 10.17116/jnevro20171174256-59.
19. Allison M., Hale C. A Phase I Study of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intranasal Doxylamine in Subjects with Chronic Intermittent Sleep Impairment. *Drugs in R&D.* 2018;18:129–136. doi: 10.1007/s40268-018-0232-1.
20. Pelser A., Müller D.G., du Plessis J., du Preez J.L., Goosen C. Comparative pharmacokinetics of single doses of doxylamine succinate following intranasal, oral and intravenous administration in rats. *Biopharm Drug Dispos.* 2002;23(6):239–244. doi: 10.1002/bdd.314.
21. Friedman H., Greenblatt D.J. The pharmacokinetics of doxylamine: use of automated gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection. *J Clin Pharmacol.* 1985;25(6):448–451. doi: 10.1002/j.1552-4604.1985.tb02875.x.
22. Hamelin B., Bouayad A., Méthot J., Jobin J., Desgagnés P., Poirier P. et al. Significant interaction between the nonprescription antihistamine diphenhydramine and the CYP2D6 substrate metoprolol in healthy men with high or low CYP2D6 activity. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2000;67(5):466–477. doi: 10.1067/mcp.2000.106464.
23. Lessard E., Yessine M.-A., Hamelin B.A., Gauvin C., Labbé L., O'Hara G. et al. Diphenhydramine alters the disposition of venlafaxine through inhibition of CYP2D6 activity in humans. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21(2):175–184. doi: 10.1097/00004714-200104000-00009.
24. Bartra J., Valero A.L., Del Cuvillo A., Dávila I., Jáuregui I., Montoro J. et al. Interactions of the H1 antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16(Suppl. 1):29–36. Available at: http://www.jiaci.org/issues/vol16s1/5.pdf.
25. Seto A., Einarson T., Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol.* 1997;14(3):119–124. doi: 10.1055/s-2007-994110.
26. Popescu F.D. H1 antihistamines and driving. *J Med Life.* 2008;1(3):262–268. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20108503.
27. Cho H., Myung J., Suh H.S., Kang H.-Y. Antihistamine use and the risk of injurious falls or fracture in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2018;29:2163–2170. doi: 10.1007/s00198-018-4564-z.
28. Gray S.L., Anderson M.L., Dublin S., Hanlon J.T., Hubbard R., Walker R. et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med.* 2015;175(3):401–407. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.7663.
29. Poluzzi E., Raschi E., Godman B., Koci A., Moretti U., Kalaba M. Pro-arrhythmic potential of oral antihistamines (H1): combining adverse event reports with drug utilization data across Europe. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119551. doi: 10.1371/journal.pone.0119551.
30. Zaman Huri H., Hui Xin C., Sulaiman C.Z. Drug-related problems in patients with benign prostatic hyperplasia: a cross sectional retrospective study. *PLoS One.* 2014;9(1):e86215. doi: 10.1371/journal.pone.0086215.

References

1. Melnikov A.Yu. Acute Insomnia: Natural Course and Correction Modalities. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(4):28–35. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201911904228.
2. Polouektov M.G., Buzunov R.V., Averbukh V.M., Verbitskiy E.V., Zakharov A.V., Kel'manson I.A. et al. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium Medicum. Nevrologiya i revmatologiya = Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology.* 2016;(2):41–51. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/neurology/neurology-02-2016/proekt_klinicheskikh_rekomendatsiy_po_diagnostike_i_lecheniyu_khronicheskoy_insomnii_u_vzroslykh/ https://con-med.ru/magazines/neurology/neurology-02-2016/proekt_klinicheskikh_rekomendatsiy_po_diagnostike_i_lecheniyu_khronicheskoy_insomnii_u_vzroslykh/
3. Kovalzon V.M. The role of histaminergic system of the brain in the regulation of sleep-wakefulness cycle. *Phiziologiya cheloveka = Human physiology.* 2013;39(6):13–23. (In Russ.) doi: 10.7868/s0131164613060088.
4. Bakker R.A., Nicholas M.W., Smith T.T., Burstein E.S., Hacksell U., Timmerman H. et al. In vitro pharmacology of clinically used central nervous system-active drugs as inverse H(1) receptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;322(1):172–179. doi: 10.1124/jpet.106.118869.
5. Simons F.E.R. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med.* 2004;351:2203–2217. doi: 10.1056/NEJMra033121.
6. Martínez-Gómez M.A., Carril-Avilés M.M., Sagrado S., Villanueva-Camañas R.M., Medina-Hernández M.J. Characterization of antihistamine-human serum protein interactions by capillary electrophoresis. *J Chromatogr A.* 2007;1147(2):261–269. doi: 10.1016/j.chroma.2007.02.054.
7. Friedman H., Greenblatt D.J., Scavone J.M., Burstein E.S., Ochs H.R., Harmatz J.S., Shader R.I. Clearance of the antihistamine doxylamine. Reduced in elderly men but not in elderly women. *Clin Pharmacokinet.* 1989;16:312–316. doi: 10.2165/00003088-198916050-00003.
8. Strygin K.N. The Role of Central Histamine Receptor Blockers in the Treatment of Insomnia. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(4):73–82. doi: 10.17116/jnevro20181184273.
9. Smith G.M., Smith P.H. Effects of doxylamine and acetaminophen on postoperative sleep. *Clin Pharmacol Ther.* 1985;37(5):549–557. doi: 10.1038/clpt.1985.87.
10. Hausser Hauw C., Fleury B., Scheck F., Pello J.Y., Lebeau B. Effect on sleep architecture and residual effect of a dose of 15 mg of doxylamine in healthy volunteers. *Sem Hop.* 1995;71(23–24):742–750.
11. Schadeck B., Chelly M., Amsellem D., Cohen A., Peraudeau P., Scheck F. Comparative efficacy of doxylamine (15 mg) and zolpidem (10 mg) for the treatment of common insomnia. A placebo-controlled study. *Sem Hop Inf.* 1996;72(13–14):428–439.
12. Videla S., Lahjou M., Guibord P., Xu Z., Tolrà C., Encina G. Food effects on the pharmacokinetics of doxylamine hydrogen succinate 25 mg film-coated tablets: a single-dose, randomized, two-period crossover study in healthy volunteers. *Drugs in R&D.* 2012;12:217–225. doi: 10.2165/11641640-000000000-00000.
13. Videla S., Cebrecos J., Lahjou M., Wagner F., Guibord P., Xu Z. Pharmacokinetic Dose Proportionality Between Two Strengths (12.5 mg and 25 mg) of Doxylamine Hydrogen Succinate Film-Coated Tablets in Fasting State: A Single-Dose, Randomized, Two-Period Crossover Study in Healthy Volunteers. *Drugs in R&D.* 2013;13:129–135. doi: 10.1007/s40268-013-0015-7.
14. Wein A.M. *Report on Donormil's study in patients with insomnia.* Moscow: Center for somnological research; 1997. (In Russ.) Available at: https://www.dropbox.com/s/is2qquy2lzdm91v/Wein%20report%201997.docx?dl=0.
15. Levin Ya.I., Strygin K.N. Donormil in therapy of insomnia. *Lechenie nervnykh boleznei = Treatment of nervous diseases.* 2005;6(2):23–26. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Doksilamin_Donormil_v_lechenii_insomnii.
16. Smulevich A.B., Zheleznova M.V., Pavlova L.K. The use of the drug "Donormil" in the treatment of sleep disorders of medium and mild severity in the practice of a psychiatrist. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy.* 2006;(1):12–17. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_

ganushkina/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-01-2006/primenenie_preparata_quot_donormil_quot_pri_lechenii_narusheniy_sna_sredney_i_legkoy_stepeni_vyrazhe/
17. Gustov A.V., Smirnov A.A., Zheltova O.Yu. Efficacy of donormyl in the treatment of insomnia in patients with dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2006;106(3):56–67. (In Russ.) Available at: http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=143391.
18. Melnikov A.S., Lavrik S.Yu., Bikbulatova L.F., Raginene I.G., Ivanova Ya.A., Zakharov A.V. Effectiveness of reslip (doxylamine) in short-term insomnia: multicenter comparative randomized study. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(4):56–59. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20171174256-59.
19. Allison M., Hale C. A Phase I Study of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intranasal Doxylamine in Subjects with Chronic Intermittent Sleep Impairment. *Drugs in R&D*. 2018;18:129–136. doi: 10.1007/s40268-018-0232-1.
20. Pelser A., Müller D.G., du Plessis J., du Preez J.L., Goosen C. Comparative pharmacokinetics of single doses of doxylamine succinate following intranasal, oral and intravenous administration in rats. *Biopharm Drug Dispos*. 2002;23(6):239–244. doi: 10.1002/bdd.314.
21. Friedman H., Greenblatt DJ. The pharmacokinetics of doxylamine: use of automated gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection. *J Clin Pharmacol*. 1985;25(6):448–451. doi: 10.1002/j.1552-4604.1985.tb02875.x.
22. Hamelin B., Bouayad A., Méthot J., Jobin J., Desgagnés P., Poirier P. et al. Significant interaction between the nonprescription antihistamine diphenhydramine and the CYP2D6 substrate metoprolol in healthy men with high or low CYP2D6 activity. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2000;67(5):466–477. doi: 10.1067/mcp.2000.106464.
23. Lessard E., Yessine M.-A., Hamelin B.A., Gauvin C., Labbé L., O'Hara G. et al. Diphenhydramine alters the disposition of venlafaxine through inhibition of CYP2D6 activity in humans. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(2):175–184. doi: 10.1097/00004714-200104000-00009.
24. Bartra J., Valero A.L., Del Cuvillo A., Dávila I., Jáuregui I., Montoro J. et al. Interactions of the H1 antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(Suppl. 1):29–36. Available at: http://www.jiaci.org/issues/vol16s1/5.pdf.
25. Seto A., Einarson T., Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol*. 1997;14(3):119–124. doi: 10.1055/s-2007-994110.
26. Popescu F.D. H1 antihistamines and driving. *J Med Life*. 2008;1(3):262–268. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20108503.
27. Cho H., Myung J., Suh H.S., Kang H.-Y. Antihistamine use and the risk of injurious falls or fracture in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2018;29:2163–2170. doi: 10.1007/s00198-018-4564-z.
28. Gray S.L., Anderson M.L., Dublin S., Hanlon J.T., Hubbard R., Walker R. et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med*. 2015;175(3):401–407. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.7663.
29. Poluzzi E., Raschi E., Godman B., Koci A., Moretti U., Kalaba M. Pro-arrhythmic potential of oral antihistamines (H1): combining adverse event reports with drug utilization data across Europe. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119551. doi: 10.1371/journal.pone.0119551.
30. Zaman Huri H., Hui Xin C., Sulaiman C.Z. Drug-related problems in patients with benign prostatic hyperplasia: a cross sectional retrospective study. *PLoS One*. 2014;9(1):e86215. doi: 10.1371/journal.pone.0086215.

Информация об авторах:

Бурчаков Денис Игоревич, к.м.н., доцент, кафедра эндокринологии, Негосударственное образовательное частное учреждение дополнительного профессионального образования «Высшая медицинская школа»; 107023, Россия, Москва, ул. Малая Семеновская, д. 3А, стр. 2; e-mail: dr.burchakov@yandex.ru

Тардов Михаил Владимирович, д.м.н., врач высшей категории, ведущий научный сотрудник, отдел сурдологии и патологии внутреннего уха, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского Департамента здравоохранения города Москвы»; 117152, Россия, Москва, Загородное ш., д. 18А, стр. 2; e-mail: mvtardov@rambler.ru

Information about the authors:

Denis I. Burchakov, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor, Chair for Endocrinology, Non-State Educational Private Institution of Continuing Professional Education "Higher Medical School"; 3A/2, Malaya Semenovskaya St., Moscow, 107023, Russia; e-mail: dr.burchakov@yandex.ru

Mikhail V. Tardov, Dr. of Sci. (Med.), Physician of Superior Merit, Leading Researcher, Department of Audiology and Inner Ear Pathology, State Budgetary Institution of Health Care of the city of Moscow "Research Institute of Clinical Otorhinolaryngology MI. L.I. Sverzhevskogo", Department of Health of Moscow; 18A/2 Zagorodnoe Sh., Moscow, 117152, Russia; e-mail: mvtardov@rambler.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-55-66

Обзорная статья / Review article

Гетерогенность речевых нарушений при болезни Паркинсона: возможности классификации, диагностики и терапии

Е.Е. Васенина✉, ORCID: 0000-0002-2600-0573, e-mail: hel_vas@mail.ru
О.С. Левин, ORCID: 0000-0003-3872-5923

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Введение. Нарушение речи при болезни Паркинсона (БП) является очень распространенным клиническим симптомом. К настоящему моменту структура речевых расстройств до конца не понятна, не существует единых подходов к классификации, не изучен эффект терапии.

Цель исследования: изучение и классификация возможных нарушений речи при БП, изучение взаимосвязи речевых расстройств с моторными и немоторными симптомами, а также поиск оптимальных терапевтических стратегий.

Материалы и методы. В исследование первично было включено 324 пациента с БП, из которых на основании тестирования было отобрано 77 пациентов (22,4%) с клинически значимым нарушением речи. Всем пациентам проводилась оценка двигательных нарушений (UPDRS-3), когнитивных нарушений при помощи Адденбрукской когнитивной шкалы, а также оценка аффективных нарушений.

Результаты. Методом кластерного анализа было выделено 4 подтипа речевых расстройств, которые были обозначены как дисфазия (адинамическая, диспросодическая, конструктивная и логопеническая). Ни одна из выделенных форм не была связана с тяжестью паркинсонизма и общей выраженностью когнитивного снижения, что позволило рассматривать дисфазию как отдельный клинический синдром. Диспросодическая дисфазия отличалась выраженностью аксиальных симптомов (F value = 3,279, p<0,05), адинамическая была связана с более выраженной апатией (F value = 4,2, p < 0,01), конструктивная – с нарушением зрительно-пространственных функций (F value 29,93, p < 0,0001), а логопеническая – с более грубым дефицитом внимания.

Заключение. Речевые нарушения при БП гетерогенны и могут быть расценены как проявления дисфазии. Выделение различных ее подтипов позволит оптимизировать лечение пациентов с БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, дисфазия, речь, аксиальные симптомы, апатия, зрительно-пространственные функции, антидепрессанты

Для цитирования: Васенина Е.Е., Левин О.С. Гетерогенность речевых нарушений при болезни Паркинсона: возможности классификации, диагностики и терапии. *Медицинский совет.* 2020;(2):55–66. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-55-66.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Heterogeneity of speech disorders in Parkinson's disease: potential for classification, diagnostics and therapy

Elena E. Vasenina✉, ORCID: 0000-0002-2600-0573, e-mail: hel_vas@mail.ru
Oleg S. Levin, ORCID: 0000-0003-3872-5923

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Introduction. Speech disorders in Parkinson's disease are a very common clinical sign. The structure of speech disorders is at the moment not fully understood, there is no unified approach to classification, therapy effects have not been studied.

Materials and methods: 324 PD patients were primarily included in the study, and from those the patients showing clinically significant speech disorders (22,4%) were selected. All the patients were assessed for motor disorders (UPDRS part 3), cognitive disorders (Addenbrooke's cognitive examination), as well as affective disorders.

Results: by means of cluster analysis we identified 4 subtypes of speech disorders as dysphasia (adynamic, disprosodic, constructive, and logopenic). None of the forms was associated with parkinsonism severity and general severity of cognitive impairment, which allowed to consider dysphasia as a separate clinical syndrome. Disprosodic dysphasia differentiated by severity of axial symptoms (F value = 3.279, p < 0,05), adynamic dysphasia was associated with more pronounced apathy (F value = 4,2, p < 0,01), constructive dysphasia – with impairment of visual-spatial functioning (F value 29,93, p<0,0001), while logopenic dysphasia was associated with more severe attention deficiency.

Conclusion: Speech disorders in PD are heterogeneous and can be regarded as manifestations of dysphasia. Identification of various subtypes will allow for optimizing the treatment of PD patients.

Keywords: Parkinson's disease, dysphasia, speech, axial, apathy, visual-spatial, antidepressant

For citation: Vasenina E.E., Levin O.S. Heterogeneity of speech disorders in Parkinson's disease: potential for classification, diagnostics and therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(2):55–66. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-55-66.

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

© Е.Е. Васенина, О.С. Левин, 2020

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение речи при болезни Паркинсона (БП) является очень важным клиническим симптомом, который, по сути, находится на стыке моторных и немоторных проявлений. Частота речевых расстройств при БП широко варьирует в зависимости от классификации и методов оценки и, по некоторым данным, достигает 89% [1, 2]. Речевые расстройства могут возникать на самых ранних стадиях течения заболевания со значительным увеличением распространенности по мере прогрессирования болезни.

Классическим нарушением речи при БП является гипокинетическая дизартрия, которая рассматривается как один из моторных аксиальных симптомов. В основе развития нарушений речи в этом случае лежит гипокинезия и нарушение тонуса мускулатуры, которая участвует в производстве речи, что в итоге проявляется нарушением фонации (гипофония), монотонностью речи, «штампованной» усиленной артикуляцией, направленной на преодоление этих ограничений. Могут отмечаться «речевые застывания» или, наоборот, парадоксальные кинезии с резким ускорением темпа речи, что подчеркивает единство патогенетических механизмов гипокинетической дизартрии и двигательных нарушений при БП в целом [3]. Речь становится прерывистой, напряженной, у некоторых пациентов выявляются повторения отдельных звуков и слогов, запинки и заикания, нарушение артикуляции [4]. Дополнительные трудности речевой продукции могут быть связаны с тремором, который, помимо конечностей, может вовлекать подбородок, язык, губы, усиливая нарушения произношения. Основной теорией развития гипокинетической дизартрии, как и других проявлений гипокинезии, является дофаминергический дефицит, что подтверждается выявленной рядом авторов связью нарушения речи со степенью дегенеративных изменений нигростриарных зон [3].

Однако дофаминергическая теория развития нарушений речи при БП явно имеет целый ряд недостатков. Во-первых, нарушения речи, наряду с другими аксиальными нарушениями, крайне вариабельно реагируют на дофаминергическую терапию. Так, в исследовании Rusc J. с соавт. (2016) было показано, что увеличение дозы леводопы, наряду с улучшением движений в конечностях, может способствовать усилению громкости голоса и улучшению артикуляции гласных [5]. В то же время в другой работе отмечены противоположные данные: длительный прием леводопы не просто не улучшал показатели речи, а, наоборот, способствовал снижению мелодичности голоса [6]. Концепцию «гиподофаминергической» природы развития нарушений речи при БП ставит под сомнение и тот факт, что у пациентов с моторными флуктуациями не отмечается зависимости заиканий и других повторяющихся речевых феноменов (палилалии) от фазы «включения» или «выключения» [7]. Кроме того, у пациентов с лекарственными дискинезиями даже было отмечено усиление речевых нарушений в фазу «включения», что коррелировало с интенсивностью гиперкинезов. Это привело к тому, что пародоксальные ускорения речи и многократные повторения букв и слогов в ряде источников даже рассматривались как одно из проявлений дискинезии, что позволяет их отнести не к гипо-, а к гипердофаминергическому симптому, который возникает на фоне избыточной сенситизации дофаминергических рецепторов [8]. Таким образом, даже при рассмотрении нарушений речи при БП исключительно как одного из двигательных нарушений данный симптом видится очень гетерогенным по природе возникновения, нейромедиаторному дисбалансу и, как следствие, вариабельному отклику на дофаминергическую терапию, что подчеркивает необходимость и целесообразность поиска подходов к его дифференцировке. Это актуально не только с позиции оптимизации медикаментозной терапии, но и при выборе кандидатов на нейрохирургическое лечение, учитывая, что и стимуляция глубинных структур, и деструктивные операции показывают очень неоднозначное влияние на нарушение речи у пациентов с БП [1].

Вторым компонентом нарушений речи при БП можно назвать нарушение «программирования» произвольной речи, что проявляется «упрощением» речевого высказывания, нарушением грамматической структуры более синтаксически сложных конструкций, утратой логической структуры фраз и предложений. Несмотря на то что клинически это может проявляться сходными с дизартрией проявлениями: замедлением речи, некоторым «усилием» в проговаривании предложений, это связано не с гипокинезией речевых мышц, а с нарушением более высокого уровня контроля и программирования и может, скорее, расцениваться как проявления афазии (дисфазии). Так, при использовании развернутых шкал для оценки афазии у значительного количества пациентов с БП выявляется снижение показателей спонтанной речи, называния, трудности генерации и активации речевого высказывания, что подчеркивает корковый генез этих нарушений и, как следствие, находит отражение в общем высоком коэффициенте афазии [9, 10]. В исследовании 2018 года у пациентов с БП с нарушением речи было отмечено снижение речевой активности (как фонетической, так и семантической), а также значительные трудности в назывании действий и подборе глаголов, соответствующих изображению. Пациенты демонстрировали снижение индекса и скорости генерации предложений и фраз, причем как произвольно, так и из предложенных слов и компонентов предложений, что было расценено авторами статьи как проявления вербальной адинамии. Отсутствие отклонений в тестах на невербальную активность (генерацию символов), а также отсутствие связи с другими когнитивными и поведенческими симптомами позволило расценивать речевые нарушения как изолированный симптом, а не только как следствие общей аспонтанности и брадифрении. Несмотря на отмеченный в исследовании положительный эффект леводопы, дофаминергическая терапия способствовала улучшению показателей речевой активности, при этом не оказывая существенного влияния на генерацию высказываний и подбор предложений, что позволяет предположить иные механизмы формирования данных расстройств [10].

В 2019 году были опубликованы результаты исследования Karim Johari с соавт., в которых, помимо нарушения «генерации» речевого высказывания у больных с БП, были отмечены трудности в интерпретации грамматически и синтаксически сложных конструкций, особенно если это было связано с изменением порядка слов, связующим местоимением или какими-то вложенными подчиненными предложениями [11]. Пациенты испытывали сложности при оценке соответствия фразы изображению, когда в предложении использовались местоимения, замена действующих лиц местами, а также при необходимости учета дополнительных условий (например, «девочка, которая обливает их из шланга» или «они обливают из шланга девочек» (тест: Paradis с соавт., 1987 г.)). В группе БП, по сравнению с контролем, отмечены трудности разграничения таких конструкций, как «скатерть на столе»/«стол под скатертью», при этом не было выявлено достоверных различий в понимании категорий типа «сын отца»/«отец сына», что говорит о нарушении сложных механизмов грамматической и синтаксической регуляции при сохранности понимания и семантических компонентов речи [11].

По некоторым данным, у пациентов с БП отмечается нарушение лексической структуры речи. Так, пациенты демонстрировали нарушение называния, особенно тех предметов, с которыми необходимо производить какие-то действия (например, молоток), при этом в «статичных» словах (гора) никакой аномии не выявлялось. Несмотря на то что не все исследования подтверждают лексические нарушения при БП, связь с движением, полученная в этой работе, а также трудности называния и подбора глаголов, по всей видимости, образуют какой-то «единый» комплекс, природа которого представляет несомненный интерес для дальнейшего изучения [11].

Помимо вербальной адинамии, нарушения синтаксиса и сложных грамматических конструкций, у пациентов с БП отмечено нарушение модулирования громкости речи и интонаций [12]. Несмотря на то что эти нарушения часто рассматриваются в аспекте гипокинетической дизартрии, причины и механизмы их возникновения выходят за рамки «мышечной» дисфонии. Было предположено, что тихий голос при БП может быть связан не с трудностями произношения, а с нарушением сенсорного контроля и обратной связи. Так, наблюдение за больными позволило предположить, что пациент модулирует свою речь в соответствии с неправильным восприятием уровня громкости речи окружающих его людей. Отсутствие рефлекторного усиления громкости голоса при удалении от другого субъекта, показанное в работах Friedman J.H. (2017 г.), обозначило необходимость поиска возможных нарушений сенсорной обратной связи и важную роль именно корковых центров в регуляции фонации и громкости голоса у пациентов с БП [13].

Таким образом, особенности нарушений речи при БП, их патогенетические механизмы к настоящему моменту до конца непонятны, но точно выходят за рамки предыдущих представлений о гипокинетической дизартрии. По тем немногочисленным и разрозненным данным, которые были опубликованы, речевые расстройства при БП видятся крайне гетерогенной проблемой, которая захватывает генерацию произвольной речи, грамматические и синтаксические сложности, а также некоторые сенсорные компоненты, что определяет необходимость их изучения, создания более четкой структуры с поиском оптимального диагностического инструмента.

Целью нашей работы являлось изучение и классификация возможных нарушений речи при БП, изучение взаимосвязи речевых расстройств с моторными и немоторными симптомами, а также поиск оптимальных терапевтических стратегий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 312 пациентов с установленным диагнозом БП согласно критериям Международного Общества Расстройств Движений (MDS, 2015 г.) [14]. Из них 64% составили женщины и 36% мужчины. Пациенты набирались методом сплошной выборки из тех, кто был направлен на консультацию в Центр экстрапирамидных заболеваний ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Средняя продолжительность заболевания по общей группе составила 5,4 ± 3,1 лет, средний возраст дебюта – 66,8 ± 8,4 лет. 18% пациентов находились на 1-й стадии заболевания, 45% – на 2-й и 37% – на 3-й стадии. Пациенты на 4-й и 5-й стадии в исследование не включались в связи с влиянием большого количества факторов и трудностями дифференцированной оценки речевых нарушений. Критерием исключения также было наличие умеренно тяжелой и тяжелой деменции.

Всем пациентам общей группы был проведен скрининговый тест на выявление нарушений речи, включавший тест на речевую активность (фонетическую и семантическую), называние (картинок и глаголов), а также оценку диалоговой речи в течение 3 минут с оценкой скорости, наличия пауз и различных вариантов парафазий, аграмматизмов, «наполненности» речи уточняющими словами, а также синтаксической структуры и грамотности построения предложений.

У 77 пациентов общей группы БП были выявлены значимые нарушения речи, выходящие за пределы изолированной дизартрии, что составило 24,7%. Эти пациенты вошли в основную группу. Средний возраст больных основной группы составил 71,2 ± 8,7 лет, возраст дебюта – 65,9 ± 6,2 лет, средняя продолжительность заболевания 6,1 ± 3,4 лет. Из оставшихся пациентов общей группы было отобрано 30 человек, сопоставимых по возрасту, полу и длительности заболевания с пациентами основной группы. Они также были включены в дальнейшее исследование как группа контроля.

Всем пациентам были проведены:

Для оценки речевых нарушений:

- Разработанная нами и адаптированная на русский язык Шкала оценки афазии (в основу взята Бостонская шкала диагностики афазии (Boston Diagnostic Aphasia Examination, third edition, Edith Kaplan и Barbara Barresi, 2001 год) [15].

Для оценки когнитивных нарушений:

- Адденбрукская когнитивная шкала (ACE-R) (Mioshi E., 2006, Левин О.С. и соавт., 2015) [16, 17].

Для оценки двигательных нарушений:

- Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона, часть III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS, Fahn S., Elton R.L. и соавт., 1987) [18].

Для оценки аффективных и психотических нарушений:

- Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) (Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983 г.) [19].
- Шкала апатии (Starkstein S. et al., 2002) [20].

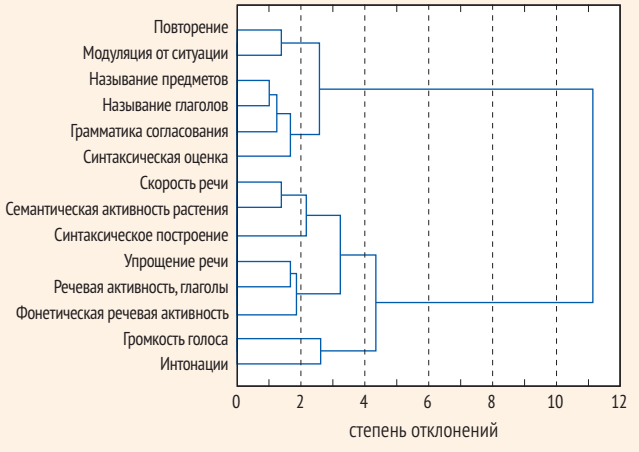
Статистическая обработка проводилась при помощи программ Statistica 8,0 и программного пакета статистического анализа R, версия 3.6.2 (R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2019 г.), с использованием базовых статистических анализов, корреляционного анализа, кластерного анализа, методов дисперсионного анализа (ANOVA): однофакторный, многофакторный – и повторных измерений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов основной группы оценивались речевые нарушения с применением разработанной нами Шкалы оценки афазии с последующим проведением кластерного анализа для выделения подтипов нарушений речи при БП. Результаты представлены на *рис. 1*.

Рисунок 1. Результаты кластерного анализа пациентов основной группы

Figure 1. Results of cluster analysis of patients of the main group



Было выделено 4 кластера, что позволило распределить и отнести пациентов к одному из подтипов:

1-й подтип характеризовался снижением потенциации речевой продукции (снижением речевой активности, снижением генерации предложений и фраз, трудностями подбора глаголов), с общим замедлением скорости речи, нарушением модуляции речи, дополнительными паузами, которые преимущественно отмечались в самом начале фразы, на старте высказывания. Структура произносимого слова при этом не нарушалась. У этих пациентов не было выявлено аномии, не нарушалось повторение цифр, слов и фраз. Синтаксические, лексические компоненты речи, а также понимание оставались интактными. Методом кофакторного анализа дизартрия была выявлена как значимый сопутствующий фактор ($F = 0{,}748$, $p < 0{,}05$).

2-й подтип был близок к первому, однако наиболее значимыми нарушениями в этом случае являлись грубое снижение модуляции речи и нарушение интонационного регулирования, а также разделение речи по слогам с акцентом на гласные, что отличало этот подтип от первого подтипа. Отмечались длинные паузы, связанные с продлением гласных звуков в словах, а также появление дополнительных гласных между слогами и словами. Как и при первом подтипе, не было выявлено нарушения лексики и синтаксиса, аномии, понимание речи не страдало.

3-й подтип характеризовался нарушением построения и понимания синтаксически-сложных конструкций, трудностями генерации предложения, но в отличие от первого подтипа в этом случае трудности были связаны не с первичной инициацией, а с построением самой фразы и предложения. Понимание сложных конструкций значимо отмечалось в тех случаях, когда представленный материал касался взаимодействия объектов между собой, согласования первичного и подчиненного действия. Речь, так же как и в первых 2 подтипах, была замедленна, но паузы преимущественно выявлялись в ходе произнесения длинной фразы, не были заполнены дополнительными гласными. Сама структура произнесения слова не страдала. Отмечалось значительное «упрощение» фраз с ограниченным набором дополнительных слов.

4-й подтип проявлялся длительными паузами в речи с невозможностью подобрать нужное слово, причем это отмечалось не по отношению к целой фразе (как при 3-м), а в середине фразы, в итоге пациент мог прерваться прямо в середине произносимого предложения. Отмечены трудности генерации предложений, выбора глагола, у части пациентов выявлялась аномия. Наиболее значимые нарушения по Шкале афазии были выявлены в разделе «повторение», что отличало этих пациентов от 1-го подтипа, у которых нарушения повторения не выявлялись. Понимание речи оставалось интактным.

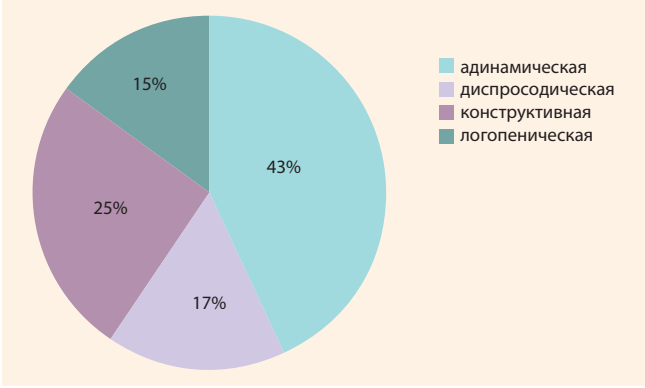
Все 4 подтипа могли сочетаться с дизартрией, однако явно выявляемый дефект был шире, чем просто проявление гипокинезии. Нам не удалось классифицировать выявленные нарушения в имеющиеся классификации афазии (несколько подтипов удовлетворяло одному и тому же типу афазии). Кроме того, часть случаев вообще было сложно расценить как проявления афатического дефекта. Поэтому нами был предложен термин «дисфазия» как интегративное понятие, которое позволило объединить различные подтипы нарушений речи в единую группу. По ключевому нарушению мы обозначили 4 подтипа дисфазии при БП:

- 1-й подтип – адинамическая дисфазия,
- 2-й подтип – диспросодическая дисфазия,
- 3-й подтип – конструктивная дисфазия,
- 4-й подтип – логопеническая дисфазия.

Наибольшее количество пациентов основной группы соответствовали адинамической и конструктивной дис-

фазии (43 и 25% соответственно), другие формы отмечались реже. Распределение по типам дисфазии основной группы представлено на *рис. 2*.

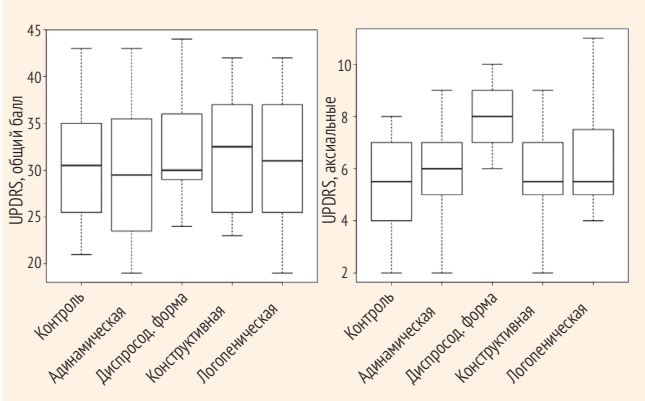
● ***Рисунок 2.*** Распределение пациентов основной группы по подтипам афазии
● ***Figure 2.*** Distribution of main group patients by aphasia subtypes



Связь подтипов дисфазии с двигательными нарушениями

При помощи однофакторного дисперсионного анализа мы попытались оценить, насколько пациенты основной группы с различными подтипами дисфазии и группа контроля различаются между собой по степени выраженности двигательных нарушений. Результаты представлены на *рис. 3*.

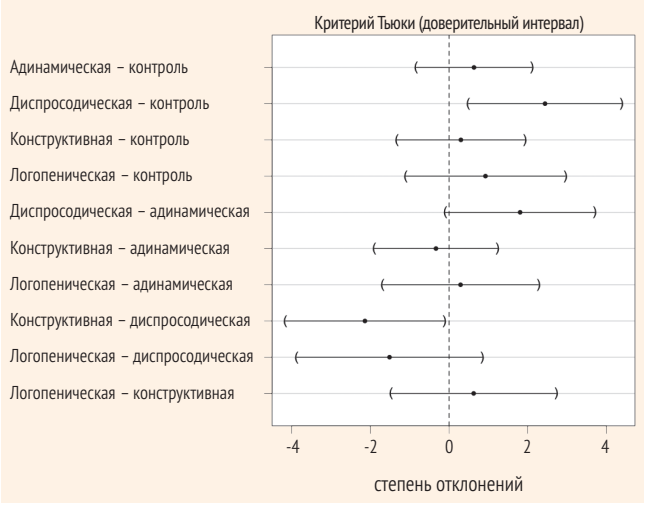
● ***Рисунок 3.*** Связь подтипов дисфазии с двигательными нарушениями при БП
● ***Figure 3.*** Connection of dysphasia subtypes to PD motor disorders



По общему баллу 3-го раздела шкалы UPDRS не было получено достоверной разницы ни между группами дисфазии, ни с контрольной группой, что говорит об отсутствии связи между нарушением речи и степенью тяжести двигательных нарушений при БП. Однако при сравнении только аксиальных симптомов 3-го раздела шкалы UPDRS была выявлена достоверная разница между исследуемыми группами (Df = 4, Sum Sq = 39,82, Mean Sq = 9,954, F value = 3,279, p < 0,05).

Методом попарного сравнения наиболее значимая разница отмечена между диспросодической дисфазией и контрольной группой (p<0,01), конструктивной и диспросодической (p<0,05), а также между диспросодической и адинамической дисфазией (p = 0,06). Результаты представлены на *рис. 4*.

● ***Рисунок 4.*** Результаты сравнения различных групп дисфазии и контрольной группы по выраженности аксиальных нарушений
● ***Figure 4.*** Results of comparison of different groups of dysphasia and control group by the severity of axial disorders



Таким образом, выявлялась прямая связь диспросодической дисфазии с выраженностью аксиальных симптомов при БП, что отличало данный тип дисфазии от других подтипов и контрольной группы.

Связь подтипов дисфазии с когнитивными нарушениями

Разделив Адденбрукскую когнитивную шкалу на отдельные субтесты, нами был проведен анализ различий между подтипами дисфазии и контрольной группой по когнитивным нарушениям.

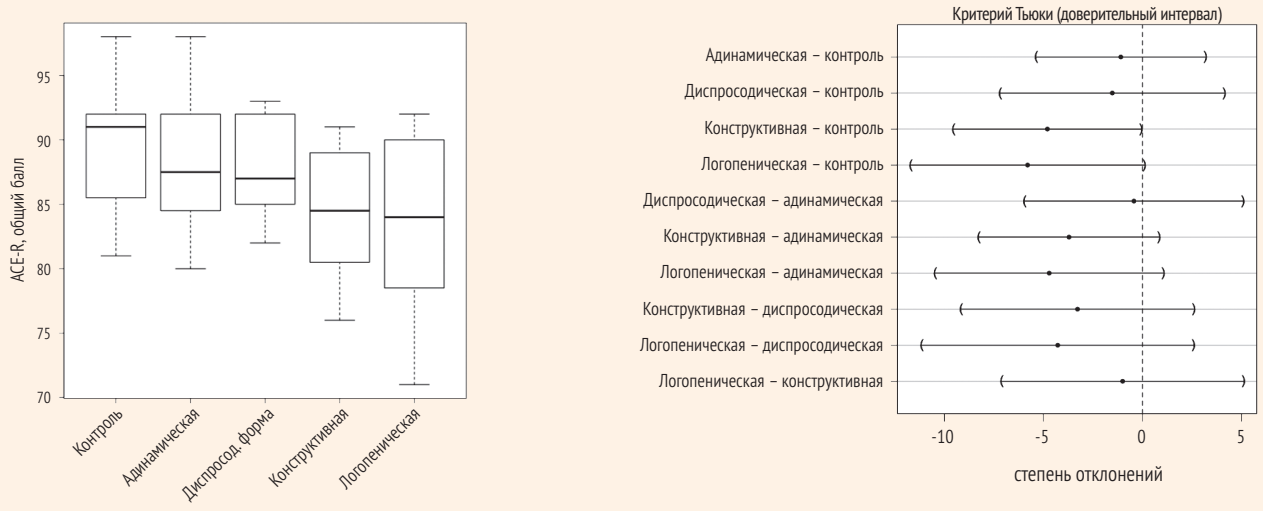
По общему баллу Адденбрукской шкалы группы достоверно отличались между собой (Df = 4, Sum Sq = 341,7, Mean Sq = 85,44, F value = 3,333, p < 0,05). Сравнение групп представлено на *рис. 5*.

Наиболее значимый общий когнитивный дефицит был отмечен при конструктивной (p<0,05) и логопенической дисфазии (p=0,056) в сравнении с контрольной группой.

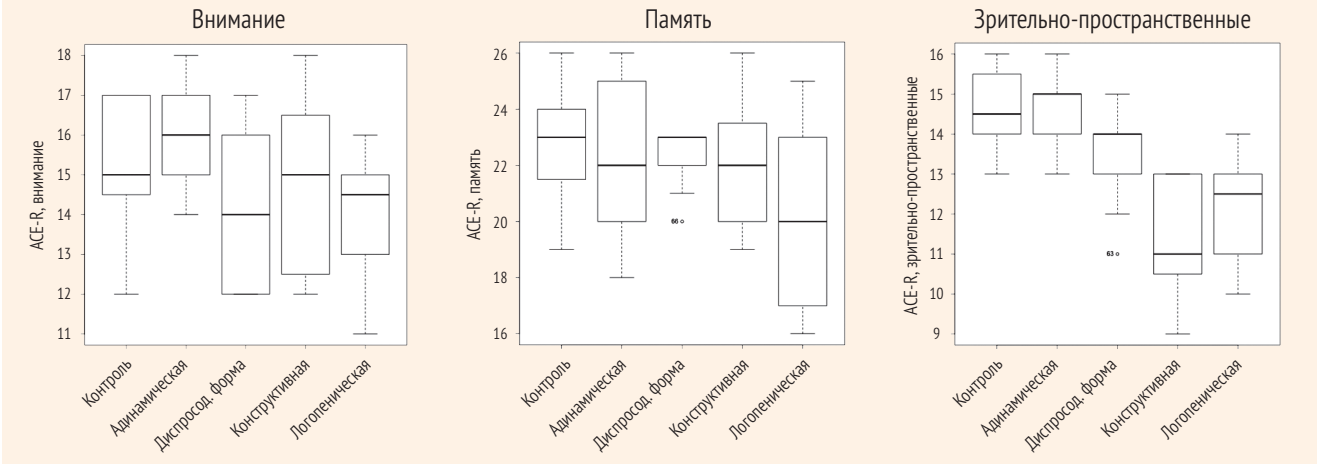
Группы достоверно различались по субтестам ACE-R «Речевая активность», причем как с контрольной группой, так и между собой (Df = 4, Sum Sq = 128,54, Mean Sq = 32,14, F value 28,8, p < 0,0001), а также по субшкале «Речь» (Df = 4, Sum Sq = 39,83, Mean Sq = 9,96, F value 3,43, p < 0,05). Причем именно речевая активность являлась наиболее значимым признаком, отличающим все подтипы дисфазии от контрольной группы.

Кроме того, мы сравнили группы по субтестам Адденбрукской шкалы «Внимание», «Память» и «Зрительно-пространственные функции». Результаты представлены на *рис. 6*.

● ***Рисунок 5.*** Зависимость общей оценки Адденбрукской когнитивной шкалы от типа выявленной дисфазии при БП
● ***Figure 5.*** Dependence of the overall Addenbroke's Cognitive Examination assessment on the type of dysphasia detected in PD



● ***Рисунок 6.*** Сравнение различных субтестов Адденбрукской когнитивной шкалы по группам дисфазии и с контрольной группой
● ***Figure 6.*** Comparison of different subtests of the Addenbroke's Cognitive Examination by dysphasia groups and control group



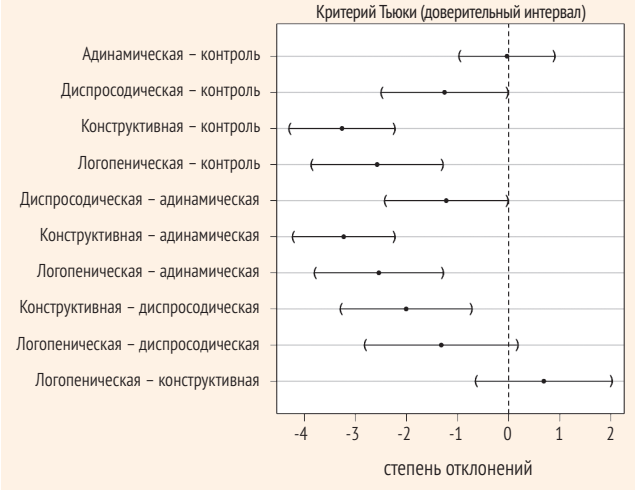
По показателям уровня внимания 5 групп достоверно отличались между собой (Df = 4, Sum Sq = 34,24, Mean Sq = 8,56, F value – 3,01, p < 0,05), при этом попарное сравнение контрольной группы и группы дисфазии между собой не выявило достоверно значимых различий, за исключением разницы между логопенической и адинамической дисфазией, где показатель практически приблизился к статистически значимому (p = 0,58).

По субтесту «Память» разброс показателей был очень высок по всем группам, что не позволило выявить статистически значимых различий.

А вот зрительно-пространственные нарушения с высокой степенью достоверности различались между группами (Df = 4, Sum Sq = 143,95, Mean Sq = 35,99, F value – 29,93, p < 0,0001) (*рис. 7*).

Наиболее значимые различия были получены между контрольной группой и конструктивной дисфазией (p < 0,001), а также логопенической дисфазией (p < 0,001). Кроме того, зрительно-пространственные нарушения достоверно различались между различными подтипами

● ***Рисунок 7.*** Сравнение различных вариантов дисфазий по степени зрительно-пространственных нарушений
● ***Figure 7.*** Comparison of different variants of dysphasias by degree of visuospatial impairment



дисфазий: конструктивной и адинамической (p < 0,001), конструктивной и диспросодической (p < 0,001), а также логопенической и адинамической (p < 0,001). Была отмечена разница диспросодической дисфазии с контрольной группой и адинамической дисфазией (p < 0,05).

Связь подтипов дисфазии с аффективными нарушениями

Клинически значимые тревожные нарушения выявлялись у 46 пациентов (59,7%) по основной группе, причем у 58,7% из них отмечалась субклиническая тревога и у 41,3% клинически выраженные тревожные расстройства. При этом депрессия была выявлена у 50 больных, что составило 64,9% по основной группе, причем субклиническая депрессия отмечена у 48%, а у 52% человек она носила клинически выраженный характер (*рис. 8*). В контрольной группе частота депрессии и тревоги была сопоставима с основной группой (56% по тревоге и 64% по депрессии).

Дисперсионный анализ по контрольной группе и различным подтипам дисфазий не выявил достоверно значимой разницы как по тревожным нарушениям (Df = 4, Sum Sq = 52,7, Mean Sq = 13,17, F value = 1,33, p = 0,27), так и по оценке депрессии (Df = 4, Sum Sq = 12,7, Mean Sq = 3,19, F value = 0,26, p = 0,9). Хотя в сравнении с остальными подтипами и контрольной группой у пациентов с логопенической дисфазией средний балл по шкале тревоги был на 2 балла выше (10,6 ± 2,9 vs 8,1 ± 3,2 для контрольной, 8,0 ± 3,3 для адинамической, 7,7 ± 2,9 и 8,7 ± 3,0 для диспросодической и конструктивной соответственно), это не достигало статистической достоверности, что, по всей видимости, было связано с широким разбросом данных и ненормальностью распределения.

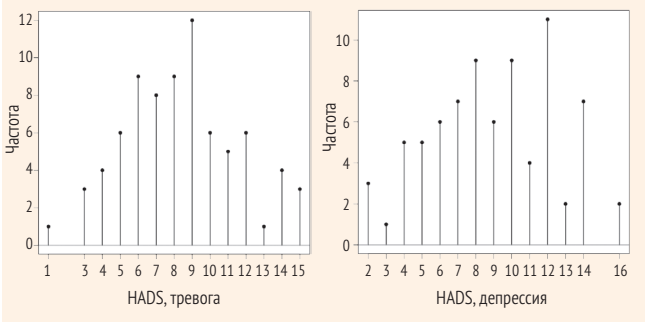
Средний балл в основной группе по шкале апатии составил 14,6 ± 3,4, при этом были выявлены достоверные различия между различными подгруппами дисфазии и контрольной группой (Df = 4, Sum Sq = 164,0, Mean Sq = 41,01, F value = 4,2, p < 0,01) (*рис. 9*).

Таким образом, в целом по всей группе апатия была достаточно выраженной, однако наибольший вклад вносили пациенты с адинамической дисфазией, у которых показатели шкалы апатии достоверно были больше, чем в контрольной группе (p < 0,05), и при конструктивной дисфазии (p < 0,05). Кроме того, при диспросодической дисфазии отмечались тенденции к отличиям с контрольной группой и конструктивным подтипом, однако не достигавшие статистической достоверности. Таким образом, отмечена тесная связь адинамической и диспросодической дисфазии с уровнем апатии.

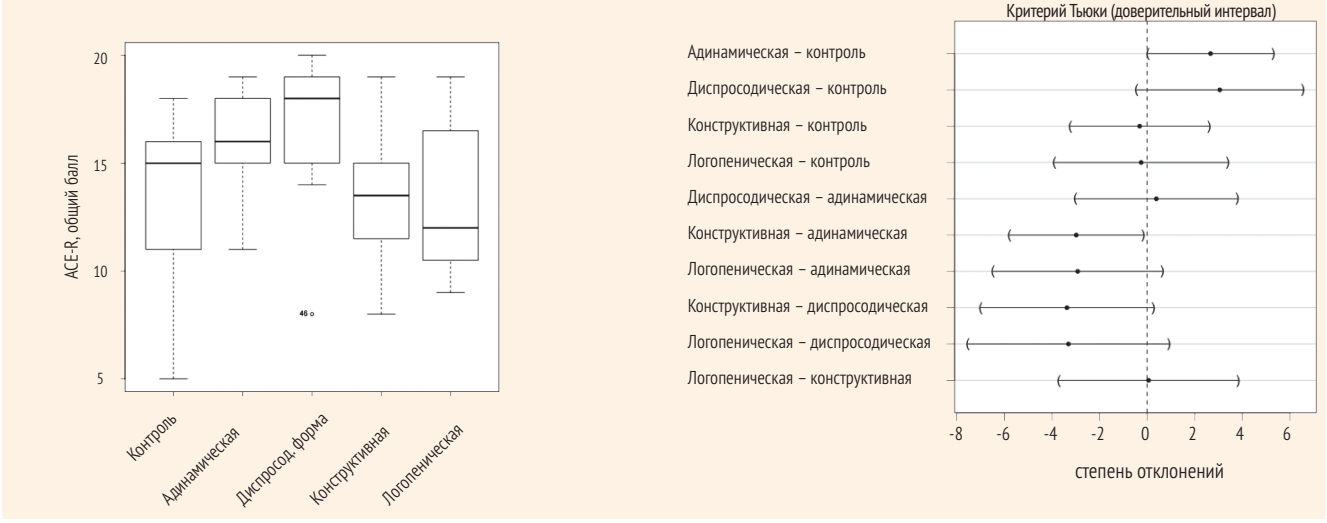
Проспективная оценка эффективности симптоматической терапии в зависимости от подтипа дисфазии

Из включенных 107 пациентов (77 основная группа и 30 контрольная), 92 пациента прошли повторное обследование через 6 месяцев и 84 пациента через 12 месяцев. Целью проспективного наблюдения была оценка влияния симптоматической терапии (усиление дофаминергической терапии, добавление к лечению ингибитора холинэстеразы (ИХЭ) или мемантина, назначение антидепрессантов группы селективных ингибиторов серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов серотонина и

● ***Рисунок 8.*** Распределение оценок по Госпитальной шкале тревоги и депрессии в основной группе
● ***Figure 8.*** Distribution of ratings according to the Hospital Anxiety and Depression Scale in the main group



● ***Рисунок 9.*** Сравнение контрольной и основной групп по степени выраженности апатии
● ***Figure 9.*** Comparison of the control and main groups by the degree of severity of apathy



норадреналина) на показатели речевой функции. Первично выбор препаратов симптоматической терапии был ориентирован на основные симптомы (двигательные, когнитивные и аффективные нарушения), их эффект на речевую функцию оценивался вторично. Динамика показателей субшкалы ACE-R «Речевая активность» в период через 6 и 12 месяцев по основной группе представлена на *рис. 10*.

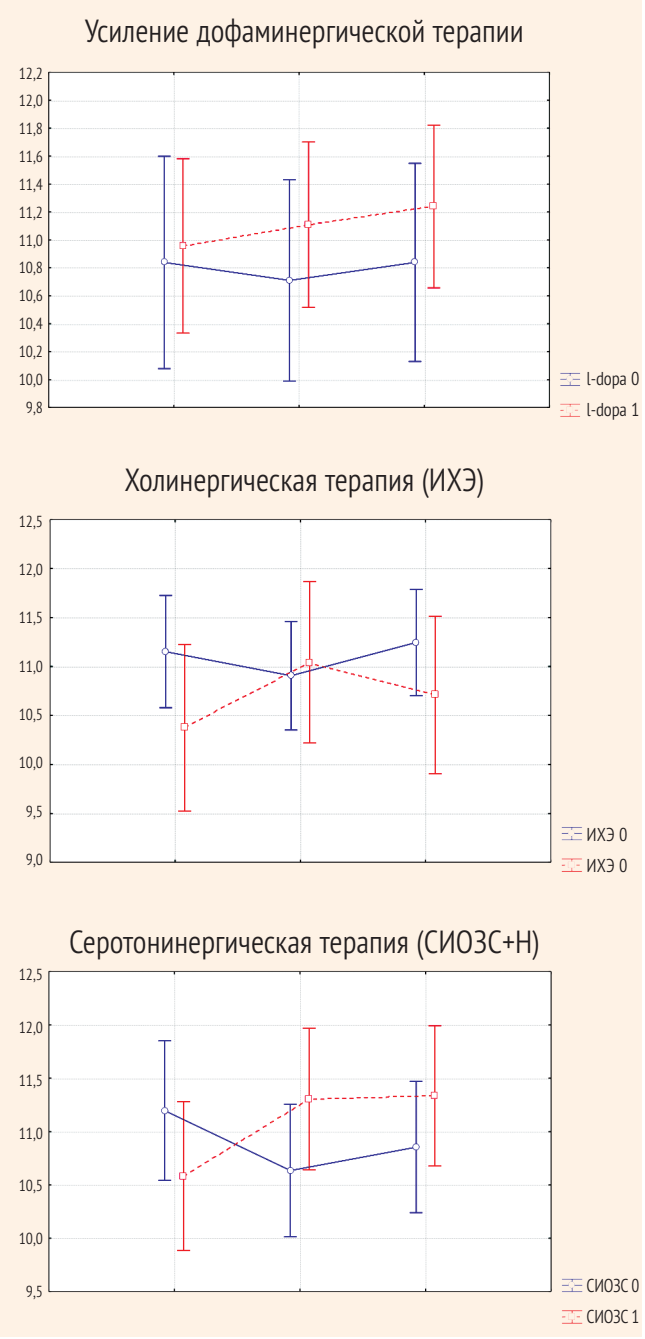
Достоверный эффект в виде улучшения показателей речевой активности был достигнут при назначении антидепрессантов группы СИОЗС и СИОЗСН, однако при учете других изменений терапии (усиление дофаминергической терапии, добавление ИХЭ) в качестве кофакторов значимость данной разницы нивелировалась, что, возможно, было связано с недостаточной репрезентативностью выборки. При анализе отдельно по группам дисфазии была отмечена разница по эффекту различных терапевтических стратегий, которая, однако, не достигала статистической достоверности, что требует расширения исследования с включением большего количества пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

На примере достаточной большой выборки пациентов с БП нам удалось выявить нарушения речи, выходящие за пределы дизартрии у 22,4% пациентов. Можно предположить, что частота выше, учитывая, что распространенность речевых нарушений увеличивается с возрастом и по мере прогрессирования заболевания, а нами не включались пациенты с умеренной и тяжелой деменцией и пациенты с 4-й и 5-й стадией БП. На примере 77 пациентов методом кластерного анализа нам удалось выделить 4 подтипа нарушений речи при БП, они не были изолированы и могли «перекрещиваться» между собой, но для каждого была характерна достаточно специфичная речевая дисфункция, что и позволило с высокой долей вероятности отнести их к тому или иному подтипу. Для обозначения речевых нарушений при БП нами был предложен термин *«дисфазия»*, который позволил объединить сложный симптомокомплекс тех нарушений, которые были выявлены у пациентов. Учитывая наличие дизартрии, снижение мотивации и другие аффективные нарушения, общую брадифрению, а также сопутствующий когнитивный дефицит, даже при «наличии» коркового уровня поражения термин *«афазия»* в этом случае не очень применим. В целом трудности классификации и методологии оценки нарушений речи отмечены при большинстве нейродегенеративных заболеваний. В тех случаях, когда речевые нарушения развиваются первично (фокальные дегенерации, речевая форма деменции с тельцами Леви или атипичный вариант болезни Альцгеймера), их возможно рассматривать как афатическое расстройство, что и привело к созданию термина *«первично прогрессирующая афазия» (ППА)* [21, 22]. Выделены аграмматический вариант ППА, семантическая деменция и логопенический вариант ППА, обсуждается первично прогрессирующая апраксия речи как отдельная нозологическая форма [23, 24]. Однако при более диффузных нейродегенеративных процессах может вовлекаться достаточно большое количество речевых зон, корковый уровень тесно переплетается с субкортикальным уровнем поражения, определенный вклад вносят когнитивные и аффективные нарушения, что требует поиска иных подходов к оценке и классификации. На примере более 1000 пациентов с нейродегенеративными заболеваниями нами было

Рисунок 10. Динамика оценки речевой активности при проспективном наблюдении в зависимости от назначенной симптоматической терапии

Figure 10. Dynamics of speech activity assessment in prospective observation depending on the prescribed symptomatic therapy



выделено 8 различных подтипов речевых нарушений, которые были объединены общим термином *«дисфазия»*. В этом случае тип дисфазии (в отличие от традиционной классификации афазии) определяется не поражением «типичной» зоны, а нарушением речи на каком-то определенном уровне (инициация, программирование (синтаксическое, лексическое и т. д.), реализация, обратный контроль и т. д.). Такой системный подход в случае диффузных нейродегенеративных процессов более применим, учитывая многоуровневость поражения. В данной работе нами было выделено 4 типа дисфазии у пациентов с БП: адинамическая, диспросодическая, конструктивная и логопеническая. Формирование адинамической дисфазии в первую очередь связано с трудностями активации и потенциации речевой продукции, что и проявляется нарушением генерации слов и предложений, значительным снижением речевой активности, трудностями подбора соответствующих глаголов. Адинамическая дисфазия по клиническому фенотипу очень «перекликается» с вербальной адинамией, которая была предложена Magdalinou N.K. с соавт. для обозначения подобных вариантов нарушений речи у пациентов с БП [10]. Не было выявлено достоверной связи адинамической дисфазии с тяжестью симптомов паркинсонизма, а также когнитивными нарушениями, что позволяет ее расценивать как отдельный синдром, развивающийся вне общей гипокинезии и брадифрении, что согласуется с результатами других работ. В то же время мы впервые показали связь данного подтипа нарушений речи с тяжестью апатии, что открывает новые возможности терапии и коррекции этих проявлений. Учитывая полученные данные, мы предполагаем, что адинамическая дисфазия в первую очередь связана с дисфункцией передних отделов лобной доли и нарушением функциональных связей префронтальной коры с поясной корой и структурами лимбической системы. Можно ожидать, что усиление дофаминергической терапии в этом случае может дать хороший клинический результат, однако из-за недостаточно большой выборки пациентов мы не смогли проанализировать эффект увеличения эквивалентной дозы леводопы по группам, а по основной группе достоверной разницы через 12 месяцев получить не удалось.

Диспросодическая дисфазия нами была выделена для обозначения нарушений, которые в первую очередь проявляются значительным изменением модуляции и интонационного регулирования речи. В отличие от дизартрии при диспросодической дисфазии отмечается нарушение целостности структуры слова, частое «разделение» слов на отдельные слоги с акцентом и удлинением гласных звуков, что и приводит к нарушению речевой просодики. Последние несколько лет диспросодия чаще всего рассматривается как одна из форм речевой апраксии, а, по некоторым данным, в тех случаях, когда она развивается изолированно, даже может представлять отдельный клинический фенотип фокальной дегенерации (первичная прогрессирующая диспросодия) [25]. Диспросодические нарушения типичны для прогрессирующего надъядерного паралича, кортикобазального синдрома и других форм таупатий. Те нарушения речи, которые нами были отнесены к подтипу диспросодической дисфазии, коррелировали с выраженностью аксиальной симптоматики при БП, характеризовались более высоким уровнем апатии и достоверно не отличались от контрольной группы по степени и особенностям когнитивного дефицита. Можно предполагать, что диспросодия при БП входит в структуру того клинического фенотипа, который в международных исследованиях обозначается как PIGD – с ранними постуральными нарушениями и расстройством ходьбы [26], однако в рамках данного исследования детальную оценку этих нарушений мы не проводили. То, что диспросодическая дисфазия скорее отражает особенности течения, а не общую тяжесть паркинсонизма, подтверждает тот факт, что по общему баллу UPDRS не было получено достоверной разницы между контрольной и основной группами, а также между отдельными подтипами дисфазии.

Конструктивная дисфазия, по нашим данным, в первую очередь определяется трудностями синтаксического программирования речи, формирования структуры и идеи высказывания. Самые большие сложности пациенты с БП испытывали в составлении предложений, где необходимо менять «основных» действующих лиц местами, определять особенности их взаимодействия, а также с помощью предлогов локализовывать один объект относительно другого. Данный дефект был отмечен и в других работах, однако, в отличие от результатов Karim Johari с соавт. [11], по нашим данным, при этой форме дисфазии не отмечалось нарушений на лексическом уровне. Кроме того, мы впервые показали четкую связь конструктивной дисфазии с другими когнитивными нарушениями, в первую очередь со зрительно-пространственными функциями. В работах А.Р. Лурии схожие нарушения относились к одному из вариантов сенсорной афазии. А.Р. Лурия отмечал, что для составления общей программы и речевой структуры различные части планируемого высказывания помещаются в своеобразное квазипространство, что и определяет их взаимодействие и соотношение друг с другом, то есть человек как бы визуализирует то, что он хочет сказать [27]. По всей видимости, нарушение построения синтаксически сложных грамматических конструкций находится на стыке речевых центров и пространственного восприятия и обеспечивается совместной их работой. Возможно, что появление конструктивной дисфазии, которая требует сложного интегративного взаимодействия, опережает и предопределяет развитие грубых зрительно-пространственных нарушений и может быть одним из предвестников развития психотических нарушений при БП, в частности зрительных галлюцинаций. Однако критерий исключения в нашем исследовании в виде умеренной и тяжелой деменции пока не дал возможности подтвердить это предположение.

В качестве прототипа логопенической дисфазии мы взяли те нарушения, которые были детально описаны при логопенической форме ППА (логППА). Основной проблемой в этом случае является нарушение «фоноло-

гической» обратной речевой петли, что проявляется доминирующим нарушением повторения в структуре речевых расстройств [23]. То есть, по сути, логопения связана не с непосредственным поражением речевых центров, а, скорее, с нарушением вербальной кратковременной памяти, что не позволяет удерживать информацию. Чаще всего подобный дефект рассматривается в рамках болезни Альцгеймера, для которой типична амнестическая дисфункция, но последние несколько лет активно изучается гетерогенность логППА, вариабельность ее форм и патогенетических механизмов. Было показано, что есть формы с дополнительными семантическими нарушениями, аномией, а в ряде случаев может отмечаться изолированное нарушение повторения [28]. Помимо альцгеймеровских изменений при логППА, в ряде случаев выявлялись тельца Леви, белок TDP-43, что и привело к пониманию того, что, скорей всего, это не единая форма, а как минимум 3 разных [29]. В нашей работе мы использовали термин *«логопеническая»* как синдром для обозначения тех нарушений, которые связаны с нарушением обратного контроля. То есть у пациентов правильно формируется программа высказывания, правильно происходит ее реализация, но нарушается обратная связь «согласования», что приводит к трудностям и поиску слов уже в процессе произнесения фразы. То есть это грубый дефект внимания и нарушение автоматического контроля. У пациентов с логопенической дисфазией в целом отмечены более значимые когнитивные нарушения, что связано с тем, что функция внимания является общей для многих когнитивных процессов.

Нам видится выделение различных подтипов дисфазии важным не только с теоретической, но и с практической точки зрения. Учитывая разный уровень поражения, вариабельный нейромедиаторный дисбаланс, можно предполагать, что выявление того или иного речевого нарушения может стать важной основой выбора препаратов симптоматической терапии. Дифференцированный подход к дисфазиям, возможно, будет важен и при выборе кандидатов на нейрохирургическое лечение, при котором показаны очень вариабельные и неоднозначные данные по эффекту на речевую функцию. Например, при адинамической дисфазии, которая нами была отнесена к «гиподофаминергическому» состоянию, можно предполагать положительный эффект стимуляции, а вот в случае конструктивной и логопенической, скорее всего, нет, однако, естественно, это требует дальнейшего изучения.

Нами был проведен анализ эффективности дофаминергической, холинергической (ИХЭ) терапии и добавления антидепрессантов группы СИОЗС+Н в целом по основной группе с клинически значимым нарушением речи. Достоверное улучшение было отмечено только у тех пациентов, которые получали СИОЗСН (в нашем исследовании большинство пациентов получали венлафаксин). Дофаминергическая и холинергическая терапия по-разному действуют в зависимости от типа дисфазии и, безусловно, эффективны, однако в рамках данной статьи эти данные мы не приводим. Положительный эффект серотонинергической терапии на речь и ранее был отмечен целой серией работ. В 2012 году были опубликованы данные, что у пациентов с большим депрессивным расстройством на фоне терапии СИОЗС отмечалось улучшение не просто подбора слов, но и акустических параметров речи, что позволило предположить единство патогенетических механизмов депрессии и нарушений речи [30]. В плацебо-контролируемом исследовании была показана способность СИОЗС улучшать речь у пациентов с мультисистемной атрофией, а у пациентов с инсультом эта группа препаратов уменьшала проявление дисфагии [31, 32]. Серотонинергические антидепрессанты являются препаратами первой линии в лечении лобно-височной деменции, при котором был показан положительный эффект этой группы как на поведенческие, так и речевые нарушения [33]. Учитывая очень высокий уровень депрессии, тревоги и апатии, полученный нами по основной группе, что коррелировало с развитием некоторых вариантов дисфазии, назначение серотонинергических антидепрессантов у пациентов с БП в качестве симптоматической терапии абсолютно оправданно. Тревога при любом состоянии, особенно с асимметричными двигательными нарушениями (инсульт, БП), резко усугубляет нарушение устойчивости за счет влияния на автоматическую регуляцию баланса. Апатия и депрессия тесно связаны с когнитивным снижением, что требует обязательного учета сопутствующих аффективных нарушений при ведении пациента. В большинстве случаев у пациентов с БП мы используем венлафаксин (СИОЗСН) в качестве препарата первого выбора с учетом его противотревожного действия и возможности уменьшать проявления апатии. За счет дополнительного норадренергического компонента можно улучшить уровень внимания и когнитивных функций в целом. Кроме того, именно норадренергические нарушения часто обсуждаются как один из компонентов постуральных нарушений, устойчивости и других аксиальных симптомов, что и делает венлафаксин предпочтительным среди других антидепрессантов [34]. Доза колеблется в зависимости от выраженности дефицита, но в среднем составляет 150 мг, которые удобнее и целесообразнее принимать в виде пролонгированных форм (Велаксин).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение речи при БП имеет гетерогенный генез, поэтому выделение дисфазии как отдельного клинического синдрома позволяет дифференцировать различные подтипы речевых расстройств. Выявленные нами корреляции различных подтипов дисфазии позволят оптимизировать и дифференцировать подходы к терапии пациентов.

Поступила / Received 15.01.2020
Поступила после рецензирования / Revised 03.02.2020
Принята в печать / Accepted 05.02.2020

Список литературы

1. Арефьева А.П., Скрипкина Н.А., Васенина Е.Е. Речевые нарушения при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(9):32–36. doi: 10.17116/jnevro201911909232.
2. Dashtipour K., Tafreshi A., Lee J., Crawley B. Speech disorders in Parkinson's disease: pathophysiology, medical management and surgical approaches. *Neurodegenerative Disease Management*. 2018;8(5):337–348. doi: 10.2217/nmt-2018-0021.
3. Sapir S. Multiple factors are involved in the dysarthria associated with Parkinson's disease: a review with implications for clinical practice and research. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*. 2014;57(4):1330–1343. doi: 10.1044/2014_jslhr-s-13-0039.
4. Rusz J., Cmejla R., Ruzickova H., Ruzicka E. Quantitative acoustic measurements for characterization of speech and voice disorders in early untreated Parkinson's disease. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 2011;129(1):350–367. doi: 10.1121/1.3514381.
5. Rusz J., Tykalová T., Klempíř J. et al. Effects of dopaminergic replacement therapy on motor speech disorders in Parkinson's disease: longitudinal follow-up study on previously untreated patients. *J Neural Transm*. 2016;123:379–387. doi: 10.1007/s00702-016-1515-8.
6. Wolfe V.I., Garvin J.S., Bacon M., Waldrop W. Speech changes in Parkinson's disease during treatment with L-DOPA. *Journal of Communication Disorders*. 1975;8(3):271–279. doi: 10.1016/0021-9924(75)90019-2.
7. Fabbri M., Guimarães I., Cardoso R. et al. Speech and Voice Response to a Levodopa Challenge in Late-Stage Parkinson's Disease. *Frontiers in neurology*. 2017;8:432. doi: 10.3389/fneur.2017.00432.
8. Tykalová T., Rusz J., Čmejla R. et al. Effect of dopaminergic medication on speech dysfluency in Parkinson's disease: a longitudinal study. *J Neural Transm*. 2015;122:1135–1142. doi: 10.1007/s00702-015-1363-y.
9. Herrera E., Cuetos F., Ribacoba R. Verbal fluency in Parkinson's disease patients on/off dopamine medication. *Neuropsychologia*. 2012;50(14):3636–3640. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.016.
10. Magdalinou N.K., Golden H.L., Nicholas J.M., Witoonpanich P. et al. Verbal adynamia in parkinsonian syndromes: behavioral correlates and neuroanatomical substrate. *Neurocase*. 2018;24(4):204–212. doi: 10.1080/13554794.2018.1527368.
11. Johari K., Walenski M., Reifegerste J. et al. A dissociation between syntactic and lexical processing in Parkinson's disease. *J Neurolinguistics*. 2019;51:221–235. doi: 10.1016/j.jneuroling.2019.03.004.
12. Chen Y.-W., Watson PJ. Speech production and sensory impairment in mild Parkinson's disease. *J Acoust Soc Am*. 2017;141(5):3030–3041. doi: 10.1121/1.4980138.
13. Friedman J.H. Misperceptions and Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;374:42–46. doi: 10.1016/j.jns.2016.12.059.
14. Postuma R.B., Berg D., Stern M. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–1601. doi: 10.1002/mds.26424.
15. Fong M.W.M., Van Patten R., Fucetola R.P. The Factor Structure of the Boston Diagnostic Aphasia Examination, Third Edition. *J Int Neuropsychol Soc*. 2019;25(7):772–776. doi: 10.1017/S1355617719000237.
16. Mioshi E., Dawson K., Mitchell J., Arnold R., Hodges J.R. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(11):1078–1085. doi: 10.1002/gps.1610.
17. Левин О.С., Лавров А.Ю., Ляшенко Е.А., Васенина Е.Е., Трусова Н.А., Датиева В.К., Макотрова Т.А., Пилипенко А.Ю. Валидизация русскоязычной версии модифицированной Адденбрукской когнитивной шкалы для диагностики болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2015;115(6):36–39. doi: 10.17116/jnevro20151156236-39.
18. Fahn S., Elton R.L. UPDRS program members Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S., Marsden C.D., Goldstein M., Calne D.B. (eds.). *Recent developments in Parkinson's disease*. Macmillanm Healthcare Information, Florham Park; 1987. Vol. 2, pp. 153–163.
19. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
20. Starkstein S. Apathy in Parkinson's disease: Diagnostic and etiological dilemmas. *Mov Disord*. 2012;27(2):174–178. doi: 10.1002/mds.24061.
21. Mesulam M.-M. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2001;49(4):425–432. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11310619.
22. Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76(11):1006–1014. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6.
23. Васенина Е.Е., Левин О.С. Первичные прогрессирующие афазии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2014;114(6):3-12. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2014/6/031997-72982014620/annotation.
24. Botha H., Josephs K.A. Primary Progressive Aphasias and Apraxia of Speech. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25(1):101–127. doi: 10.1212/CON.0000000000000699.
25. Utianski R.L., Duffy J.R., Clark H.M. et al. Prosodic and phonetic subtypes of primary progressive apraxia of speech. *Brain Lang*. 2018;184:54–65. doi: 10.1016/j.bandl.2018.06.004.
26. Kotagal V. Is PIGD a legitimate motor subtype in Parkinson disease? *Annals of clinical and translational neurology*. 2016;3(6):473–477. doi: 10.1002/acn3.312.
27. Лурия А.Р. О патологии грамматических операций. В: Смирнов А.А. (ред.). *Известия АПН РСФСР. Выпуск 3: Вопросы педагогической психологии*. М.; Л.: Изд-во Акад. пед. наук РСФСР; 1946. С. 61–98. Режим доступа: http://elib.gnpbu.ru/text/izvestiya-apn_vyp3_1946/go,2;fs,0/.
28. Leyton C.E., Hodges J.R. Towards a Clearer Definition of Logopenic Progressive Aphasia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(11):396. doi: 10.1007/s11910-013-0396-6.
29. Giannini L., Irwin D.J., McMillan C.T. et al. Clinical marker for Alzheimer disease pathology in logopenic primary progressive aphasia. *Neurology*. 2017;88(24):2276–2284. doi: 10.1212/WNL.0000000000004034.
30. Mundt J.C., Vogel A.P., Feltner D.E., Lenderking W.R. Vocal acoustic biomarkers of depression severity and treatment response. *Biol Psychiatry*. 2012;72(7):580–587. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.03.015.
31. Friess E., Kuempfel T., Modell S. et al. Paroxetine treatment improves motor symptoms in patients with multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12(7):432–437. doi: 10.1016/j.parkreldis.2006.04.002.
32. Huang J., Liu X., Luo X. et al. Effects of Fluoxetine on Poststroke Dysphagia: A Clinical Retrospective Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(11):3320–3327. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.034.
33. Васенина Е.Е., Ганькина О.А. Нейропсихиатрические нарушения при деменции: механизмы развития и подходы к коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(6):58–65. doi: 10.17116/jnevro20171176258-65.
34. Richard I.H., Mc Dermott M.P., Kurlan R., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology*. 2012;78(16):1229–1236. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182516244.

References

1. Arefyeva A.P., Skripkina N.A., Vasenina E.E. Speech disorders in Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(9):32–36. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201911909232.
2. Dashtipour K., Tafreshi A., Lee J., Crawley B. Speech disorders in Parkinson's disease: pathophysiology, medical management and surgical approaches. *Neurodegenerative Disease Management*. 2018;8(5):337–348. doi: 10.2217/nmt-2018-0021.
3. Sapir S. Multiple factors are involved in the dysarthria associated with Parkinson's disease: a review with implications for clinical practice and research. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*. 2014;57(4):1330–1343. doi: 10.1044/2014_jslhr-s-13-0039.
4. Rusz J., Cmejla R., Ruzickova H., Ruzicka E. Quantitative acoustic measurements for characterization of speech and voice disorders in early untreated Parkinson's disease. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 2011;129(1):350–367. doi: 10.1121/1.3514381.
5. Rusz J., Tykalová T., Klempíř J. et al. Effects of dopaminergic replacement therapy on motor speech disorders in Parkinson's disease: longitudinal follow-up study on previously untreated patients. *J Neural Transm*. 2016;123:379–387. doi: 10.1007/s00702-016-1515-8.
6. Wolfe V.I., Garvin J.S., Bacon M., Waldrop W. Speech changes in Parkinson's disease during treatment with L-DOPA. *Journal of Communication Disorders*. 1975;8(3):271–279. doi: 10.1016/0021-9924(75)90019-2.

7. Fabbri M., Guimarães I., Cardoso R. et al. Speech and Voice Response to a Levodopa Challenge in Late-Stage Parkinson's Disease. *Frontiers in neurology.* 2017;8:432. https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00432.
8. Tykalová T., Rusz J., Čmejla R. et al. Effect of dopaminergic medication on speech dysfluency in Parkinson's disease: a longitudinal study. *J Neural Transm.* 2015;122:1135–1142. doi: 10.1007/s00702-015-1363-y.
9. Herrera E., Cuetos F., Ribacoba R. Verbal fluency in Parkinson's disease patients on/off dopamine medication. *Neuropsychologia.* 2012;50(14):3636–3640. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.016.
10. Magdalinou N.K., Golden H.L., Nicholas J.M., Witoonpanich P. et al. Verbal adynamia in parkinsonian syndromes: behavioral correlates and neuroanatomical substrate. *Neurocase.* 2018;24(4):204–212. doi: 10.1080/13554794.2018.1527368.
11. Johari K., Walenski M., Reifegerste J. et al. A dissociation between syntactic and lexical processing in Parkinson's disease. *J Neurolinguistics.* 2019;51:221–235. doi: 10.1016/j.jneuroling.2019.03.004.
12. Chen Y.-W., Watson P.J. Speech production and sensory impairment in mild Parkinson's disease. *J Acoust Soc Am.* 2017;141(5):3030–3041. doi: 10.1121/1.4980138.
13. Friedman J.H. Misperceptions and Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences.* 2017;374:42–46. doi: 10.1016/j.jns.2016.12.059.
14. Postuma R.B., Berg D., Stern M. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591–1601. doi: 10.1002/mds.26424.
15. Fong M.W.M., Van Patten R., Fucetola R.P. The Factor Structure of the Boston Diagnostic Aphasia Examination, Third Edition. *J Int Neuropsychol Soc.* 2019;25(7):772–776. doi: 10.1017/S1355617719000237.
16. Mioshi E., Dawson K., Mitchell J., Arnold R., Hodges J.R. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006;21(11):1078–1085. doi: 10.1002/gps.1610.
17. Levin O.S., Lavrov A.Y., Lyashenko E.A., Vasenina E.E., Trusova N.A., Datieva V.K., Makotrova T.A., Pilipenko A.Y. Validation of the Russian version of the modified Addenbrooke's cognitive examination for Alzheimer's disease diagnosis. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015;115(6):36–39. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20151156236-39.
18. Fahn S., Elton R.L. UPDRS program members Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S., Marsden C.D., Goldstein M., Calne D.B. (eds.). *Recent developments in Parkinson's disease.* Macmillanm Healthcare Information, Florham Park; 1987. Vol. 2, pp. 153–163.
19. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361–370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
20. Starkstein S. Apathy in Parkinson's disease: Diagnostic and etiological dilemmas. *Mov Disord.* 2012;27(2):174–178. doi: 10.1002/mds.24061.
21. Mesulam M.-M. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol.* 2001;49(4):425–432. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11310619.
22. Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011;76(11):1006–1014. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6.
23. Vasenina E.E., Levin O.S. Primary progressive aphasias. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(6):3-12. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2014/6/031997-72982014620/annotation.
24. Botha H., Josephs K.A. Primary Progressive Aphasias and Apraxia of Speech. *Continuum (Minneap Minn).* 2019;25(1):101–127. doi: 10.1212/CON.0000000000000699.
25. Utianski R.L., Duffy J.R., Clark H.M. et al. Prosodic and phonetic subtypes of primary progressive apraxia of speech. *Brain Lang.* 2018;184:54–65. doi: 10.1016/j.bandl.2018.06.004.
26. Kotagal V. Is PIGD a legitimate motor subtype in Parkinson disease? *Annals of clinical and translational neurology.* 2016;3(6):473–477. doi: 10.1002/acn3.312.
27. Luria A.R. On the pathology of grammatical operations. In the book: Smirnov A.A. (ed.). *Izvestiya APN RSFSR. Issue 3: Issues of pedagogical psychology.* Moscow; Leningrad: Publishing house of the Academy of Sciences of the RSFSR; 1946. pp. 61–98. (In Russ.) Available at: http://elib.gnpbu.ru/text/izvestiya-apn_vyp3_1946/go,2;fs,0/.
28. Leyton C.E., Hodges J.R. Towards a Clearer Definition of Logopenic Progressive Aphasia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(11):396. doi: 10.1007/s11910-013-0396-6.
29. Giannini L., Irwin D.J., McMillan C.T. et al. Clinical marker for Alzheimer disease pathology in logopenic primary progressive aphasia. *Neurology.* 2017;88(24):2276–2284. doi: 10.1212/WNL.0000000000004034.
30. Mundt J.C., Vogel A.P., Feltner D.E., Lenderking W.R. Vocal acoustic biomarkers of depression severity and treatment response. *Biol Psychiatry.* 2012;72(7):580–587. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.03.015.
31. Friess E., Kuempfel T., Modell S. et al. Paroxetine treatment improves motor symptoms in patients with multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006;12(7):432–437. doi: 10.1016/j.parkreldis.2006.04.002.
32. Huang J., Liu X., Luo X. et al. Effects of Fluoxetine on Poststroke Dysphagia: A Clinical Retrospective Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(11):3320–3327. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.034.
33. Vasenina E.E., Gan'kina O.A. Neuropsychiatric disorders in dementia: mechanisms and treatment approach. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(6):58–65. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20171176258-65.
34. Richard I.H., Mc Dermott M.P., Kurlan R., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology.* 2012;78(16):1229–1236. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182516244.

Информация об авторах:

Васенина Елена Евгеньевна, к.м.н., доцент, кафедра неврологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: hel_vas@mail.ru
Левин Олег Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Information about the authors:

Elena E. Vasenina, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor, Department of Neurology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: hel_vas@mail.ru
Oleg S. Levin, Dr. of Sci. (Med), Proffesor, Head of the Department of Neurology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, b. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-69-75

Обзорная статья / Review article

Применение моноклональных антител у пациентов с рассеянным склерозом в практике невролога

Н.Ю. Лащ, ORCID: 0000-0003-2826-0560, e-mail: lashn@mail.ru

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

Резюме

Рассеянный склероз (РС) занимает первое место по распространенности среди заболеваний, поражающих белое вещество центральной нервной системы, им страдают около 2,5 млн человек в мире. В России их число составляет около 200 тыс. РС в большинстве случаев имеет волнообразное течение (периоды обострений сменяются ремиссиями), со временем болезнь приобретает прогрессирующий характер, что ухудшает качество жизни пациентов. В настоящее время в практике неврологов активно используется патогенетическая иммуномодулирующая терапия для профилактики обострений и прогрессирования РС. «Золотым стандартом» лечения после постановки диагноза РС являются препараты первой линии, изменяющие течение рассеянного склероза. При их неэффективности необходимо усилить влияние на иммунные процессы, и пациенту назначаются препараты второй линии (эскалация терапии). Существует метод индукционной терапии, когда при высокой активности РС рекомендуется начинать с препаратов, имеющих сильное иммуносупрессивное действие с возможным последующим переходом на мягкое поддерживающее лечение. Кроме эскалации и индукции, применяют метод реконституции иммунной системы, что приводит к снижению аутоагрессии при РС. У пациентов с частыми обострениями и признаками радиологической активности заболевания по данным магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга рекомендуется использовать препараты моноклональных антител. В арсенале российских неврологов имеется 18 препаратов, большинство входит в перечень жизненно необходимых, часть из них входит в программу «12 высокозатратных нозологий». Пациенты получают лечение бесплатно. В данной статье рассматривается клинический случай применения препарата моноклональных антител, селективно связывающихся с CD 52 на поверхности лимфоцитов. Рассматриваются вопросы эффективности и безопасности терапии алемтузумабом у пациентов с РС. Разработан план управления рисками и программа поддержки пациентов, находящихся на терапии алемтузумабом, которые направлены на раннее выявление и коррекцию нежелательных явлений (аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, почек, тромбоцитопении).

Ключевые слова: рассеянный склероз, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза С, высокоактивный рассеянный склероз, безопасность и эффективность, алемтузумаб, иммуномодулирующая терапия

Для цитирования: Лащ Н.Ю. Применение моноклональных антител у пациентов с рассеянным склерозом в практике невролога. *Медицинский совет.* 2020;(2):69–75. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-69-75.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Use of monoclonal antibodies in patients with multiple sclerosis in the practice of a neurologist

Nataliya Yu. Lashch, ORCID: 0000-0003-2826-0560, e-mail: lashn@mail.ru

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

Abstract

Multiple sclerosis (MS) ranks first for prevalence among diseases affecting the CNS white matter with 2.5 million cases estimated globally. In Russia, the number of cases is about 200 thousand. MS in most cases has a wavy course (periods of exacerbations and remissions), over time the progression of disease worses the quality of life of patients. The "gold standard" at the beginning of MS is first-line drugs disease-modifying therapies (DMT). If they are ineffective, it is necessary to strengthen the effect on the immune processes and the patient is prescribed second-line drugs (escalation of therapy). There is a method of induction therapy, when high activity of MS is recommended to start with drugs that have a strong immunosuppressive effect with a possible subsequent transition to soft supportive treatment. In patients with frequent exacerbations and signs of radiological activity of the disease, according to magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and spinal cord, monoclonal antibody preparations are effectively used. Except of escalation and induction, it is also used the method of immune system reconstruction, which leads to a decrease in autoagression in MS. This article discusses a clinical case of using a drug of monoclonal antibodies that selectively bind to CD 52 on the surface of lymphocytes. The issues of efficacy and safety of alemtuzumab therapy in patients with MS are considered.

Keywords: multiple sclerosis, monoclonal antibody, DMT, highly active multiple sclerosis, safety, efficiency, alemtusumab, immunomodulatory therapy

For citation: Lashch N. Yu., Use of monoclonal antibodies in patients with multiple sclerosis in the practice of a neurologist. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(2):69–75. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-69-75.

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

© Н.Ю. Лащ, 2020

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – хроническое иммунопатологическое демиелинизирующее и дегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), поражающее лиц молодого трудоспособного возраста и быстро приводящее их к инвалидизации. По распространенности среди заболеваний, поражающих белое вещество ЦНС, РС занимает первое место, им страдают около 2,5 млн человек в мире, в России их число составляет около 200 тыс. [1]. В течении последних десятилетий изучение вопросов патогенеза РС привело к пониманию некоторых механизмов развития иммунопатологического процесса и появлению новых эффективных методов лечения. Клинические симптомы РС весьма вариабельны, при этом в дебюте возможно проявление любых неврологических симптомов, что приводит до 10% случаев ошибок в диагнозе [2]. После первой клинической манифестации сложно предположить, какой вариант течения заболевания будет у конкретного пациента – ремитирующий РС (РРС) или прогрессирующий. Однако наблюдение у невролога в первые 2 года позволяет оценить риск прогрессирования. Анализ развития РС у 806 пациентов с РРС показал, что частые обострения и короткие периоды ремиссии между первыми атаками увеличивают вероятность быстрого развития неврологического дефицита и перехода во вторично прогрессирующий РС (ВПРС) [3].

ВЫСОКОАКТИВНЫЙ РЕМИТИРУЮЩИЙ РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

В последние годы в практику введено понятие «высокоактивный РС» (ВАРС). Согласно EMA (Европейское агентство лекарственных средств – European Medicines Agency) и рекомендациям ведущих российских специалистов в области РС[1], определяют ВАРС как «тип течения РС, при котором имеет место наличие 2 или более обострений в течение 1 года и выявление 1 или более контрастируемого очага или увеличение количества очагов на Т2-ВИ по данным МРТ головного и/или спинного мозга в сравнении с предшествующим исследованием» [4].

«Идеальным» критерием эффективности лечения для пациента и врача является отсутствие активности демиелинизирующего процесса (клинических обострений и прогрессирования, активных или новых очагов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга), то есть полный контроль над заболеванием. Однако на сегодняшний день еще не разработан метод лечения, который способен полностью остановить активность аутоиммунного воспаления и нейродегенеративного процесса при РС. Длительная патогенетическая терапия позволяет уменьшить у пациентов количество обострений, снизить скорость прогрессирования и отдалить время стойкой инвалидизации. Каждый год появляются новые лекарственные препараты, которые различаются по механизму действия, эффективности, безопасности и длительности иммуномодулирующего действия.

В настоящее время выделяют две терапевтические стратегии, используемые при РС, – индукцию и эскалацию [5]. Метод эскалационной терапии используют большинство неврологов, предпочитая иметь возможность контролировать процесс лечения и, оценивая соотношение пользы и риска, использовать препараты с более благоприятным профилем безопасности, а при неэффективности заменить другим препаратом 1-й или более сильным препаратом 2-й линии. «Золотым стандартом» в терапии РРС уже много лет остаются препараты первой линии – β-интерфероны и глатирамера ацетат, терапевтическая эффективность которых доказана на уровне современных требований доказательной медицины в многочисленных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях [6, 7, 8, 9]. К препаратам первой линии также относятся новые пероральные средства – терифлуномид и диметилфумарат. Каждый препарат имеет особый механизм действия, свои данные эффективности, безопасности и длительности применения у пациентов с РС.

К препаратам второй линии, изменяющим течение РС (ПИТРС), относят более агрессивные препараты, имеющие выраженный иммуносупрессивный эффект и более сложный профиль побочных явлений (пероральный финголимод, инфузионные – натализумаб, окрелизумаб, алемтузумаб). Раннее начало терапии с использования препаратов второй линии и в последующем переход на более мягкое поддерживающее лечение легло в основу индукционной концепции терапии РС [10, 11].

Особое внимание уделяется вопросам индивидуального подбора терапии для каждого пациента с учетом показаний, противопоказаний, возможности развития нежелательных явлений, анализа соотношения пользы и риска, наличия сопутствующей патологии в каждом конкретном случае. За последние годы появилось много разнообразных препаратов, как патогенетического, так и симптоматического лечения РС. В арсенале российских неврологов имеется 18 препаратов, влияющих на иммунную систему пациента, большинство входят в перечень жизненно необходимых, часть из них входит в программу федерального обеспечения «12 высокозатратных нозологий» («12 ВЗН»). Все пациенты с РС получают лечение бесплатно.

В России зарегистрировано три разных по механизму действия препарата моноклональных антител второй линии. Натализумаб – самый первый препарат моноклональных антител для лечения РС, вошедший в федеральную программу «12 ВЗН». С 2016 года в РФ зарегистрирован новый препарат для лечения РРС – алемтузумаб,

[1] Проект клинических рекомендаций по рассеянному склерозу, 2018. Режим доступа: https://www.ructrims.org/files/%D0%9A%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5_%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8_%D0%A0%D0%A1_%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%B5%D0%BA%D1%82_2018.pdf.

который с января 2020 г. также был включен в список «12 ВЗН». В 2017 году зарегистрирован еще один препарат моноклональных антител в РФ – окрелизумаб – входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП)[2].

АЛЕМТУЗУМАБ

Алемтузумаб (Лемтрада)[3] – гуманизированное моноклональное антитело к поверхностной молекуле CD 52. Препарат уменьшает количество зрелых лимфоцитов с помощью антиген-зависимой цитотоксичности и комплемент-опосредованного лизиса. При восстановлении популяции лимфоцитов из клеток-предшественников происходит смена клонов клеток и снижается активность аутоиммунного процесса (реконституция) [12, 13]. Данный препарат может быть использован и в эскалационной, и в индукционной моделях терапии РС. Эффективность, безопасность и профиль нежелательных явлений достаточно хорошо изучены в международных клинических исследованиях с участием российских исследователей – во II (CAMMS223) и III фазах (CARE-MS I, CARE-MS II)[4]. Алемтузумаб вводился двумя внутривенными инфузионными курсами по 12 мг 5 дней ежедневно и через 12 месяцев – 3 дня ежедневно в течении 4-6 ч с в/в премедикацией метилпреднизолоном в дозе 1000 мг. Сравнение проводилось с активным препаратом – интерфероном бета-1а 44 мкг подкожно 3 раза в неделю [14, 15]. В исследовании CARE-MS I и II отмечены статистически значимые снижения среднегодовой частоты обострений (СЧО), уменьшение среднего балла по шкале инвалидизации (EDSS) через 2 года терапии алемтузумабом. Согласно данным клинических исследований (CARE-MS II), эффективность алемтузумаба сохраняется более 9 лет у пациентов с активной формой РРС, у которых был неадекватный ответ на предыдущую иммунопатогенетическую терапию, а также у пациентов, ранее не получавших терапию ПИТРС.

Около 68% пациентов имели стабильный балл по шкале EDSS или уменьшение степени инвалидизации, 41% пациентов пролечены только двумя курсами алемтузумаба и не получали повторных курсов алемтузумаба или других ПИТРС, состояние было стабильным [16]. Влияние терапии на клинический статус пациента сопровождалось положительной динамикой и по данным МРТ головного мозга: уменьшение количества пациентов с новыми или активными очагами демиелинизации в Т2 режиме и уменьшение скорости атрофии вещества мозга [15]. В течении 9 лет наблюдения 72% пациентов не имели активности заболевания, согласно МРТ исследованиям 88% не имели активных (накапливающих гадолиний) очагов демиелинизации, 73% пациентов не имели новых или увеличивающихся очагов на Т2 взвешенных изображениях. Еще один важный показатель степени прогрессирования РС, связанный с развитием нейродегенеративных изменений (гибелью нейронов и потерей аксонов), – это атрофия вещества головного мозга. Скорость атрофии головного мозга у пациентов с РС выше, чем у здоровых людей. У пациентов с РРС в среднем уменьшение объема вещества в год происходит на 0,5–1,35%, а у здоровых людей – всего 0,1–0,3%. После двух инфузионных циклов алемтузумаба по сравнению с базовым МРТ-исследованием средний уровень потери объема вещества мозга у пациентов с РС составил 1,22% за 9 лет и менее 0,19% каждый год в течении 3–9 лет, что соответствует уровню здорового человека [16]. При анализе фармакодинамических показателей алемтузумаба показано снижение концентрации в сыворотке крови в течении месяца до минимальных (практически неопределяемых) значений, при этом фармакологический эффект сохраняется долго. Каждый инфузионный курс приводит к снижению Т- и В-лимфоцитов, популяции которых постепенно восстанавливаются, но с разной скоростью (В-лимфоциты восстанавливают свой уровень около 6 месяцев, Т –лимфоциты – до 12 месяцев, поддерживая низкий уровень по отношению к исходному значению) [14, 15, 17, 18]. Повышенная секреция нейротрофических факторов регенерирующими иммунными клетками может оказывать нейропротекторное действие и по крайней мере частично объяснить устойчивое снижение степени инвалидизации у пациентов, получавших алемтузумаб [12].

К значимым нежелательным явлениям, связанным с применением алемтузумаба, относят инфузионные реакции, серьезные инфекции, аутоиммунные заболевания (патология щитовидной железы, идиопатическая иммунная тромбоцитопения, нефропатия, цитопения).

Под инфузионными реакциями понимают любые нежелательные явления, которые возникают на фоне введения препарата и в течение 24 ч после окончания. Согласно данным клинических исследований, частыми инфузионными проявлениями были сыпь, головная боль, лихорадка, тахикардия, повышение или понижение артериального давления. Эти симптомы быстро регрессировали самостоятельно или после проведенной дополнительной терапии, не были серьезными. Для уменьшения этих побочных явлений рекомендуется проведение премедикации кортикостероидами (метилпреднизолон 1000 мг в/в), каждые 3 дня перед введением алемтузумаба. После терапии, особенно в первый месяц, отмечалось повышенное количество инфекционных заболеваний (инфекции верхних дыхательных путей, герпетический стоматит, опоясывающий лишай, грипп, бронхиты, обострение мочевой инфекции). Стоит отметить, что повышенный уровень инфекционных осложнений характерен для всех иммуносупрессоров. В программе управления риска-

[2] Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 №2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год...». Режим доступа: http://base.garant.ru/72861778.
[3] Инструкция для медицинского применения лекарственного препарата Лемтрада®, ЛП-003714, дата регистрации 30.06.2016.
[4] ClinicalTrials.gov, № NCT00530348 и № NCT005484005 и № NCT0050778.

ми рекомендована профилактика герпетической инфекции путем назначения ацикловира 200 мг 2 раза в сутки перорально с первого дня и все дни инфузии плюс 28 дней после курса лечения [19, 20]. Аутоиммунные осложнения, пожалуй, самые серьезные и могут развиваться через месяцы и годы после проведенной терапии алемтузумабом. Заболевания щитовидной железы встречается в 34,2% случаев в исследовании CAMMS223 и 20,5% случаев в CARE-MS [21, 22]. Постоянный контроль за клеточным составом крови необходим для выявления идиопатической тромбоцитопении, гемолитической анемии, нейтропении, агранулоцитоза, состояний, которые также встречались у пролеченных пациентов в редких случаях [23]. В клинических исследованиях было зарегистрирована два случая болезни Гудпасчера и два случая мембранозного гломерулонефрита [24]. С влиянием препарата связывают развитие листериозного менингита (менингоэнцефалита) [21, 24]. В качестве профилактических мероприятий рекомендовано соблюдение диеты, исключающей употребление сырого и термически недостаточно обработанного мяса, сыров мягких сортов и непастеризованной молочной продукции в течение как минимум одного месяца после лечения алемтузумабом и, желательно, за 14 дней до начала терапии. Также у пациентов с повышенным риском развития листериозной инфекции возможно профилактическое назначение одной из схем антибактериальной терапии, например прием ко-тримоксазола в дозировке 960 мг три раза в неделю в течение одного месяца после каждого курса алемтузумаба.

Создан план управления рисками (ПУР) и программа поддержки пациентов на данной терапии, которая позволяет рано выявить и вовремя предпринять необходимые меры для устранения побочных эффектов. ПУР включает лабораторный мониторинг, комплексную программу обучения и поддержки больных РС. Пациентов и членов семей информируют о признаках и симптомах потенциальных нарушений щитовидной железы, идиопатической тромбоцитопении и нефропатий, выдают учебные материалы. Крайне важно обсудить с пациентами важность регулярного мониторинга, так как некоторые пациенты могут не понимать необходимости продолжать наблюдение в течение столь длительного периода после завершения активной фазы лечения. На протяжении 48 месяцев проводится ежемесячный контроль клинического анализа крови, креатинина крови и общего анализа мочи, и 1 раз в 3 месяца – исследование тиреотропного гормона (ТТГ). При необходимости проводятся дополнительные обследования по решению лечащего врача.

В настоящее время еще продолжается продленное исследование эффективности и безопасности применения алемтузумаба у пациентов, завершивших участие в CARE-MS I и CARE-MS II[5].

Алемтузумаб рекомендован[6] пациентам с высокоактивным или агрессивным РС: 1) не получавшим до этого иммуномодулирующую терапию, или 2) с неэффективностью на фоне терапии препаратами ПИТРС первой линии или финголимодом (препарат второй линии) в течение года наблюдения; 3) при наличии противопоказаний к терапии натализумабом; 4) у пациентов с индексом антител к JCV>1,5 и высоким риском развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) после завершения двух полных лет терапии натализумабом; 5) при сохраняющейся активности течения заболевания у пациентов, ранее получавших иммуносупрессивную терапию (митоксантрон, циклофосфамид), не ранее чем через 6 месяцев после прекращения данной терапии [26].

Клинический случай

У пациента К. в 25-летнем возрасте (январь 2006 г.) периодически в течение примерно двух месяцев проявлялся синдром Лермитта («чувство прохождения электрического тока» вдоль спины при наклоне головы вперед), в июне 2006 г. появилось онемение пальцев ног, подошвы и распространилось до уровня промежности, симптомы регрессировали самостоятельно. В сентябре 2006 г. развился эпизод пошатывания при ходьбе и дискоординация движений в пальцах рук, в декабре 2006 г. – слабость в ногах, онемение языка, учащенное мочеиспускание. Пациент обратился к неврологу, прошел обследование. На МРТ головного мозга и шейного отдела спинного мозга выявлены множественные очаговые изменения в белом веществе демиелинизирующего характера, и согласно критериям МакДональда (2005 г.) был установлен диагноз РРС, проведена гормонотерапия с полным регрессом симптоматики. С мая 2007 по октябрь 2008 г. пациент получал терапию интерфероном бета-1β 250 мкг п/к через день, на фоне которого развилось обострение РС с развитием чувствительных и двигательных нарушений (онемение и слабость в ногах), регрессировавших после применения пульс-терапии метилпреднизолоном. Таким образом, у пациента имело место развитие высокоактивного РРС (за 2 года – 6 эпизодов развития неврологической симптоматики). Пациенту была проведена терапия алемтузумабом в 2010 (5 инфузий по 12 мг) и в 2011 г. (3 инфузии по 12 мг). Однако активность РС у пациента сохранилась: в 2013 г. по данным МРТ выявлены новые, активные очаговые изменения в головном мозге, сопровождавшиеся появлением чувствительных нарушений (онемение в правой ноге). Пациенту проведена пульс-терапия с регрессом симптомов в течении месяца, и в декабре 2013 г. назначен дополнительный курс алемтузумаба (12 мг в/в капельно № 3). Следует отметить, что дополнительные курсы алемтузумаба могут быть рассмотрены для проведения в случае необходимости (до 4-х курсов всего, придер-

[5] ClinicalTrials.gov, № NCT00930553.

[6] Use of multiple sclerosis medicine Lemtrada restricted while EMA review is ongoing. EMA/220110/2019. Available at: https:/www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lemtrada.

живаясь 12-месячного интервала между курсами), согласно клиническим исследованиям больше половины пациентов на 9-й год наблюдения не требовали дополнительных курсов. В марте 2016 г. развивается онемение правой ноги с нарастанием в течение трех дней до уровня груди и лопаток и онемением пальцев рук. Выполненное МРТ-исследование показало активный очаг на уровне шейного отдела спинного мозга. После метилпреднизолона 1000 мг в/в № 5 симптомы регрессировали в течение месяца. В мае 2016 г. было принято решение о проведении еще одного курса алемтузумаба 12 мг в/в № 3.

Во время лечения алемтузумабом у пациента наблюдались ожидаемые инфузионные реакции – лихорадка, гиперемия кожных покровов, тахикардия. Применялась рекомендуемая премедикация метилпреднизолоном 1000 мг в/в, профилактически назначались антигистаминные, противовирусные, антипиретические препараты. Особенно выраженные нежелательные явления проявились во время первого и второго курса введения препарата. На фоне последующих введений алемтузумаба нежелательных явлений не было. Согласно данным клинических исследований, при последующем наблюдении за пациентами наиболее распространенными нежелательными явлениями являются заболевания щитовидной железы (до 30%) аутоиммунного генеза, протекающие с гипертиреозом, гипотиреозом [27].

Через три года после второго планового курса терапии у пациента впервые в крови начали выявляться изменения гормонов щитовидной железы, при этом жалоб пациент не предъявлял и при осмотре симптомов выявлено не было. В 2015 г. врач-эндокринолог диагностировал диффузный токсический зоб, и была назначена терапия тиамазолом. До настоящего времени пациент наблюдается эндокринологом и получает поддерживающую терапию в дозе 5 мг 1 раз в день, жалоб и клинических симптомов нет, в крови периодически выявляется снижение тиреотропного гормона, что требует коррекции дозы препарата. За время наблюдения, прошедшее с первого курса алемтузумаба, уровень EDSS варьировал от 1,5 (в стадии ремиссии) до 2,5–3,0 (в периоды обострений РС), после последнего курса инфузий у пациента не было накопления неврологического дефицита, нет прогрессирования заболевания. В настоящее время пациент продолжает наблюдение у врача-невролога, специалиста по демиелинизирующим заболеваниям. У него сохраняется длительная ремиссия, уровень инвалидизации – 1,5 балла. Пациент ведет активный образ жизни, работает, имеет жену и ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, назначать пациентам ПИТРС желательно сразу после установления диагноза РС. Решение о выборе терапии зависит от типа течения РС, количества инвалидизирующих обострений, длительности ремиссий, активности по данным МРТ, наличия сопутствующей патологии. Перед назначением моноклональных антител необходимо учитывать предыдущую иммуномодулирующую терапию, оценить риски развития неблагоприятных явлений, которые увеличиваются при назначении более агрессивной терапии. Для реализации государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи и обеспечения пациентов современной диагностикой и высокотехнологичным персонализированным лечением впервые в 2008 г. МЗ РФ были разработаны стандарты оказания помощи больным РС. В этом году продолжается разработка и утверждение новых клинических рекомендаций, внедрение которых позволит изменить стандарты оказания помощи и увеличить доступность инновационных методов терапии РС.

В настоящее время решение о назначении ПИТРС принимает врачебная комиссия (ВК) медицинского учреждения, где наблюдается пациент, с привлечением специалистов по РС. На заседании ВК обсуждается история болезни пациента, и с учетом развития болезни, типа течения РС, наличия показаний и противопоказаний к терапии принимается решение о назначении ПИТРС. Иммунопатогенетическое инновационное лечение пациентов с РС обеспечивается за счет регионального или федерального бюджетов. Включение заболеваний в Федеральную программу «12 ВЗН» позволяет осуществлять закупки препаратов из средств федерального бюджета, что увеличивает доступность новых дорогостоящих препаратов для пациентов с РС.

Поступила / Received 17.01.2020
Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2020
Принята в печать / Accepted 17.02.2020

Список литературы

1. Захарова М.Н. (ред.). *Рассеянный склероз: вопросы диагностики и лечения: практическое руководство для врачей*. М.: Медиа Менте; 2018. 240 с.
2. Deangelis T.M., Miller A. Chapter 14 – Diagnosis of multiple sclerosis. In: Goodin D.S. (ed.). *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2014. Vol. 122, pp. 317–342. doi: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00013-3.
3. Scalfari A., Neuhaus A., Degenhardt A., Rice G.P., Muraro P.A., Duaumer M. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010, 133(7):1914–1929. doi: 10.1093/brain/awq118.
4. Rush C., Maclean H., Freedman M. Aggresive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev neurol*. 2015;11:379–389. doi: 10.1038/nrneurol.2015.85.
5. Rieckmann P. Concept of induction and escalating therapy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009.277:S42–S45. doi: 10.1016/S0022-510X(09)70012-7.
6. Arnason B. Long-term experience with interferon beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2005;252:III28–III33. doi: 10.1007/s00415-005-2014-2.
7. Burks J. Interferon beta-1b for multiple sclerosis. *Exp Rev Neurotherap*. 2005;5(2):153–164. doi: 10.1586/14737175.5.2.153.
8. Hurtung H. Early treatment and dose optimization. *J Neurol*. 2005;252:III44–III50. doi: 10.1007/s00415-005-2017-z.
9. Лащ Н.Ю. Новые возможности глатирамера ацетата для лечения ремитирующего рассе-

янного склероза. *Медицинский совет*. 2015;(10):60–62. doi: 10.21518/2079-701X-2015-10-60-62.
10. Comi G. Induction vs. escalating therapy in multiple sclerosis: practical implications. *Neurol Sci*. 2008;29:253–255. doi: 10.1007/s10072-008-0954-x.
11. Freedman M.S. Induction vs. escalation of therapy for relapsing multiple sclerosis: the evidence. *Neurol Sci*. 2008:29:S250–252. doi: 10.1007/s10072-008-0953-y.
12. Klotz L., Meuth S.G., Wiendl H. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in multiple sclerosis – Afocus on alemtusumab. *Clin Immunol*. 2012;142(1):25–30. doi: 10.1016/j.clim.2011.04.006.
13. Havari E., Turner M.J., Campos-Rivera J., Shankara S., Tri-Hung N., Roberts B. et al. Impact of alemtuzumab treatment on the survival and function of human regulatory T cell in vitro. *Immunology.* 2014;141(1):123–131. doi: 10.1111/imm.12178.
14. Cohen A., Coles A., Arnold D., Cohen J., Confavreux C., Fox E. et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1819–1828. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3.
15. Zhang J., Shi S., Zhang Y., Luo J., Xiao Y., Meng L., Yang X. Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(11):CD010968. doi: 10.1002/14651858.CD010968.pub2.
16. Comi G. Alemtuzumab maintains efficacy on clinical and MRI disease activity outcomes, including slowing of brain volume loss, over 9 years in RRMS patients: CARE-MS II follow-up (TOPAZ study). *ECTRIMS Online Library*. Available at: https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/279005/giancarlo.comi.alemtuzumab.maintains.efficacy.on.clinical.and.mri.disease.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dalemtuzumab+maintains+efficacy%2Bclinical%2Bmri.
17. Hartung H.-P., Actas O., Boyko A. Alemtuzumab: a new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21(1):22–34. doi: 10.1177/1352458514549398.
18. Coles A.J., Twyman C.L., Arnold D.L., Cohen J.A., Confavreux C., Fox E.J. et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifyning therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829–1839. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1.
19. Wray S., Arnold D.L., Johen J., et al. Herpes infection risk reduced with acyclovir prophylaxis after alemtuzumab. *Consortium of Multiple Sclerosis Centers 2013. Annual Meeting*, 29 May – 1 June 2013, Orlando, FL, USA, Poster DX60.
20. Clerico M., De Mercanti S., Artusi C.A., Durelli L., Naismith R.T. Active CMV infection in two patients with multiple sclerosis treated with alemtuzumab. *Mult Scler.* 2017;23(6):874–876. doi: 10.1177/1352458516688350.
21. Daniels G.H., Vladic A., Brinar V., Zavalishin I., Valente W., Oyuela P. et al. Alemtusumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trail of patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):80–89. doi: 10.1210/jc.2013-2201.
22. Muller I., Moran C., Lecumberri B., Decallonne B., Robertson N., Jones J., Dayan C.M. 2019 European Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Dysfunction following Immune Reconstitution Therapy. *Eur Thyroid J.* 2019;8(4):173–185. doi: 10.1159/000500881.
23. Riera R., Porfírio G.J., Torloni M.R. Alemtuzumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD011203. doi: 10.1002/14651858.CD011203.pub2.
24. Canham L.J.W., Manara A., Fawcett J., Rolinski M., Mortimer A., Inglis K.E.A., Cottrell D.A. Mortality from Listeria monocytogenes meningoencephalitis following escalation to alemtuzumab therapy for relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:38–41. doi: 10.1016/j.msard.2018.05.014.
25. Barclay K., Carruthers R., Traboulsee A., Bass A.D., LaGanke C., Bertolotto A. et al. Best Practices for Long-Term Monitoring and Follow-Up of Alemtuzumab-Treated MS Patients in Real-World Clinical Settings. *Front Neurol*. 2019;10:253. doi: 10.3389/fneur.2019.00253.
26. Алиферова В.М., Бисага Г.Н., Бойко А.Н., Брюхов В.В., Давыдовская М.В., Захарова М.Н. и др. Клинические рекомендации по применению препарата алемтузумаб (Лемтрада). *Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова*. 2017;117(2):115–126. doi: 10.17116/jnevro201711722115-126.
27. Havrdova E., Horakova D., Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trail results and consideration for use. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015;8(1):31–45. doi: 10.1177/1756285614563522.

References

1. Zakharova M.N. (ed.). *Multiple sclerosis: diagnostic and treatment issues: a practical guide for doctors*. Moscow: Media Mente; 2018. 240 p. (In Russ.)
2. Deangelis T.M., Miller A. Chapter 14 – Diagnosis of multiple sclerosis. In: Goodin D.S. (ed.). *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2014. Vol. 122, pp. 317–342. doi: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00013-3.
3. Scalfari A., Neuhaus A., Degenhardt A., Rice G.P., Muraro P.A., Duaumer M. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010, 133(7):1914–1929. doi: 10.1093/brain/awq118.
4. Rush C., Maclean H., Freedman M. Aggresive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev neurol*. 2015;11:379–389. doi: 10.1038/nrneurol.2015.85.
5. Rieckmann P. Concept of induction and escalating therapy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009.277:S42–S45. doi: 10.1016/S0022-510X(09)70012-7.
6. Arnason B. Long-term experience with interferon beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2005;252:III28–III33. doi: 10.1007/s00415-005-2014-2.
7. Burks J. Interferon beta-1b for multiple sclerosis. *Exp Rev Neurotherap*. 2005;5(2):153–164. doi: 10.1586/14737175.5.2.153.
8. Hurtung H. Early treatment and dose optimization. *J Neurol*. 2005;252:III44–III50. doi: 10.1007/s00415-005-2017-z.
9. Lasch N.Y. New features of glatiramer acetate for the treatment of remitting multiple sclerosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(10):60–62. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-10-60-62.
10. Comi G. Induction vs. escalating therapy in multiple sclerosis: practical implications. *Neurol Sci*. 2008;29:S253–255. doi: 10.1007/s10072-008-0954-x.
11. Freedman M.S. Induction vs. escalation of therapy for relapsing multiple sclerosis: the evidence. *Neurol Sci*. 2008:29:S250–252. doi: 10.1007/s10072-008-0953-y.
12. Klotz L., Meuth S.G., Wiendl H. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in multiple sclerosis – Afocus on alemtusumab. *Clin Immunol*. 2012;142(1):25–30. doi: 10.1016/j.clim.2011.04.006.
13. Havari E., Turner M.J., Campos-Rivera J., Shankara S., Tri-Hung N., Roberts B. et al. Impact of alemtuzumab treatment on the survival and function of human regulatory T cell in vitro. *Immunology.* 2014;141(1):123–131. doi: 10.1111/imm.12178.
14. Cohen A., Coles A., Arnold D., Cohen J., Confavreux C., Fox E. et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1819–1828. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3.
15. Zhang J., Shi S., Zhang Y., Luo J., Xiao Y., Meng L., Yang X. Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(11):CD010968. doi: 10.1002/14651858.CD010968.pub2.
16. Comi G. Alemtuzumab maintains efficacy on clinical and MRI disease activity outcomes, including slowing of brain volume loss, over 9 years in RRMS patients: CARE-MS II follow-up (TOPAZ study). *ECTRIMS Online Library*. Available at: https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/279005/giancarlo.comi.alemtuzumab.maintains.efficacy.on.clinical.and.mri.disease.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dalemtuzumab+maintains+efficacy%2Bclinical%2Bmri.
17. Hartung H.-P., Actas O., Boyko A. Alemtuzumab: a new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21(1):22–34. doi: 10.1177/1352458514549398.
18. Coles A.J., Twyman C.L., Arnold D.L., Cohen J.A., Confavreux C., Fox E.J. et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifyning therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829–1839. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1.
19. Wray S., Arnold D.L., Johen J., et al. Herpes infection risk reduced with acyclovir prophylaxis after alemtuzumab. *Consortium of Multiple Sclerosis Centers 2013. Annual Meeting*, 29 May – 1 June 2013, Orlando, FL, USA, Poster DX60.

20. Clerico M., De Mercanti S., Artusi C.A., Durelli L., Naismith R.T. Active CMV infection in two patients with multiple sclerosis treated with alemtuzumab. *Mult Scler.* 2017;23(6):874–876. doi: 10.1177/1352458516688350.
21. Daniels G.H., Vladic A., Brinar V., Zavalishin I., Valente W., Oyuela P. et al. Alemtusumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trail of patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):80–89. doi: 10.1210/jc.2013-2201.
22. Muller I., Moran C., Lecumberri B., Decallonne B., Robertson N., Jones J., Dayan C.M. 2019 European Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Dysfunction following Immune Reconstitution Therapy. *Eur Thyroid J.* 2019;8(4):173–185. doi: 10.1159/000500881.
23. Riera R., Porfírio G.J., Torloni M.R. Alemtuzumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):CD011203. doi: 10.1002/14651858.CD011203.pub2.
24. Canham L.J.W., Manara A., Fawcett J., Rolinski M., Mortimer A., Inglis K.E.A., Cottrell D.A. Mortality from Listeria monocytogenes meningoencephalitis following escalation to alemtuzumab therapy for relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;24:38–41. doi: 10.1016/j.msard.2018.05.014.
25. Barclay K., Carruthers R., Traboulsee A., Bass A.D., LaGanke C., Bertolotto A. et al. Best Practices for Long-Term Monitoring and Follow-Up of Alemtuzumab-Treated MS Patients in Real-World Clinical Settings. *Front Neurol.* 2019;10:253. doi: 10.3389/fneur.2019.00253.
26. Alifirova V.M., Bisaga G.N., Boyko A.N., Bryukhov V.V., Davydovskay M.V., Zakharova M.N. Clinical recommendations on the use of alemtuzumab (lemtrada). *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(2):115–126. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201711722115-126.
27. Havrdova E., Horakova D., Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trail results and consideration for use. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015;8(1):31–45. doi: 10.1177/1756285614563522.

Информация об авторе:

Лащ Наталия Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: lashn@mail.ru

Information about the author:

Nataliya Yu. Lashch, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor in the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University", Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: lashn@mail.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-76-80

Оригинальная статья / Original article

Опыт применения препарата окрелизумаб в рутинной практике

Е.В. Попова[1,2], ORCID: 0000-0003-2676-452X, e-mail: ani_retake1@mail.ru
С.А. Рябов[2], ORCID: 0000-0002-2186-791X, e-mail: xwpanda@yandex.ru

[1] Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Применение в рутинной практике высокоэффективных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, требует тщательного подбора пациентов с целью минимизации рисков развития возможных нежелательных явлений. В настоящее время зарегистрированы препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, с разным механизмом действия. Это позволяет реализовывать индивидуальный подбор терапии с учетом многогранного патогенеза заболевания. Однако наличие отягощенного соматического анамнеза у больного может существенно ограничивать выбор препаратов лечащим врачом. **Цель:** получение опыта применения препарата окрелизумаб для лечения больных рассеянным склерозом. **Материалы и методы.** С 2018 г. начали терапию препаратом окрелизумаб 52 больных РС: 32 больных с рецидивирующим рассеянным склерозом (РС) (23 с ремитирующим рассеянным склерозом (РРС) и 9 с вторично-прогрессирующим РС с обострениями) и 20 больных с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ППРС). Введение препарата осуществлялось внутривенно капельно с использованием инфузомата в дозировке 600 мг каждые 6 месяцев в условиях дневного стационара с соблюдением утвержденного протокола премедикации и симптоматической терапии для профилактики возможных рисков развития нежелательных явлений. Начальная доза была разделена на 2 инфузии по 300 мг с интервалом в 2 недели [5]. Перед каждой инфузией обязательно повторялись развернутый клинический анализ крови, биохимический анализ крови, серологические исследования (ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис), скрининг на туберкулез (1 раз в год). **Результаты.** Достигнутые результаты наглядно демонстрируют высокую эффективность окрелизумаба в виде снижения частоты обострений, активности заболевания по данным МРТ и замедления прогрессирования, что сопоставляется с данными проведенных ранее клинических исследований OPERA I, OPERA II и ORATORIO. После анализа данных динамики показателя инвалидизации по шкале EDSS отмечена стабилизация у больных ППРС и небольшое снижение у больных РРС. У пациентов с РРС обострений за период лечения зарегистрировано не было, так же как и не было отмечено объективных данных о прогрессировании у больных с ППРС.
Также отмечается хорошая переносимость терапии. Однако остается вопрос длительности терапии с учетом спектра безопасности.

Ключевые слова: ремитирующий рассеянный склероз, первично-прогрессирующий рассеянный склероз, моноклональное антитело, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), окрелизумаб

Для цитирования: Попова Е.В., Рябов С.А. Опыт применения препарата окрелизумаб в рутинной практике. *Медицинский совет*. 2020;(2):76–80. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-76-80.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The experience of using ocrelizumab in routine practice

Ekaterina V. Popova[1,2], ORCID: 0000-0003-2676-452X, e-mail: ani_retake1@mail.ru
Sergey A. Ryabov[2], ORCID: 0000-0002-2186-791X, e-mail: xwpanda@yandex.ru

[1] City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia
[2] N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. The routine use of highly effective drugs that alter the course of multiple sclerosis requires careful patient selection in order to minimize the risks of possible adverse events. At present, drugs modifying the course of multiple sclerosis have been registered with different mechanisms of action. This makes it possible to implement individual selection of therapy taking into account the multifaceted pathogenesis of the disease. However, the presence of a burdened somatic anamnesis in the patient may significantly limit the choice of drugs by the attending physician. **Aim:** to gain experience in using ocrelizumab to treat patients with multiple sclerosis. **Materials and methods.** From 2018 ocrelizumab therapy was started in 52 MS patients: 32 patients with recurrent multiple sclerosis (MS) (23 with remitting multiple sclerosis (RMS) and 9 with secondary progressive MS with exacerbations) and 20 patients with primary progressive multiple sclerosis (PPMS). The drug was administered intravenously in drops with infusion in a dose of 600 mg every 6 months in a daytime regimen with an approved protocol of premedication and symptomatic therapy to prevent possible risks of adverse events. The initial dose was divided into 2 infusions of 300 mg at intervals of 2 weeks [5]. Before each infusion, detailed clinical blood analysis, biochemical blood tests, serological tests (HIV, hepatitis B and C, syphilis), and screening for tuberculosis (once a year) were necessarily repeated. **The results.** The achieved results clearly demonstrate high efficacy of ocrelizumab in the form of reduction of exacerbations frequency, disease activity according to MRI data and slower progression, which is compared with the data from previous OPERA I, OPERA II and ORATORIO clinical trials. After analysis of the data of dynamics of disability index according to EDSS scale there was observed stabilization in PPMS patients and a slight

© Е.В. Попова, С.А. Рябов, 2020

decrease in RMS patients. No exacerbations were registered in patients with RMS during the period of treatment, as well as no objective data on progression in patients with PPMS were noted.
There is also good tolerance of therapy. However, the question remains as to how long the therapy should take into account the safety spectrum.

Keywords: remitting multiple sclerosis, primary-progressive multiple sclerosis, monoclonal antibody, medications modifying the course of multiple sclerosis (MMCMS), ocrelizumab

For citation: Popova E.V., Ryabov S.A. The experience of using ocrelizumab in routine practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):76–80. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-76-80.

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

ВВЕДЕНИЕ

За последние 10 лет в рутинную практику специалистов по рассеянному склерозу (РС) были внедрены разнообразные по механизму действия препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), в т. ч. и высокоэффективные лекарственные средства, которые воздействуют на разные мишени в патогенезе данного заболевания [1, 2]. У большей части пациентов отмечается ремитирующее течение РС, в связи с чем большинство разрабатывающихся и внедряющихся в практику ПИТРС нацелены именно на данную категорию больных. При постановке диагноза «первично-прогрессирующий РС» (ППРС) до недавного времени и врач, и пациент понимали, что ПИТРС, способных значимо замедлить нарастание инвалидизации, нет. В 2017 г. в России было зарегистрировано моноклональное антитело, приводящее к деплеции CD20+B-лимфоцитов и тем самым влияющее не только на подавление воспалительного компонента заболевания, но и на нейродегенерацию. Проведенные дорегистрационные клинические исследования препарата окрелизумаб показали высокую эффективность при рецидивирующем РС, а именно замедление прогрессирования инвалидизации и уменьшение активности заболевания, и при ППРС [3, 4].

Безусловно, данные клинических исследований играют большое значение для регистрации эффективных лекарственных средств, но особо ценным является именно получение собственного опыта в рутинной практике. В данной публикации представлен опыт применения препарата окрелизумаб у больных РС, наблюдающихся в межокружном отделении РС ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2018 г. начали терапию препаратом окрелизумаб 52 больных РС: 32 больных с рецидивирующим РС (23 с ремитирующим РС (РРС) и 9 с вторично-прогрессирующим РС с обострениями) и 20 больных с ППРС. Далее пациенты с вторично-прогрессирующим РС с обострениями не анализировались в связи с малой численностью. Решение о назначении препарата окрелизумаб каждому больному принималось врачебной комиссией с учетом наличия показаний и отсутствия противопоказаний. Показанием для данной терапии у больных с РРС являлась неэффективность уже применяемой терапии ПИТРС, на фоне которой сохраняется высокая активность заболевания, и наличие противопоказаний к другой терапии 2-й линии, а также наличие высокой активности заболевания у нативных больных с противопоказаниями к другим препаратам 2-й линии. Для пациентов с ППРС сам диагноз являлся показанием для начала терапии препаратом окрелизумаб как единственным лекарственным средством, доказавшим эффективность при первично-прогрессирующем течении. Перед началом терапии, согласно клиническому руководству по применению лекарственного скредства, все пациенты прошли обследование: клинический анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови с определением уровня креатинина, печеночных ферментов, анализ на гепатит В, гепатит С, ВИЧ, сифилис, обзорная рентгенография органов грудной клетки (для исключения туберкулеза), диаскинтест, тест на беременность у женщин детородного возраста, магнитно-резонансная томогарфия (МРТ) головного мозга не менее чем за 3 месяца до начала терапии и онкологический скрининг (исследование молочной железы у женщин) [5]. Также проводилось иммунологическое исследование крови на anti-VZV-IgG. Введение препарата осущетвлялось внутривенно капельно с использованием инфузомата в дозировке 600 мг каждые 6 месяцев в условиях дневного стационара с соблюдением утвержденного протокола премедикации и симптоматической терапии для профилактики возможных рисков развития нежелательных явлений. Начальная доза была разделена на 2 инфузии по 300 мг с интервалом в 2 недели [5]. Перед каждой инфузией обязательно повторялись развернутый клинический анализ крови, биохимический анализ крови, серологические исследования (ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис), скрининг на туберкулез (1 раз в год).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди пациентов с РРС отмечалось практически равное распределение по полу (11 мужчин и 12 женщин), в отличие от группы больных с ППРС, где превалировали мужчины (12 мужчин и 8 женщин) (*табл.*). Дебют заболевания у пациентов с РРС в среднем отмечался в возрасте 22,48 ± 6,86 года, в отличие от группы ППРС, где средний возраст дебюта заболевания был в возрасте 37 ± 10,16 года. Выявленные различия в возрасте дебюта сопоставимы с данными ранее проводимых эпидемиологических исследований [6, 7]. Большинство пациентов с РРС до начала лечения препаратом окрелизумаб применяли другие ПИТРС, и средняя длительность заболевания на момент

Таблица. Характеристика групп больных РРС и ППРС
Table. Characteristics of the groups of patients with RMS and PPMS

	Группа пациентов с РРС (n = 23)	Группа пациентов с ППРС (n = 20)
Соотношение мужчин к женщинам	м. : ж. 11 : 12	м. : ж. 12 : 8
Возраст дебюта заболевания, лет	22,48 ± 6,86 (10–41)	37 ± 10,16 (19–58)
Возраст начала терапии ПИТРС, лет	25 ± 6,11 (13–41)	-
Средняя частота обострений в год до начала терапии препаратом окрелизумаб	2,87 ± 0,92 (1–4)	-
Возраст начала терапии окрелизумабом, лет	29,48 ± 7,82 (16–47)	43,9 ± 10,26 (23–60)
Длительность заболевания на момент начала терапии ПИТРС, лет	2,48 ± 2,9 (0–12)	-
Длительность заболевания на момент начала терапии окрелизумабом, лет	6,91 ± 6,46 (0–25)	7 ± 5,3 (1–19)
Коморбидность: аутоиммунные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, гинекологические заболевания	17,39% (4 пац.) 8,7% (2 пац.) 8,7% (2 пац.)	10% (2 пац.) 10% (2 пац.)

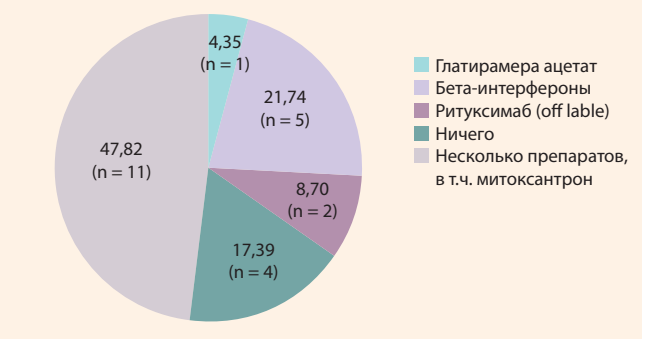
начала терапии составляла 2,48 ± 2,9 года. Данный показатель, безусловно, требует особого анализа для выявления причин, приводящих к отсроченному началу лечения, учитывая хроническое, инвалидизирующее течение заболевания. На момент начала терапии препаратом окрелизумаб длительность заболевания у пациентов с РРС составляла 6,91 ± 6,46 года и у пациентов с ППРС – 7 ± 5,3 года, а средний балл инвалидизации по шкале EDSS у больных с РРС составлял 2,83 ± 1,37 и у больных с ППРС – 4,5 ± 1,3.

Рутинная практика отличается от клинических исследований, в т. ч. и возможностью применения лекарственного средства у больных с наличием соматического отягощенного анамнеза. Среди наших больных, кому назначен был препарат окрелизумаб, у больных с РРС в 17,39% случаев отмечались аутоиммунные заболевания, в 8,7% случаев – сердечно-сосудистая патология и в 8,7% случаев – гинекологические заболевания. Среди больных с ППРС аутоиммунные заболевания отмечались у 10% пациентов и сердечно-сосудистая патология также в 10% случаев.

Большинство пациентов с РРС до начала терапии препаратом окрелизумаб применяли другие ПИТРС (*рис. 1*). В 47,82% случаев ранее больные с РРС получали терапию несколькими ПИТРС (в т. ч. применялась и неселективная иммуносупрессия препаратом митоксантрон), однако были и больные, ранее не получавшие терапию (17,39%), которым препарат окрелизумаб был назначен сразу после постановки диагноза в связи с выявлением критериев высокой активности заболевания и наличием противопоказаний к другим ПИТРС 2-й линии.

Среди больных РРС два курса инфузий прошли 23 пациента и три курса инфузий 11 больных (оставшимся 12 пациентам третий курс планируется на весну 2020 г.). Среди больных ППРС все 20 человек прошли полных три курса

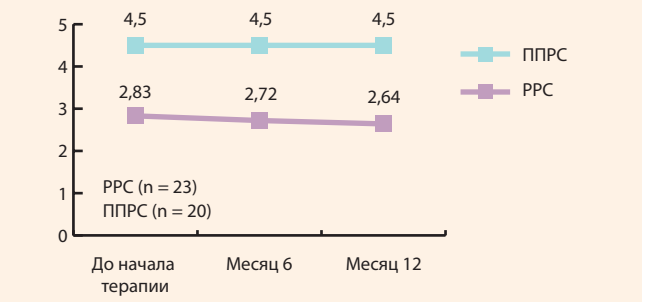
Рисунок 1. ПИТРС до начала терапии больных РРС препаратом окрелизумаб
Figure 1. MMCMS before the treatment of patients with RMS with the ocrelizumab drug



инфузий. В период первого курса инфузий среди больных отмечались инфузионные реакции в виде головной боли (в 15% случаев среди больных с ППРС), что купировалось снижением скорости введения препарата с последующим восстановлением скорости через 30 минут. Также отмечался небольшой подъем температуры до субфебрильных значений в течение 24 часов после первого курса инфузий в 17,39% случаев среди больных РРС и в 15% случаев среди больных ППРС, что корректировалось применением жаропонижающих препаратов. Каких-либо серьезных нежелательных реакций зарегистрировано не было.

После анализа данных динамики показателя инвалидизации по шкале EDSS отмечена стабилизация у больных ППРС и небольшое снижение у больных РРС (*рис. 2*). У пациентов с РРС обострений за период лечения зарегистрировано не было, так же как и не было отмечено объективных данных о прогрессировании у больных с ППРС.

Рисунок 2. Динамика инвалидизации по шкале EDSS
Figure 2. Disability dynamics on the EDSS scale

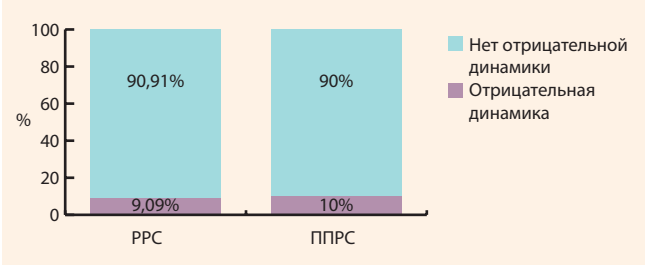


Через 6 месяцев после проведенного первого курса инфузий всем пациентам была проведена МРТ головного мозга с контрастированием. У большинства пациентов каких-либо признаков отрицательной динамики выявлено не было (наличие T1+Gd-очагов, наличие новых очагов в T2-режиме, увеличение в размерах ранее выявленных очагов) (*рис. 3*).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе применения препарата окрелизумаб в рутинной практике мы отметили достижение NEDA (No Evidence of

● ***Рисунок 3.*** Данные МРТ головного мозга через 6 месяцев после первого курса инфузий препарата окрелизумаб
● ***Figure 3.*** Brain MRI data 6 months after the first course of ocrelizumab drug infusions



Disease Activity) у больных с РРС (значимое снижение частоты обострений, активности по данным МРТ и прогрессирования инвалидизации). У больных с ППРС был достигнут NEP (No Evidence of Progression), что заключалось в стабилизации балла по шкале EDSS, отсутствии прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS, ухудшении функции ходьбы и движений в руках. Достижение NEDA и NEP соответствует данным дорегистрационных клинических исследований OPERA I, OPERA II и ORATORIO [2, 3]. Безусловно, значимость препарата для лечения больных РС велика с учетом высокой эффективности и хорошим спектром безопасности. Однако еще большее значение препарат приобретает в связи с доказанной эффективностью именно у больных с ППРС. Ранее неоднократно были попытки исследовать эффективность при ППРС таких препаратов, как глатирамера ацетат, высокодозных бета-интерферонов и финголимода, однако ни одно из лекарственных средств не показало ожидаемой эффективности, в связи с чем данная категория больных длительный период времени оставалась без патогенетической терапии [8–14]. Уточнение звеньев патогенеза РС, и в т. ч. ППРС, а именно роли В-клеток, позволило пересмотреть подходы к терапии [15–18]. Проведенное ранее клиническое исследование ORATORIO (рандомизированное двойное слепое международное многоцентровое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности препарата окрелизумаб) на популяции 732 пациентов с ППРС наглядно продемонстрировало достоверную разницу к 120-й неделе от начала терапии между группами активного препарата и плацебо в показателе подтвержденного прогрессирования инвалидизации [19]. Неуклонное нарастание инвалидизации пациентов с ППРС чаще всего происходит именно за счет усугубления двигательных нарушений, в т. ч. в нижних конечностях. К моменту завершения терапии по протоколу ORATORIO было отмечено, что у больных ППРС на фоне применения препарата окрелизумаб значимо замедляется прогрессирование усугубления нарушения ходьбы, что было зарегистрировано в ходе динамического тестирования ходьбы на 25 ф. Особое значение занимает в оценке эффективности терапии анализ данных МРТ: в ходе клинического исследования на фоне терапии препаратом окрелизумаб общий объем гиперинтенсивных очагов на Т2-взвешанных изображениях не только не увеличился, но даже снизился на 3,4%, а процент потери объема мозга составил 0,9%. Полученные данные в ходе применения препарата окрелизумаб в повседневной практике сопоставимы с проведенными ранее клиническими исследованиями, однако необходим опыт более длительного применения для углубленной оценки спектра безопасности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время для лечения больных РС разрабатываются и внедряются новые эффективные препараты, которые позволяют существенно снизить активность заболевания и предотвратить инвалидизацию даже при трудно курабельном на первый взгляд течении. Однако не стоит забывать, что чем раньше начинается адекватное лечение, тем больше вероятность стабилизировать пациента и сохранить высокий уровень качества жизни [20]. Делая выбор в пользу того или иного препарата, специалист должен взвешивать пользу и возможные риски. Остается вопрос о возможной длительности применения терапии препаратом окрелизумаб с учетом возможных рисков нежелательных явлений при длительном применении.

Поступила / Received 19.01.2020
Поступила после рецензирования / Revised 10.02.2020
Принята в печать / Accepted 13.02.2020

Список литературы

1. Reich D.S., Lucchinetti C.F., Calabresi P.A. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018;378(2):169–180. doi: 10.1056/NEJMra1401483.
2. Gandhi R., Laroni A., Weiner H.L. Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2010;221(1–2):7–14. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.10.015.
3. Hauser S.L., Bar-Or A., Comi G. OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):221–234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
4. Montalban X., Hauser S.L., Kappos L., et al.; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376(3):209–220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468.
5. Бойко А.Н., Давыдовская М.В., Хачанова Н.В., Захарова М.Н., Спирин Н.Н., Попова Е.В., Алифирова В.М., Власов Я.В., Сиверцева С.А., Хабиров Ф.А., Шумилина М.В., Евдошенко Е.П. Клинические рекомендации по применению препарата окрелизумаб у пациентов с рассеянным склерозом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(3):16–25. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-16-25.
6. Попова Е.В., Антипова Л.Н., Бабичева Н.Н. и др. Особенности течения первично-прогрессирующего рассеянного склероза в российской популяции пациентов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;(8 вып. 2):155. doi: 10.17116/jnevro2018118082128.
7. Ebers G. Natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis.* Mult Scler. 2004;10(Suppl 1):8–13; discussion 13–15. doi: 10.1191/1352458504ms1025oa.
8. Ziemssen T., Rauer S., Stadelmann C. et al. Evaluation of Study and Patient Characteristics of Clinical Studies in Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138243. doi: 10.1371/journal.pone.0138243.
9. Wolinsky J.S., Narayana P.A., O'Connor P. et al.; PROMiSe Trial Study Group. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol.* 2007;61(1):14–24. doi: 10.1002/ana.21079.
10. Hawker K., O'Connor P., Freedman M.S. et al.; OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebocontrolled multicenter trial. *Ann Neurol.* 2009;66(4):460–471. doi: 10.1002/ana.21867.
11. Lublin F., Miller D.H., Freedman M.S. et al.; INFORMS study investigators. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet.* 2016;387(10023):1075–1084. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01314-8.

12. Leary S., Miller D., Stevenson V., Brex P., Chard D., Thompson A. Interferon B-1a in primary progressive MS: An exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology*. 2003;60(1):44–51. doi: 10.1212/wnl.60.1.44.
13. Hauser S.L., Bar-Or A., Comi G. et al.; for the OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221–234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
14. Montalban X., Sastre-Garriga J., Tintore M. et al. A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon beta-1b on primary progressive and transitional multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2009;15(10):1195–1205. doi: 10.1177/1352458509106937.
15. Lovato L., Willis S., Rodig S. et al. Related B cell clones populate the meninges and parenchyma of patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2011;134(Pt 2):534–541. doi: 10.1093/brain/awq350.
16. Frischer J., Bramow S., Dal-Bianco A. et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009;132(Pt 5):1175–1189. doi: 10.1093/brain/awp070.
17. Kutzelnigg A., Lucchinetti C., Stadelmann C. et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*. 2005;128(Pt 11):2705–2712. doi: 10.1093/brain/awh641.
18. Serafini B., Rosicarelli B., Magliozzi R., Stigliano E., Aloisi F. Detection of Ectopic B-cell Follicles with Germinal Centers in the Meninges of Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Brain Pathology*. 2004;14(2):164–174. doi: 10.1111/j.1750-3639.2004.tb00049.x.
19. Juanatey A., Blanco-Garcia L., Tellez N. Ocrelizumab: its efficacy and safety in multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2018;66(12):423–433. doi: 10.33588/rn.6612.2018132
20. He A., Merkel B., Zhovits L. Early start of high-efficacy therapies improves disability outcomes over 10 years. ECTRIMS Online Library. 10/11/18; 228762; p. 919. Available at: https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/228762/anna.he.early.start.of.high-efficacy.therapies.improves.disability.outcomes.html.

References

1. Reich D.S., Lucchinetti C.F., Calabresi P.A. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169–180. doi: 10.1056/NEJMra1401483.
2. Gandhi R., Laroni A., Weiner H.L. Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2010;221(1–2):7–14. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.10.015.
3. Hauser S.L., Bar-Or A., Comi G. OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221–234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
4. Montalban X., Hauser S.L., Kappos L., et al.; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209–220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468.
5. Boyko A.N., Davydovskaya M.V., Khachanova N.V., Zakharova M.N., Spirin N.N., Popova E.V., Alifirova V.M., Vlasov Y.V., Sivertseva S.A., Khabirov F.A., Shumilina M.V., Evdoshenko E.P. Clinical recommendations for the use of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):16–25. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-16-25.
6. Popova E.V., Antipova L.N., Babicheva N.N. et al. Features of a current of primary progressive multiple sclerosis patients in the Russian population. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;(8 Vol. 2):155. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro2018118082128.
7. Ebers G. Natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. Mult Scler. 2004;10(Suppl 1):8–13; discussion 13–5. doi: 10.1191/1352458504ms1025oa.
8. Ziemssen T., Rauer S., Stadelmann C. et al. Evaluation of Study and Patient Characteristics of Clinical Studies in Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138243. doi: 10.1371/journal.pone.0138243.
9. Wolinsky J.S., Narayana P.A., O'Connor P. et al.; PROMiSe Trial Study Group. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2007;61(1):14–24. doi: 10.1002/ana.21079.
10. Hawker K., O'Connor P., Freedman M.S. et al.; OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebocontrolled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009;66(4):460–471. doi: 10.1002/ana.21867.
11. Lublin F., Miller D.H., Freedman M.S. et al.; INFORMS study investigators. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet*. 2016;387(10023):1075–1084. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01314-8.
12. Leary S., Miller D., Stevenson V., Brex P., Chard D., Thompson A. Interferon B-1a in primary progressive MS: An exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology*. 2003;60(1):44–51. doi: 10.1212/wnl.60.1.44.
13. Hauser S.L., Bar-Or A., Comi G. et al.; for the OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221–234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
14. Montalban X., Sastre-Garriga J., Tintore M. et al. A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon beta-1b on primary progressive and transitional multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2009;15(10):1195–1205. doi: 10.1177/1352458509106937.
15. Lovato L., Willis S., Rodig S. et al. Related B cell clones populate the meninges and parenchyma of patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2011;134(Pt 2):534–541. doi: 10.1093/brain/awq350.
16. Frischer J., Bramow S., Dal-Bianco A. et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009;132(Pt 5):1175–1189. doi: 10.1093/brain/awp070.
17. Kutzelnigg A., Lucchinetti C., Stadelmann C. et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*. 2005;128(Pt 11):2705–2712. doi: 10.1093/brain/awh641.
18. Serafini B., Rosicarelli B., Magliozzi R., Stigliano E., Aloisi F. Detection of Ectopic B-cell Follicles with Germinal Centers in the Meninges of Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Brain Pathology*. 2004;14(2):164–174. doi: 10.1111/j.1750-3639.2004.tb00049.x.
19. Juanatey A., Blanco-Garcia L., Tellez N. Ocrelizumab: its efficacy and safety in multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2018;66(12):423–433. doi: 10.33588/rn.6612.2018132
20. He A., Merkel B., Zhovits L. Early start of high-efficacy therapies improves disability outcomes over 10 years. ECTRIMS Online Library. 10/11/18; 228762; p. 919. Available at: https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/228762/anna.he.early.start.of.high-efficacy.therapies.improves.disability.outcomes.html.

Информация об авторах:

Попова Екатерина Валериевна, к.м.н., заведующая межокружным отделением рассеянного склероза, Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы»; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; ассистент, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Федеральное государственное автономное 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: ani_retake1@mail.ru

Рябов Сергей Андреевич, клинический ординатор, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Федеральное государственное автономное 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: xwpanda@yandex.ru

Information about the authors:

Ekaterina V. Popova, Cand. of Sci. (Med), head of the interdistrict multiple sclerosis unit, State Budgetary Institution of the City of Moscow "City Clinical Hospital №24 of the Department of Health of the City of Moscow"; 10 Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russian Federation; assistant, department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; e-mail: ani_retake1@mail.ru

Sergey A. Ryabov, clinical resident, department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; e-mail: xwpanda@yandex.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-83-94

Обзорная статья / Review article

Место таргетных синтетических препаратов в лечении ревматических заболеваний: фокус на тофацитиниб

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

Лечение иммуновоспалительных ревматических заболеваний значительно продвинулось за последние десятилетия в связи с разработкой биологических препаратов, которые, однако, не лишены недостатков. К ним относится иммуногенность, парентеральный путь введения, потенциально недостаточная стабильность состава препарата. Большие надежды возлагаются на относительно новый класс таргетных синтетических иммуномодулирующих препаратов, в настоящее время в ревматологии представленный ингибиторами JAK-киназ (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб) и ингибитором фосфодиэстеразы-4 (апремиласт). Наиболее активно развивается группа ингибиторов JAK-киназ, влияющих на один из важнейших сигнальных путей иммунной системы. В это семейство входит 4 субтипа: JAK1, JAK2, JAK3 и тирозин-киназа2 (TYK2). JAK-киназы селективно связаны с цитоплазматическими доменами различных цитокиновых рецепторов, активация которых включает внутриклеточный сигнальный путь JAK-STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Белки STAT отвечают за передачу сигнала более чем 50 цитокинов, гормонов и факторов роста, регулирующих ключевые процессы, такие как выживание, пролиферация и дифференцировка иммунных клеток. Наибольший опыт практического применения накоплен в отношении тофацитиниба. Этот препарат зарегистрирован в России по нескольким показаниям: ревматоидный артрит, псориатический артрит, псориаз, неспецифический язвенный колит. Исследования III фазы из серии ORAL при ревматоидном артрите и OPAL при псориатическом артрите продемонстрировали высокую эффективность тофацитиниба в различных клинических ситуациях. В рамках Российского стратегического исследования РЕМАРКА на фоне лечения тофацитинибом наблюдалась очень быстрая положительная динамика показателей активности, 68,8% больных достигли состояния низкой активности или ремиссии к 6-му месяцу наблюдения. Российское открытое многоцентровое наблюдательное исследование тофацитиниба у 101 больного ревматоидным артритом с недостаточной эффективностью базисных и биологических препаратов продемонстрировало достижение низкой активности или ремиссии у 60% больных, а также достоверное улучшение качества жизни при очень низкой частоте отмен из-за нежелательных явлений (менее 2%).

Ключевые слова: JAK-киназы, таргетные синтетические препараты, ревматоидный артрит, псориатический артрит

Для цитирования: Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Место таргетных синтетических препаратов в лечении ревматических заболеваний: фокус на тофацитиниб. *Медицинский совет*. 2020;(2):83–94. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-83-94.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of targeted synthetic drugs in the treatment of rheumatic diseases: focus on tofacitinib

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; 61/2, Schepkina St., 129110, Moscow, Russia

Abstract

The treatment of immuno-inflammatory rheumatic diseases has advanced significantly in recent decades due to development of biological medications, which, however, are not without some weak points. They include immunogenicity, parenteral administration, and potentially insufficient stability of the composition of the drug. Great hopes are related to a relatively new class of targeted synthetic immunomodulatory drugs, currently represented in rheumatology by JAK kinase inhibitors (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib) and phosphodiesterase 4 inhibitor (apremilast). The most actively developed group is JAK inhibitors that influence one of the most important signal pathway of immune system. This family includes 4 subtypes: JAK1, JAK2, JAK3 и tyrosine-kinase2 (TYK2). JAK-kinases selectively aggregate with cytoplasmic domains of different cytokine receptors, activation of which includes intracellular signal pathway JAK-STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). STAT proteins are responsible for transduction of the signals from more than 50 cytokines, hormones and growth factors that regulate key processes of survival, proliferation and differentiation of immune cells. The greatest practical experience achieved on tofacitinib. This medication approved in Russia for several indications: rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, psoriasis, ulcerative colitis. Clinical trials of III phase of ORAL series in rheumatoid arthritis and OPAL series in psoriatic arthritis showed high efficacy of Tofacitinib in different clinical situations. In Russian strategic trial

© Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, 2020

REMARKA after treatment with Tofacitinib very fast improvement of the signs of activity was observed, 68,8% patients achieved low disease activity or remission at 6th month of follow-up. Russian open multi-center observational study of Tofacitinib in 101 patients with rheumatoid arthritis and insufficient efficacy of basic and biologic drugs showed achievement of low disease activity or remission in 60% patients, as well as significant improvement of quality of life with a very low frequency of withdrawals due to adverse events (less than 2%).

Keywords: JAK-kinases, targeted synthetic drugs, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis

For citation: Karateev D.E., Luchikhina E.L. The role of targeted synthetic drugs in the treatment of rheumatic diseases: focus on tofacitinib. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(2):83–94. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-83-94.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

ТАРГЕТНЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Лечение иммуновоспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (ПсА), псориаз, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) остается серьезной терапевтической задачей. Это связано как с характером самой патологии, для которой характерно упорное прогрессирующее течение, нередко сопровождающееся множественной лекарственной резистентностью, так и повышением требований к результатам терапии. Если еще 15–20 лет назад удовлетворительным исходом признавалось улучшение состояния, то сейчас практически для всех основных воспалительных ревматических заболеваний, по примеру РА [1], основной целью признается достижение клинической ремиссии или как минимум низкой активности болезни, а кроме того, доведение качества жизни и ее продолжительности до популяционного уровня, а также предотвращение структурных повреждений, минимизация коморбидных состояний [2, 3]. Эти позиции отражены в международных и отечественных клинических рекомендациях [2, 4, 5].

Необходимо помнить, что подходы к ведению больных меняются в первую очередь в связи с появлением новых терапевтических возможностей. Лечение иммуновоспалительных заболеваний значительно продвинулось за последние десятилетия именно в связи с разработкой биологических (генно-инженерных биологических) препаратов (ГИБП), нацеленных на провоспалительные цитокины и другие мишени, представляя собой частный случай таргетной терапии. Позиционирование ремиссии как основной цели лечения существенно повышает роль современных методов медикаментозной терапии. При многолетнем течении заболевания практически у каждого больного с активным воспалительным процессом при РА, ПсА и других состояниях при обострении может возникнуть потребность в назначении ГИБП, что остро ставит проблему их доступности [6].

К сожалению, биологические препараты не лишены недостатков (*табл. 1*). В реальной практике приходится сталкиваться с первичной и вторичной (обусловленной, в частности, иммуногенностью препаратов) недостаточной эффективностью, проблемами, связанными с парентеральным введением [6–11], имеется возможность изменения состава препарата при изменении условий производства [12–14] и др. Поэтому, несмотря на продолжающее активно развиваться направление биологической терапии ревматических заболеваний, другие направления патогенетической терапии весьма востребованы.

Относительно недавно существенный прогресс в лечении РА и других иммуновоспалительных заболеваний был достигнут с помощью ингибиторов Янус-киназ (Jak), относящихся к классу таргетных синтетических препаратов.

Открытие многочисленных цитокинов, лежащих в основе патогенеза аллергических, воспалительных и аутоиммунных расстройств, послужило основой для разработки высокоэффективных терапевтических моноклональных антител и рекомбинантных белков – ГИБП, которые нацелены на ключевые провоспалительные цитокины или их рецепторы [15]. Таргетные синтетические препараты, также называемые «малыми

Таблица 1. Проблемы, возникающие при применении генно-инженерных биологических препаратов в реальной практике [6–14]

Table 1. Problems arising out of the use of genetically engineered biologic drugs in real practice [6–14]

	Проблемы
1	Особые требования в отношении хранения и транспортировки (холодильник)
2	Эффективность ГИБП в клинической практике ниже, чем в рандомизированных клинических исследованиях
3	Недостаточный эффект большинства ГИБП в монотерапии (в среднем не превышает эффективности метотрексата) *
4	Развитие вторичной неэффективности (вторичная резистентность, ускользание эффекта), развивающаяся, в частности, за счет иммуногенности – образования антител к препарату
5	Относительно высокая стоимость производства
6	Возможность нестабильности состава препарата при изменении условий производства (как следствие биосинтеза с применением живых культур клеток)
7	Парентеральный путь введения: возможность постинъекционных/постинфузионных реакций, неудобства для ряда пациентов
8	Дополнительные затраты на осуществление инфузий и инъекций

* За исключением ингибиторов биологических эффектов интерлейкина-6.

● ***Таблица 2.*** Механизмы действия и химическая структура таргетных синтетических препаратов, зарегистрированных в России для лечения ревматических заболеваний

● ***Table 2.*** Mechanisms of action and chemical structure of targeted synthetic drugs authorized to be marketed in Russia to treat rheumatic diseases

Механизм	Мишень	Название	Показания
Блокада Янус-киназ (JAK-STAT-сигнального пути)	JAK1, JAK3	Тофацитиниб (Яквинус)	Ревматоидный артрит, псориатический артрит, псориаз, ВЗК
	JAK1, JAK2	Барицитиниб (Олумиант)	Ревматоидный артрит
	JAK1	Упадацитиниб (Ранвэк)	Ревматоидный артрит
Сигнальный путь, связанный с синтезом циклического аденозинмонофосфата (цАМФ)	Фосфодиэстераза-4 (ФДЭ-4)	Апремиласт (Отесла)	Псориатический артрит, псориаз

молекулами», в отличие от ГИБП, целенаправленно воздействуют на внутриклеточные сигнальные пути, задействованные в осуществлении биологических эффектов провоспалительных цитокинов, а также влияющие на баланс про- и противовоспалительных медиаторов. В настоящее время в России при ревматических заболеваниях (РА, ПсА) зарегистрированы 4 препарата из класса «малых молекул» (таргетных синтетических противовоспалительных препаратов) – ингибиторы Jak-киназ тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб, а также ингибитор фосфодиэстеразы-4 апремиласт (*табл. 2*).

Ингибиторы Jak-киназ (часто в литературе называемые в английском произношении «джакинибами» – «Jakinibs») представляют собой синтетические пероральные базисные (модифицирующие болезнь) противоревматические препараты, обладающие схожей с биологическими препаратами эффективностью [16]. Первым «джакинибом», одобренным для лечения РА, был тофацитиниб, который продемонстрировал превосходство над метотрексатом и не уступал ингибиторам фактора некроза опухоли (и-ФНО). В последние годы представитель этой группы барицитиниб также продемонстрировал превосходство как над метотрексатом, так и над и-ФНО адалимумабом. Учитывая эти многообещающие результаты, ожидается, что ингибиторы Jak-киназ будут представлять собой лекарственные средства следующего поколения для лечения РА и других воспалительных заболеваний [17]. В последние годы было собрано большое количество доказательств, указывающих на потенциальную роль «джакинибов» при взаимодействии со специфическими элементами иммунной системы, следовательно, изменяя воспалительный ответ, блокада JAK-киназ предоставляет уникальную возможность блокировать биологические эффекты большинства ключевых провоспалительных цитокинов, обеспечивая глубокое воздействие на функционирование иммунной системы. Поскольку некоторые клинические данные указывают на то, что при особых обстоятельствах ингибиторы Jak-киназ могут превосходить биологические препараты при лечении РА, однако это предположение еще должно быть подтверждено в крупных клинических и обсервационных исследованиях [16].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ИММУНООПОСРЕДОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕРЕЗ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ JAK-STAT

Янус-киназы были открыты в начале 1990-х годов и названы сначала сокращенно JAK («Just Another Kinase» – «Просто Еще Одна Киназа»), а затем появился термин *Янус-киназы* в честь двуликого бога Януса (лат. Janus), римского бога дверей, различных проходов, который изображался всегда с двумя лицами [6]. Янус-киназы – белки-энзимы (молекулярная масса 120–130 кДа), ассоциированные с цитоплазматическим участком трансмембранных рецепторов цитокинов и ряда других биологически активных веществ. В семейство Янус-киназ входит 4 субтипа: JAK1, JAK2, JAK3 и тирозин-киназа2 (TYK2), при этом гены, кодирующие четыре JAK, локализуются на трех разных хромосомах [18]. Четыре Янус-киназы селективно связаны с цитоплазматическими доменами различных цитокиновых рецепторов, активация которых включает внутриклеточный сигнальный путь JAK-STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Белки STAT (представленные несколькими разновидностями) являются основными компонентами в экспрессии генов, зависимых от интерферона (ИФН), и отвечают за передачу сигнала более чем 50 цитокинов, гормонов и факторов роста, регулирующих ключевые клеточные процессы, такие как выживание, пролиферация и дифференцировка. Обычно белки STAT являются неактивными цитоплазматическими белками. Однако после активации рецепторов цитокинов, что хорошо иллюстрируется связыванием интерлейкина-6 (ИЛ-6) с комплексом IL-6Rα/gp130, белки STAT при участии Янус-киназ фосфорилируются. Это способствует образованию димеров p-STAT22. Фактически, именно гомодимеры или гетеродимеры p-STAT обеспечивают первичный механизм для эффективных транслокаций белков STAT в ядро, где они активируют соответствующие участки ДНК и, таким образом, действуют как факторы транскрипции, стимулируя активацию клетки [19, 20].

Для осуществления своих биологических эффектов этот сигнальный путь «используют» такие провоспалительные цитокины, как ИФН, многие интерлейкины (в первую очередь ИЛ-6), колониестимулирующий фактор роста, а кроме того, такие факторы, как эритропоэтин, тромбопоэтин, гормон роста. Другие цитокины – ФНО,

интерлейкин-1, трансформирующий фактор роста β и макрофагальный колониестимулирующий фактор связываются с другими классами рецепторов и не используют сигнальный путь JAK-STAT [21–24].

Активация иммунных клеток с помощью Янус-киназ играет важнейшую роль при многих патологических процессах. Было показано, что аномальная активация передачи сигналов с помощью сигнального пути JAK-STAT является критической для индукции развития аберрантных гемопоэтических стволовых клеток, гематологических злокачественных новообразований, аутоиммунитета и некоторых синдромов иммунодефицита [25]. В связи с этим ингибиторы JAK-киназ изменяют активность Т-клеток, естественных клеток-киллеров и дендритных клеток, которые имеют непосредственное отношение к патогенезу и прогрессированию аутоиммунных нарушений [26]. Фармакологическое подавление активности Янус-киназ эффективно блокирует последующие события, связанные с активацией цитокинов I/II типа [27], что объясняет эффективность «джакинибов» при лечении множества иммуновоспалительных заболеваний, таких как РА, ПсА и ВЗК [28].

Как известно, ИФН-γ и интерлейкин-22 (ИЛ-22) глубоко вовлечены в патогенез псориаза, поскольку они усиливают экспрессию воспалительных генов и изменяют пролиферативные и дифференцирующие программы в кератиноцитах. ИФН-γ и ИЛ-22 активируют внутриклеточные сигнальные пути JAK1/JAK2-STAT1 и JAK1/TYK2-STAT3, которые аберрантно активируются при псориазе, что подчеркивается специфическими сигнатурами STAT1 и STAT3 при псориатических поражениях кожи. Чтобы ограничить вредные последствия чрезмерной стимуляции ИФН-γ и ИЛ-22, псориатические кератиноциты активируют супрессор передачи сигналов цитокинов SOCS1 и SOCS3, которые, в свою очередь, ослабляют передачу сигналов от молекул путем ингибирования JAK1 и JAK2. Таким образом, целенаправленное воздействие на Янус-киназы представляется разумной стратегией для лечения псориаза [29]. Кроме псориаза, многочисленные воспалительные дерматозы развиваются при непосредственном участии растворимых медиаторов воспаления, которые зависят от передачи сигналов JAK-STAT, и ингибирование этого пути с использованием ингибиторов JAK может быть полезной терапевтической стратегией для этих заболеваний. Все больше данных свидетельствуют о том, что ингибиторы JAK эффективны при атопическом дерматите, очаговой алопеции и витилиго [31].

Недавние исследования сигнального пути JAK-STAT выявили аберрантную передачу сигналов STAT при системной красной волчанке (СКВ). Исследования геномных ассоциаций предоставили доказательства того, что различия в гене STAT4 связаны с развитием СКВ у людей. STAT3 играет решающую роль в дифференцировке Th17-клеток, Т-хелперов и В-клеток. Белки STAT выступают критическим модулятором развития и функционирования Т-регуляторных клеток (Treg). STAT5 и STAT3 в человеческих Т-клетках при СКВ вовлечены в дисрегуляцию экспрессии интерлейкина-10. Поэтому ингибирование STAT3 может представлять собой возможную будущую терапевтическую мишень при СКВ [30]. STAT3, играя ведущую роль в формировании и осуществлении биологических функций Treg-клеток (CD4(+)CD25(+)FOXP3(+)), непосредственно вовлечен в процессы иммунологической толерантности при пересадке органов [32].

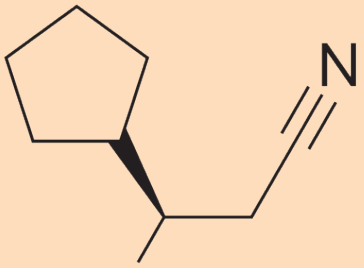
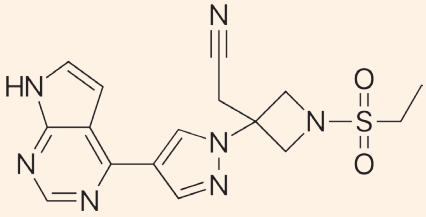
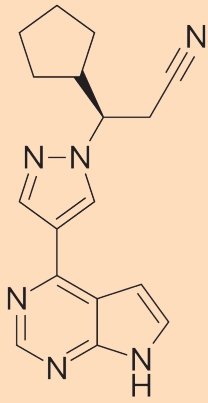
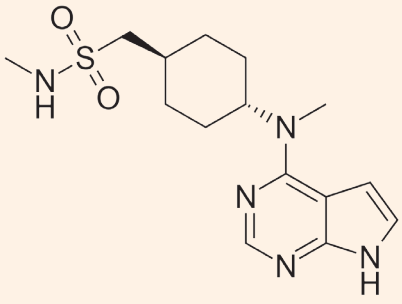
Отдельной темой является роль Jak-STAT сигнального пути при гематологических и онкологических заболеваниях. В частности, аберрантная активность STAT3 выявляется при разных опухолях, выполняя множество проонкогенных функций. STAT3 широко рассматривается как онкоген и является объектом интенсивных трансляционных исследований [33]. Недавние исследования показали, что STAT3 может функционировать через альтернативные неканонические пути как в нормальных клетках, так и во время развития и прогрессирования рака [34].

Таким образом, ингибиторы Янус-киназ – это бурно развивающийся новый класс лекарственных препаратов для лечения широкого спектра иммуноопосредованных заболеваний. В Российской Федерации к настоящему времени в клиническую практику введены 4 препарата, с успехом применяющиеся в ревматологии, дерматологии, гастроэнтерологии, гематологии и даже ветеринарии (*табл. 3*). Необходимо отметить, что разные ингибиторы Янус-киназ могут обладать различной специфичностью в отношении разных изоформ фермента, в связи с чем они могут обладать значительными различиями в спектре своего воздействия на различные патологические процессы. Так, блокада Jak-1 и Jak-3 в большей степени влияет на биологические эффекты провоспалительных цитокинов, поэтому препараты с преимущественным влиянием на эти изоферменты обладают свойствами базисных противовоспалительных препаратов и применяются при иммуновоспалительных заболеваниях. Ингибирование Jak-2 уменьшает последствия гиперпродукции факторов роста (эритропоэтин, колониестимулирующие факторы и др.), в связи с чем препараты с такой специфичностью могут быть эффективны при гематологических заболеваниях, в т. ч. гемобластозах, при некоторых видах рака. Большое количество «джакинибов» в настоящее время находится на разных стадиях клинических испытаний (*табл. 4*), большинство из них апробируется при ревматических заболеваниях (РА) и гематологической патологии.

ТОФАЦИТИНИБ – ПЕРВЫЙ ИНГИБИТОР ЯНУС-КИНАЗ В РЕВМАТОЛОГИИ: ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Наибольший опыт применения в клинической практике среди всех ингибиторов Янус-киназ накоплен для препарата тофацитиниб. Тофацитиниб – пероральный обратимый конкурент АТФ-связывающего сайта JAK с преимущественным воздействием на изоферменты Jak-1 и Jak-3. В клиническую практику он был введен в 2012 г. в США, первоначально при ревматоидном артрите. В России Тофацитиниб зарегистрирован в 2013 г. (Яквинус®, Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия, рег. удостоверение ЛП-002026 от 16.03.2013) для лечения

● ***Таблица 3.*** Ингибиторы Янус-киназ, разрешенные к применению в России
● ***Table 3.*** Janus kinase inhibitors approved for use in Russia

Препарат	Формула	Селективность	Место и год регистрации	Показания
Тофацитиниб (Яквинус, Xeljanz)		JAK1, JAK3, TYK2	США, 2012 Россия, 2013 Евросоюз, 2017	Ревматоидный артрит. Бляшечный псориаз. Псориатический артрит. НЯК
Барицитиниб (Олумиант)		JAK1, JAK2	Евросоюз, США, 2017 Россия, 2018	Ревматоидный артрит
Руксолитиниб (Джакави)		JAK1, JAK2	США, 2011 Евросоюз, 2012 Россия, 2013	Миелофиброз. Истинная полицитемия
Оклацитиниб (Апоквел) Ветеринарный препарат		JAK1	США, 2013 Россия, 2016	Атопический дерматит у собак

среднетяжелого и тяжелого активного РА у взрослых пациентов с неадекватным ответом на один или несколько синтетических базисных противовоспалительных препаратов (с-БПВП), включая метотрексат (МТ). Сейчас список показаний к Тофацитинибу существенно расширен и включает также бляшечный псориаз, ПсА, неспецифический язвенный колит[1] [35]. ТОФА назначается внутрь в дозе 5 мг 2 раза в день, с возможностью при недостаточном ответе повышения дозы до 10 мг 2 раза в день, может назначаться как в сочетании с МТ, так и в монотерапии.

Тофацитиниб прошел тщательную апробацию при РА на этапе клинических испытаний [23]. Было проведено множество международных многоцентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ) III–IV фаз для оценки эффективности и безопасности терапии ТОФА при использовании препарата в разных клинических ситуациях, возникающих в практике ревматолога при лечении больных РА, при разных схемах лечения и режимах дозирования (*табл. 5*).

[1] Госреестр лекарственных средств. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx.

● ***Таблица 4.*** Ингибиторы Янус-киназ в процессе клинических испытаний
● ***Table 4.*** Janus kinase inhibitors in the process of clinical trials

Название (код)	Мишень	Основные показания
Filgotinib (G-146034, GLPG-0634)	JAK1	РА, болезнь Крона
Cerdulatinib (PRT062070)	SYK/JAK	гемобластозы
Gandotinib (LY-2784544)	JAK2	миелопролиферативные заболевания
Lestaurtinib (CEP-701)	JAK2	миелолейкоз
Momelotinib (GS-0387, CYT-387)	JAK1, JAK2	миелопролиферативные заболевания, метастатический рак поджелудочной железы
Pacritinib (SB1518)	JAK2	лимфомы, миелопролиферативные заболевания, миелофиброз, миелодиспластический синдром
PF-04965842	JAK1	атопический дерматит, псориаз
Upadacitinib (ABT-494)	JAK1	РА
Peficitinib (ASP015K, JNJ-54781532)	JAK3	РА
Fedratinib (SAR302503)	JAK2	миелофиброз, полицитемия

Исследования ORAL SOLO [35] и ORAL START [36] показали эффективность применения тофацитиниба в монотерапии, при этом было доказано, что он превосходит МТ при первичном назначении обоих препаратов в отношении снижения воспалительной активности, улучшения функции и прогрессирования структурных изменений. В связи с этим в российских и международных клинических рекомендациях ингибиторы Янус-киназ, наряду с ингибиторами рецепторов к ИЛ-6, предлагаются как препараты первого выбора в случае необходимости монотерапии без метотрексата.

Исследования ORAL SCAN [39, 40] и ORAL SYNC [41] продемонстрировали эффективность тофацитиниба у больных РА в комбинации с МТ и другими синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), включая торможение рентгенологического прогрессирования. Протокол ORAL STEP [37] был посвящен применению тофацитиниба в комбинации с МТ у больных с безуспешным применением как минимум одного ГИБП из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (и-ФНО-α). Тофацитиниб был высокоэффективен в этой группе больных в отношении активности болезни и улучшения функции.

Наконец, в исследовании ORAL STANDARD [38] по применению тофацитиниба у больных с активным РА и

● ***Таблица 5.*** Основные исследования тофацитиниба 3-й фазы при ревматоидном артрите [36–42]
● ***Table 5.*** Landmark phase III trials of tofacitinib in rheumatoid arthritis [36–42]

Исследование	Популяция пациентов с РА	Число больных и длительность лечения	Препараты сравнения	Основные результаты
ORAL SOLO	Больные с недостаточным ответом или непереносимостью как минимум одного синтетического или биологического БПВП	610 больных РА с наличием факторов неблагоприятного прогноза *, 6 мес.	Тофацитиниб против плацебо (3 мес. с последующим переходом на активный препарат)	Тофацитиниб 10 и 20 мг/сут достоверно превышал плацебо по достижению критериев ответа ACR и улучшения функции по HAQ. После перехода с плацебо на тофацитиниб в группе плацебо аналогичная динамика
ORAL START	Больные с активным РА без опыта применения МТ	958 больных РА с наличием факторов неблагоприятного прогноза *, 24 мес.	Тофацитиниб 10–20 мг/сут против МТ 10–20 мг/нед	Тофацитиниб 10 и 20 мг/сут достоверно превосходил МТ в отношении ответа на лечение по критериям ACR и динамике индекса DAS28 (включая достижение ремиссии). Наблюдалось торможение рентгенологического прогрессирования в группе тофацитиниба по сравнению с МТ ($p < 0,0001$)
ORAL STEP	Больные с неэффективностью и/или непереносимостью как минимум одного и-ФНО-α	399 больных РА, 6 мес.	Тофацитиниб 10–20 мг/сут + МТ против МТ + плацебо (3 мес. с последующим переходом на активный препарат)	Тофацитиниб 10 и 20 мг/сут достоверно превышал МТ + плацебо по достижению ответа по ACR и улучшения функции по HAQ. После перехода с плацебо на тофацитиниб в группе плацебо аналогичная динамика
ORAL SCAN	Больные с активным РА и недостаточным ответом на МТ	797 больных РА, 24 мес.	Тофацитиниб 10–20 мг/сут + МТ против МТ + плацебо (3 мес. с последующим переходом на активный препарат)	Тофацитиниб 10 и 20 мг/сут достоверно превышал МТ по достижению ACR20 и ремиссии по DAS28. Рентгенологическое прогрессирование было менее выражено на тофацитинибе по сравнению с МТ
ORAL SYNC	Больные с активным РА и недостаточным ответом на БПВП	792 больных РА, 12 мес.	Тофацитиниб 10–20 мг/сут + БПВП против БПВП + плацебо	Тофацитиниб 10 и 20 мг/сут достоверно превышал БПВП по достижению критериев ответа ACR и улучшения функции по HAQ
ORAL STANDARD	Больные с активным РА и недостаточным ответом на МТ	717 больных РА, 12 мес.	Тофацитиниб 10–20 мг/сут + МТ против МТ + плацебо либо МТ + адалимумаб	Тофацитиниб 10 и 20 мг/сут достоверно превышал МТ по достижению критериев ответа ACR и улучшения функции по HAQ. Эффективность тофацитиниба была сопоставимой с эффективностью адалимумаба в комбинации с МТ

* ≥ 3 рентгенологических эрозий в кистях и стопах либо положительные тесты на ревматоидный фактор или антицитруллиновые антитела, ≥ 6 болезненных и ≥ 6 припухших суставов, СОЭ > 28 мм/ч или СРБ > 7 мг/л.
МТ – метотрексат, БПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты, и-ФНО-α – ингибитор фактора некроза опухоли альфа, ACR – Американская коллегия ревматологов, HAQ – анкета оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire).

● ***Таблица 6.*** Российские исследования тофацитиниба при РА [6, 47–50]
● ***Table 6.*** Russian studies of tofacitinib in RA [6, 47–50]

Исследование	Популяция больных и длительность лечения	Достижение низкой активности (DAS28-СОЭ ⩽ 3,2) к 6 мес. лечения	Достижение «функциональной ремиссии» (HAQ ⩽ 0,5) к 6 мес. лечения	Частота отмен препарата из-за нежелательных явлений	Дополнительные результаты
Российское исследование метотрексата и биологических препаратов при раннем активном артрите (РЕМАРКА)	41 больной активным РА с недостаточным ответом на подкожный МТ и ГИБП	68,8%	65,6%	7,3%	При сравнении с результатами терапии ГИБП выявлено, что степень снижения активности и частота достижения ремиссии при лечении тофацитинибом сопоставима с и-ФНО-α и достоверно выше, чем при лечении абатацептом
Российское открытое многоцентровое наблюдательное исследование тофацитиниба при РА	101 больной активным РА с недостаточным ответом на БПВП и ГИБП	60%	30,1%	1,98%	Тофацитиниб был эффективен в комбинации с МТ и в монотерапии, достоверно улучшал качество жизни
Регистр ОРЕЛ	212 больных активным РА с недостаточным ответом на БПВП и ГИБП	76,4%	НД	5,2%	-

МТ – метотрексат, БПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, DAS28-СОЭ – индекс активности болезни (Disease activity score) с оценкой 28 суставов и скорости оседания эритроцитов, HAQ – анкета оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire), и-ФНО-α – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа.

недостаточным ответом на МТ в одной из подгрупп препаратом сравнения был ГИБП из группы и-ФНО-α – адалимумаб, применявшийся по стандартной схеме (в комбинации с МТ). Тофацитиниб 10 и 20 мг в сутки был достоверно эффективнее, чем МТ, по влиянию на активность болезни и функцию и сопоставим по эффективности с адалимумабом.

Во всех вышеуказанных исследованиях, согласно метаанализу данных [42], суммарные риски развития серьезных нежелательных явлений на терапии тофацитиниба были не выше, чем в случае лечения ГИБП.

В нашей стране вопросы применения ингибиторов Янус-киназ в ревматологии сразу вызвали большой интерес [22, 43]. К настоящему времени имеется значительный отечественный опыт применения тофацитиниба при ревматоидном артрите (*табл. 6*), включающий наблюдательные исследования и данные Общероссийского регистра больных артритом [44–49].

В рамках Российского стратегического исследования «Российское исследование метотрексата и биологических препаратов при раннем активном артрите» (РЕМАРКА) [44], посвященного возможности применения международных рекомендаций «Лечение до достижения цели» («Treat to target» – T2T) [1] в реальной практике в нашей стране, тофацитиниб был включен в перечень лекарственных средств, применяемых в рамках исследования РЕМАРКА. Целью данного фрагмента исследования было: определить эффективность и безопасность терапии, проводимой с применением тофацитиниба в комбинации с МТ в реальной клинической практике. В исследование [46] был включен 41 пациент с активным РА, несмотря на применение высоких доз подкожного МТ и ГИБП (у 12 больных). На фоне лечения ТОФА наблюдалась очень быстрая положительная динамика показателей активности РА, включая число болезненных и припухших суставов, СОЭ и С-реактивный белок, а также индексы активности. 68,8% больных достигли состояния низкой активности или ремиссии начиная с 6 месяцев наблюдения, очень близкий результат (65,6%) был получен в отношении нормализации функциональной способности больных в повседневной жизни (достижение значений индекса HAQ ⩽0,5, что соответствует значениям в популяции без РА).

Поскольку исследование РЕМАРКА включало также возможность при недостаточной эффективности МТ переходить на комбинацию МТ с ГИБП, был проведен непрямой сравнительный анализ [49] результатов лечения больных РА, недостаточно отвечавших на МТ, в течение 12 месяцев комбинацией МТ + тофацитиниб (n = 41), комбинацией МТ + и-ФНО-α (n-88) и комбинацией МТ + абатацепт (n = 34). Во всех группах наблюдалось достоверное снижение активности РА, более выраженное в группах больных, получавших тофацитиниб и и-ФНО-α (адалимумаб или цертолизумаба пэгол). Ремиссия по строгим критериям (индекс SDAI<3,3) была достигнута у 35,7% больных на тофацитинибе, у 28,4% – на и-ФНО-α и у 14,7% – на абатацепте. Не было выявлено достоверных различий между препаратами по переносимости.

Российское открытое многоцентровое наблюдательное исследование тофацитиниба при РА [47] у 101 больного с недостаточной эффективностью БПВП и ГИБП продемонстрировало достижение низкой активности или ремиссии у 60% больных, а также достоверное улучшение качества жизни [48] при очень низкой частоте отмен из-за нежелательных явлений (менее 2%). При этом часть больных получала препарат в монотерапии (без МТ). Эти результаты были подтверждены клинической практикой по данным Общероссийского регистра ОРЕЛ [6].

ТОФАЦИТИНИБ ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

Псориатический артрит (ПсА) занимает в ревматологической практике значительное место, сопоставимое с РА, по частоте и тяжести течения. ПсА является хроническим, системным иммуновоспалительным заболеванием с широким спектром клинических проявлений, включающих периферический артрит, энтезит, дактилит, спондилит, псориатическое поражение кожи и ногтей. Хотя традиционно для лечения ПсА, так же как при РА, используют БПВП (в первую очередь МТ), многие варианты ПсА требуют раннего подключения ГИБП [50]. В связи с этим использование ингибиторов Янус-киназ при ПсА представляется обоснованным и перспективным. Имеется значительный позитивный опыт применения тофацитиниба в дерматологической практике при псориазе [51, 52].

При ПсА опубликованы данные 2 РКИ (OPAL BROADEN и OPAL BEYOND), а также предварительные результаты открытого длительного исследования с акцентом на безопасность OPAL BALANCE [53, 54]. Основные характеристики и результаты исследований тофацитиниба при ПсА представлены в *табл. 7*.

OPAL BROADEN представляет собой РКИ III фазы клинических исследований, проводившихся в 126 центрах по всему миру, 422 больных ПсА, недостаточно отвечавших на синтетические БПВП [55]. Пациенты получали либо тофацитиниб в 2 стандартных дозах (5 и 10 мг 2 раза в день внутрь), либо плацебо, либо препарат сравнения – адалимумаб. 20%-ное улучшение по критериям Американской Коллегии Ревматологов (ACR) было достигнуто к 3 мес. у 50% на фоне лечения тофацитинибом в дозе 5 мг 2 раза в день и 61% на дозе 10 мг 2 раза в день, по сравнению с 33% в группе плацебо (p <0,05) и 52% в группе адалимумаба. Наблюдалось достоверное улучшение функции по индексу HAQ в группах тофацитиниба и адалимумаба.

В РКИ OPAL BEYOND [56] было включено 395 больных активным ПсА, недостаточно ответивших на и-ФНО-α. 20%-ный ответ на терапию по критериям ACR был достигнут к 3 мес. у 50% на фоне лечения тофацитинибом в дозе 5 мг 2 р/день и 47% на дозе 10 мг 2 р/день, по сравнению с 24% в группе плацебо (p <0,001 для обоих сравнений). Эффективность тофацитиниба не зависела от количества и-ФНО-α в анамнезе и наличия в анамнезе неудачного лечения ГИБП с иными механизмами действия. Наблюдалось достоверное улучшение функции по индексу HAQ.

Исследования OPAL BROADEN и OPAL BEYOND также продемонстрировали достоверное улучшение состояния больных по данным их анкетирования в отношении боли, ощущения усталости, качества жизни и других ключевых показателей субъективной оценки своего состояния пациентами [57, 58].

При совместном анализе данных исследований OPAL BROADEN и OPAL BEYOND было показано, что тофацитиниб достоверно эффективнее плацебо в отношении четырех основных проявлений ПсА – периферического артрита, псориаза, энтезита и дактилита [59], а также при применении разных систем оценки активности болезни [60].

Исследование открытой продленной фазы OPAL BALANCE, куда были включены 686 больных из РКИ OPAL BROADEN и OPAL BEYOND [61, 62] продолжительностью 36 мес., было акцентировано на аспектах безопасности и переносимости. За 3 года более ¾ первично включенных больных продолжили лечение, которое сохраняло свою эффективность на протяжении всего периода наблюдения. Частота серьезных нежелательных реакций составила 10,5%, частота отмен из-за нежелательных реакций – 7,6%. Новых сигналов в отношении безопасности выявлено не было.

Таким образом, высокую эффективность и достаточную безопасность тофацитиниба в отношении разных проявлений ПсА можно считать доказанной.

В заключение необходимо подчеркнуть, что, несомненно, позиционирование ингибиторов Янус-киназ в целом как класса лекарственных средств и тофацитиниба, в част-

Таблица 7. Основные исследования тофацитиниба 3-й фазы при псориатическом артрите (ПсА) [36–42]
Table 7. Landmark phase III trials of tofacitinib in psoriatic arthritis (PsA) [36–42]

Название препарата	Популяция больных и длительность лечения	Число больных и длительность лечения	Основные результаты
OPAL BROADEN	Больные ПсА, недостаточно отвечавшие на БПВП, с активным препаратом сравнения (адалимумаб)	422 больных, 12 мес. (3 мес. – двойная слепая фаза, далее все больные получали активный препарат)	Обе дозы тофацитиниба (10 и 20 мг/сут) и адалимумаб были эффективнее плацебо в отношении ответа на лечение, достоверное улучшение после перехода с плацебо на активный препарат через 3 месяца от начала лечения. Обе дозы тофацитиниба купировали артрит, энтезиты и дактилиты, задерживали рентгенологическое прогрессирование
OPAL BEYOND	Больные ПсА, недостаточно отвечавшие на и-ФНО-α	395 больных, 6 мес. (3 мес. – двойная слепая фаза, далее все больные получали активный препарат)	ТОФА был значительно эффективнее плацебо независимо от количества и-ФНО-α в анамнезе и наличия в анамнезе неудачного лечения ГИБП с иными механизмами действия
OPAL BALANCE	Открытое исследование с акцентом на безопасность	686 больных из исследований OPAL BROADEN и OPAL BEYOND, 3 года	В течение 36 месяцев 77,3% продолжили лечение, профиль безопасности тофацитиниба у пациентов с активным ПсА в целом был аналогичен таковому в основных исследованиях. Никаких новых сигналов безопасности обнаружено не было. Эффективность в отношении различных проявлений ПсА поддерживалась в течение периода наблюдения

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, и-ФНО-α – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа.

ности, пока еще находится в состоянии оценки и обсуждения, хотя в последних версиях клинических рекомендаций по лечению больных РА «джакинибы» стоят в одном ряду с ГИБП [2]. Принципиально ингибиторы Янус-киназ имеют потенциальные преимущества по сравнению с ГИБП [24]: уникальный механизм действия, который является более универсальным, чем действие ГИБП, что может позитивно сказываться на эффективности при разных состояниях и в определенной степени может предохранять от характерных для ГИБП парадоксальных реакций [63]; превосходство над метотрексатом в монотерапии, что, с одной стороны, позволяет применять тофацитиниб и другие препараты этой группы без метотрексата при необходимости, а с другой – делает JAK-ингибиторы потенциально препаратами первого ряда при ранних стадиях РА и ПсА; отсутствие иммуногенности (низкомолекулярные препараты) и потенциально – отсутствие феномена ускользания эффекта; удобство применения (прием внутрь, не требуют холодильника для хранения); стоимость производства ниже, чем для ГИБП, что создает возможности для повышения доступности современных видов терапии.

Еще сложнее определить пути дальнейшего развития ингибиторов Янус-киназ, поскольку этот класс лекарственных средств находится в начале своего развития. Пока создание новых препаратов идет по пути повышения селективности, который предполагает, с одной стороны, большую «таргетность» и предсказуемость эффекта, а с другой стороны, может ограничивать терапевтический спектр [64]. Сейчас группа ингибиторов Jak-киназ насчитывает уже несколько препаратов, зарегистрированных по разным показаниям для лечения иммуноопосредованных заболеваний в разных областях медицины, включая применяемый в гематологии Руксолитиниб (Джакави) и зарегистрированный в ветеринарии Оклацитиниб (Апоквел). Одно можно сказать совершенно определенно: ингибиторы Янус-киназ в ревматологии – это всерьез и надолго, что хорошо иллюстрирует успех первого представителя этого класса – препарата тофацитиниб.

Поступила / Received 14.01.2020
Поступила после рецензирования / Revised 30.01.2020
Принята в печать / Accepted 03.02.2020

Список литературы

1. Smolen J., Aletaha D., Bijlsma J.W.J., et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–637. doi: 10.1136/ard.2009.123919.
2. Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J. 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.
3. Burmester G.R., Bijlsma J.W.J., Cutolo M., McInnes I.B. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases – past, present and future. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(7):443–448. doi: 10.1038/nrrheum.2017.95.
4. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е., Лукина Г.В., Жиляев Е.В., Амирджанова В.Н., Муравьев Ю.В., Чичасова Н.В. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(5):477–494. Режим доступа: https://rheumatolog.su/media/media/2018/08/20/npr_1_2014.pdf.
5. Smolen J.S., Schöls M., Braun J. et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):3–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734.
6. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Мисиюк А.С. Российский и международный опыт применения ингибитора Янус-киназ при ревматоидном артрите. *Медицинский совет.* 2017;(10):87–92. doi: 10.21518/2079-701X-2017-10-87-92.
7. Pincus T., Yazici Y., van Vollenhoven R. Why are only 50% of courses of anti-tumor necrosis factor agents continued for only 2 years in some set-tings? Need for longterm observations in standard care to complement clinical trials. *J Rheumatol.* 2006;33(12):2372–2375. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17143975.
8. Boers M. Cost-effectiveness of biologics as first-line treatment of rheumatoid arthritis: Case closed? *Ann Intern Med.* 2009;151(9):668–669. doi: 10.1059/0003-4819-151-9-200911030-00013.
9. Каратеев Д.Е. Факторы, определяющие длительный успех терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. *Современная ревматология.* 2015;9(3):54–60. doi: 10.14412/1996-7012-2015-3-54-60.
10. Wolbink G.J., Aarden L.A., Dijkmans B.A. Dealing with immunogenicity of biologicals: Assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(3):211–215. doi: 10.1097/bor.0b013e328329ed8b.
11. Каратеев Д.Е. Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика. *Современная ревматология.* 2009;3(1):67–72. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/voprosy-immunogennosti-biologicheskih-preparatov-teoriya-i-praktika.
12. Kay J. Biosimilars: a regulatory perspective from America. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:112. doi: 10.1186/ar3310.
13. Castañeda-Hernández G., Szekanecz Z., Mysler E., Azevedo V.F., Guzman R., Gutierrez M., Rodríguez W., Karateev D. Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia, and India: innovators, biosimilars, and intended copies. *Joint Bone Spine.* 2014;81(6):471-477. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.03.019.
14. Насонов Е.Л. Биоаналоги в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(6):628–640. doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640.
15. Schwartz D.M., Kanno Y., Villarino A., Ward M., Gadina M., O'Shea J.J. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(12):843–862. doi: 10.1038/nrd.2017.201.
16. Kotyla P.J. Are Janus Kinase Inhibitors Superior over Classic Biologic Agents in RA Patients? *Biomed Res Int.* 2018;2018:7492904. doi: 10.1155/2018/7492904.
17. Yamaoka K. Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Chem Biol.* 2016;32:29–33. doi: 10.1016/j.cbpa.2016.03.006.
18. Ghoreschi K., Laurence A., O'Shea J. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunological Reviews.* 2009;228(1):273–287. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x.
19. Darnell J.R., Jr. STATS and gene regulation. *Science.* 1997;277(5332):1630–1635. doi: 10.1126/science.277.5332.1630.
20. Malemud C.J. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018;10(5–6):117–127 doi: 10.1177/1759720X18776224.
21. O'Shea J.J., Holland S.M., Staudt L.M. JAKs and STATs in Immunity, Immunodeficiency, and Cancer. *The New England journal of medicine.* 2013;368(2):161–170. doi: 10.1056/NEJMra1202117.
22. Насонов Е.Л., Denisov L.N., Stanislav M.I. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: ингибиторы малых молекул. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(2):66–75. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1276.
23. Каратеев Д.Е. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназ тофацитиниб. *Современная ревматология.* 2014;8(1):39–44. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-39-44.
24. Fleischmann R., Kremer J., Cush J., Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367:495–507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071.
25. Meyer S.C., Levine R.L. Molecular pathways: molecular basis for sensitivity and resistance to JAK kinase inhibitors. *Clin Cancer Res.* 2014;20(8):2051–2059. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0279.
26. McLornan D.P., Khan A.A., Harrison C.N. Immunological consequences of JAK inhibition: friend or foe? *Curr Hematol Malig Rep.* 2015;10(4):370–379. doi: 10.1007/s11899-015-0284-z.
27. Schwartz D.M., Bonelli M., Gadina M., et al. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(1):25–36. doi: 10.1038/nrrheum.2015.167.
28. Kontzias A., Kotlyar A., Laurence A., et al. Jakinibs: a new class of kinase inhibitors in

cancer and autoimmune diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(4):464–470. doi: 10.1016/j.coph.2012.06.008.
29. Morelli M., Scarponi C., Mercurio L. et al. Selective Immunomodulation of Inflammatory Pathways in Keratinocytes by the Janus Kinase (JAK) Inhibitor Tofacitinib: Implications for the Employment of JAK-Targeting Drugs in Psoriasis. *J Immunol Res*. 2018;2018:7897263. doi: 10.1155/2018/7897263.
30. Goropevšek A., Holcar M., Avčin T. The Role of STAT Signaling Pathways in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(2):164–181. doi: 10.1007/s12016-016-8550-y.
31. Damsky W., King B.A. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):736–744. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.005.
32. Pallandre J.R., Brillard E., Créhange G. et al. Role of STAT3 in CD4+CD25+FOXP3+ regulatory lymphocyte generation: implications in graft-versus-host disease and antitumor immunity. *J Immunol*. 2007;179(11):7593–7604. doi: 10.4049/jimmunol.179.11.7593.
33. Avalle L., Camporeale A., Camperi A., Poli V. STAT3 in cancer: A double edged sword. *Cytokine*. 2017;98:42–50. doi: 10.1016/j.cyto.2017.03.018.
34. Srivastava J., DiGiovanni J. Non-canonical Stat3 signaling in cancer. *Mol Carcinog*. 2016;55(12):1889–1898. doi: 10.1002/mc.22438.
35. Fleischmann R., Kremer J., Cush J. et al; for the ORAL Solo Investigators. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:495–507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071.
36. Lee E.B., Fleischmann R., Hall S., Wilkinson B., Bradley J.D., et al; ORAL Start Investigators. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2377–2386. doi: 10.1056/NEJMoa1310476.
37. Burmester G.R., Blanco R., Charles-Schoeman C., Wollenhaupt J., et al; ORAL Step investigators.. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9865):451–460. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X.
38. van Vollenhoven R.F., Fleischmann R., Cohen S., Lee E.B., Meijide J.A.G., Wagner S., et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *NEJM*. 2012;367(6):508–519. doi: 10.1056/NEJMoa1112072.
39. van der Heijde D., Tanaka Y., Fleischmann R. et al; ORAL Scan Investigators. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):559–570. doi: 10.1002/art.37816.
40. Fleischmann R., Mease P.J., Schwartzman S., Hwang L.-J., Soma K., Connell C.A., Takiya L., Bananis E. Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by background methotrexate dose group. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):15–24. doi: 10.1007/s10067-016-3436-1.
41. Kremer J., Zhan-Guo Li, Hall S., et al. Tofacitinib in Combination With Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):253–261. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006.
42. Strand V., Ahadieh S., French J. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:362. doi: 10.1186/s13075-015-0880-2.
43. Каратеев Д.Е. Ингибиторы киназ при ревматоидном артрите: реальность и перспективы. *Медицинский Совет*. 2013;(12):90–96. doi: 10.21518/2079-701X-2013-12-90-96.
44. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Муравьев Ю.В., Демидова Н.В., Grineva G.I., Новикова Д.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Смирнов А.В., Волков А.В., Avdeyeva A.S., Lopareva E.V., Олюнин Ю.А., Лукина Г.В., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):117–125. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637.
45. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Сатыбалдыев А.М., Лучихина Е.Л., Лукина Г.В., Николенко М.В., и соавт. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(5):472–484. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484.
46. Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Демидова Н.В., Мисиюк А.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Смирнов А.В., Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность терапии тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: предварительные результаты открытого клинического исследования. *Современная ревматология*. 2016;10(2):17–23. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-17-23.
47. Каратеев Д.Е., Абдулганиева Д.И., Бабаева А.Р., Баранов А.А., Евстигнеева Л.П., Иванова О.Н., Лукина Г.В., Лучихина Е.Л., Мазуров В.И., Мисиюк А.С., Семагина О.В., Сизиков А.Э., Сороцкая В.Н. Применение тофацитиниба для лечения больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования). *Современная ревматология*. 2016;10(3):52–61. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-52-61.
48. Каратеев Д.Е., Абдулганиева Д.И., Бабаева А.Р., Баранов А.А., Евстигнеева Л.П., Иванова О.Н., Лукина Г.В., Лучихина Е.Л., Мазуров В.И., Мисиюк А.С., Семагина О.В., Сизиков А.Э., Сороцкая В.Н. Влияние тофацитиниба на показатели функции и качества жизни у больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования). *Современная ревматология*. 2017;11(1):12–18. doi: 10.14412/1996-7012-2017-1-12-18.
49. Luchikhina L., Karateev D., Borisova M., Loukina G., Demidova N., Nasonov E. Comparative efficacy of tofacitinib and biologic DMARDS in patients with rheumatoid arthritis with insufficient response to subcutaneous methotrexate in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl 2):A1403. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.7306.
50. Coates L.C., Kavanaugh A., Mease P.J., Soriano E.R., et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):1060–1071. doi: 10.1002/art.39573.
51. Kuo C.M., Tung T.H., Wang S.H., Chi C.C. Efficacy and safety of tofacitinib for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(3):355–362. doi: 10.1111/jdv.14695.
52. Fleming P. Tofacitinib: a new oral Janus kinase inhibitor for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2019;180(1):13–14. doi: 10.1111/bjd.17323.
53. Wang T.S., Tsai T.F. Tofacitinib in psoriatic arthritis. *Immunotherapy*. 2017;9(14):1153–1163. doi: 10.2217/imt-2017-0087.
54. Paik J., Deeks E.D. Tofacitinib: A Review in Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2019;79(6):655–663. doi: 10.1007/s40265-019-01091-3.
55. Mease P., Hall S., Fitzgerald O., van der Heijde D., Merola J.F., Avila-Zapata F., et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377:1537–1550. doi: 10.1056/NEJMoa1615975.
56. Gladman D., Rigby W., Azevedo V.F., Behrens F., Blanco R., Kaszuba A., et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377:1525–1536. doi: 10.1056/NEJMoa1615977.
57. Strand V., de Vlam K., Covarrubias-Cobos J.A., Mease P.J. et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from OPAL Broaden-a phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. *RMD Open*. 2019;5(1):e000806. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000806.
58. Strand V., de Vlam K., Covarrubias-Cobos J.A., Mease P.J. et al. Effect of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors in the phase III, randomised controlled trial: OPAL Beyond. *RMD Open*. 2019;5(1):e000808. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000808.
59. Nash P., Coates L.C., Fleischmann R., Papp K.A. et al. Efficacy of Tofacitinib for the Treatment of Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies. *Rheumatol Ther*. 2018;5(2):567–582. doi: 10.1007/s40744-018-0131-5.
60. Helliwell P., Coates L.C., FitzGerald O., Nash P. et al. Disease-specific composite measures for psoriatic arthritis are highly responsive to a Janus kinase inhibitor treatment that targets multiple domains of disease. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):242. doi: 10.1186/s13075-018-1739-0.
61. Nash P., Coates L.C., Kivitz A.J., Mease P.J., et al. Safety and Efficacy of Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, up to 36 Months in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Data from the Second Interim Analysis of OPAL Balance, an Open-Label, Long-Term Extension Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(suppl 10). Available at: https://acrabstracts.org/abstract/safety-and-efficacy-of-tofacitinib-an-oral-janus-kinase-inhibitor-up-to-36-months-in-patients-with-active-psoriatic-arthritis-data-from-the-third-interim-analysis-of-opal-balance-an-open-label-lo/.
62. Nash P., Coates L., Kivitz A., et al. SAT0293 Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, up to 36 months in patients with active psoriatic arthritis: data from the third interim analysis of opal balance, an open-label, long-term extension study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77:1010–1011. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.3115.
63. Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8–16. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16.
64. Virtanen A.T., Haikarainen T., Raivola J., Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs*. 2019;33(1):15–32. doi: 10.1007/s40259-019-00333-w.

References

1. Smolen J., Aletaha D., Bijlsma J.W.J., et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631–637. doi: 10.1136/ard.2009.123919.
2. Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J. 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.
3. Burmester G.R., Bijlsma J.W.J., Cutolo M., McInnes I.B. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases – past, present and future. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(7):443–448. doi: 10.1038/nrrheum.2017.95.
4. Nasonov E.L., Mazurov V.I., Karateev D.E., Lukina G.V., Zhilyaev E.V., Amirdzhanova V.N., Muraviyov Y.V., Tchichasova N.V. Project: Recommendations On Treatment Of Rheumatoid Arthritis Developed By All-Russian Public Organization «Association Of Rheumatologists Of Russia» – 2014 (Part 1). *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477–494. (In Russ.) Available at: https://rheumatolog.su/media/media/2018/08/20/npr_1_2014.pdf.
5. Smolen J.S., Schöls M., Braun J. et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734.
6. Karateev D.E., Luchikhina E.L., Misiyuk A.S. Russian And International Experience In The Application Of The Janus-Kinases Inhibitor In Rheumatoid arthritis. *Meditsinsky sovet = Medical Council*. 2017;(10):87–92. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-10-87-92.
7. Pincus T., Yazici Y., van Vollenhoven R. Why are only 50% of courses of anti-tumor necrosis factor agents continued for only 2 years in some set-tings? Need for longterm observations in standard care to complement clinical trials. *J Rheumatol*. 2006;33(12):2372–2375. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17143975.
8. Boers M. Cost-effectiveness of biologics as first-line treatment of rheumatoid arthritis: Case closed? *Ann Intern Med*. 2009;151(9):668–669. doi: 10.1059/0003-4819-151-9-200911030-00013.
9. Karateev D.E. Factors determining long-term success of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):54–60. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2015-3-54-60.
10. Wolbink G.J., Aarden L.A., Dijkmans B.A. Dealing with immunogenicity of biologicals: Assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(3):211–215. doi: 10.1097/bor.0b013e328329ed8b.
11. Karateev D.E. The problems of THE immunogenicity of biologicals: theory and practice. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern rheumatology*. 2009;3(1):67–72. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/voprosy-immunogennosti-biologicheskih-preparatov-teoriya-i-praktika.
12. Kay J. Biosimilars: a regulatory perspective from America. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:112. doi: 10.1186/ar3310.
13. Castañeda-Hernández G., Szekanecz Z., Mysler E., Azevedo V.F., Guzman R., Gutierrez M., Rodríguez W., Karateev D. Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia, and India: innovators, biosimilars, and intended copies. *Joint Bone Spine*. 2014;81(6):471–477. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.03.019.
14. Nasonov E.L., Biosimilars In Rheumatology. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):628–640. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640.
15. Schwartz D.M., Kanno Y., Villarino A., Ward M., Gadina M., O'Shea J.J. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843–862. doi: 10.1038/nrd.2017.201.
16. Kotyla P.J. Are Janus Kinase Inhibitors Superior over Classic Biologic Agents in RA Patients? *Biomed Res Int*. 2018;2018:7492904. doi: 10.1155/2018/7492904.
17. Yamaoka K. Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Chem Biol*. 2016;32:29–33. doi: 10.1016/j.cbpa.2016.03.006.
18. Ghoreschi K., Laurence A., O'Shea J. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunological Reviews*. 2009;228(1):273–287. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x.
19. Darnell J.R., Jr. STATS and gene regulation. *Science*. 1997;277(5332):1630–1635. doi: 10.1126/science.277.5332.1630.
20. Malemud C.J. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(5–6):117–127 doi: 10.1177/1759720X18776224.
21. O'Shea J.J., Holland S.M., Staudt L.M. JAKs and STATs in Immunity, Immunodeficiency, and Cancer. *The New England journal of medicine*. 2013;368(2):161–170. doi: 10.1056/NEJMra1202117.
22. Nasonov E.L., Denisov L.N., Stanislav M.I. New aspects of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: small molecule inhibitors. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):66–75. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2012-1276.
23. Karateev D.E. A new trend in pathogenetic treatment of rheumatoid arthritis: tofacitinib, the first inhibitor of Janus kinase. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):39–44. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-39-44.
24. Fleischmann R., Kremer J., Cush J., Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2012; 367:495–507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071.
25. Meyer S.C., Levine R.L. Molecular pathways: molecular basis for sensitivity and resistance to JAK kinase inhibitors. *Clin Cancer Res*. 2014;20(8):2051–2059. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0279.
26. McLornan D.P., Khan A.A., Harrison C.N. Immunological consequences of JAK inhibition: friend or foe? *Curr Hematol Malig Rep*. 2015;10(4):370–379. doi: 10.1007/s11899-015-0284-z.
27. Schwartz D.M., Bonelli M., Gadina M., et al. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):25–36. doi: 10.1038/nrrheum.2015.167.
28. Kontzias A., Kotlyar A., Laurence A., et al. Jakinibs: a new class of kinase inhibitors in cancer and autoimmune diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(4):464–470. doi: 10.1016/j.coph.2012.06.008.
29. Morelli M., Scarponi C., Mercurio L. et al. Selective Immunomodulation of Inflammatory Pathways in Keratinocytes by the Janus Kinase (JAK) Inhibitor Tofacitinib: Implications for the Employment of JAK-Targeting Drugs in Psoriasis. *J Immunol Res*. 2018;2018:7897263. doi: 10.1155/2018/7897263.
30. Goropevšek A., Holcar M., Avčin T. The Role of STAT Signaling Pathways in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(2):164–181. doi: 10.1007/s12016-016-8550-y.
31. Damsky W., King B.A. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):736–744. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.005.
32. Pallandre J.R., Brillard E., Créhange G. et al. Role of STAT3 in CD4+CD25+FOXP3+ regulatory lymphocyte generation: implications in graft-versus-host disease and antitumor immunity. *J Immunol*. 2007;179(11):7593–7604. doi: 10.4049/jimmunol.179.11.7593.
33. Avalle L., Camporeale A., Camperi A., Poli V. STAT3 in cancer: A double edged sword. *Cytokine*. 2017;98:42–50. doi: 10.1016/j.cyto.2017.03.018.
34. Srivastava J., DiGiovanni J. Non-canonical Stat3 signaling in cancer. *Mol Carcinog*. 2016;55(12):1889–1898. doi: 10.1002/mc.22438.
35. Fleischmann R., Kremer J., Cush J. et al; for the ORAL Solo Investigators. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:495–507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071
36. Lee E.B., Fleischmann R., Hall S., Wilkinson B., Bradley J.D., et al; ORAL Start Investigators. Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2377–2386. doi: 10.1056/NEJMoa1310476.
37. Burmester G.R., Blanco R., Charles-Schoeman C., Wollenhaupt J., et al; ORAL Step investigators.. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9865):451–460. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X.
38. van Vollenhoven R.F., Fleischmann R., Cohen S., Lee E.B., Meijide J.A.G., Wagner S., et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *NEJM*. 2012;367(6):508–519. doi: 10.1056/NEJMoa1112072.
39. van der Heijde D., Tanaka Y., Fleischmann R. et al; ORAL Scan Investigators. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):559–570. doi: 10.1002/art.37816.
40. Fleischmann R., Mease P.J., Schwartzman S., Hwang L.-J., Soma K., Connell C.A., Takiya L., Bananis E. Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by background methotrexate dose group. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):15–24. doi: 10.1007/s10067-016-3436-1.
41. Kremer J., Zhan-Guo Li, Hall S., et al. Tofacitinib in Combination With Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):253–261. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006.
42. Strand V., Ahadieh S., French J. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:362. doi: 10.1186/s13075-015-0880-2.
43. Karateyev D.E. Kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: reality and prospects. *Meditsinskiy = Medical Council*. 2013;(12):90–96. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2013-12-90-96.

44. Karateev D.E., Luchikhina E.L., Muravyev Y.V., Demidova N.V., Grineva G.I., Novikova D.S., Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Smirnov A.V., Volkov A.V., Avdeyeva A.S., Lopareva E.V., Olyunin Y.A., Lukina G.V., Popkova T.V., Nasonov E.L. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–125. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2013-637.
45. Nasonov E.L., Karateev D.E., Satybaldyev A.M., Luchikhina E.L., Lukina G.V., Nikolenko M.V., et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian Arthritis Registry data (Communication I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):472–484. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484.
46. Luchikhina E.L., Karateev D.E., Demidova N.V., Musiyuk A.S., Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Smirnov A.V., Nasonov E.L. Efficacy and safety of Tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis resistant to conventional therapy: Preliminary results of an open-label clinical trial. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):17–23. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-17-23.
47. Karateev D.E., Abdulganieva D.E., Babaeva A.R., Baranov A.A., Evstigneeva L.P., Ivanova O.N., Lukina G.V., Luchikhina E.L., Mazurov V.I., Misiyuk A.S., Semagina O.V., Sizikov A.E., Sorotskaya V.N. Use of tofacitinib in real clinical practice to treat patients with rheumatoid arthritis resistant to synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: Results of a multicenter observational study. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):52–61. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-52-61.
48. Karateev D.E., Abdulganieva D.E., Babaeva A.R., Baranov A.A., Evstigneeva L.P., Ivanova O.N., Lukina G.V., Luchikhina E.L., Mazurov V.I., Misiyuk A.S., Semagina O.V., Sizikov A.E., Sorotskaya V.N. The effect of tofacitinib on function and quality of life indicators in patients with rheumatoid arthritis resistant to synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs in real clinical practice: Results of a multicenter observational study. *Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):12–18. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2017-1-12-18.
49. Luchikhina L., Karateev D., Borisova M., Loukina G., Demidova N., Nasonov E. Comparative efficacy of tofacitinib and biologic DMARDS in patients with rheumatoid arthritis with insufficient response to subcutaneous methotrexate in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl 2):A1403. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.7306.
50. Coates L.C., Kavanaugh A., Mease P.J., Soriano E.R., et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):1060–1071. doi: 10.1002/art.39573.
51. Kuo C.M., Tung T.H., Wang S.H., Chi C.C. Efficacy and safety of tofacitinib for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(3):355–362. doi: 10.1111/jdv.14695.
52. Fleming P. Tofacitinib: a new oral Janus kinase inhibitor for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2019;180(1):13–14. doi: 10.1111/bjd.17323.
53. Wang T.S., Tsai T.F. Tofacitinib in psoriatic arthritis. *Immunotherapy*. 2017;9(14):1153–1163. doi: 10.2217/imt-2017-0087.
54. Paik J., Deeks E.D. Tofacitinib: A Review in Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2019;79(6):655–663. doi: 10.1007/s40265-019-01091-3.
55. Mease P., Hall S., Fitzgerald O., van der Heijde D., Merola J.F., Avila-Zapata F., et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377:1537–1550. doi: 10.1056/NEJMoa1615975.
56. Gladman D., Rigby W., Azevedo V.F., Behrens F., Blanco R., Kaszuba A., et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377:1525–1536. doi: 10.1056/NEJMoa1615977.
57. Strand V., de Vlam K., Covarrubias-Cobos J.A., Mease P.J. et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from OPAL Broaden-a phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. *RMD Open*. 2019;5(1):e000806. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000806.
58. Strand V., de Vlam K., Covarrubias-Cobos J.A., Mease P.J. et al. Effect of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors in the phase III, randomised controlled trial: OPAL Beyond. *RMD Open*. 2019;5(1):e000808. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000808.
59. Nash P., Coates L.C., Fleischmann R., Papp K.A. et al. Efficacy of Tofacitinib for the Treatment of Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies. *Rheumatol Ther*. 2018;5(2):567–582. doi: 10.1007/s40744-018-0131-5.
60. Helliwell P., Coates L.C., FitzGerald O., Nash P. et al. Disease-specific composite measures for psoriatic arthritis are highly responsive to a Janus kinase inhibitor treatment that targets multiple domains of disease. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):242. doi: 10.1186/s13075-018-1739-0.
61. Nash P., Coates L.C., Kivitz A.J., Mease P.J., et al. Safety and Efficacy of Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, up to 36 Months in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Data from the Second Interim Analysis of OPAL Balance, an Open-Label, Long-Term Extension Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(suppl 10). Available at: https://acrabstracts.org/abstract/safety-and-efficacy-of-tofacitinib-an-oral-janus-kinase-inhibitor-up-to-36-months-in-patients-with-active-psoriatic-arthritis-data-from-the-third-interim-analysis-of-opal-balance-an-open-label-lo/.
62. Nash P., Coates L., Kivitz A., et al. SAT0293 Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, up to 36 months in patients with active psoriatic arthritis: data from the third interim analysis of opal balance, an open-label, long-term extension study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77:1010–1011. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.3115.
63. Nasonov E.L., Lila A.M. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8–16. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16.
64. Virtanen A.T., Haikarainen T., Raivola J., Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs*. 2019;33(1):15–32. doi: 10.1007/s40259-019-00333-w.

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, 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, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; e-mail: eleluch@yandex.ru

Information about the authors:

Dmitriy E. Karateev, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Rheumatology, Professor of Chair for Therapy, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region "M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute"; 61/2, Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia; e-mail: dekar@inbox.ru

Elena L. Luchikhina, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Rheumatology, Associate Professor of Chair for Therapy, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region "M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute"; 61/2, Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia; e-mail: eleluch@yandex.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-97-102

Обзорная статья / Review article

Применение эторикоксиба в терапии остеоартрита

С.Г. Аникин, ORCID: 0000-0003-1721-2061, e-mail: artos2000@yandex.ru
Л.И. Алексеева✉**,** ORCID: 0000-0001-7017-0898, e-mail: dr.alekseeva@gmail.com

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Резюме

Остеоартрит (ОА) является одним из самых распространенных заболеваний скелетно-мышечной системы. Клинически ОА проявляется болью механического характера, припухлостью и непродолжительной утренней скованностью. Согласно эпидемиологическим исследованиям, у лиц, испытывающих хроническую боль, около трети хронической умеренной и сильной боли приходится именно на случаи ОА. В настоящее время рассматривается мультифакторная модель ОА, согласно которой это заболевание является результатом взаимодействия различных генетических, биологических, механических и обменных факторов. По современным представлениям, воспалительные реакции при ОА играют ведущую роль в развитии и прогрессировании этого заболевания. У пациентов с ОА при гистологических исследованиях синовиальной оболочки пораженного сустава выявляется целый ряд изменений, свойственный хроническому воспалению. В сыворотке крови, синовиальной жидкости и в тканях сустава может определяться повышение уровня некоторых провоспалительных цитокинов и снижение противовоспалительных цитокинов, а также развитие адаптивных иммунных клеточных реакций в тканях сустава, наблюдаемых и при других ревматических заболеваниях.

Благодаря высокой эффективности нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) заняли прочное место в терапии ОА. Во всех современных руководствах НПВП являются препаратами выбора уже на самых первых этапах лечения ОА в виде локальных или пероральных форм. Эторикоксиб является селективным ингибитором циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) и применяется для лечения ОА и других ревматических заболеваний. В статье обсуждаются возможности применения эторикоксиба у лиц с ОА. Представлен обзор клинических исследований эффективности и безопасности эторикоксиба у больных ОА.

Ключевые слова: остеоартрит, нестероидные противовоспалительные препараты, эторикоксиб, клиническая эффективность, безопасность

Для цитирования: Аникин С.Г., Алексеева Л.И. Применение эторикоксиба в терапии остеоартрита. *Медицинский совет*. 2020;(2):97–102. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-97-102.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Etoricoxib in the treatment of osteoarthritis

Sergey G. Anikin, ORCID: 0000-0003-1721-2061, e-mail: artos2000@yandex.ru
Liudmila I. Alekseeva✉**,** ORCID: 0000-0001-7017-0898, e-mail: dr.alekseeva@gmail.com

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34-A, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Osteoarthritis (OA) is one of the most common diseases of the musculoskeletal system.

The main symptoms of osteoarthritis are pain, stiffness, joint swelling. According to epidemiological studies, about one-third of the chronic moderate and severe pain is associated with OA. Currently, OA is considered as a multifactorial disease resulting from the interaction of various genetic, biological, mechanical, and metabolic factors. Inflammation plays a central role in development and progression of OA. In patients with OA, histological studies of the synovial membrane detected signs of chronic inflammation. The level of some proinflammatory cytokines may increased and the level of anti-inflammatory cytokines may decreased in blood serum, synovial fluid and joint tissue. Also, adaptive immune cell responses are detected in the joint tissues in patients of OA. Due to its high effectiveness, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in OA. Oral or local forms of NSAIDs are the drugs of choice in the initial stages of therapy in all guidelines. Etoricoxib is a selective inhibitor of cyclooxygenase 2 (COX-2) and is used for the treatment of OA and other rheumatic diseases. The article discusses the use of etoricoxib in patients with OA.

Keywords: osteoarthritis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, clinical efficacy, safety, etoricoxib

For citation: Anikin S.G., Alekseeva L.I. Etoricoxib in the treatment of osteoarthritis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):97–102. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-97-102.

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

© С.Г. Аникин, Л.И. Алексеева, 2020

ВВЕДЕНИЕ

Синдром хронической боли является важнейшей проблемой современного здравоохранения. Согласно данным крупного эпидемиологического исследования, в европейских странах до 19% лиц в возрасте от 18 лет и старше испытывают боль в течение не менее 6 месяцев. При этом 34% из них имеют сильную боль (NRS = 8–10), 46% – постоянную боль, 54% – эпизодическую и 59% страдают от боли в течение от двух до 15 лет. Из лиц, испытывающих хроническую боль, 61% имели функциональные ограничения при выполнении работы или были неспособны работать вне дома, 19% потеряли работу и 13% сменили работу, при этом около трети хронической умеренной и сильной боли приходится на случаи остеоартрита [1].

Остеоартрит (ОА) считается одним из самых распространенных заболеваний скелетно-мышечной системы. По данным эпидемиологических исследований, его частота в России составляет 10–12%, достигая 85% в возрасте 75–90 лет. При этом до 25% лиц, страдающих ОА, испытывают частые обострения заболевания, сопровождающиеся выраженной клинической симптоматикой [2–4]. Этиология ОА до конца не известна. В настоящее время рассматривается мультифакторная модель заболевания, согласно которой ОА является результатом взаимодействия различных генетических, биологических, механических и обменных факторов.

По современным представлениям, воспалительные реакции при ОА играют ведущую роль в развитии и прогрессировании этого заболевания. При ОА в патологический процесс вовлекаются все компоненты сустава: хрящевая ткань, субхондральные отделы кости, синовиальная оболочка, мышцы и связочный аппарат, окружающие сустав [5]. Клинически ОА проявляется болью механического характера, припухлостью и непродолжительной утренней скованностью. Со временем характер боли может меняться, появляется боль воспалительного характера, возникающая в состоянии покоя и в ночное время. Локальное воспаление при ОА имеет хронический характер и в ряде случаев выявляется даже при отсутствии явных внешних признаков воспаления. На фоне клинической ремиссии признаки воспаления по данным МРТ выявляются до 81% случаев [6]. У пациентов с ОА при гистологических исследованиях синовиальной оболочки пораженного сустава продемонстрирован целый ряд изменений, свойственный хроническому воспалению: ее утолщение, инфильтрация воспалительными клетками, фиброз [7, 8]. В сыворотке крови и синовиальной жидкости при ОА определяется небольшое повышение уровня некоторых провоспалительных цитокинов: ФНО альфа, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-22 и снижение противовоспалительных цитокинов, ИЛ-10, а также развитие адаптивных иммунных клеточных реакций в тканях сустава [9, 10, 11].

Таким образом, в настоящее время воспалительный характер ОА не вызывает сомнения, и большая часть современных методов лечения этого заболевания направлена на подавление этой воспалительной реакции.

Благодаря высокой эффективности нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) заняли прочное место в терапии ОА. Во всех современных руководствах НПВП являются препаратами выбора уже на самых первых этапах лечения ОА в виде локальных или пероральных форм. Так, в 2019 г. Bannuru R.R. и соавт. [12] опубликовали обновленные и расширенные рекомендации Международного научного общества по изучению ОА (OARSI) по терапии пациентов с ОА коленных, тазобедренных суставов и генерализованной формой заболевания. Как и в более ранних международных рекомендациях, НПВП занимают важное место в лечении ОА. Для терапии ОА коленных, тазобедренных суставов, а также генерализованной формы в зависимости от клинической ситуации авторы рекомендуют использовать неселективные НПВП, предпочтительно с ингибиторами протонной помпы (ИПП), и селективные НПВП у лиц без серьезных сопутствующих заболеваний. Пациенты с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) должны принимать селективные НПВП или неселективные НПВП, но обязательно с ИПП. Хотя авторы этих рекомендаций в целом не рекомендуют пероральные НПВП лицам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но в отдельных ситуациях для уменьшения симптомов ОА возможно применение наиболее безопасных НПВП в минимально возможной дозе и по возможности коротким курсом.

Эторикоксиб является селективным ингибитором циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) и применяется для лечения ОА и других ревматических заболеваний. Препарат обладает высокой противовоспалительной и обезболивающей активностью с низким риском поражения ЖКТ. Хотя основной эффект эторикоксиба связан с подавлением воспалительных реакций, в некоторых исследованиях in vitro было также выявлено положительное влияние препарата на суставной хрящ, заключавшееся в подавлении продукции протеолитических ферментов хрящевого матрикса: матриксной металлопротеиназы-13, дизинтегрина и ADAMTS-5 [13].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТОРИКОКСИБА ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

Эторикоксиб обладает выраженным обезболивающим эффектом у пациентов с ОА. В шестинедельном двойном слепом РКИ (n = 617) эторикоксиб у лиц с ОА значимо уменьшал боль (WOMAC) в коленных суставах по сравнению с плацебо (13,9 vs 22,3 мм, p<0,05) [14].

Поскольку боль как сложный биологический феномен имеет сложный комплексный характер, Moss P. и соавт. [15] провели РКИ (n = 86) с использованием разных методов оценки влияния на боль эторикоксиба при ОА коленного сустава. Спустя две недели приема препарата в дозе 60 мг/сут значимо уменьшалась не только интенсивность боли, но и показатель гипералгезии, также улучшалась функция сустава (p<0,001). При этом боль (WOMAC) уменьшалась на 30,7%, функциональная активность улучшилась на 28,4%, тест «встань и иди» – на 13%, и боль при выполнении раз-

личных двигательных тестов уменьшилась на 12,4–32,6%. Качественные показатели боли также значительно улучшались, в отличие от группы плацебо, где эти показатели ухудшились (p<0,001). Балл PainDETECT снизился на 23,6%, и показатели местной холодной гипералгезии и распространенной механической гипералгезии – на 10–13,8%.

НПВП в ряде случаев при ОА могут оказывать анальгетический эффект, сопоставимый с действием опиоидов. В сетевом метаанализе Smith S.R. и соавт. [16] было выявлено, что НПВП при ОА уменьшали боль в такой же степени, как и опиоидные анальгетики: НПВП vs «мощные опиоиды» (Δ = –7,5, p = 0,08), НПВП vs «менее мощные опиоиды» (Δ = –3,0, p = 0,13), «менее мощные опиоиды» vs «мощные опиоиды» (Δ = –4,4, p = 0,31).

В одном из последних сетевых метаанализов (44 исследования, n = 19045) Jung S.Y. и соавт. [17] выполнили сравнительную оценку эффективности эторикоксиба, ацеклофенака, пироксикама и мелоксикама по сравнению с другими НПВП, ацетаминофеном и трамадолом, которые не вошли в предыдущие опубликованные сетевые метаанализы. По влиянию на боль (WOMAC) все препараты оказывали значимый клинический эффект, включая плацебо. При этом наиболее высокий рейтинг снижения боли был выявлен у эторикоксиба. Стандартизованная разница средних колебалась от -18,29 (95% ДИ –28,1 до –8,46) для плацебо и до –20,6 (95% ДИ –30,67 до –10,49) для эторикоксиба. Аналогичные данные были получены и в другом сетевом метаанализе, где отмечался самый высокий значимый эффект эторикоксиба наряду с диклофенаком 150 мг/с [18]. Согласно рейтингу, в большей степени функциональную недостаточность уменьшали ацеклофенак > мелоксикам > эторикоксиб > трамадол, а скованность – эторикоксиб > ацеклофенак > мелоксикам > целекоксиб.

Анальгетики и НПВП могут по-разному влиять на отдельные симптомы ОА в зависимости от их выраженности. В подгруппе пациентов, имевших боль в суставе больше 60 мм (19 исследований), наилучшие результаты были продемонстрированы для эторикоксиба, целекоксиба, ацеклофенака и мелоксикама, а у лиц с болью ниже 60 мм (8 исследований) лучший эффект был выявлен для трамадола, целекоксиба и диклофенака. Таким образом, в целом наибольший рейтинг по влиянию на боль была у эторикоксиба, целекоксиба и ацеклофенака.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЭТОРИКОКСИБА

В клинических исследованиях отмечалась хорошая переносимость эторикоксиба, применявшегося в различных дозах для терапии остеоартрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита и острого подагрического артрита. При этом наиболее частые нежелательные явления (НЯ) были связаны с ЖКТ и сердечно-сосудистой системой.

ЖКТ-безопасность. Эторикоксиб обладает лучшей переносимостью и безопасностью по влиянию на ЖКТ по сравнению с таким широко применяемым НПВП, как диклофенак. В исследовании EDGE [19] при использовании НПВП на протяжении до 9 месяцев у лиц с ОА (n = 7111) прекращение терапии из-за НЯ со стороны ЖКТ было значимо ниже при применении эторикоксиба по сравнению с диклофенаком (9,4 vs 19,2 на 100 человеко-лет, HR = 0,50 (95% ДИ 0,43 до 0,58; p<0,001). Аналогичные данные были получены и в исследовании EDGE II [20]. Среди пациентов, болеющих ревматоидным артритом и получавших лечение эторикосибом или диклофенаком на протяжении до 19 месяцев (n = 4086), частота прекращения приема НПВП из-за НЯ, связанных с ЖКТ, была значимо ниже при приеме эторикоксиба по сравнению с диклофенаком (5,2 vs 8,5 случаев на 100 пациенто-лет, HR = 0,62 (95% ДИ 0,47 до 0,81; p<0,001). В этих двух исследованиях также была выявлена более низкая частота болей в животе, гастритов и диареи при приме эторикоксиба по сравнению с диклофенаком.

В объединенном анализе 10 международных исследований [21] применения НПВП при ОА, ревматоидном артрите (РА) и анкилозирующем спондилите АС (n = 5441) частота язв, перфораций и кровотечений из верхних отделов ЖКТ при общей продолжительности наблюдения 44 месяца была значимо ниже при приме эторикоксиба по сравнению с неселективными НПВП (диклофенак, ибупрофен, напроксен). Общая частота НЯ была 1,24% vs 2,48% (p<0,001), ОР = 0,48 (95% ДИ 0,32 до 0,73).

При проведении объединенного анализа ITT трех двойных слепых РКИ из программы MEDAL (n = 34701) у лиц с ОА и РА было выявлено, что применение эторикоксиба в дозе 60 или 90 мг/с вызывало меньшее число неосложненных НЯ со стороны верхних отделов ЖКТ по сравнению с приемом диклофенака в дозе 150 мг/с. При этом частота осложненных НЯ (перфорации, обструкции, выраженные кровотечения) была сопоставима в этих двух группах [22]. В то же время объединенный анализ клинических исследований из программы MEDAL [23] выявил, что частота НЯ, связанных с нижними отделами ЖКТ (перфорация, кровотечение, непроходимость), значимо не отличалась между лицами, применявшими эторикоксиб или диклофенак.

В метаанализе Yang M и соавт. [24] (36 исследований 112351 пациента) при приеме НПВП более 4 недель не было выявлено различий в относительном риске возникновения клинически выявляемых язв (RR = 1,02; 95% ДИ 0,09 до 3,92) и эндоскопически выявляемых язв (RR = 1,18; 95% ДИ 0,37 до 2,96) при сравнении относительно селективных НПВП (набуметон, мелоксикам и этодолак) и коксибов. Однако в данном метаанализе проводились непрямые сравнения, что может оказывать влияние на получаемые результаты.

Таким образом, применение всех НПВП, как ЦОГ-2 селективных, так и неселективных, может сопровождаться поражением как верхних отделов ЖТК, так и кишечника, что необходимо учитывать при назначении этих лекарственных средств пациентам, особенно с высоким

риском развития таких осложнений. Эторикоксиб является более безопасным НПВП по сравнению с неселективными НПВП, в том числе у лиц с высоким риском развития НЯ со стороны ЖКТ.

Кардиоваскулярная безопасность. Применение НПВП является фактором риска развития НЯ, ассоциированных с сердечно-сосудистой системой. Результаты РКИ и метаанализов свидетельствуют о том, что прием НПВП может приводить к повышению артериального давления (АД), особенно у больных, уже имеющих артериальную гипертонию (АГ), повышению риска острого инфаркта миокарда (ОИМ), инсульта и усугублению застойной сердечной недостаточности (ЗСН). Однако в целом повышение риска кардиоваскулярных осложнений при приеме НПВП не превышает риск, наблюдаемый у лиц с ожирением, дислипидемией и курением [25].

По данным программы MEDAL [26], повышение АД отмечалось как при приме эторикоксиба, так и при приеме диклофенака. При этом повышение АД при приеме эторикоксиба было выше по сравнению с диклофенаком (1,7–3,4 vs 0,6–1,6 мм рт. ст. для систолического и 0,9–1,0 vs 0,7–0,4 мм рт. ст. для диастолического АД). Частота прекращение лечения НПВП из-за повышения АД также была более высокой на эторикоксибе 60 и 90 мг/сут по сравнению с диклофенаком (p<0,05).

В анализе объединенных данных трех исследований из программы MEDAL у лиц с ОА (n = 24913) и РА (n = 9787) частота венозных и артериальных тромбозов при приеме эторикоксиба в дозе 60–90 мг/сут была сопоставима с таковой при приеме диклофенака 150 мг/с [27].

В другом объединенном анализе восьми плацебо-контролируемых исследований [28] применение НПВП при ОА, РА и хронической боли в нижних отделах спины (n = 4770) сопровождалось повышением АД, при этом частота развития АГ была выше у лиц, принимавших эторикоксиб в дозе 90 мг/с, по сравнению с плацебо (p = 0,001), в то время как при сравнении напроксена и ибупрофена различия были незначимыми. Частота реноваскулярных НЯ, отеков нижних конечностей, ухудшения течения сердечной недостаточности и повышенный уровень креатинина в сыворотке крови между различными НПВП существенно не различались.

Masclee G.M.C. и соавт. [29] использовали базу данных крупного международного проекта SOS для оценки влияния различных 28 НПВП на риск развития ОИМ. Из 8,5 миллионов лиц, принимающих НПВП на момент исследования, было выявлено 79553 случаев ОИМ. Наибольший риск ОИМ был при использовании кеторолака (OR = 2,06; 95% ДИ 1,83 до 2,32), за которым в порядке убывания следовали индометацин, эторикоксиб, рофекоксиб, диклофенак, фиксированная комбинация диклофенака с мизопростолом, пироксикамом, ибупрофеном, напроксеном, целекоксибом, мелоксикамом, нимесулидом и кетопрофеном. Более высокие дозы НПВП ассоциировались с более высоким риском. При этом относительный риск развития ОИМ незначительно различался между разными НПВП, как ЦОГ-2 селективными, так и неселективными.

В крупном когортном исследовании «случай – контроль» (92163 случая госпитализации, n = 8 246 403) риск госпитализации по поводу ЗСН был дозозависимо связан с текущим приемом НПВП и различался в зависимости от применяемого препарата [30]. Терапия любым НПВП ассоциировалась с повышением риска госпитализации на 19% (стандартизованное OR = 1,19; 95% ДИ 1,17 до 1,22) по сравнению с применением НПВП в анамнезе. Повышение риска госпитализации было выявлено при использовании большинства широко применяемых в настоящее время в практической медицине НПВП: для диклофенака, ибупрофена, индометацина, кеторолака, напроксена, нимесулида, пироксикама, а также ЦОГ-2 селективных НПВП – для эторикоксиба и рофекоксиба. Минимальный риск был у напроксена 1,16 (95% ДИ 1,07 до 1,27), а максимальный – у кеторолака 1,83 (1,66–2,02). Риск госпитализации удваивался при использовании максимально высоких доз НПВП.

В многоцентровом европейском популяционном исследовании [31] с использованием шести баз данных здравоохранения разных стран (n>32 миллионов) было выявлено 49 170 случаев ишемического инсульта (ИИ) у 4 593 778 лиц, которые начали принимать НПВП. Риск повышался при использовании как коксибов (OR = 1,08, 95% ДИ 1,02 до1,15), так и неселективных НПВП (OR = 1,16 95% ДИ 1,12 до 1,19). Из 32 НПВП наибольший риск был выявлен для кеторолака (OR = 1,46 95% ДИ 1,19 до 1,78), а для напроксена, мелоксикама и кетопрофена в данном исследовании риск ИИ не увеличивался. В целом риск развития ИИ и транзиторных ишемических нарушений при приеме НПВП повышался в среднем на 13–46%. При этом риск ИИ был выше у пациентов более молодого возраста, мужского пола и у лиц, уже имевшими в анамнезе ИИ. Совместное применение с НПВП аспирина и других антикоагулянтов или антиагрегантов может снижать этот риск, но следует помнить о возможном повышении риска осложнений со стороны ЖКТ, в том числе и тяжелых кровотечений.

Таким образом, применение эторикоксиба, как и других НПВП, может сопровождаться развитием кардиоваскулярных НЯ, что необходимо учитывать при назначении этих препаратов лицам с повышенным риском развития таких НЯ.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭТОРИКОКСИБА В СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Применение НПВП у лиц старших возрастных групп связано с высоким риском НЯ, что требует тщательного выбора препарата и мониторинга проводимой терапии. Высокий риск развития НЯ связан с различными функциональными нарушениями, ассоциированными с возрастом, и высокой коморбидностью. Назначение НПВП пациентам пожилого возраста всегда сопровождается определенной настороженностью. В небольшом (n = 19) проспективном исследовании Wen-Nan

Huang и соавт. [32] при назначении эторикоксиба на протяжении 4 недель лицам в возрасте 75 лет и старше (max возраст – 96 лет) с высокой степенью коморбидности при предшествующей неэффективности других НПВП отмечалось значимое уменьшение показателей WOMAC: боли, скованности и функциональной недостаточности. В среднем боль уменьшилась с 18 баллов до 4 (p<0,001), скованность – с 4 до 2 (p<0,02) и степень функциональной недостаточности – с 80,5 до 38,5 (p<0,001). Также было выявлено значимое улучшение функции суставов при ходьбе (p = 0,021) и выполнении обычной повседневной работы (p = 0,03), улучшались показатели SF 37 и EQ 5D (p<0,05).

В более крупном открытом рандомизированном проспективном исследовании (n = 296) эффективности НПВП у лиц с ОА коленных и тазобедренных суставов в возрасте 65–92 лет было показано, что эторикоксиб, диклофенак 150 мг/сут совместно с омепразолом, мелоксикам 15 мг/с совместно с омепразолом и целекоксиб (n = 40) 200 мг/сут значимо уменьшали боль по ВАШ, показатели индекса WOMAC и улучшали общую оценку эффективности терапии пациентом и врачом. При приеме эторикоксиба чаще выявлялись умеренные подъемы АД у 11 человек (6,25%) из 176 больных, а частота отмены препарата достигала 2,27% [33].

Таким образом, в литературе встречаются единичные ограниченные исследования по оценке эффективности и безопасности эторикоксиба при ОА в старших возрастных группах. Для более полного понимания роли и места эторикоксиба в терапии ОА у лиц старшего и пожилого возраста требуются дальнейшие крупные сравнительные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эторикоксиб является селективным ингибитором ЦОГ-2. Препарат обладает высокой противовоспалительной и обезболивающей активностью с низким риском поражения ЖКТ. Селективность эторикоксиба к ЦОГ-2 выше в 106 раз по сравнению с ЦОГ-1. Подавление активности ЦОГ-2 при использовании терапевтических доз имеет дозозависимый характер, при этом препарат не подавляет синтез простагландинов в слизистой желудка и не оказывает существенного влияния на функцию тромбоцитов. Эторикоксиб хорошо всасывается после приема внутрь и демонстрирует линейную фармакокинетику. Биодоступность препарата близка 100%, прием пищи не оказывает существенного влияния на выраженность и скорость абсорбции. Основным путем элиминации является печеночный путь с последующей почечной экскрецией. Эторикоксиб метаболизируется главным образом изоферментом цитохрома P450 (CYP) 3A4. У пациентов с нарушением функции печени может потребоваться коррекция дозы препарата. Период полувыведения достигает 22 ч, что позволяет применять его 1 раз в сутки. Возраст пациентов не влияет на показатели фармакокинетики. Совместный прием препаратов, ингибирующих CYP3A4 или его индукторов, может влиять на эффективность и безопасность проводимой терапии [34].

В настоящее время эторикоксиб зарегистрирован для терапии ОА, РА, АС, острого подагрического артрита, лечения хронической боли в нижней части спины и для терапии острой боли после стоматологических операций.

Поступила / Received 20.01.2020
Поступила после рецензирования / Revised 10.02.2020
Принята в печать / Accepted 11.02.2020

Список литературы / References

1. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *EJP*. 2006;10(4):287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
2. Фоломеева О.М., Амирджанова В.Н., Якушева О.Е. Анализ структуры XIII класса болезней. *Российская Ревматология*. 1998;(1):2–7. Folomeeva O.M., Amirdzhanova V.N., Yakusheva O.E. Analysis of class XIII diseases structure. *Rossiyskaya Revmatologiya = Russian Rheumatology*. 1998;(1):2–7. (In Russ.)
3. Saase van J.L., Romunde van L.K., Cats A., Vandenbroucke J.P., Valkenburg H.A. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(4):271–80. doi: 10.1136/ard.48.4.271.
4. Peat G., McCarney R., Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(2):91–97. doi: 10.1136/ard.60.2.91.
5. Goldring M.B., Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(5):471–478. doi: 10.1097/BOR.0b013e328349c2b1.
6. Roemer F.W., Kassim J.M., Guermazi A., Thomas M., Kiran A., Keen R. et al. Anatomical distribution of synovitis in knee osteoarthritis and its association with joint effusion assessed on non-enhanced and contrast-enhanced MRI. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(10):1269–1274. doi: 10.1016/j.joca.2010.07.008.
7. Lindblad S., Hedfors E. Arthroscopic and immunohistologic characterization of knee joint synovitis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 1987;30(10):1081–1088. doi: 10.1002/art.1780301001.
8. Revell P.A., Mayston V., Lalor P., Mapp P. The synovial membrane in osteoarthritis: a histological study including the characterisation of the cellular infiltrate present in inflammatory osteoarthritis using monoclonal antibodies. *Ann Rheum Dis*. 1988;47(7):300–307. doi: 10.1136/ard.47.4.300.
9. Scanzello C.R. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017; 29(1):79–85. doi: 10.1097/BOR.0000000000000353.
10. Altobelli E., Angeletti P.M., Piccolo D., De Angelis R. Synovial fluid and serum concentrations of inflammatory markers in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthitis: A Systematic Review. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(3):170–179. doi: 10.2174/1573397113666170427125918.
11. Smith M.D., Triantafillou S., Parker A., Youssef P.P., Coleman M. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1997;24(2):365–371. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9034998-synovial-membrane-inflammation-and-cytokine-production-in-patients-with-early-osteoarthritis/
12. Bannuru R.R., Osani M. C., Vaysbrot E. E., Arden N.K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S.M.A. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
13. Liu P., Gu L., Ren L., Chen J., Li T., Wang X. et al. Intra-articular injection of etoricoxib-loaded PLGA-PEG-PLGA triblock copolymeric nanoparticles attenuates osteoarthritis progression. *Am J Transl Res*. 2019;11(11):6775–6789. Available at; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31814887-intra-articular-injection-of-etoricoxib-loaded-plga-peg-plga-triblock-copolymeric-nanoparticles-attenuates-osteoarthritis-progression/
14. Gottesdiener K., Schnitzer T., Fisher C., Bockow B., Markenson J., Ko A. et al. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology* (Oxford). 2002;41(9):1052–1061. doi: 10.1093/rheumatology/41.9.1052.
15. Moss P., Benson H.A.E., Will R., Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(11):1781–1791. doi: 10.1016/j.joca.2017.07.009.
16. Smith S.R., Deshpande B.R., Collins J.E., Katz J.N., Losina E. Comparative pain reduction of oral

non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(6):962–972. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135.
17. Jung S.Y., Jang E.J., Nam S.W., Kwon H.H., Im S.G., Kim D. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2018;28(6):1021–1028. doi: 10.1080/14397595.2018.1439694.
18. Rasmussen S. NSAIDs are superior to paracetamol for osteoarthritic pain and function in a network meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2018;23(1):40–41. doi: 10.1136/ebmed-2017-110878.
19. Baraf H.S., Fuentealba C., Greenwald M., Brzezicki J., O'Brien K., Soffer B. Gastrointestinal side effects of etoricoxib in patients with osteoarthritis: results of the Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness (EDGE) trial. *J Rheumatol*. 2007;34(2):408–420. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17304660-gastrointestinal-side-effects-of-etoricoxib-in-patients-with-osteoarthritis-results-of-the-etoricoxib-versus-diclofenac-sodium-gastrointestinal-tolerability-and-effectiveness-edge-trial/
20. Krueger K., Lino L., Dore R., Radominski S., Zhang Y., Kaur A. Gastrointestinal tolerability of etoricoxib in rheumatoid arthritis patients: results of the etoricoxib vs diclofenac sodium gastrointestinal tolerability and effectiveness trial (EDGE-II). *Ann Rheum Dis*. 2008;67(3):315–322. doi: 10.1136/ard.2007.082388.
21. Ramey D.R., Watson D.J., Yu C., Bolognese J.A., Curtis S.P., Reicin A.S. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(5):715–722. doi: 10.1185/030079905X43686.
22. Laine L., Curtis S.P., Cryer B., Kaur A., Cannon C.P. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Longterm (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007;369(9560):465–473. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60234-7.
23. Laine L., Curtis S.P., Langman M., Jensen D.M., Cryer B., Kaur A., Canon C.P. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1517–1525. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.067.
24. Yang M., Wang H.T., Zhao M., Meng W-B., Ou J.Q., Zou B, Lei P-G. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(40):e1592. doi: 10.1097/MD.0000000000001592.
25. Ray W.A., Varas-Lorenzo C., Chung C.P., Castellsague J., Murray K.T., Stein M. Cardiovascular risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients after hospitalization for serious coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(3):155–163. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.805689.
26. Krum H., Swergold G., Curtis S.P., Kaur A., Wang H., Smugar S.S. Factors associated with blood pressure changes in patients receiving diclofenac or etoricoxib: results from the MEDAL study. *J Hypertens*. 2009;27(4):886–893. doi: 10.1097/HJH.0b013e328325d831.
27. Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A., Krum H., Kaur A., Bolognese J.A. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006;368(9549):1771–1781. doi: 10.1016/s0140-6736(06)69666-9.
28. Curtis S.P., Ng J., Yu Q., Shingo S., Bergman G., McCormick C.L., Reicin A.S. Renal effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs in controlled clinical trials. *Clin Ther*. 2004;26(1):70–83. doi: 10.1016/S0149-2918(04)90007-0.
29. Masclee G.M.C., Straatman H., Arfè A., Castellsague J., Garbe E., Herings R. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018;13(11):e0204746. doi: 10.1371/journal.pone.0204746.
30. Arfè A., Scotti L., Varas-Lorenzo C., Nicotra F., Zambon A., Kollhorst B. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857.
31. Schink T., Kollhorst B., Varas Lorenzo C., Arfè A., Herings R., Lucchi S. et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203362. doi: 10.1371/journal.pone.0203362.
32. Huang W-N., Tso T.K. Etoricoxib improves osteoarthritis pain relief, joint function, and quality of life in the extreme elderly. *Bosn J Basic Med Sci*. 2018;18(1):87–94. doi: 10.17305/bjbms.2017.2214.
33. Сивордова Л.Е., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р. Доказательства целесообразности применения эторикоксиба в терапии остеоартроза у пациентов старших возрастных групп. *Успехи геронтологии*. 2016;29(2):286–290. Режим доступа: http://www.gersociety.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2016-29-02.pdf.
Sivordova L.E., Zavodovsky B.V., Polyakova J.V., Akhverdyan Y.R. Evidence of feasibility etoricoxib therapy in osteoarthritis in elderly patients. *Uspekhi gerontologii = Advances in gerontology*. 2016;29(2):286–290. (In Russ.) Available at: http://www.gersociety.ru/netcat_files/userfiles/10/AG_2016-29-02.pdf.
34. Takemoto J.K., Reynolds J.K., Remsberg C.M., Vega-Villa K.R., Davies N.M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of etoricoxib. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(11):703–720. doi: 10.2165/00003088-200847110-00002.

Информация об авторах:

Аникин Сергей Германович, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Министерства образования и науки Российской Федерации; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: artos2000@yandex.ru

Алексеева Людмила Ивановна, д.м.н., заведующая лабораторией, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Министерства образования и науки Российской Федерации; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: dr.alekseeva@gmail.com

Information about the authors:

Sergey G. Anikin, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: artos2000@yandex.ru

Lyudmila I. Alekseeva, Dr. of Sci. (Med.), Head of Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology" of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: dr.alekseeva@gmail.com

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-104-108

Интервью / Interview

Лечение подагры: проблемы, парадоксы, перспективы

Интервью с ведущим экспертом в лечении подагры заведующим лабораторией микрокристаллических артритов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» кандидатом медицинских наук Максимом Сергеевичем Елисеевым.

Gout treatment: problems, paradoxes, prospects

Interview with a leading expert in the treatment of gout, head of the laboratory of microcrystalline arthritis of the Federal State Budget Scientific Institution "Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova" candidate of medical sciences Maxim Sergeevich Eliseev.

– Максим Сергеевич, что можно сказать о значимости проблемы подагры в настоящее время? Каковы тенденции заболеваемости в России и в мире?

– Под подагрой в настоящее время понимают заболевание, которое проявляется острыми приступами артрита вследствие отложения кристаллов моноурата натрия в суставах на фоне повышенного уровня мочевой кислоты. Однако следует помнить, что кристаллы могут не только откладываться в суставах, но и поражать различные органы и системы, включая, например, сосуды. Поэтому проблема заключается не в том, чтобы просто вылечить острый артрит, а в том, чтобы справиться с системными проявлениями болезни, так как пациенты с подагрой значительно чаще умирают от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), страдают от болезней почек. В последние годы был проведен ряд исследований, которые ярко высветили эту проблему. Так, если 20 лет назад пациентов, госпитализируемых с подагрой, было намного меньше, чем больных с ревматоидным артритом (РА), то в настоящее время наблюдается обратная картина. В США, к примеру, пациентов с подагрой сегодня госпитализируется в 2 раза больше, чем с РА. Несмотря на то, что разрабатываются и активно внедряются новые лекарственные средства для лечения подагры, добиться явного прорыва пока не удалось. Если в терапии РА введение новых препаратов позволило достичь существенного прогресса, то в отношении подагры результата пока нет – мы топчемся на месте, в то время как затраты на лечение этих пациентов постоянно растут.

Что касается смертности, то ее показатели, опять же, при РА существенно снизились и постепенно приближаются к популяционным, тогда как при подагре такого не происходит. Главные причины – плохой контроль уровня мочевой кислоты (один из главных факторов риска заболевания почек и ССЗ) и сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД), нарушения липидного обмена. Основная часть пациентов, которых мы госпитализируем, – лица моложе 50 лет, и у большинства из них уже есть хронические тяжелые заболевания, которые и определяют будущий неблагоприятный исход.

Максим Сергеевич Елисеев

Если говорить об уровне заболеваемости, то в развитых странах с высоким уровнем жизни частота подагры среди взрослого населения колеблется от 1 до 6%. В мужской популяции этот процент еще выше. В Великобритании, например, это 2,5%, в США – 4%, на Тайване – 6%. В РФ популяционные исследования распространенности подагры не проводились, но мы можем экстраполировать данные о распространенности гиперурикемии, учитывая, что в среднем каждый пятый пациент с гиперурикемией заболевает подагрой. Так вот, Россия по уровню распространенности гиперурикемии находится примерно посередине между Великобританией (13–14%) и США (20–21%), этот показатель у нас составляет около 17%. Если разделить его на 5, то получается, что примерно 3% взрослого населения в нашей стране страдает подагрой. В большинстве стран, где ведутся проспективные популяционные исследования, этот показатель либо продолжает расти, либо сохраняется на том же уровне. Если же рассматривать абсолютное число людей, страдающих болезнью, то суммарно оно увеличивается.

– Что, на Ваш взгляд, является причиной недостаточного контроля уровня мочевой кислоты?

– Я бы назвал одной из главных причин недостаточные знания врачей относительно того, как лечить пациента, чтобы добиться эффективного снижения уровня мочевой кислоты. Второй момент – это низкая приверженность к лечению самих пациентов, которые не всегда соблюдают предписания врача, даже если лечение назначено правильно. Еще одна причина – очень плохой контроль сопутствующих заболеваний. Например, при болезни почек лечение должно назначаться как можно раньше, и оно имеет определенные особенности. Есть некий парадокс. Добиться так называемой цели

лечения (таргетный принцип терапии) при РА бывает очень трудно, для этого могут потребоваться колоссальные средства и длительный прием дорогостоящих препаратов, но сегодня ревматологи с этим успешно справляются. А при подагре добиться полного контроля над заболеванием можно в 90–95% случаев, но этого не происходит. И у врачей, и у пациентов есть мнение, ничем не подкрепленное, что подагра – болезнь неизлечимая. Даже специалисты не верят, что можно достичь прогресса и полностью изменить течение болезни. Хотя при подагре существует возможность абсолютного регресса даже костных эрозий и восстановления структуры костей при наличии внутрикостных тофусов: отложения кристаллов уратов и там могут полностью рассосаться. И, тем не менее, картина пока не меняется в лучшую сторону.

Представим ситуацию: пациент приходит к врачу, у него измерили уровень мочевой кислоты, назначили уратснижающий препарат, но не исследовали уровень холестерина, который повышен более чем у 50% больных с подагрой, а также уровень триглицеридов (он превышает норму более чем у 60% пациентов). СД среди больных подагрой встречается в несколько раз чаще, чем в популяции. В некоторых странах его частота достигает 20%, т.е. каждый пятый пациент с подагрой страдает еще и СД. Более ранняя диагностика этих состояний и соответствующее лечение могли бы улучшить прогноз заболевания, но этого почему-то не происходит. Проблему представляет и выбор оптимального лекарственного препарата, который может как позитивно, так и негативно влиять на уровень мочевой кислоты, а также знание совместимости большого количества разных медикаментов, назначаемых в связи с сопутствующими заболеваниями, в числе которых и ИБС, и сердечная недостаточность. И нужно быть очень грамотным специалистом, чтобы выбрать оптимальную стратегию лечения.

– Является ли подагра хорошо изученным заболеванием или остались какие-то белые пятна в понимании ее этиологии и патогенеза?

– Это заболевание хорошо изучено, и это второй парадокс. Первые упоминания о подагре встречаются в египетском папирусе Эберса, которому около 5 тысяч лет. То есть подагра описана как болезнь еще до Гиппократа. Были изложены основные принципы ее лечения, включая лечение колхицином, использование специальных эликсиров, которые могли уменьшить боль в суставах у больных. Подагрой страдало огромное количество известнейших людей, упоминание о ней есть у Гиппократа, Сиденгама – величайшего английского врача XVII века. Известнейший нидерландский ученый, изобретатель светового микроскопа и основоположник микроскопии Левенгук впервые обнаружил и описал кристаллы мочевой кислоты еще в XVII веке. Пожалуй, это самое древнее известное нам заболевание суставов. Но, тем не менее, белых пятен остается немало. До сих пор непонятно, почему подагрой заболевает только каждый пятый пациент с высоким уровнем мочевой кислоты. Причем линейной зависимости между уровнем мочевой кислоты и заболеваемостью тоже не наблюдается. Вполне возможно, и это сейчас изучается, существуют генетические факторы, которые в большей степени предрасполагают к развитию гиперурикемии, а есть те, которые отождествляются с большей вероятностью развития подагры, с кристаллизацией солей мочевой кислоты, без чего болезнь невозможна. Не совсем понятно, каким образом осуществляется самокупирование приступа. Иными словами, подагрическое воспаление развивается в рамках аутовоспалительного процесса, т.е. процесса, связанного с активацией кристаллами уратов определенных Toll-like рецепторов и, в конечном счете, синтеза белков, которые приводят к развитию иммунного процесса. Он характеризуется развитием острого нейтрофильного воспаления, однако не ясны механизмы, которые приводят к самокупированию этого воспаления.

До сих пор окончательно не выяснена роль мочевой кислоты. Ряд исследований демонстрирует, что она имеет безусловное значение в развитии ССЗ, заболеваний почек, но самостоятельно или в связи с отложением кристаллов – тоже не совсем ясно. В последних работах было показано, что у пациентов с повышенным уровнем мочевой кислоты, но без острого артрита кристаллы просто надо хорошо поискать, и в большинстве случаев они будут выявлены. А наличие кристаллов говорит о реализации иммунного ответа и, как следствие, развитии воспаления. Мочевая кислота в пробирке в больших концентрациях проявляет выраженные прооксидантные свойства и, следовательно, может способствовать развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы и патологии почек. Насколько эти негативные эффекты могут быть реализованы в условиях организма, окончательно не ясно.

– Какие факторы риска заболевания можно выделить?

– Их можно разделить на две основные группы – немодифицируемые и модифицируемые. Первая группа – это генетические факторы, прежде всего те, что связаны с наличием нескольких уратных транспортеров, которые обеспечивают процесс реабсорбции мочевой кислоты в почках: URAT-1, SLC-2A9, GLUT-9, OAT-4 и другие. И в меньшей степени те, которые связаны с экскрецией мочевой кислоты (ABCG2). Иными словами, 90% пациентов с подагрой – это люди, у которых не выводится мочевая кислота в силу генетической предрасположенности. Примерно 75% мочевой кислоты синтезируется в самом организме, а 20–25% поступает извне. На уровень мочевой кислоты оказывают влияние особенности питания, образ жизни и ряд заболеваний, а также прием лекарственных препаратов (мочегонные средства, некоторые препараты для лечения туберкулеза). К модифицируемым факторам риска также следует отнести прием алкоголя. Среди заболеваний, которые могут приводить к повышению уровня мочевой кислоты, – гипертоническая болезнь, сердечная недостаточ-

ность, почечная недостаточность, псориаз, миелопролиферативные заболевания. Следует отметить, что мужчины чаще страдают подагрой, чем женщины, по крайней мере до наступления менопаузы. Это объясняется тем, что эстрогены обладают способностью увеличивать экскрецию мочевой кислоты.

– Расскажите, пожалуйста, как развивается и протекает заболевание.

– Ряд ученых предложили последовательную, или ступенчатую, схему развития подагры. Первая стадия – асимптоматическая гиперурикемия. Для нее характерно повышение уровня мочевой кислоты, отсутствие кристаллов и поражения суставов. Можно назвать эту стадию предподагрой. Следующая стадия – отложение кристаллов мочевой кислоты на фоне гиперурикемии. Как это можно выявить? Например, при проведении пациенту рутинно УЗИ или компьютерной томографии (КТ) в связи с другой патологией. С помощью этих методов можно обнаружить кристаллы у 20–25% пациентов, особенно в нижних конечностях. Следующая стадия – гиперурикемия с отложением кристаллов и наличие острых приступов артрита, то есть собственно подагра. Болезнь продолжает прогрессировать, приступы повторяются, и заканчивается это тяжелым хроническим артритом с развитием подагрической артропатии, деформацией и ограничением функции суставов, а также поражением внутренних органов, связанным с отложением кристаллов мочевой кислоты. Остается не вполне понятным, насколько наличие кристаллов у пациентов с повышенным уровнем мочевой кислоты увеличивает риск развития подагры, приведет ли оно неизбежно к развитию болезни и когда это случится? С другой стороны, если исходно нет кристаллов, но есть гиперурикемия, какова вероятность того, что подагра не разовьется? Эти исследования только начинают проводить, и в ближайшее время мы вряд ли получим ответы на эти вопросы.

– Какие органы страдают при подагре?

– Помимо суставов, основными органами-мишенями являются сердечно-сосудистая система и почки. Практически в 100% случаев при подагре в них обнаруживают отложения кристаллов мочевой кислоты. Это не приводит к таким тяжелым проявлениям, как отложение кристаллов в суставе (острым приступам артрита, характеризующимся сильнейшей болью), но возникающее в сосудистой стенке, в почках воспаление развивается по тем же законам. И это, вероятно, главная причина, по которой пациенты с подагрой погибают от различных сердечно-сосудистых катастроф значительно чаще, чем пациенты без подагры. Гипотетически кристаллы мочевой кислоты можно найти в разных органах и системах. Так, у 40% пациентов с подагрой кристаллы обнаруживают в простате при оперативном вмешательстве, по данным гистологического исследования. Важно отметить, что в настоящее время подагра рассматривается как один из факторов риска развития рака предстательной железы.

– В чем особенности поражения почек при подагре?

– Традиционно считается, что при подагре обязательно происходит образование камней в почках. Однако исследования показали, что в целом камни в почках у пациентов с подагрой встречаются не чаще, чем в популяции. В основном это уратные камни, фосфатные же, струвитные, наоборот, встречаются реже. С другой стороны, те кристаллы, которые откладываются в почках, но не приводят к образованию камней, могут вызывать воспаление в канальцевом аппарате. На экскрецию мочевой кислоты влияют уратные транспортеры, количество которых генетически детерминировано. В норме 90% мочевой кислоты реабсорбируется в почках, а 10% выводится. Генетическая поломка приводит к тому, что этот процент снижается до 5–7. Отложение кристаллов мочевой кислоты может вызывать тубулоинтерстициальное воспаление по тому же механизму, что и в суставах. В конечном счете это воспаление может приводить к гибели нефронов, клеток почечных канальцев, развитию фиброзных изменений, а также, возможно, способствовать развитию амилоидоза.

Мочевая кислота может оказывать негативное влияние на ренин-ангиотензивную систему. Первые исследования, еще на крысах, показали, что при повышении уровня мочевой кислоты почки страдают в первую очередь. Страдают почки – повышается давление. Пробовали назначать препараты для снижения давления – ничего не происходило. Назначение уратснижающих препаратов приводило к нормализации давления и работы почек. В дальнейшем такой подход стали использовать в лечении подагры у людей. Практически во всех работах назначение препаратов, снижающих уровень мочевой кислоты, приводило к статистически достоверному снижению артериального давления (АД). И кристаллы, и сама мочевая кислота в канальцевом аппарате почек могут вызывать развитие воспаления и менять структуру почечных клеток, фенотипически они становятся другими. Это приводит к снижению функции и прогрессированию хронической болезни почек (ХБП).

До того, как научились лечить подагру, то есть до появления действенных уратснижающих препаратов, значительная часть пациентов (до 20–30%) погибала от острой уратной нефропатии. Сегодня такие ситуации встречаются гораздо реже. Когда уровень мочевой кислоты становится чрезвычайно высоким, что часто случается при миелопролиферативных заболеваниях, при назначении цитостатиков, происходит накопление огромного количества мочевой кислоты, которая просто «забивает» почечные канальцы. Единственное, что можно сделать – провести гемодиализ, раньше же использовали щелочные растворы (бикарбонат натрия). Другая ситуация – это хроническая нефропатия, когда вследствие формирования кристаллов возникает хроническое воспаление. И здесь сложно определить, от чего в большей степени страдают почки: от повышенного давления, высокого уровня глюкозы или же мочевой кислоты.

– Какой прогноз при подагрической нефропатии?

– Если болезнь не лечить, то у 45–50% пациентов с подагрой развивается клинически значимая хроническая болезнь почек. 10–15% лиц, страдающих подагрой, – пациенты с ХБП 3-й и более стадии, т.е. это кандидаты на проведение экстракорпорального лечения, заместительной терапии. Это намного выше, чем в популяции, и связано с неадекватным лечением болезни.

– Встречаются ли «сложные случаи» при диагностике подагрической нефропатии?

– Рутинно отделить хроническую болезнь почек, связанную с гипертонией или СД, от подагрической нефропатии, наверное, непросто. Предпринимаются попытки проводить исследования с привлечением новых инструментальных возможностей, сцинтиграфии, определения различных маркеров, но, к сожалению, они не специфичны для подагры. Речь идет, скорее, о том, чтобы заподозрить еще на предклинической стадии возможность развития проблемы как таковой, когда на нее можно повлиять. Если мы видим высокий уровень мочевой кислоты и, пусть минимально, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), целесообразно рассмотреть необходимость назначения адекватного лечения этих пациентов независимо от частоты приступов артрита и наличия/отсутствия уратного нефролитиаза. На что обычно обращает внимание врач? На показатели крови, уровень креатинина, с помощью которого можно рассчитать скорость клубочковой фильтрации – это более объективный показатель, отражающий работу почек. На функцию почек может влиять прием лекарственных препаратов, наличие сопутствующих заболеваний и еще множество факторов. Так, например, подъем уровня мочевой кислоты способствует увеличению выработки ренина, в результате чего повышается давление, а это, в свою очередь, приводит к ухудшению работы почек и нарушению выведения мочевой кислоты. Образуется замкнутый круг. Что является первичным, а что вторичным в этой цепочке, сказать трудно.

– Если говорить о современных стандартах лечения подагрической нефропатии, каковы основные направления и цели терапии? Что является критерием эффективности противоподагрической терапии?

– Следует помнить, что в норме у человека каждый год погибает определенное количество нефронов, почки не восстанавливаются после повреждения так же активно, как печень. Попытка воздействовать на ключевые факторы риска является определяющей в профилактике подагрической нефропатии. Другими словами, если у пациента контролируются показатели АД, уровня гликемии, то нефропатия не будет прогрессировать. Устранив эти факторы риска, мы можем добиться как минимум стабилизации состояния и, возможно, улучшения работы почек на какое-то время. Поэтому исследования последних 20 лет направлены на коррекцию гиперурикемии как фактора риска развития и прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН). Первые работы появились 1,5–2 десятилетия назад и отличались тем, что были проведены на ограниченном количестве пациентов и охватывали небольшой период времени. Но даже 6–12 месяцев было достаточно, чтобы говорить об относительно успешном применении препаратов, снижающих уровень мочевой кислоты. Последующие исследования, прежде всего применения аллопуринола, показали, что не все так очевидно. Во-первых, назначение аллопуринола не всегда приводило к замедлению прогрессирования ХБП по сравнению с контрольными группами. Использование высоких доз препарата лимитировалось риском развития нежелательных явлений у пациентов. Мы знаем, что аллопуринол в значительной степени экскретируется почками, как и один из его метаболитов оксипуринол. Это может увеличивать вероятность развития нежелательных явлений. Тем не менее эти работы продемонстрировали, что если мочевая кислота не снижается до целевого уровня, при котором образование кристаллов невозможно, глобально мало что изменится. Сам факт приема лекарственного препарата ничего не гарантирует. Как и в случае лечения других обменных заболеваний, мы должны опираться на конкретные цифры. Например, при сахарном диабете (СД) целью является достижение определенного уровня гликированного гемоглобина, у пациентов с гипертензией – целевое снижение показателей АД. Так и при подагре целью является снижение уровня мочевой кислоты до определенных значений, достижение которых и предопределит эффективность уратоснижающей терапии.

Если говорить об аллопуриноле, то препарат эффективен лишь на ранних стадиях, когда болезнь только начинается. Известно, что у половины пациентов с подагрой клинически значимо снижена скорость клубочковой фильтрации. У пациентов с запущенной стадией болезни эффект аллопуринола недостаточен. На низких дозах цель не удается достичь, а высокие дозы назначать нельзя из-за риска лекарственных осложнений. В последние 10 лет мы стали получать все больше информации о возможности применения фебуксостата, который в большей степени и быстрее способен снижать уровень мочевой кислоты, положительно влияя на СКФ, причем независимо от стадии ХБП. Эти исследования были продолжительными, что позволяет учитывать отдаленные исходы. В течение первых двух лет приема фебуксостата среднее значение СКФ может даже увеличиваться, чего не происходит при назначении аллопуринола. Максимальный период наблюдения на данный момент составляет 5 лет, и результаты показывают, что снижение функции почек у больных на фоне приема фебуксостата вполне сопоставимо с таковым у здорового человека с нормальными показателями мочевой кислоты. Причем это происходит как у пациентов с подагрой, так и с асимптоматической гиперурикемией.

– За счет чего достигается такой результат?

– За счет снижения уровня мочевой кислоты и ингибирования ксантиноксидазы, фермента, который уча-

ствует в этом процессе. Подавление этого фермента оказывает влияние на оксидантный стресс, уменьшая выработку активных молекул кислорода и увеличивая продукцию оксида азота. Это механизм защиты клетки и одновременно – снижение риска кардиоваскулярных катастроф у пациентов с ХБП, поскольку ХПН является одним из факторов риска общей кардиоваскулярной смертности пациентов с подагрой, а не только причиной развития терминальной почечной недостаточности. Если мы снижаем скорость прогрессирования ХБП, уменьшаются и кардиоваскулярные риски, пациент живет дольше.

Были проведены исследования, где сравнивали непосредственно аллопуринол и фебуксостат. Независимо от того, насколько выраженным было поражение почек, фебуксостат продемонстрировал определенные преимущества и у пациентов с терминальной стадией, и у пациентов с умеренным или выраженным снижением скорости клубочковой фильтрации, т.е. с 3, 4, 5-й стадией заболевания. По сути, лечение сейчас проводится в режиме монотерапии. Фебуксостат может быть эффективен даже в виде дополнения к гемодиализу. Оставшиеся нефроны работают дольше, и функция почек остается максимально сохранной. При СКФ ниже 30, когда считается, что уратснижающая терапия уже не работает, назначение фебуксостата даже в низких дозах (до 40 мг/сут) позволяет добиться хорошего результата. При этом препарат обладает очень хорошей переносимостью.

– Что, кроме медикаментозной терапии, сегодня используют в терапии подагрической почки?

– Обязательным является соблюдение низкосолевой диеты. Необходимо уменьшить потребление натрия и калия, белка. Но это, скорее, профилактика, которая существенно не влияет на прогноз. Предпринимаются попытки воздействия на факторы риска, которые до последнего времени были недостаточно изучены. Если мы снизим уровень мочевой кислоты, то сможем либо предотвратить, либо, в худшем случае, замедлить снижение СКФ. К профилактике следует отнести полный отказ от курения, алкоголя, назначение мочегонных препаратов.

– Какие возможности Вы видите для улучшения контроля заболевания?

– Если врачи будут строго следовать рекомендациям Ассоциации ревматологов России и Европейской антиревматической лиги по лечению подагры, а пациенты принимать назначенное им лечение, то, по нашим данным, которые в ближайшее время будут опубликованы, вероятность достижения целевых показателей мочевой кислоты может составлять 95%. При адекватном назначении ингибиторов ксантиноксидазы, фебуксостата проблема может быть решена. В оставшихся 5% случаев потенциально могут помочь препараты другого механизма действия, например урикозурики, препараты пегуриказы. Еще один ингибитор ксантиноксидазы – топироксостат разработан и используется в Японии. Существуют сахароснижающие препараты, которые понижают уровень мочевой кислоты, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, тиазолидиндионы, некоторые липидснижающие (фенофибрат, розувастатин, аторвастатин) и гипотензивные препараты (лосартан), хотя их уратснижающий эффект весьма умеренный. Прошел третью стадию клинических исследований архалофенат – он снижает как уровень сахара, так и мочевой кислоты, а кроме того, обладает противовоспалительным действием.

Многие пациенты отказываются принимать уратснижающие препараты из-за большого числа назначенных им лекарств. При дозе 500 мг/сут нужно принимать до 5 таблеток аллопуринола в день, при этом необходимо титровать дозу, постепенно увеличивая количество таблеток в зависимости от уровня мочевой кислоты. В случае фебуксостата достаточно принимать 1 таблетку 80 мг, при этом в 2/3 случаев отсутствует необходимость увеличивать дозу.

Уратснижающая терапия не только может предотвратить развитие острых приступов артрита, но и снизить вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний. Если уровень мочевой кислоты ниже 360 мкмоль/л, смертность пациентов в 2 раза меньше в целом, а по причине кардиоваскулярных катастроф – в 2,5 раза. Это доказано результатами трехлетнего наблюдения более 1000 пациентов с подагрой, в ходе которого анализировалось влияние терапии на риск общей и сердечно-сосудистой смертности, опубликованного в 2019 году.

Помимо контроля уровня мочевой кислоты, важна и адекватная противовоспалительная терапия. Назначение того же колхицина у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, по последним данным, снижает вероятность развития инфарктов, инсультов и тромбозов. То есть колхицин оказывает двойное действие – блокирует развитие воспаления как в суставах, так и в стенках сосудов.

В американском исследовании изучали ингибиторы интерлейкина-1, которые при длительном наблюдении продемонстрировали уменьшение риска сердечно-сосудистых катастроф на 15% у пациентов как с подагрой, так и с гиперурикемией. К сожалению, препарат не был зарегистрирован FDA, в первую очередь из-за высокой стоимости, а во-вторых, из-за того, что частота инфекционных осложнений была в целом выше, чем в популяции, что делает его использование нерациональным.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что адекватное применение уратснижающих препаратов, в первую очередь ингибиторов ксантиноксидазы, у пациентов с подагрой и асимптоматической гиперурикемией при наличии ХБП может реально замедлить прогрессирование ХБП и должно рассматриваться в качестве основного направления лечения.

Беседовала Людмила Головина

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-111-120

Оригинальная статья / Original article

Результаты применения гиалуроновой кислоты в сравнении со стандартной терапией хондропротекторами у пациентов с различной степенью гонартроза

В.И. Кузнецов, e-mail: kbsmp15@mail.ru

Клиническая больница скорой медицинской помощи №15 г. Волгограда; 400026, Россия, Волгоград, ул. Андижанская, д. 1а

Резюме

Введение. Остеоартрит с поражением коленных суставов (гонартроз) различной этиологии является наиболее распространенным заболеванием суставов, поражающим более 80% людей старше 55 лет. Приоритетным методом лечения гонартроза считается использование «заместительных» внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты. В мировой практике наиболее часто используют протезы суставной жидкости, содержащие гиалуроновую кислоту в концентрации 10 мг/мл.

Цель исследования: сравнение эффективности применения в амбулаторных условиях гиалуроновой кислоты РИПАРТ 3,0 мл (ООО «Ингал», Россия) со стандартной терапией хондропротектором Мукосат (хондроитина сульфат натрия 100 мг, Россия) у пациентов с гонартрозом 1–3-й стадии.

Материалы и методы. В исследование были включены 90 пациентов с гонартрозом 1–3-й стадии, ранее не получавших лечение хондропротектором Мукосат и гиалуроновой кислотой РИПАРТ. Подбор препаратов для лечения пациентов с гонартрозом был осуществлен в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению остеоартрита с учетом возраста и коморбидности пациентов. Из нестероидных противовоспалительных препаратов был выбран нимесулид по 100 мг в стандартной дозировке 200 мг/сут в течение 14 дней с последующим снижением дозы до 100 мг/сут в период от 14 дней до 1 мес. В качестве хондропротектора в двух группах сравнения №1 и №3 (n = 60) применялся препарат Мукосат в дозе 2,0 мл в/м №30 ампул через день на протяжении 8 нед. В группах сравнения №2 и №3 проводилось локальное введение в коленный сустав препарата гиалуроновой кислоты РИПАРТ 3,0 №3 (1 раз в неделю, по одной инъекции, всего 3). В группе сравнения №3 (n = 30) у пациентов с гонартрозом 1–3-й стадии проводился комбинированный курс локальной терапии гиалуроновой кислотой РИПАРТ 3,0 №3 в сочетании с в/м введением препарата Мукосат.

Для оценки эффективности лечения, наряду с клиническим обследованием, учитывали время ходьбы по лестнице из 10 ступеней (с), время ходьбы по прямой на расстояние 30 м (с). Объем коленных суставов определяли с помощью сантиметровой ленты в средней трети сустава, объем движений в коленных суставах измеряли по данным гониометрии, припухлость сустава оценивали в баллах (от 0 до 2 баллов), болезненность при пальпации по ходу суставной щели определяли в баллах (от 0 до 2). Уровень боли оценивали по визуально-аналоговой шкале, на основании результатов опроса пациентов определяли функциональный индекс WOMAC и индекс Лекена.

Результаты. В группе наблюдения №1 (нимесулид + Мукосат) у 30 пациентов с гонартрозом 1–2-й стадии терапия с применением нимесулида и Мукосата в течение 6 мес. привела к снижению боли по визуально-аналоговой шкале на 8–9-е сут. Через 6 мес. наблюдения уровень боли по визуально-аналоговой шкале у пациентов с 1–2-й стадией гонартроза не превышал 20–25 мм, у пациентов с 3-й стадией гонартроза уровень боли по визуально-аналоговой шкале не снижался менее 35–40 мм. Индекс Лекена, соответственно, снижался до 2 баллов при гонартрозе 1–2-й стадии и до 5 баллов при гонартрозе 3-й стадии. В группе сравнения №2 эффективность применения локальной терапии гиалуроновой кислотой РИПАРТ превышала показатели в первой группе, что проявлялось снижением болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале после первой инъекции в коленный сустав у пациентов с гонартрозом 1-й и 2-й стадии и привело к уменьшению дозы нимесулида на 2–3-е сут. с последующей его отменой. Локальная терапия гиалуроновой кислотой РИПАРТ у пациентов с 3-й стадией гонартроза приводила после 3-й инъекции в коленный сустав к снижению дозы нимесулида на 22-е сут. Через 6 мес. наблюдения уровень боли по визуально-аналоговой шкале у пациентов с 1–2-й стадией гонартроза не превышал 20–25 мм, у пациентов с 3-й стадией гонартроза уровень боли по визуально-аналоговой шкале не снижался менее 35–40 мм. Индекс Лекена снижался до 5 баллов.

В группе сравнения №3 у 30 пациентов с гонартрозом 1–3-й стадии комбинированная терапия «нимесулид + Мукосат + РИПАРТ» демонстрировала достоверное и заметное снижение боли по визуально-аналоговой шкале до 15–20 мм при гонартрозе 1–2-й стадии и до 35 мм при гонартрозе 3-й стадии, снижение индекса Лекена до 1–2 и 5–6 баллов соответственно. Нимесулид пациенты с гонартрозом 3-й стадии продолжали принимать в дозе 200 мг/сут в течение 21–23 дней с последующим переходом на прием по «требованию» в течение всего периода наблюдения (перед нагрузкой, после нагрузки). Уровень боли по визуально-аналоговой шкале у пациентов с гонартрозом 3-й стадии снижался на 20–23-й день с исходных цифр 80–85 мм до 35–40 мм; уменьшилась частота рецидивов боли и реактивного синовита. Пациентам с гонартрозом 1–2-й стадии нимесулид был отменен на 8-е сут., уровень боли по визуально-аналоговой шкале через 6 мес. не превышал 15–20 мм. Изменения индекса Лекена и индекса WOMAC коррелировали с показателем боли визуально-аналоговой шкалы.

Выводы. Полученные данные позволяют рекомендовать при 1–3-й стадии гонартроза амбулаторную локальную терапию гиалуроновой кислотой РИПАРТ в комбинации с хондропротектором Мукосат и коротким курсом нимесулид в качестве нестероидных противовоспалительных препаратов как преимущественный метод лечения в сравнении с назначением одного из хондропротекторов.

Ключевые слова: остеоартрит, гонартроз, гиалуроновая кислота, внутрисуставные инъекции, хондропротекторы, нестероидные противовоспалительные препараты

Для цитирования: Кузнецов В.И. Результаты применения гиалуроновой кислоты в сравнении со стандартной терапией хондропротекторами у пациентов с различной степенью гонартроза. *Медицинский совет.* 2020;(2):111–120. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-111-120.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

© В.И. Кузнецов, 2020

Effects of the use of hyaluronic acid as compared with standard chondroprotectors therapy in patients with various degrees of gonarthrosis

Vladimir I. Kuznetsov, e-mail: kbsmp15@mail.ru

Volgograd Clinical Emergency Hospital No.5; 1A, Andizhanskaya St., Volgograd, 400026, Russia

Abstract

Introduction. Knee osteoarthritis (gonarthrosis) of different etiology is the most common age-related joint disease affecting over 80% people beyond 55 years of age. The use of hyaluronic acid "replacement" intraarticular injections is the priority method for treating gonarthrosis. Implants with human synovial fluid containing hyaluronic acid with a concentration of 10 mg/ml are the most commonly used therapy in world practice.

Objective of the study: compare the efficacy of RIPART hyaluronic acid, 3.0 ml (Ingal LLC, Russia) and the standard Mucosat chondroprotector therapy (chondroitin sodium sulfate 100 mg, Russia) in patients with degree 1–3 gonarthrosis in the outpatient setting.

Materials and methods. A total of 90 patients with degree 1–3 gonarthrosis were included in the study. The patients had not previously received any treatment with Mucosat chondroprotector and RIPART hyaluronic acid. The drugs for the treatment of patients with gonarthrosis were selected in accordance with the clinical guidelines for the management of osteoarthritis, taking into account the age and comorbidity of patients. Of the non-steroidal anti-inflammatory drugs, Nimesulide, 100 mg was selected at a standard dosage of 200 mg/day for 14 days, followed by reduction of the dose to 100 mg/day for a period of 14 days to 1 month. Mucosat was used as a chondroprotector in two comparison groups No. 1 and No. 3 (n = 60) at a dose of 2.0 ml intramuscularly No. 30 ampoules every other day for 8 weeks. In comparison groups No. 2 and No. 3, a local injection of RIPART 3.0 hyaluronic acid preparation was made into the knee joint (a single injection per week, 3 in total). In comparison group No. 3 (n = 30), the patients with degree 1–3 gonarthrosis received a combined course of local therapy with RIPART 3.0 No. 3 hyaluronic acid and Mucosat injection IM.

In addition to clinical examination, the time required for an individual to climb the 10-step stairs and the time required for an individual to walk the 30-m distance were used to assess the effectiveness of treatment (c). The knee joint volume was measured using a centimeter tape in the middle third of the joint, the knee range of motion was measured with electrogoniometers, the joint swelling was assessed in points (0 to 2 points), pain during palpation along the joint gap was assessed in points (0 to 2). The pain level was assessed using a visual analogue scale, and the functional WOMAC index and Leken index were determined based on the patient-reported outcomes.

Results. In study group No. 1 (nimesulide + Mucosate), 30 patients with degree 1–2 gonarthrosis received nimesulide and Mucosate therapy for 6 months, which resulted in the reduction of pain on a visual-analogue scale on Days 8–9. After 6-month observation, the level of pain on the visual analogue scale in patients with degree 1–2 gonarthrosis did not exceed 20–25 mm, in patients with degree 3 gonarthrosis, the pain level on the pain visual analogue scale did not reduce less than 35–40 mm. The Leken index decreased to 2 points in degree 1–2 gonarthrosis and to 5 points in degree 3 gonarthrosis.

In comparison group No. 2, the effectiveness of local RIPART hyaluronic acid therapy exceeded the indicators in group 1, which made itself evident in the fact that pain decreased on a visual-analogue scale after the first knee joint injection in patients with degree 1 and 2 gonarthrosis and resulted in a decrease of nimesulide doses on Day 2–3 followed by its cancellation. Local RIPART hyaluronic acid therapy in patients with degree 3 gonarthrosis resulted in the reduction of nimesulide dose on Day 22 after the third knee joint injection.

After 6-month observation, the level of pain did not exceed 20–25 mm on the pain visual-analogue scale in patients with degree 1–2 of gonarthrosis and did not decrease less than 35–40 mm on the pain visual-analogue scale in patients with degree 3 gonarthrosis. The Leken index decreased to 5 points.

In comparison group No. 3, the combined treatment "nimesulide + Mucosat + RIPART" in 30 patients with degree 1–3 gonarthrosis showed a significant and noticeable reduction in pain to 15–20 mm on the visual-analogue scale in degree 1–2 gonarthrosis and to 35 mm in degree 3 gonarthrosis, the Leken index decreased to 1–2 and 5–6 points, respectively.

Patients with degree 3 gonarthrosis continued to administer nimesulide at a dose of 200 mg/day for 21–23 days, followed by switching to on-demand therapy during the entire observation period (before exercise, after exercise). The pain level on the visual analogue scale in patients with degree 3 gonarthrosis decreased on day 20–23 from the baseline figures of 80–85 mm to 35–40 mm; the relapse rate of pain and reactive synovitis decreased. In patients with degree 1–2 gonarthrosis, nimesulide was cancelled on Day 8, pain level after 6 months did not exceed 15–20 mm on the visual-analogue scale. Changes in the Leken index and WOMAC index correlated with an indicator of pain level of the visual analogue scale.

Conclusions. The study findings showed that the outpatient local therapy with RIPART hyaluronic acid combined with Mucosat chondroprotector and a short course of nimesulide as non-steroidal anti-inflammatory drugs may be recommenced as the preferred treatment method compared to the prescription of any of the chondroprotectors in degree 1–3 gonarthrosis.

Keywords: osteoarthritis, gonarthrosis, hyaluronic acid, intra-articular injections, chondroprotectors, non-steroidal anti-inflammatory drugs

For citation: Kuznetsov V.I. Effects of the use of hyaluronic acid as compared with standard chondroprotectors therapy in patients with various degrees of gonarthrosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):111–120. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2-111-120.

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) – самое частое заболевание суставов, клинические симптомы которого наблюдаются более чем у 10–20% населения земного шара [1]. По тяжести нарушения функций опорно-двигательного аппарата первое место занимают поражения тазобедренного и коленного суставов [2–4]. Ревматические заболевания характеризуются высоким уровнем инвалидизации пациентов. В Российской Федерации ОА принадлежит 5-е место среди всех причин инвалидности (21,3 на 10 000 жителей) [3, 4]. Согласно современным представлениям, ОА является гетерогенной группой заболеваний различной этиологии [4]. Поэтому современные рекомендации по ведению пациентов с ОА предусматривают различные методы лечения, среди которых есть как фармакологические, так и нефармакологические, направленные преимущественно на уменьшение клинических проявлений болезни, коррекцию функциональной недостаточности суставов, ограничение прогрессирования заболевания и в конечном счете улучшение качества жизни больных [5–9]. Лечение больных с ОА проводится в основном в амбулаторных условиях, за исключением случаев купирования выраженных болей в суставах, при неэффективности проводимой амбулаторной терапии или необходимости хирургического вмешательства [7–9]. Для консервативного лечения ОА чаще всего применяют как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС) (внутрисуставно), так и препараты глюкозамина, хондроитина и средства для внутрисуставного введения, содержащие гиалуроновую кислоту (ГК). Разработка и внедрение в клиническую практику хондропротекторов существенно поменяли представления о технологиях лечения [7–9]. Среди этих средств центральное место занимает ГК для внутрисуставного введения, представляющая собой крупные полисахаридные молекулы. Обладая высокими вязкоэластическими свойствами, ГК в суставе играет роль лубриканта и вещества, поглощающего ударное воздействие при механической нагрузке. Известно, что воспаление снижает содержание собственной ГК в синовиальной жидкости на 30–50% и нарушает биомеханику сустава. Внутрисуставное введение ГК направлено на восстановление ее нормальной концентрации и стимуляцию ее эндогенного синтеза [7–11]. Покрывая поверхность хряща, молекулы ГК проникают и в более глубокие слои хрящевого матрикса, оказывая протективное и регулирующее воздействие на различные процессы в хрящевой ткани. Помимо влияния на выработку эндогенной ГК, введение экзогенной ГК стимулирует синтез гликозаминогликана и хондроитина сульфата, а также предотвращает их потерю хрящевым матриксом [11]. Средства, содержащие ГК, оказывают, по данным некоторых авторов [10–12], структурно-модифицирующее действие. Последнее позволяет более эффективно воздействовать на прогрессирование ОА и потенциально снизить необходимость в эндопротезировании сустава (ЭПС) [11].

Лечение больных ОА чаще проводят в амбулаторных условиях [6–11]. Впервые применение препаратов ГК для лечения пациентов с ОА было предложено в 1942 г. T.A. Balazs, но только в 1970-х гг. появились препараты ГК, пригодные для использования у человека. Продукты для внутрисуставного введения, получившие одобрение для клинического применения, появились в конце 1980-х гг. в Японии, Италии, затем в Канаде. В 1998 г. применение имплантатов ГК для внутрисуставного введения при ОА было одобрено FDA в США [7, 11]. ГК является гликозаминогликаном, представляет собой густое вязкое вещество и широко используются для лечения пациентов с ОА. Обычно она вводится путем внутрисуставных инъекций, показывая хорошие результаты в борьбе с болью и улучшая подвижность суставов, особенно коленных. Механизм ее действия сегодня хорошо известен: ГК в синовиальной жидкости действует как смазка для суставных поверхностей в процессе медленного движения сустава (при ходьбе) и как упругий амортизатор во время быстрого движения, такого как бег. Кроме обеспечения вязкоупругих свойств синовиальной жидкости, ГК играет важную роль в поддержании структурных и функциональных характеристик суставного хряща.

Показания к внутрисуставному введению препаратов, содержащих ГК.

1. Достоверный диагноз первичного или вторичного (посттравматического, после удаления мениска, на фоне ортопедических аномалий) гонартроза.
2. Механический ритм боли (боль возникает в коленном суставе преимущественно при нагрузке и вечером после нагрузки).
3. Отсутствие признаков синовита (нет местной гипертермии, выпота в суставе).
4. 1–3-я рентгенологическая стадия гонартроза. Существует определенная обратная зависимость эффективности локальной терапии от рентгенологической стадии ОА, хотя можно наблюдать хорошие результаты и при 4-й стадии ОА коленного сустава [7, 10, 11].

Наличие признаков синовита является относительным противопоказанием для введения имплантатов ГК [7, 11, 12, 14]. В этой ситуации показано купирование воспаления (в/с введение глюкокортикостероидов), а затем – при сохранении механического ритма боли при отсутствии признаков синовита – проведение курса инъекций препарата ГК. Введение препарата ГК рекомендуется начинать через 7–10 дней после купирования воспаления. При двустороннем поражении возможно проведение инъекций одновременно в оба сустава [11, 12]. Лечение ОА затрудняет наличие коморбидных состояний [15, 16, 30] у подавляющего большинства пациентов, 60% которых имеют два и более сопутствующих заболевания [16, 30]. Ведущим симптомом при ОА является боль, поэтому необходима обезболивающая терапия. По заключению Международного научного общества по изучению остеоартрита (OARSI), именно наличие коморбидной патологии зачастую делает классическую терапию ОА неадекватной [15, 16]. По мнению экспертов OARSI, имеется умеренный риск неудачи терапии при наличии у пациента сахарного

диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ), хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), депрессии и ожирения и высокий риск при наличии в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений, инфаркта миокарда (ИМ) и почечной недостаточности [15–17]. В первую очередь эти заболевания являются факторами риска развития осложнений при использовании НПВП [15, 16]. Эффективность симптоматических препаратов замедленного действия для лечения ОА (SYSADOA) широко обсуждалась в медицинском сообществе многие годы, и до последнего времени отношение к ним существенно различалось в разных странах. В последнее время опубликованы многочисленные рекомендации по ведению больных ОА: рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) [7, 8, 10], Американской коллегии ревматологов (ACR) [7, 8], OARSI [18]. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) провело анализ предложений различных экспертных групп для создания консенсуса по ведению больных ОА [7, 8, 18]. В результате был создан алгоритм ведения таких больных. В нем четко прослеживается осторожный подход к применению НПВП, подтверждается эффективность медленнодействующих препаратов (хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата и гидрохлорида, внутрисуставного введения гиалуронатов, диацереина, неомыляемых соединений масла авокадо и масла сои). В 2014 г. комитетом Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinicaland Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) был предложен алгоритм ведения больных ОА коленных суставов, отражающий последовательное применение основных методов терапии заболевания [18]. При продолжающемся болевом синдроме после применения ацетаминофена, симптоматических препаратов медленного действия, локальных форм препаратов (шаг 1) и при противопоказаниях для приема НПВП, эксперты ESCEO предлагают рассматривать вопрос о применении внутрисуставного введения ГК и ГКС [18, 31].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общие сведения о пациентах

Критерии включения и невключения больных в исследование

Лечение проводили больным гонартрозом (n = 90), ранее не получавшим лекарственной терапии ГК РИПАРТ и хондропротектором Мукосат по поводу остеоартрита, с рентгенологически верифицированным диагнозом гонартроза соответствующей стадии (по классификации J. Kellgren, J. Lawrence, 1975).

Основными критериями включения пациентов в исследование являлись:

- желание и способность больного принять участие в исследовании;
- подписанное добровольное информированное согласие;
- рентгенологически верифицированный диагноз гонартроза с определением степени сужения суставной щели и 1–3-й стадией артроза;
- отсутствие в анамнезе внутрисуставного лекарственного лечения по поводу гонартроза с применением препарата ГК РИПАРТ внутрисуставно и применения хондропротектора Мукосат;
- нормальные показатели клинического анализа крови (лейкоциты ⩾ 4 х 10^9/л, нейтрофилы ⩾ 1,5 х 10^9/л, тромбоциты ⩾ 100 х 10^9/л, гемоглобин ⩾ 120–150 г/л);
- нормальные биохимические показатели крови (креатинин 70–110 мкмоль/л или клиренс креатинина > 60 мл/мин; общий билирубин ⩽ 1,5 верхней границы нормы (ВГН); АЛАТ, АСАТ, ЩФ < 2,5 ВГН);
- возраст от 50 до 82 лет;
- ожидаемая продолжительность жизни ⩾ 6 мес.;
- боль при движении более 40 мм по ВАШ;
- прием стабильной дозы НПВП не менее чем за 2 нед. до исследования.

Критерии невключения пациентов в исследование

Из сравнительного клинического наблюдения были исключены пациенты с индексом коморбидности 5 и более, перенесшие инсульт или ИМ, имеющие СД с диабетическими осложнениями, принимающие варфарин, со злокачественными новообразованиями, состоящие на учете. Допускались для наблюдения пациенты, имеющие АГ 1–2-й стадии, ожирение с индексом массы тела не более 35, без признаков хронической почечной недостаточности с показателями креатинина крови не более 110 мкмоль/л, показателями мочевой кислоты не более 360 мкмоль/л, имеющие в анамнезе язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, бронхиальную астму – вне обострения. Бóльшую часть наблюдения (68 пациенток – 80%) составили женщины от 50 до 82 лет, под наблюдением находилось 18 мужчин в возрасте от 60 до 80 лет.

Режимы лекарственного лечения больных гонартрозом 1–3-й стадии группы наблюдения

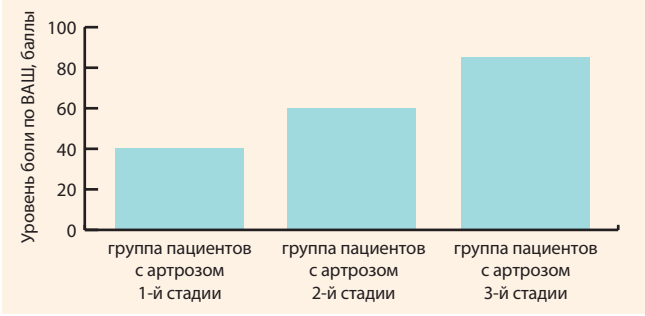
Подбор препаратов для лечения пациентов с гонартрозом 1–3-й стадии во всей группе наблюдения (n = 90) был составлен в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ОА с учетом возраста и коморбидности пациентов [6–12].

Все 90 пациентов получали препарат из группы НПВП нимесулид 100 мг в стандартной дозировке 200 мг/сут в течение периода от 7 до 30 дней с последующим приемом «по требованию» (*табл. 1*). Из глюкокортикоидных препаратов у пациентов с 3-й стадией гонартроза применялся Дипроспан для в/с введения только при наличии синовита коленного сустава (без язвенного анамнеза) для купирования асептического воспаления. Дипроспан был назначен однократно всего 8 пациентам с реактивным синовитом из 45 больных гонартрозом 3-й стадии, что составило менее 10% от всей группы наблюдения.

Режимы лекарственного лечения больных гонартрозом 1–3-й стадии группы сравнения №1 (n = 30)

Из хондропротекторов в группе №1 (n = 30) применялся препарат Мукосат №30 в/м по 2,0 мл через день в течение 8 нед. (15 пациентов с гонартрозом 1 и 2-й стадии; 15 пациентов с 3-й стадией).

● ***Рисунок 1.*** Гистограмма уровня боли по ВАШ у пациентов с гонартрозом 1–3-й стадии до лечения
● ***Figure 1.*** A histogram of the percentage change in VAS pain ratings in patients with degree 1-3 gonarthrosis before treatment



● ***Таблица 1.*** Режимы лекарственной и локальной внутрисуставной терапии хондропротекторами пациентов с гонартрозом 1–3-й стадии
● ***Table 1.*** Medication and local intra-articular chondroprotector regimes in patients with degree 1–3 gonarthrosis

Пациенты (n = 90)	НПВП (n = 90)	ГКС (n = 8)	РИПАРТ (n = 60)	Мукосат (n = 60)
1-я стадия n = 30	10 10 10	0 0 0	10 10 0	10 0 10
2-я стадия n = 30	10 10 10	0 0 0	10 10 0	10 0 10
3-я стадия n = 30	10 10 10	8 0 0	10 10 0	10 0 10

Режимы лекарственного лечения больных гонартрозом группы сравнения №2 (n = 30)

Из хондропротекторов в группе №2 (n = 30) применялся внутрисуставно препарат ГК РИПАРТ 3,0 №3 (1 раз в неделю, через равные промежутки 7 дней).

Режимы лекарственного лечения больных гонартрозом группы сравнения №3 (n = 30)

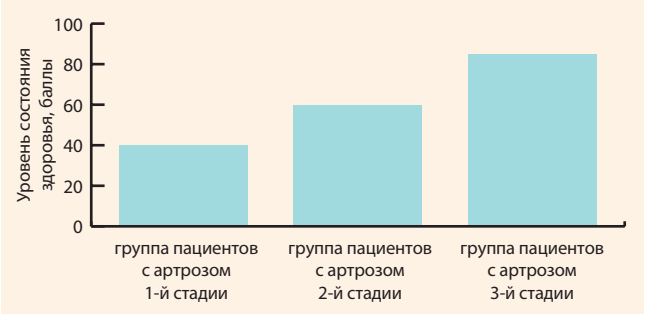
Пациентам с гонартрозом 1–3-й стадии в группе сравнения назначали комбинацию хондропротектора Мукосат в/м по 2,0 через день №30 в течение 8 нед. одновременно с локальной внутрисуставной терапией ГК РИПАРТ 3,0 №3 (1 раз в неделю, через равные промежутки 7 дней).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение полученных результатов проводили по следующим клиническим показателям:

1) выраженность боли в коленном суставе в покое и при движении по ВАШ через 1–6–12 мес. наблюдения;
2) функциональная активность по индексу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index);
3) индекс тяжести гонартроза (индекс Лекена).

● ***Рисунок 2.*** Показатели опросника по здоровью EQ-5D до лечения пациентов с гонартрозом 1–3-й стадии
● ***Figure 2.*** EQ-5D health-related quality of life questionnaire indicators prior to the treatment of patients with degree 1–3 gonarthrosis

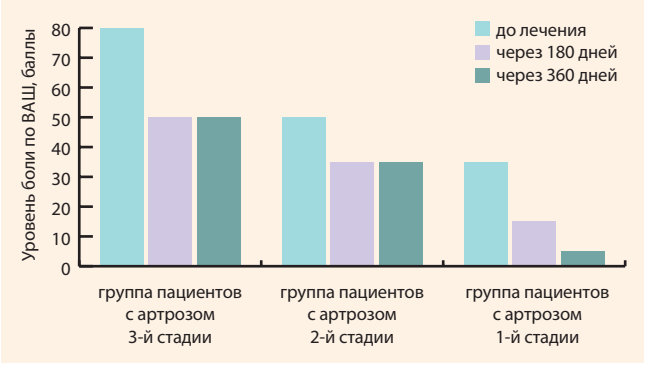


В соответствии с критериями включения пациентов с гонартрозом 1–3-й стадии в исследование им проводили оценку боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и показателям опросника по здоровью EQ-5D до лечения (*рис. 1, 2*).

В группе наблюдения №1 (нимесулид + Мукосат) у 30 пациентов с гонартрозом 1–2-й стадии терапия с применением нимесулида + Мукосат демонстрировала снижение боли по ВАШ на 8–9-е сут. с последующим снижением дозы НПВП до 100 мг в день и отменой на 7–14-й день. Через 6 мес. наблюдения уровень боли по ВАШ у пациентов с 1–2-й стадией гонартроза не превышал 20–25 мм, у пациентов с 3-й стадией гонартроза уровень боли по ВАШ не опускался ниже 35–40 мм (*рис. 3*). Реактивные синовиты у пациентов с гонартрозом 3-й стадии провоцировались расширением нагрузки на фоне улучшения общего состояния здоровья (ОСЗ). Дипроспан назначался однократно всего 3 пациентам с 3-й стадией заболевания с реактивным синовитом.

В группе сравнения №2 эффективность применения локальной терапии ГК РИПАРТ проявлялась в виде снижения болевого синдрома по ВАШ после первой инъекции в коленный сустав у пациентов с гонартрозом 1-й и 2-й стадии, что привело к уменьшению дозы нимесулида

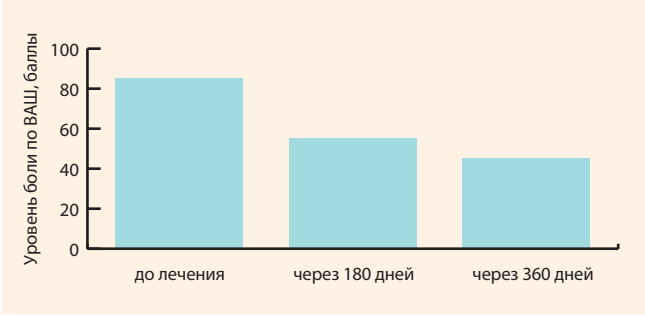
● ***Рисунок 3.*** Гистограмма уровня боли по ВАШ у пациентов с гонартрозом 1–2–3-й стадии группы наблюдения №1 через 180 и 360 дней приема нимесулида + Мукосат
● ***Figure 3.*** A histogram of the percentage change in VAS pain ratings in patients with degree 1–2–3 gonarthrosis of study group No. 1 after 180 and 360 days of nimesulide + Mucosat intake



до 100 мг/сут на 2–3-и сут. с последующей его отменой. Эффективность применения локальной терапии ГК РИПАРТ у пациентов с 3-й стадией гонартроза проявлялась после 3-й инъекции в коленный сустав с последующим снижением дозы нимесулида на 22-е сут. до 100 мг/сут. Дипроспан был назначен 3 пациентам с реактивным синовитом с 3-й стадией заболевания. Показанием для повторного курса инъекций ГК РИПАРТ явился рецидивирующий болевой синдром у 15 пациентов при нагрузке и после нагрузки через 6 мес. после первого курса. Повторные инъекции препарата РИПАРТ получили 15 пациентов с 3-й стадией двустороннего гонартроза. Через 6 мес. наблюдения уровень боли по ВАШ у пациентов с 1–2-й стадией гонартроза не превышал 20–25 мм, у пациентов с 3-й стадией гонартроза уровень боли по ВАШ не снижался менее 35–40 мм (*рис. 4*).

● ***Рисунок 4.*** Гистограмма уровня боли по ВАШ у пациентов группы наблюдения №2 с гонартрозом 3-й стадии (нимесулид + РИПАРТ) через 180 и 360 дней наблюдения

● ***Figure 4.*** A histogram of the percentage change in VAS pain ratings in patients with degree 3 gonarthrosis of study group No. 2 (nimesulide + RIPART) after 180 and 360 days of observation



В группе сравнения №3 у 30 пациентов с гонартрозом 1–3-й стадии комбинированная терапия «нимесулид + Мукосат + РИПАРТ» демонстрировала более заметное снижение боли по ВАШ, увеличение толерантности к нагрузке, снижение суммарного индекса Лекена (*рис. 5*).

Нимесулид пациенты с гонартрозом 3-й стадии продолжали принимать в дозе 200 мг в сутки в течение 30 дней с последующим приемом по «требованию» в течение всего периода наблюдения (перед нагрузкой, после нагрузки) в дозе от 100 до 200 мг/сут. Уровень боли по ВАШ у пациентов с гонартрозом 3-й стадии снижался на 20–23-й день и медленно подвергался регрессу с исходных значений в 80–85 мм до 35–40 мм. Повторные курсы локальной терапии ГК РИПАРТ (через 6 мес.) потребовались 10 пациентам с гонартрозом 3-й стадии. Пациентам с гонартрозом 1–2-й стадии нимесулид был отменен на 8-е сут., уровень боли по ВАШ через 6 мес. не превышал 15–20 мм. По всем 17 пунктам шкалы WOMAC в течение 12 мес. пациенты отмечали достоверное ($p < 0,05$) улучшение подвижности пораженных суставов (*рис. 6*). Дипроспан в группе пациентов с гонартрозом 3-й стадии был назначен в двух случаях развития реактивного синовита на фоне увеличения нагрузки и улучшения общего состояния здоровья.

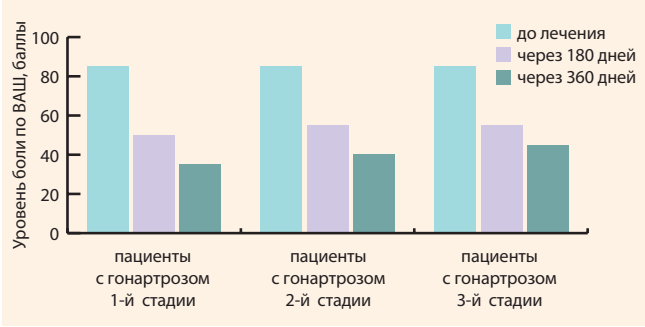
За 12 мес. наблюдения (*табл. 2*) выявлено достоверное снижение боли у пациентов с гонартрозом 1–2-й стадии ($p < 0,05$), рецидивы синовитов наблюдались только в 8 случаях (7,2%), повышение толерантности к нагрузке наиболее заметным было у пациентов с 1–2-й стадией гонартроза, а также в группе №3 при назначении Мукосата и введении ГК РИПАРТ локально при всех стадиях гонартроза. За весь период наблюдения не выявлено ни одного случая НПВП-индуцированной гастропатии, что подтверждает безопасность и целесообразность применения в качестве НПВП нимесулида в амбулаторной практике.

ОБСУЖДЕНИЕ

Существующие многочисленные рекомендации по ведению больных ОА коленных (КС), тазобедренных (ТС)

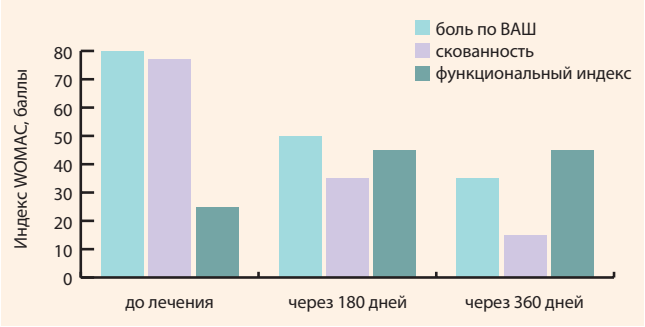
● ***Рисунок 5.*** Гистограмма уровня боли по ВАШ у 30 пациентов группы наблюдения №3 (нимесулид + Мукосат + РИПАРТ) с гонартрозом 1–2–3-й стадии по результатам 12-месячного наблюдения

● ***Figure 5.*** A histogram of the percentage change in VAS pain ratings in 30 patients with degree 1–2–3 gonarthrosis of study group No. 3 (nimesulide + Mucosat + RIPART) based on the results of 12-month observation



● ***Рисунок 6.*** Динамика индекса WOMAC по международному опроснику боли, скованности и функциональной активности у пациентов с гонартрозом 3-й стадии в группе №3 (нимесулид + РИПАРТ+ Мукосат) через 180 и 360 дней

● ***Figure 6.*** Movement of WOMAC index based on the international pain, stiffness and functional activity questionnaire in patients with degree 3 gonarthrosis in group No. 3 (nimesulide + RIPART + Mucosate) after 180 and 360 days



● ***Таблица 2.*** Результаты 12-месячного сравнительного исследования эффективности локальной терапии ГК РИПАРТ и применения хондропротектора Мукосат при гонартрозе 1–3-й стадии

● ***Table 2.*** The findings of 12-month comparative study of effectiveness of local RIPART HA therapy and the use of Mucosat chondroprotector for the treatment of degree 1–3 gonarthrosis

Пациенты с гонартрозом 1–3-й стадии	N	Повышение толерантности к нагрузке	Рецидив синовита	ВАШ, 30-й день	ВАШ, 60-й день	ВАШ, 180-й день	ВАШ, 360-й день	Индекс Лекена
1–2-я стадия «нимесулид + Мукосат»	15	+++		10–15 мм	15 мм	25–35 мм	30–35 мм	1–2
3-я стадия «нимесулид + Мукосат»	15	+	6	25–30 мм	25–30 мм	55 мм	60–65 мм	5–7
1–2-я стадия «нимесулид + РИПАРТ»	15	+++		10–15 мм	15–20 мм	25–30 мм	30–35 мм	1–2
3-я стадия «нимесулид + РИПАРТ»	15	+	2	20–25 мм	35–40 мм	50 мм	60 мм	5–7
1–2-я стадия «нимесулид + РИПАРТ + Мукосат»	15	+++		5–10 мм	10–15 мм	20–25 мм	25–30 мм	1–2
3-я стадия «нимесулид + Мукосат + РИПАРТ»	15	++	-	20 мм	25 мм	45 мм	50 мм	3–4

суставов и суставов кистей, разработанные ACR (American College of Rheumatology), EULAR (European League Against Rheumatism), OARSI (Osteoarthritis Research Society International), ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases), содержат данные об эффективности тех или иных методов лечения, безопасности и нежелательных явлениях (НЯ), имеющие различные уровни доказательности. В 2019 г. прежние рекомендации были обновлены с использованием доказательной системы GRADE, новых систематических обзоров и метаанализов (ESCEO, OARSI) [7, 8, 18]. Метаанализы плацебо-контролируемых исследований SYSADOA доказали, что глюкозамин (ГА), хондроитина сульфат (ХС), диацереин, неомыляемые соединения масла авокадо/сои оказывают при ОА положительное действие (от незначительного до умеренного) [22, 23]. ESCEO рекомендует использование этих препаратов, но только произведенных на основе качественных фармацевтических субстанций, для базисного лечения ОА [7, 8, 21–23]. В частности, применение при ОА кристаллического ГА сульфата в нескольких исследованиях продолжительностью от 6 мес. до 3 лет доказало его преимущество перед плацебо по влиянию на боль [21]. По эффективности это лечение соответствовало действию коротких курсов НПВП. ХС обладает способностью замедлять прогрессирование ОА. Кроме того, этот препарат оказывает выраженное обезболивающее действие, хотя мнения разных исследователей по данному вопросу не всегда совпадают. Недавно опубликованное исследование показало клинически значимое симптоматическое действие ХС и его способность эффективно замедлять прогрессирование структурных изменений хряща [23, 24]. Известно, что изменение свойств синовиальной жидкости (СЖ) играет большую роль (как механическую, так и патогенетическую) в развитии и прогрессировании ОА. Изменение СЖ при ОА прежде всего заключается в снижении ее эластичности и вязкости и, как следствие, в ухудшении лубрикативной и протективной функции. ГК входит в состав СЖ и экстрацеллюлярного матрикса в других областях. Она выполняет важную функцию в поддержании пластичности и эластичности суставного хряща [20, 21, 23] и вискозности, эластичности и лубрикативных свойств СЖ [25–27], играет роль фильтра для продуктов деградации хряща, защищает болевые рецепторы на синовиальной мембране. У больных гонартрозом уменьшаются концентрация и протяженность цепей (или молекулярная масса – ММ) ГК [27]. Это легло в основу гипотезы, согласно которой уменьшение вискозности СЖ может быть причиной боли при ОА, и послужило предпосылкой для использования инъекций ГК для замещения СЖ [11, 18, 19]. Дальнейшие многочисленные клинические и экспериментальные исследования показали, что ГК не только улучшает лубрикативные свойства СЖ, но и оказывает антикатаболическое и анаболическое действие, влияя на патогенетически значимые факторы при ОА. Введение экзогенной ГК обеспечивает следующие эффекты:

1. Влияние на матриксные протеогликаны, коллагены и гиаладгерины в синовиоцитах, хондроцитах и других клетках [21–24];
2. Воздействие на регуляцию синтеза эндогенной ГК, протеогликанов и коллагенов; ингибирование экспрессии и функции энзимов, участвующих в деградации хряща; регуляция апоптоза; ингибирование воспалительного ответа [24, 26–28];
3. Подавление экспрессии провоспалительного цитокина ИЛ1β и матриксной металлопротеиназы-3 (ММП) (стромелизин), которая участвует в деградации матриксных компонентов протеогликанов и кол-

лагена II типа [26–28], ингибирует вызванную ИЛ1β стимуляцию продукции ММП1, ММП2 и ММП13, возможно, через взаимодействие ГК с CD44 на хондроцитах [26–28];
4. Подавление апоптоза хондроцитов и деградации хряща, по данным морфометрического анализа [27], предупреждение изменений содержания протеогликанов [27–29];
5. Противовоспалительное действие: ингибирование миграции лейкоцитов, фагоцитоза лейкоцитами, пролиферации лимфоцитов, продукции простагландинов, предупреждение оксидативного повреждения свободными радикалами и ингибирования противовоспалительных цитокинов [22–24, 26]; уменьшение числа активированных макрофагов и лимфоцитов в СЖ, уменьшение синовиальной эффузии у больных ОА [23]. Клиническая эффективность внутрисуставных инъекций ГК различной молекулярной массы (ММ) оценена в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [7, 19, 31]. Клиническая эффективность 3 внутрисуставных инъекций ГК по 2,0 мл при ОА показана в ряде РКИ продолжительностью 8, 12 и 26 недель [7, 19, 31]. Во всех исследованиях наблюдалось достоверное снижение уровня боли ($p<0,05$ – <0,0001 по сравнению с плацебо). Таким образом, ГК РИПАРТ относится к медленнодействующим препаратам, используемым в лечении ОА (SYSADOA). По последним рекомендациям ESCEO 2014 г. [7, 11, 13], препараты ГК назначают при отсутствии достаточного обезболивающего эффекта пероральных хондропротекторов и НПВП. Учитывая выраженное анальгетическое действие и быстроту развития эффекта, у больных с интенсивной суставной болью можно использовать РИПАРТ и на более ранних этапах.

Мукосат с содержанием хондроитина сульфата 100 мг в ампулах для в/м введения стимулирует регенерацию хрящевой ткани, а также принимает участие в синтезе соединительной ткани, способствуя предотвращению процессов разрушения хряща. Введение экзогенного глюкозамина усиливает выработку хрящевого матрикса и обеспечивает неспецифическую защиту от химического повреждения хряща. Другим возможным действием глюкозамина является защита поврежденного хряща от метаболического разрушения, вызываемого НПВП и ГКС, а также собственное умеренное противовоспалительное действие. Хондроитина сульфат служит дополнительным субстратом для образования здорового хрящевого матрикса. Стимулирует образование гиалуронона, синтез протеогликанов и коллагена типа II, а также защищает гиалуронон от ферментативного расщепления (путем подавления активности гиалуронидазы); поддерживает вязкость синовиальной жидкости, стимулирует механизмы репарации хряща и подавляет активность тех ферментов, которые расщепляют хрящ (эластаза, гиалуронидаза). При лечении остеоартрита облегчает симптомы заболевания и уменьшает потребность в НПВП [7, 11, 13, 27, 28, 30].

В нашем наблюдении исследована модель комбинированного применения ГК РИПАРТ и хондропротектора Мукосат на фоне стартовой терапии НПВП (нимесулид). Выявлено, в том числе и на основании оценки пациентом и врачом общего состояния с использованием ВАШ (соответственно $p = 0,0001$ и $p<0,03$) – достоверное улучшение качества жизни пациентов с гонартрозом 1–3-й стадии с улучшением функциональной активности и снижением уровня боли в коленных суставах, в отличие от пациентов, принимавших только Мукосат + нимесулид или РИПАРТ + нимесулид (длительность эффекта, оцененного по WOMAC ($p = 0,07$ для шкалы боли, $p = 0,001$ для шкалы функциональной активности).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГК РИПАРТ относится к медленнодействующим препаратам, используемым в лечении ОА (SYSADOA). По рекомендациям ESCEO 2014 г. [7], препараты ГК назначают при отсутствии достаточного обезболивающего эффекта пероральных хондропротекторов и НПВП. Учитывая выраженное анальгетическое действие и быстроту развития эффекта, у больных с интенсивной суставной болью можно использовать РИПАРТ и на более ранних этапах. Внутрисуставное введение препаратов ГК – эффективный метод терапии ОА, прежде всего крупных суставов, дающий длительный симптом-модифицирующий эффект, продолжительность которого зависит от молекулярной массы производного ГК. Наличие у ГК РИПАРТ структурно-модифицирующих свойств подтверждено данными исследований и реальной клинической практикой. Наконец, при проведении медико-экономического анализа у 90 больных, получавших либо стандартную терапию гонартроза (НПВП + хондропротекторы), либо инъекции ГК РИПАРТ, выявлено достоверно значимое увеличение эффекта, оцененного по индексам Лекена и WOMAC ($p < 0,0001$) с 1-го по 12-й мес. наблюдения, без повышения стоимости лечения. Таким образом, включение ГК РИПАРТ в комплекс лечебных мероприятий при ОА позволяет существенно улучшить качество жизни пациентов на длительный период. Полученные данные позволяют рекомендовать при 1–3-й стадии гонартроза локальную терапию ГК РИПАРТ в комбинации с хондропротектором Мукосат с коротким курсом нимесулида как преимущественный метод лечения в сравнении с назначением одного из хондропротекторов. Рекомендуется амбулаторно использовать выявленные преимущества и возможности локальной терапии ГК РИПАРТ у пациентов с различной степенью гонартроза наряду с назначением хондропротектора Мукосат и НПВП нимесулид. Необходимо продолжить наблюдение за группами больных гонартрозом различной стадии для выработки более рациональных фармакологических и немедикаментозных стратегий с целью повышения качества жизни и улучшения состояния пациентов.

Поступила / Received 27.01.2020
Поступила после рецензирования / Revised 13.02.2020
Принята в печать / Accepted 17.02.2020

Список литературы

1. Зборовский А.Б., Фофанова Н.А., Мозговая Е.Э. Ревматические болезни и ревматологическая служба в Южном Федеральном округе: состояние и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2007;(3):4–6. Режим доступа: https://rsp.ima-press.net/rsp/article/viewFile/818/510.
2. Мазуров В.И. (ред.) *Клиническая ревматология (руководство для врачей).* 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: ФОЛИАНТ; 2005. 520 с. Режим доступа: https://b-ok2.org/book/2445267/f5d0e2.
3. Насонов Е.Л., Насонова В.А. (ред.). *Ревматология: национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 720 с. Режим доступа: https://ru.b-ok.cc/book/2167290/d3fa6b.
4. Мозговая Е.Э., Зборовская И.А. Остеоартроз – самое частое заболевание суставов. *Лекарственный вестник.* 2012;6(7):33–40. Режим доступа: https://docviewer.yandex.ru/view/952720179.
5. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *РМЖ.* 2006;14(25):1769–1778. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Primenenie_nesteroidnyh_protivovospalitelynyh_preparatov_Klinicheskie_rekomendacii/
6. Насонов Е.Л. (ред.). *Ревматология: клинические рекомендации.* 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. С. 326–345. Режим доступа: https://www.rosmedlib.ru/book/RML0311V3.html.
7. Чичасова Н.В., Имаметдинова Г.Р. Рекомендации по ведению больных остеоартрозом – 2014: место препаратов гиалуроновой кислоты. *Современная ревматология.* 2015;9(4):37–43. Режим доступа: doi: 10.14412/19967012201543743.
8. Чичасова Н.В. Обновленные международные рекомендации 2016 г. по ведению больных остеоартрозом: фокус на хондроитин сульфат, глюкозамин и их комбинацию (препарат Терафлекс®). *Consilium Medicum.* 2017;19(9):69–76. doi: 10.26442/2075-1753_19.9.69-76.
9. Насонов Е.Л. (ред.). *Ревматология. Российские клинические рекомендации.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. Режим доступа: https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/09/NF0015039.pdf.
10. Мазуров В.И., Лесняк О.М. (ред.). *Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство.* М.: Е-ното; 2017. 528 с.
11. Беляева Е.А., Авдеева О.С. Эффективность комплексной терапии с применением инъекционной формы хондроитина сульфата и гиалуронат натрия при остеоартрите коленного сустава. *Терапевтический архив.* 2019;91(5):96–102. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000213.
12. Зоря В.И., Лазишвили Г.Д., Шпаковский Д.Е. *Деформирующий артроз коленного сустава: руководство.* М.: Литтерра; 2010. 320 с. Режим доступа: http://library.brkmed.ru/slide/306/ .
13. Чичасова Н.В. Хондроитин сульфат (Структум) в лечении остеоартроза: патогенетическое действие и клиническая эффективность. *РМЖ.* 2009;(3):170. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Hondroitin_sulyfat_Struktum_v_lechenii_osteoartroza_patogeneticheskoe_deystvie_i_klinicheskaya_effektivnosty.
14. Насонова В.А., Насонов Е.Л. *Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний.* М.: Литтерра; 2003. Т. 3, с. 143–149. Режим доступа: https://b-ok.xyz/book/2427683/75ee9f.
15. Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность. *Лечащий врач.* 2013;(6):66–69. Режим доступа: https://www.lvrach.ru/2013/08/15435786.
16. Верткин А.Л. *Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей.* М.: Эксмо; 2015. 84 с. Режим доступа: https://www.libfox.ru/637553-arkadiy-vertkin-komorbidnyy-patsient-rukovodstvo-dlya-prakticheskih-vrachey.html.
17. Галушко Е.А., Bolshakova T.Y., Виноградова И.Б., Ivanova O.N., Лесняк О.М., Menshikova L.V., Petrachkova T.N., Эрдес Ш.Ф. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология.* 2009;47(1):11–17. doi: 10.14412/1995-4484-2009-136
18. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
19. Беленький А.Г., Денисов Л.Н., Панасюк Е.Ю., Ионичeнок Н.Г. и др. Препарат гиалуроновой кислоты «Остенил» для лечения гонартроза. Результаты многоцентрового рандомизированного маскированного годичного исследования. *Научно-практическая ревматология.* 2005;(6):49–52. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19394546.
20. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., Bannwarth B., Bijlsma J.W., Dieppe P. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003;62(12):1145–1155. doi: 10.1136/ard.2003.011742.
21. Lippiello L. Collagen Synthesis in tenocytes, ligament cells and chondrocytes exposed to a combination of Glucosamine HCL and chondroitin sulfate. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2007;4(2):219–224. doi: 10.1093/ecam/nel081.
22. Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J., et al.; MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, noninferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):37–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.
23. Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F. et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):547–556. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.
24. Fransen M., Agaliotis M., Nairn L. et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):851–858. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.
25. Zeng C., Wei J., Li H. et al. Effectiveness and safety of Glucosamine, chondroitin, the two in combination, or celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Sci Rep.* 2015;18(5):16827. doi: 10.1038/srep16827.
26. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г. и др. Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование по применению препаратов АРТРА МСМ Форте и АРТРА у пациентов с остеоартритом коленных и/или тазобедренных суставов и/или с болью в нижней части спины (предварительные результаты). *Трудный пациент.* 2018;(16):34–41. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/mnogotsentrovoe-prospektivnoe-nablyudatelnoe-issledovanie-po-primeneniyu-preparatov-artra-msm-forte-i-artra-u-patsientov-s.
27. Pham T., Cornea A., Blick K.E., Jenkins A., Scofield R.H. Oral Glucosamine in Doses Used to Treat Osteoarthritis Worsens Insulin Resistance. *Am J Med Sci.* 2007;333(6):333–339. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318065bdbe.
28. Ronca F., Palmieri L., Panicucci P., Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin Sulfate. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998;6(Suppl A):14–21. doi: 10.1016/s1063-4584(98)80006-x.
29. Juni P., Dieppe P., Donovan J., et al. Population requirement for primary knee replacement surgery: a cross-sectional study. *Rheumatology.* 2003;42(4):516–521. doi: 10.1093/rheumatology/keg196.
30. Suri P.K., Morgenroth D.C., Hunter D.J. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities. *PM&R.* 2012;4(5S):10–19. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.01.007.
31. Bellamy N., Campbell J., Robinson V. et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD005321. doi: 10.1002/14651858.CD005321.pub2.

References

1. Zborovsky A.B., Fofanova N.A., Mozgovaya E.E. Rheumatic diseases and rheumatological service in the southern Federal district: state and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology.* 2007;(3):4–6. (In Russ.) Available at: https://rsp.ima-press.net/rsp/article/viewFile/818/510.
2. Mazurov V.I. (ed.). *Clinical rheumatology (guide for doctors).* 2nd ed., Rev. and extra. Saint Petersburg: FOLIANT; 2005. 520 p. (In Russ.) Available at: https://b-ok2.org/book/2445267/f5d0e2.
3. Nasonov E.L., Nasonova V.A. (eds.) *Rheumatology: national guide.* Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 720 p. (In Russ.) Available at: https://ru.b-ok.cc/book/2167290/d3fa6b.
4. Mozgovaya E.E., Zborovskaya I.A. Osteoarthritis is the most common joint disease. *Lekarstvennyy vestnik = Medicinal bulletin.* 2012;6(7):33–40. (In Russ.) Available at: https://docviewer.yandex.ru/view/952720179.
5. Nasonov E.L., Karateev A.E. Application of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. *RMZH = RMJ.* 2006;14(25):1769–1778. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Primenenie_nesteroidnyh_protivovospalitelynyh_preparatov_Klinicheskie_rekomendacii/.

6. Nasonov E.L. (ed.). *Rheumatology: clinical guidelines.* 2nd ed., revised and updated. M.: GEOTAR-Media Publishers; 2011. pp. 326–345. (In Russ.) Available at: https://www.rosmedlib.ru/book/RML0311V3.html.
7. Chichasova N.V., Imametdinova G.R. The 2014 guidelines for the management of osteoarthritis: Place of hyaluronic acid preparations. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(4):37–43. (In Russ.) Available at: doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-37-43.
8. Chichasova N.V. Updated international guidelines for the management of patients with osteoarthritis in 2016: focus on chondroitin sulfate, glucosamine and their combination (Theraflex®). *Consilium Medicum.* 2017;19(9):69–76. (In Russ.) doi: 10.26442/2075-1753_19.9.69-76.
9. Nasonov E.L. (ed.). *Rheumatology. Russian clinical guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.) Available at: https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/09/NF0015039.pdf.
10. Mazurov V.I., Lesnyak O.M. (eds.). *Rheumatology. Pharmacotherapy without errors. Guide.* Moscow: E-Noto; 2017. 528 p.
11. Belyaeva E.A., Avdeeva O.S. The effectiveness of complex therapy using the injectable form of chondroitin sulfate and sodium hyaluronate with osteoarthritis of the knee joint. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2019;91(5):96–102. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.05.000213.
12. Zorya V.I., Lazishvili G.D., Shpakovsky D.E. *Deforming arthrosis of the knee joint: a guide.* Moscow: Litterra; 2010. 320 p. (In Russ.) Available at: http://library.brkmed.ru/slide/306/.
13. Chichasova V. Chondroitin sulfate (Structum) in the treatment of osteoarthritis: pathogenetic effect and clinical efficacy. *RMZH = RMJ.* 2009;(3):170. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Hondroitin_sulyfat_Struktum_v_lechenii_osteoartroza_patogeneticheskoe_deystvie_i_klinicheskaya_effektivnosty.
14. Nasonova V.A., Nasonov E.L. *Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases.* Moscow: Litterra; 2003. Vol. 3, pp. 143–149. (In Russ.) Available at: https://b-ok.xyz/book/2427683/75ee9f.
15. Vertkin A.L., Skotnikov A.S. Comorbidity. *Lechashchiy vrach = Attending physician.* 2013;(6):66–69. (In Russ.) Available at: https://www.lvrach.ru/2013/08/15435786.
16. Vertkin A.L. *Comorbid patient. Guide for practitioners.* Moscow: Eksmo; 2015. 84 p. (In Russ.) Available at: https://www.libfox.ru/637553-arkadiy-vertkin-komorbidnyy-patsient-rukovodstvo-dlya-prakticheskih-vrachey.html.
17. Galushko E.A., Bolshakova T.Y., Vinogradova I.B., Ivanova O.N., Lesnyak O.M., Menshikova L.V., Petrachkova T.N., Erdes S.F. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(1):11–17. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2009-136.
18. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
19. Belenky A.G., Denisov L.N., Panasyuk E.Y., Lonichenok N.G. et al. Hyaluronic acid preparation "Ostenil" for the treatment of osteoarthritis. Results of multicenter randomized masked a year's study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2005;(6):49–52. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19394546.
20. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., Bannwarth B., Bijlsma J.W., Dieppe P. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003;62(12):1145–1155. doi: 10.1136/ard.2003.011742.
21. Lippiello L. Collagen Synthesis in tenocytes, ligament cells and chondrocytes exposed to a combination of Glucosamine HCL and chondroitin sulfate. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2007;4(2):219–224. doi: 10.1093/ecam/nel081.
22. Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J., et al.; MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, noninferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):37–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.
23. Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F., et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):547–556. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.
24. Fransen M., Agaliotis M., Nairn L. et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):851–858. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.
25. Zeng C., Wei J., Li H. et al. Effectiveness and safety of Glucosamine, chondroitin, the two in combination, or celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Sci Rep.* 2015;18(5):16827. doi: 10.1038/srep16827.
26. Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Kashevarova N.G., et al. Multicenter prospective observational study on ARTHRA MSM Forte and ARTHRA in patients with osteoarthritis of the knee and/or hip joints and/or lower back pain (preliminary results). *Trudnyy patsient* = Difficult patient. 2018;(16):34–41. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/mnogotsentrovoe-prospektivnoe-nablyudatelnoe-issledovanie-po-primeneniyu-preparatov-artra-msm-forte-i-artra-u-patsientov-s.
27. Pham T., Cornea A., Blick K.E., Jenkins A., Scofield R.H. Oral Glucosamine in Doses Used to Treat Osteoarthritis Worsens Insulin Resistance. *Am J Med Sci.* 2007;333(6):333–339. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318065bdbe.
28. Ronca F., Palmieri L., Panicucci P., Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin Sulfate. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998;6(Suppl A):14–21. doi: 10.1016/s1063-4584(98)80006-x.
29. Juni P., Dieppe P., Donovan J., et al. Population requirement for primary knee replacement surgery: a cross-sectional study. *Rheumatology.* 2003;42(4):516–521.doi: 10.1093/rheumatology/keg196.
30. Suri P.K., Morgenroth D.C., Hunter D.J. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities. *PM&R.* 2012;4(5S):10–19. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.01.007.
31. Bellamy N., Campbell J., Robinson V. et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD005321. doi: 10.1002/14651858.CD005321.pub2.

Информация об авторе:

Кузнецов Владимир Иванович, к.м.н., врач-ревматолог терапевтического отделения поликлиники, Государственное учреждение здравоохранения «Клиническая больница скорой медицинской помощи №15 г. Волгограда»; 400026, Россия, Волгоград, ул. Андижанская, д. 1а; e-mail: kbsmp15@mail.ru

Information about the author:

Vladimir I. Kuznetsov, Cand. of Sci. (Med.), Rheumatologist, Therapeutics Department, Outpatient Hospital, State Healthcare Institution "Volgograd Clinical Emergency Hospital No.5"; 1A, Andizhanskaya St., Volgograd, 400026, Russia; e-mail: kbsmp15@mail.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-122-130

Обзорная статья / Review article

Применение хондропротекторов при хронической боли в спине и остеоартрите

О.А. Шавловская✉, ORCID: 0000-0003-3726-0730, e-mail: shavlovskaya@mma.ru
И.Д. Романов, ORCID: 0000-0002-0756-7961, e-mail: romanov@mma.ru

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

Резюме

Представленность болевых синдромов различной локализации весьма обширна: боль в коленных и тазобедренных суставах испытывают до 57,8% общей популяции, в плечевом суставе – 48–84%, в нижней части спины – до 85%. Распространенность остеоартрита (ОА) повышается с увеличением возраста. ОА занимает лидирующее место среди всех ревматологических заболеваний, составляя более 60–70% от их общего числа, и является ведущей причиной хронического болевого синдрома у лиц старшей возрастной группы. Клинические симптомы ОА наблюдаются у 30–50% лиц старше 65 лет. Наиболее часто применяемыми лекарственными препаратами (ЛП) для лечения болевых синдромов являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВП). НПВП характеризуются хорошим обезболивающим эффектом, но часто являются причиной развития нежелательных явлений (НЯ). Альтернативными ЛП для лечения дегенеративно-дистрофических поражений суставов являются хондропротекторы (ХП). ХП относятся к группе препаратов замедленного действия симптоматической терапии (SYSADOA). Наиболее приемлемым из ХП средством, способным влиять на метаболические процессы в хрящевой, синовиальной и костной ткани, подавляя синтез провоспалительных медиаторов, принято считать хондроитина сульфат (ХС). Основные эффекты ХС: противовоспалительный, обезболивающий, протективный. ХС улучшает фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой ткани, ингибирует ферменты, нарушающие структуру и функции суставного хряща, тормозит процессы дегенерации хрящевой ткани, стимулирует синтез гликозаминогликанов (ГАГ), нормализует метаболизм гиалиновой ткани, способствует регенерации хрящевых поверхностей и суставной сумки. Назначение корректоров метаболизма костной и хрящевой ткани показано на любой стадии дегенеративного процесса в суставах. Замедляя резорбцию костной ткани, ХС снижает потерю Ca^{2+} и ускоряет процессы репарации костной ткани, тормозит прогрессирование ОА. Обладает анальгезирующим действием, уменьшает болезненность суставов, боли в состоянии покоя и при ходьбе, выраженность воспаления, способствует снижению потребности в НПВП. Одним из представителей лекарственных препаратов (ЛП) на основе ХС является Мукосат® (ампулы 1 и 2 мл), содержащий в 1 мл 100 мг ХС. В ряде исследований была продемонстрирована эффективность терапии препаратом Мукосат® при лечении больных с неспецифическими болями в спине (НБС) по схеме 2 мл внутримышечно через день, курсом 25 инъекций, а также при лечении ОА по схеме 1 мл внутримышечно через день, начиная с 4-й инъекции – 2 мл через день, также курсом 25 инъекций. Последняя разработка – новая пероральная форма Мукосата (капсулы), содержащая в себе гарпагофитум и комплекс NEM®, может послужить дополнением к инъекционному курсу терапии.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, хроническая боль в нижней части спины, остеоартроз, хондропротекторы, хондроитина сульфат, NEM, гарпагофитум

Для цитирования: Шавловская О.А., Романов И.Д. Применение хондропротекторов при хронической боли в спине и остеоартрите. *Медицинский совет.* 2020;(2):122–130. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-122-130.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of chondroitin sulfate (Mucosat) for the treatment of chronic back pain and osteoarthritis

Olga A. Shavlovskaya✉, ORCID: 0000-0003-3726-0730, e-mail: shavlovskaya@mma.ru
Igor D. Romanov, ORCID: 0000-0002-0756-7961, e-mail: romanov@mma.ru

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

Abstract

The representation of pain syndromes of various localization is very extensive: in the knee and hip joints, this figure reaches 57,8% of the general population, in the shoulder joint 48–84%, and pain in the lower back is experienced by up to 85%. The prevalence of osteoarthritis (OA) increases with age. OA occupies a leading position among all rheumatological diseases, accounting for more than 60–70 % of their total number, and is the leading cause of chronic pain syndrome in the older age group. Clinical symptoms of OA are observed in 30–50% of the population in people over 65 years. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most commonly used drugs for the treatment of pain syndromes. NSAIDs are characterized by a good analgesic effect, but are often the cause of the development of adverse events (NSAIDS). Alternative for the treatment of degenerative-dystrophic lesions of the joints is chondroprotectors (CP). CPS belong to the group of drugs of delayed action of symptomatic therapy (SYSADOA). Among CP, chondroitin sulfate (CS) is considered to be the most acceptable means that can affect metabolic processes in cartilage, synovial and bone tissue, suppressing the synthesis of proinflammatory mediators. The main effects that CS has on the joint in OA are: anti-inflammatory, analgesic, and protective. CS improves the phosphorus-calcium metabolism in cartilage, inhibits enzymes that

© О.А. Шавловская, И.Д. Романов, 2020

violate the structure and function of articular cartilage, inhibits the degeneration of cartilage; stimulates the synthesis of glycosaminoglycans (GAG), normalizes the metabolism of hyaline tissue, promotes the regeneration of cartilage surfaces and the articular bag. The main effects that show CS on the joint in OA: anti-inflammatory, analgesic, protective. Slowing bone resorption, reduces the loss of Ca^{2+} and accelerates the processes of bone repair, inhibits the progression of OA. It has analgesic effect, reduces joint pain, pain at rest and when walking, the severity of inflammation, reduces the need for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). One of the representatives of medicinal products based on CS is Mucosate (ampoules 1 and 2 ml) containing 100mg of CS in 1ml. A number of studies have demonstrated the effectiveness of therapy with Mucosat in the treatment of patients with low back pain (LBP) using the 2 ml intramuscularly every other day, a course of 25 injections, as well as in the treatment of OA using the 1 ml intramuscularly every other day, starting with the 4th injection – 2 ml every other day, also a course of 25 injections. Recent developments – a new oral form of Mucosate (capsule) containing harpagophytum and the NEM® complex can serve as a supplement to the injectable course of therapy.

Keywords: chronic pain syndrome, chondroitin sulfate, chondroprotectors, chronic low back pain, NEM, harpagophytum

For citation: Shavlovskaya O.A. Romanov I.D. The use of chondroitin sulfate (Mucosat) for chronic back pain and osteoarthritis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):122–130. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-122-130.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая боль по-прежнему является одной из актуальных проблем современной медицины. Болезни опорно-двигательной системы, а именно боли в суставах и спине, стоят на первом месте среди причин обращения за медицинской помощью по поводу хронической боли [1, 2]. Болевой синдром в области суставов конечностей и позвоночнике наблюдается у пациентов ревматологического, неврологического и соматического профиля, а также у больных с ортопедической и травматологической патологией. Представленность болевых синдромов различной локализации весьма обширна: боль в коленных и тазобедренных суставах беспокоит до 57,8% [3], в плечевом суставе – 48–84% [4, 5], в нижней части спины – до 85% общей популяции [6], при этом через год от начала заболевания 33% пациентов все еще испытывают умеренную, а 15% – сильную боль в спине [7], а у 75% пациентов после перенесенного эпизода острой боли в спине наблюдается рецидив [8]. У 15–20% больных, перенесших инсульт, в течение 2–3 месяцев в паретичных конечностях могут развиваться артропатии [9]. Такие артропатии сопровождаются изменением структуры сустава, ограничением подвижности, болевым синдромом и выраженными изменениями окружающих мягких тканей.

Распространенность остеоартрита (ОА) повышается с увеличением возраста. ОА занимает лидирующее место среди всех ревматологических заболеваний, составляя 60–70 % от их общего числа, и является ведущей причиной хронического болевого синдрома у лиц старшей возрастной группы [10]. Так, клинические симптомы ОА наблюдаются в 30–50% случаев у лиц старше 65 лет [4, 11]. Рентгенологические симптомы ОА (остеофиты, сужение межсуставной щели, субхондральный остеосклероз) выявляются как минимум в одном суставе более чем у 80% обследованных больных старше 60 лет [12]. Следует отметить, что не все больные с артралгиями имеют рентгенологические признаки ОА [13]. Так, в исследовании 480 пациентов старше 65 лет с болью в суставах только 50% имели рентгенологическое подтверждение ОА [14]. По данным 3-летнего наблюдения «Исследование остеоартрита/остеопороза на фоне инвалидности» (Research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability, ROAD), распространенность сочетанных нарушений опорно-двигательного аппарата (ОА коленных суставов и поясничный спондилез) наблюдается у 42% популяции [15].

Немаловажным аспектом, который все чаще подлежит обсуждению, является инвалидизация вследствие хронического болевого синдрома. В одном из последних систематических обзоров источников восьми баз данных и Google Scholar была предпринята попытка установить взаимосвязь между проприоцепцией, болью и инвалидизацией у людей с неспецифической болью в пояснице [16]. Проведен поиск литературы, включавший 3067 записей, 14 исследований были включены в метаанализ; значимого коэффициента корреляции между любыми параметрами проприоцепции и болью или инвалидностью метаанализ не выявил (p>0,05). Сделан вывод, что активное чувство репозиции сустава и порог обнаружения пассивного движения не коррелируют с болью и инвалидностью у людей с неспецифической болью в пояснице [16].

В основе дегенеративного процесса лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц [17]. В качестве первопричины неспецифической боли в спине (НБС) большинство исследователей называют дегенеративно-дистрофическое поражение межпозвонковых дисков и фасеточных суставов, далее в патогенез вовлекаются связочный аппарат, мышцы, фасции, а также спинномозговые корешки и нервы [18]. Гипертрофия связок и стойкий мышечный спазм вызывают изменение биомеханики движений и нарушение осанки, которые, в свою очередь, поддерживают текущий патологической процесс [19].

Возникновение болевого синдрома обусловлено различными механизмами, и прежде всего развитием воспалительного процесса. Важная роль в патогенезе боли при ОА принадлежит синовиальному воспалению и иммунным нарушениям. Воспаление участвует в деградации хряща за счет гиперпродукции провоспалительных

цитокинов: интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и других, которые способствуют активации ряда ферментов (коллагеназы, агреканазы, эластазы, простагландина (ПГ) Е2 и пр.), повреждающих коллаген и протеогликаны. Важнейшим классом ферментов, разрушающих ткань хряща, являются матриксные металлопротеиназы (ММП) [20].

Несомненный интерес вызывает поиск новых средств, сопоставимых по эффективности с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), но с лучшим профилем безопасности. НПВП характеризуются хорошим обезболивающим эффектом благодаря модуляции метаболизма простагландинов посредством ингибирования циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2). Но многие НПВП могут также ингибировать и другие ферменты (в частности, ЦОГ-1), что вызывает развитие серьезных осложнений, в том числе ульцерации желудочно-кишечного тракта, кровотечения, кардиотоксичность и др. [21]. Поэтому в лечении коморбидной патологии проблема выбора наиболее подходящих препаратов стоит особенно остро.

Одним из перспективных направлений фармакотерапии дегенеративно-дистрофических поражений суставов является использование хондропротекторов (ХП). ХП – структурные элементы (гликозаминогликаны, ГАГ) натуральной хрящевой ткани, необходимые для построения и обновления суставного хряща, способные оказывать модифицирующее влияние на течение заболевания, угнетая воспаление в тканях сустава, улучшающие фосфорно-кальциевый обмен [22, 23]. Группа лекарственных препаратов (хондропротекторы) в 2003 г. была выделена Европейской антиревматической лигой (*European League Against Rheumatism*; EULAR) [24] и отнесена к препаратам замедленного действия симптоматической терапии ОА (*Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis*; SYSADOA) [25], которая включена в рекомендации российских и зарубежных руководств по лечению ОА и иных дегенеративно-дистрофических заболеваний [26]. EULAR были сформулированы рекомендации по ведению пациентов с ОА [27]. Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (*European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis*; ESCEO) разработан Алгоритм рекомендаций для лечения ОА [14], где применение ХП составляет основную часть базового лечения (Шаг 1).

В последние годы был проведен ряд клинических и экспериментальных исследований по изучению препаратов группы SYSADOA. Наиболее изученным представителем этой группы является хондроитина сульфат (ХС). Фармацевтическая субстанция имеет международное непатентованное название (МНН) хондроитина сульфат, химическое название – хондроитин-4-(гидрогенсульфат), относится к фармакологической группе «Корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани». Основное фармакологическое действие – хондростимулирующее, хондропротективное. ХС улучшает фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой ткани, ингибирует ферменты, нарушающие структуру и функции суставного хряща, тормозит процессы дегенерации хрящевой ткани, стимулирует синтез ГАГ, нормализует метаболизм гиалиновой ткани, способствует регенерации хрящевых поверхностей и суставной сумки. Одним из представителей данной группы лекарственных средств является отечественный препарат Мукосат®, основное действующее вещество которого – хондроитина сульфат[1]. Препарат относится к группе стимуляторов репарации тканей. Показаниями к применению служат заболевания суставов и позвоночника: остеоартроз (остеоартрит), межпозвонковый остеохондроз (артроз межпозвонковых сочленений).

Мукосат® представлен в нескольких формах выпуска лекарственного препарата (ЛП) и биологически активной добавки к пище (БАД): 1) Мукосат® (ЛП) раствор для внутримышечного введения (ампулы 1 и 2 мл), содержащий в 1 мл 100 мг ХС[2]; 2) Мукосат® (БАД) капсулы для приема внутрь, содержащие 25 мг ХС, 125 мг глюкозамина сульфата (ГС), 200 мг экстракта корня гарпагофитума, 125 мг комплекса NEM® (запатентованная разработка)[3]; 3) Мукосат® (ЛП) мазь для наружного применения 5%, содержащая 0,05 г ХС[4]. После внутримышечного введения ХС быстро распределяется. Уже через 30 минут после инъекции он в значительных концентрациях обнаруживается в крови. Максимальная концентрация (C_{max}) ХС в плазме достигается через 1 ч, затем постепенно снижается в течение 2 суток. ХС накапливается главным образом в хрящевой ткани суставов. Синовиальная оболочка не служит препятствием для проникновения препарата в полость сустава при внутримышечном введении[5].

ОПЫТ ВНУТРИСУСТАВНОГО ВВЕДЕНИЯ МУКОСАТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Поскольку аутоиммунный артрит животных является аналогом ревматоидного артрита у человека и они имеют единые закономерности развития ревматоидного воспаления и коррекции, возможна экстраполяция полученных экспериментальных данных в клинику [28].

В одном из исследований для консервативного лечения аутоиммунного артрита с целью повышения биодоступности ЛП Мукосат® вводили в полость сустава 0,1 мл один раз в 3 дня общим курсом 5 инъекций [28]. Наблюдение проведено на 40 кроликах породы шиншилла русская с индуцированным аутоиммунным артритом. Динамику состояния оценивали по результатам лабораторных анализов (СОЭ, сдвиг в формуле крови), показателям локальных воспалительно-дегенеративных процессов в суставе (уровню общего цитоза, качественному составу клеточных элементов содержимого суставной полости), параметрам изменений в обмене соединительной ткани (уровню ГАГ), показателям морфометрического исследова-

[1] Инструкция по применению лекарственного средства Мукосат® (ампулы). Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5656.htm.
[2] Там же
[3] Регистрационное удостоверение RU.77.99.88.003.E.001059.03.18 на БАД Мукосат®(капсулы). Режим доступа: https://mukosat.ru; https://www.rlsnet.ru/baa_tn_id_96953.htm.
[4] Инструкция по применению лекарственного средства Мукосат® (мазь). Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/prep_index_id_633681.htm.
[5] Инструкция по применению лекарственного средства Мукосат® (ампулы). Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5656.htm.

ния тканей коленных суставов (параартикулярных тканей, хряща и субхондральной кости). После проведенного лечения отмечено улучшение общего состояния животного на фоне улучшения клинической картины (уменьшения отека и температуры пораженного сустава), отмечались положительные сдвиги в лабораторных показателях. Курс из 5 инъекций Мукосата, вводимых один раз в 3 дня, купировал клинические проявления экспериментального аутоиммунного артрита, что было подтверждено положительными сдвигами в общелабораторных, биохимических и морфогистохимических исследованиях состояния соединительнотканных суставных структур [28].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЫ МУКОСАТА В ТЕРАПИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ

Клинические данные убедительно свидетельствуют об эффективности и безопасности ХС, что было подтверждено результатами рандомизированных клинических исследований, метаанализов и независимых обзоров, в т.ч. Кокрановского обзора, посвященного анализу терапии препаратами ХС [29–32].

В одном из проведенных исследований, целью которого было определение эффективности и безопасности Мукосата в терапии НБС [19], проанализированы данные медицинской документации пациентов с хронической НБС. В поликлинических условиях 46 больным внутримышечно вводился Мукосат® по 2 мл через день № 25. В ходе терапии состоялись 4 визита: на 1-й, 10-й, 25-й день и через 3 месяца после окончания курса лечения. Динамика состояния оценивалась на основании показателей выраженности болевого синдрома в покое и при движении по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), выраженности симптомов Ласега и Вассермана, степени ограничения подвижности в поясничном отделе позвоночника. Безопасность терапии оценивали на основании регистрации нежелательных явлений (НЯ), данных физикального обследования и коагулограммы. Внутримышечное введение Мукосата (2 мл) привело к достоверному снижению выраженности болевого синдрома, увеличению подвижности в поясничном отделе позвоночника, сокращению дозы ранее применяемых НПВС к концу курса исследования. Положительные результаты проводимой терапии сохранялись через 3 месяца после окончания курса лечения. В ходе исследования была отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие значимых НЯ [19].

В другом исследовании была дана сравнительная оценка терапии больных с НБС [33]. В группе контроля (n = 45) лечение проводилось с применением антидепрессантов, антиконвульсантов, физиотерапии, блокад с 1%-м лидокаином № 5 через день. В основной группе (n = 30) дополнительно вводили Мукосат® по 2 мл внутримышечно паравертебрально и периартикулярно в области фасеточных суставов с последующим внутримышечным введением Мукосата № 10. Динамика состояния оценивалась при помощи показателей Шкалы хронической боли (*Chronic Pain Grade Scale*, CPGS) через 12 и 30 дней по степени выраженности болевого синдрома, степени ограничения объема движений. В ходе исследования статистически значимые различия между группами получены на 12-й день терапии по выраженности болевого синдрома (p = 0,02): в основной группе боль уменьшилась на 3,2 балла, в группе сравнения – на 1,5 балла. На 30-й день получены статистически значимые различия (p = 0,03) по уменьшению выраженности болевого синдрома: снижение на 50% и более было отмечено в основной группе у 60% больных, в группе сравнения – у 26,7%. Таким образом, авторы исследования показали, что назначение ХП (Мукосат®) увеличивает эффективность терапии НБС и может быть целесообразным с точки зрения воздействия на различные патологические звенья хронического болевого синдрома [33].

ПРИМЕНЕНИЕ ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЫ МУКОСАТА В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА

Рекомендации экспертов Международного общества по изучению ОА (*Osteoarthritis Research Society International,* OARSI) [34] включают применение ХС для лечения пациентов с гонартрозом (ГА) и подтверждают, что ХС обладает выраженным терапевтическим эффектом в купировании болевого синдрома.

В одном из проведенных исследований дана оценка эффективности и переносимости Мукосата у больных с ГА [35]. Основную группу составили 49 женщин с ГА II ст. по Келлгрену-Лоуренсу, средний возраст 52,4 ± 7,9 года, длительность заболевания 8,6 ± 5,8 года, среди коморбидных состояний выявлены гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД), ожирение (индекс массы тела 30,5 ± 4,8 кг/м^2); в контрольную группу были включены 15 женщин с ГА II ст. по Келлгрену-Лоуренсу, не получавшие препараты с ХП за 6 мес до начала лечения, средний возраст 53,8 ± 6,4 года, длительность заболевания 7,7±4,9 года, ожирение (индекс массы тела 29,2 ± 3,3 кг/м^2). Все пациентки на момент включения в исследование принимали НПВП. Мукосат® назначался по схеме: 1 мл внутримышечно через день, начиная с 4-й инъекции – 2 мл через день, курсом 25 инъекций. Оценку состояния проводили через 3, 8 и 12 недель терапии, используя шкалы оценки боли (ВАШ, индекс WOMAC), потребность в применении НПВП, переносимость ЛП и НЯ. Динамика показателей: на 3-й неделе 18% прекратили прием НПВП, до 8-й недели НПВП «по требованию» принимали 54%, на 12-й неделе 72% отказались от приема НПВП; к 12-й неделе уменьшение боли по ВАШ отмечено в 67% (исходно 60,2±10,1 мм vs 12 нед. 35,5 ± 10,0 мм), по индексу WOMAC (показатели боль, скованность, функция) – в 60% случаев. Выраженная боль при ходьбе к 12-й неделе исчезла у 67% больных. НЯ не выявлено. Как «отличный и хороший» эффект от терапии Мукосатом оценили 66% участников. Данное исследование продемонстрировало высокую эффективность (64,1%), хорошую переносимость (97,6%), противовоспалительное и обезболивающее действие (63,9%) инъекционной формы Мукосата в лечении больных с ГА [35].

ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТАВА И КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРОРАЛЬНОЙ ФОРМЫ МУКОСАТА

Новая пероральная форма Мукосата (капсулы) относится к БАДам и содержит ХС и ГС, экстракт корня гарпагофитума и комплекс NEM® (запатентованная разработка)[6]. Входящий в состав гарпагофитум распростертый или мартиния душистая (Harpagophytum procumbens) относится к многолетним растения и обладает противовоспалительным, хондропротекторным и обезболивающим действием [36, 37]. Следует детально описать эффекты гарпагофитума и комплекса NEM®, входящих в состав капсул Мукосата.

Гарпагофитум распростертый / мартиния душистая (Harpagophytum procumbens)

В ряде экспериментальных исследований была показана противовоспалительная активность гарпагофитума. Гарпагозид является одним из биологически активных компонентов Harpagophytum procumbens и обладает противовоспалительными свойствами. Так, в открытом клиническом исследовании [38] с участием 75 пациентов с артрозом тазобедренного или коленного сустава назначался прием водного раствора препарата, содержащего 50 мг гарпагозида, в течение 12 недель. Оценку состояния проводили с помощью ВАШ и индекса WOMAC. На фоне терапии получена положительная динамика: уменьшение как каждого из показателей индекса WOMAC (23,8% для индекса боли, 22,2% для индекса жесткости и 23,1% для индекса физических функций), так и общего индекса WOMAC, который был снижен на 22,9%. Интенсивность боли по ВАШ снизилась на 25,8%, боль при пальпации – на 45,5%, боль, вызывающая ограничение подвижности, – на 35%, боль-крепитация в суставе – на 25,4%. Результаты данного исследования показывают, что водный экстракт проявил клинически благоприятный эффект в лечении ОА [38].

В другом исследовании [39] проведен «поиск молекулярных мишеней» для активных веществ, содержащихся в Harpagophytum procumbens. Применялся 60%-й спиртовой раствор экстракта гарпагофитума с целью оценить влияние вещества на экспрессию и высвобождение основных провоспалительных медиаторов в стимулированных LPS-моноцитах человека и внутриклеточных сигнальных путях, участвующих в воспалении. Было продемонстрировано, что экстракт гарпагофитума дозозависимо ингибировал высвобождение TNFa, а также ИЛ-6, ИЛ-1β и ПГ, а также препятствовал экспрессии мРНК TNFa и ИЛ-6 в моноцитах человека и ЦОГ-2. Кроме того, экстракт гарпагофитума ингибировал LPS-стимулированную активность транскрипции генов, опосредованную AP-1, и связывание с элементами ответа AP-1. Однако экстракт не оказывал влияния на LPS-индуцированное связывание ядерного фактора-kB, на LPS-индуцированную деградацию IκBa или на LPS-индуцированную активацию митоген-активированных протеинкиназ (MAPK) в моноцитах человека. Полученные данные свидетельствуют о том, что стандартизированный спиртовой раствор гарпагофитума подавляет индукцию экспрессии провоспалительных генов, возможно, блокируя путь AP-1, что является доказательством возможного механизма действия этого противовоспалительного препарата [39]. В последующих исследованиях было также продемонстрировано влияние гарпагозида и гарпагида на секрецию TNFa в недифференцированных и дифференцированных THP-1 клетках в условиях воспаления, а также их влияние на миграцию клеток в воспаленную ткань. Неоднозначный эффект гарпагозида и гарпагида указывает на их иммуномодулирующую функцию, которая способствует облегчению миграции клеток в воспаленную ткань, в результате чего также была обнаружена противовоспалительная активность резидентных макрофагов [40].

В одном из последних исследований [41] использовали модель воспаления при ОА (in vitro) для изучения способности гарпагозида подавлять продукцию воспалительных цитокинов/хемокинов, таких как ИЛ-6 и матриксные деградирующие протеазы. За основу были взяты вероятные мишени гарпагозида в первичных хондроцитах ОА человека. Перед стимуляцией интерлейкина ИЛ-1β хондроциты ОА предварительно обрабатывали гарпагозидом. Гарпагозид существенно изменил общий профиль экспрессии хемокинов в стимулированных ИЛ-1β ОА-хондроцитов. Гарпагозид не ингибировал ИЛ-1-индуцированную активацию NF-kB и C/EBPβ транскрипционных факторов, но подавлял ИЛ-1β-индуцированную фракцию, фосфорилирование и ДНК-связывающую активность c-FOS, одного из основных компонентов AP-1 транскрипционных факторов. Настоящее исследование предполагает, что гарпагозид оказывает выраженное противовоспалительное действие посредством ингибирования воспалительных медиаторов, которые отвечают за подавление активности c-FOS/AP-1 в хондроцитах ОА при патологических состояниях [41]. Таким образом, установлено, что гарпагозид оказывает противовоспалительное действие, подавляя экспрессию многих цитокинов/хемокинов, таких как ИЛ-6 и хрящевой деградирующий фермент MMP-13, блокируя активацию фактора транскрипции c-FOS/AP-1 в первичных хондроцитах ОА человека. Полученные результаты могут способствовать лучшему пониманию потенциала гарпагозида в терапии ОА.

Приведен систематический обзор рандомизированных клинических исследований, который включал в себя данные о лечении ОА в Бразилии лекарственными препаратами на основе трав в сопоставимых группах (плацебо или контроль) [42]. Использовали термины для включения всех форм ОА в сочетании с растительными лекарствами. Поиск осуществлялся в таких электронных базах данных, как Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Web of Science, Health Star, AMED, база данных области комплементарной медицины Cochrane, LILACS; Cab abstracts, Clinical trial.gov, реестр испытаний ВОЗ и тезисы Банка Бразилии (CAPES). Охвачен период до 31 января 2016 г., без ограничений в отношении языка или статуса публикации. Было установлено, что в Бразилии для лечения ОА продается 13 лекар-

[6] Инструкция по применению лекарственного средства Мукосат® (ампулы). Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5656.htm.

ственных препаратов для перорального приема, изготавливаемых из трав (порошок, экстракт, сырой препарат, стандартизированная смесь), одним из которых является Harpagophytum procumbens [42]. Большинство исследований (стратегий назначения ЛП), включенных в обзор, посвящены исключительно применению Harpagophytum procumbens. Проведенный систематический анализ позволил авторам предоставить новые данные и расширить спектр назначения эффективных и безопасных растительных ЛП для лечения ОА в Бразилии.

Таким образом, можно заключить, что гарпагозид, являясь природным иммуномодулятором, может усиливать эффект хондропротекторов (ХС и ГС), входящих в состав пероральной формы Мукосата (капсулы).

Натуральная яичная мембрана (natural eggshell membrane – NEM®)

Другим активным компонентом Мукосата (капсулы) является натуральная яичная мембрана (Natural Eggshell Membrane – NEM®) – новаторская пищевая добавка, содержащая натуральные ГАГ и белки, необходимые для поддержания суставов и соединительной ткани в здоровом состоянии. С целью оценки эффективности и безопасности NEM® и влияния на болевой синдром проведены два открытых клинических исследования с участием больных ОА [43]. «Исследование-1» (без контрольной группы) включало 11 человек, которые на протяжении 4 недель получали перорально NEM® 500 мг в день; «Исследование-2» (с контрольной группой) включало 28 человек, также получавших перорально NEM 500 мг в день. Получены статистически значимые изменения в «Исследовании-1» (рег. № испытания NCT00750230): выраженный клинический эффект отмечен на 7-й день по показателям «гибкости» (увеличение на 27,8%; p = 0,038), а на 30-й день – по «общей боли» (снижение на 72,5%; p = 0,007), «гибкости» (увеличение на 43,7%; p = 0,006) и по «боли, связанной с объемом движений» (снижение на 75,9%; p = 0,021). Выраженный клинический эффект сохранялся и на сроке 30 дней «по боли» (снижение на 30,2%; p = 0,0001). Выявлены статистически значимые изменения в «Исследовании-2» (рег. № испытания NCT00750854): выраженный клинический эффект отмечен на 7-й день в обеих группах по показателю «боль» (в группе1 – снижение на 18,4%; p = 0,021; в группе 2 – снижение на 31,3%; p = 0,014). Клинически значимой разницы между результатами обеих групп на сроке 7 дней не было, поэтому группа 2 в дальнейшем перешла в группу 1 до конца исследования. Значительный терапевтический эффект сохранялся и на сроке 30 дней по боли (снижение на 30,2%; p = 0,0001). НЯ не выявлены, что свидетельствует о хорошей переносимости терапии. Сделан вывод, что прием 500 мг NEM® один раз в день значительно уменьшает боль, эффект может расцениваться как «быстрый» (через 7 дней) и как «продолжительный» (отмечался и через 30 дней). Клинически значимые результаты были также получены при анализе опросника, который показал, что большой частью пациентов, пролеченных NEM®, получен должный терапевтический эффект [43].

Дальнейшие исследования проведены по оценке влияния водного раствора экстракта NEM® (NEM®-AQ) на продукцию цитокинов в культурах мононуклеарных клеток периферической крови (повышенное подавление уровня ФНО-α после переваривания in vitro) [44]. Имитация процесса пищеварения осуществлялась по схеме: готовили «пищеварительную» смесь ($NaHCO_3$, пепсин, панкреатин, желчные соли свиньи) и окончательный продукт, затем полученный в результате имитации пищеварения субстрат смешали с физиологическим раствором для получения итоговой концентрации NEM® в 100 г/л. В ходе исследования было показано, что NEM®-AQ либо продукт NEM, прошедший через пищеварение в условиях in vitro (NEM®-IVD), может оказывать влияние на межклеточные связи в результате воздействия как специфического митогена Т-клеток фитогемагглютинина, так и митогена фитолакки, и что это влияние может быть частично опосредовано через снижение уровня провоспалительного цитокина ФНО-α. Авторами сделан вывод, что подавление выработки ФНО-α в присутствии NEM®-IVD создает предпосылки для использования NEM® в качестве противовоспалительного средства [44].

Недавно в Германии завершилось открытое клиническое исследование по оценке эффективности терапии NEM® в отношении больных с ГА и ОА тазобедренного сустава [45]. В исследование вошли 44 пациента (средний возраст 67,1 ± 14,0 лет), которые получали перорально NEM® 500 мг один раз в день в течение 8 недель. Динамика состояния оценивалась на 10-й, 30-й и 60-й день с использованием индекса WOMAC. Результаты: добавление NEM® вызвало выраженный отклик на лечение по сравнению с исходным уровнем через 10 дней (улучшение от 8,6% до 18,1%), через 30 и 60 дней – по всем 9 вопросам, связанным с болью (улучшение от 22,4 до 35,6%), через 30 и 60 дней – по скованности (улучшение от 27,4 до 29,3%). Более 59% пациентов оценили эффективность NEM® как «хорошую» или «очень хорошую» после 60 дней приема БАД; 75% врачей оценили эффективность лечения через 60 дней как «более чем умеренную» или как «значительное улучшение» относительно исходного уровня. Во время исследования НЯ не зарегистрировано, отмечена хорошая переносимость терапии [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ряде исследований была продемонстрирована эффективность терапии препаратом Мукосат® при лечении больных с НБС по схеме 2 мл внутримышечно через день, курсом 25 инъекций, а также при лечении ОА по схеме 1 мл внутримышечно через день, начиная с 4-й инъекции – 2 мл через день, также курсом 25 инъекций. Последняя разработка – новая пероральная форма Мукосата (капсулы) – может послужить дополнением к инъекционному курсу терапии, так как содержащиеся в ней активные компоненты (гарпагофитум и NEM®) могут усиливать эффект хондропротекторов.

Поступила / Received 11.01.2020
Поступила после рецензирования / Revised 26.01.2020
Принята в печать / Accepted 27.01.2020

Список литературы

1. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
2. Kamper S.J., Apeldoorn A.T., Chiarotto A., Smeets R.J.E.M., Ostelo R.W.J.G., Guzman J., van Tulder M.W. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h444. doi: 10.1136/bmj.h444.
3. Thiem U., Lamsfuß R., Günther S., Schumacher J., Bäker C., Endres H.G. et al. Prevalence of Self-Reported Pain, Joint Complaints and Knee or Hip Complaints in Adults Aged ≥ 40 years: a Cross-Sectional Survey in Herne, Germany. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e60753. doi: 10.1371/journal.pone.0060753.
4. Murphy R., Carr A. Management of Shoulder Pain in General Practice. *InnovAiT: Education and inspiration for general practice*. 2009;2(7):402–407. doi: 10.1093/innovait/inp044.
5. Murphy R., Carr A. Shoulder pain. *BMJ Clin Evid*. 2010;7:1–37. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21418673.
6. Becker A., Held H., Redaelli M., Strauch K., Chenot J.F., Leonhardt C. et al. Low Back Pain in Primary Care: Costs of Care and Prediction of Future Health Care Utilization. *Spine*. 2010;35(18):1714–1720. doi: 10.1097/brs.0b013e3181cd656f.
7. Tegner H., Frederiksen P., Esbensen B.A., Juhl C. Neurophysiological Pain Education for Patients With Chronic Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Pain*. 2018;34(8):778–786. doi: 10.1097/ajp.0000000000000594.
8. McIntosh G., Hall H. Low back pain (acute). *BMJ Clin Evid*. 2011;2011. pii: 1102. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21549023.
9. Балуева Т.В., Гусев В.В., Львова О.А. Эффективность применения хондропротекторов при болевом синдроме в плечевом суставе в восстановительном периоде инсульта. *РМЖ*. 2013;(21):1044–1045. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/zabolevaniya_kostno_myshechnoy_sistemy/Effektivnosty_primeneniya_hondroprotektorov_pri_bolevom_sindrome_v_plechevom_sustave_v_vosstanovitelynom_periode_insulyta.
10. Закирова Д.Р., Бурганов Э.Р., Гайнутдинов А.Р., Хузина Г.Р. Фенотипическая классификация остеоартрита и возможности патогенетической терапии. *Современная медицина*. 2018;1(9):183–186. Режим доступа: centremp-lnr.su›media/books/IKB5-SSP.pdf.
11. Benzon H.T., Raja S.N., Liu S.S., Fishman S.M., Cohen S.P. *Essentials of Pain Medicine*. Fourth edition. Philadelphia, PA, Elseiver; 2018. 688 p. doi: 10.1016/C2014-0-03837-3.
12. Fernandes L., Hagen K.B., Bijlsma J.W.J., Andreassen O., Christensen P., Conaghan P.G. et al. EULAR Recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):1125–1135. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202745.
13. Наумов А.В., Ховасова Н.О., Мороз В.И., Ткачева О.Н., Шавловская О.А. Клиническое значение и возможности терапии остеоартрита у больных старческой астенией. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):135–141. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/terapevticheskiy_arkhiv_/terapevticheskiy_arkhiv_-12-2019/
14. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J., Branco J., Brandi L.M., Guillemin F. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253–263. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
15. Yoshimura N., Muraki S., Nakamura K., Tanaka S. Epidemiology of the locomotive syndrome: The research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study 2005–2015. *Modern Rheumatology*. 2017;27(1):1–7. doi: 10.1080/14397595.2016.1226471.
16. Lin J., Halaki M., Rajan P., Leaver A. Relationship between Proprioception and Pain and Disability in People With Non-Specific Low Back Pain: A Systematic Review With Meta-Analysis. *SPINE*. 2019;44(10):E606–E617. doi: 10.1097/brs.0000000000002917.
17. Мезенова Т.В. Форсифицированная терапия остеоартрита: расширяя границы возможного. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;(5):91–95. doi: 10.17116/hirurgia2018591-95.
18. Ebert M.H., Kerns R.D. (eds.) *Behavioral and Psychopharmacologic Pain Management*. Cambridge, Cambridge University Press; 2010. doi: 10.1017/CBO9780511781445.
19. Истомина Е.В., Шихкеримов Р.К. Возможности применения хондроитина сульфата у пациентов с хронической болью в спине. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3):12–15. doi: 10.17116/jnevro201911903112.
20. Martel-Pelletier J., Farran A., Montell E., Verges J., Pelletier J.P. Discrepancies in Composition and Biological Effects of Different Formulations of Chondroitin Sulfate. *Molecules*. 2015;20(3):4277–4289. doi: 10.3390/molecules20034277.
21. Наумов А.В., Ткачева О.Н. Применение глюкозамина сульфата у пациентов с остеоартритом и коморбидностью при наличии высокого риска осложнений, связанных с НПВП. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):81–87. doi: 10.26442/terarkh201890581-87.
22. Шавловская О.А. Хондропротекторы: спектр применения в общесоматической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):98–104. doi: 10.17116/terarkh201789598-104.
23. Громова О.А., Торшин И.Ю., Семенов В.А., Стаховская Л.И., Рудаков К.В. О неврологических ролях хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: систематический анализ. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):137–143. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-137-143.
24. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., Bannwarth B., Bijlsma J.W.J., Dieppe P. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1145–1155. doi: 10.1136/ard.2003.011742.
25. Dougados M. Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: what are the facts? *Joint Bone Spine*. 2006;73(6):606–609. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.09.008.
26. Geenen R., Overman C.L., Christensen R., Åsenlöf P., Capela S., Huisinga K.L. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):797–807. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212662.
27. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *РМЖ*. 2019;(4):2–6. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Obnovlenie_klinicheskih_rekomendaciy_po_lecheniyu_bolynyh_osteoartritom_2019_goda.
28. Белова С.В., Карякина Е.В. Патент на изобретение «Способ локальной терапии аутоиммунного артрита». RU № 2347572 от 27.02.2009. Режим доступа: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2347572&TypeFile=html.
29. Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Коваленко А.А. Пополнение современного арсенала средств терапии остеоартрита. Отечественный препарат хондроитина сульфата: акцент на безопасность его применения. *Фарматека*. 2018;S2:12–19. doi: 10.18565/pharmateca.2018.s2.12-19.
30. Хабиров Ф.А., Хабирова Ю.Ф. Миофасциальная боль – современные проблемы диагностики и лечения в практике врача первичного звена. *Практическая медицина*. 2019;17(7):8–17. doi: 10.32000/2072-1757-2019-7-8-16.
31. Шавловская О.А., Кузнецов С.Л. Инъекционная форма хондроитина сульфата в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5):126–133. doi: 10.17116/jnevro2019119051126.
32. Федотова А.В., Миронова О.П. Хондропротектор Мукосат в интегрированном подходе к лечению пациентов с неспецифической болью в спине. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(9):133–137. doi: 10.17116/jnevro2018118091133.
33. Антипенко Е.А., Ерохина М.Н., Седышев Д.В., Козлова Т.Ю., Лапшина О.В. Локальная хондропротективная терапия в комплексном лечении хронической боли в спине. *Доктор.Ру*. 2019;(6):27–30. doi: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-27-30.
34. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., Arden N.K., Berenbaum F., Bierma-Zeinstra S.M. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014;22:363–388. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
35. Гулиева Г.И., Койчуев А.А., Гулиева Л.А. Мукосат в лечении остеоартроза. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;(12):111–115. doi: 10.17116/hirurgia2018121111.
36. Савустьяненко А.В. Эффективность экстракта мартинии душистой (Сустамар) при остеоартритах, поясничной боли и фибромиалгии: обзор исследований. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2014;3(15):45–53. Режим доступа: http://www.mif-ua.com/archive/article/39271.
37. Савустьяненко А.В. Применение экстрактов мартинии душистой (Harpagophytum procumbens) при суставной боли вследствие остеоартрита, остеоартроза, неспецифической поясничной боли и фибромиалгии: результаты метаанализов и обзоров. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2016;1(21):35–40. Режим доступа: http://www.mif-ua.com/archive/article/42624.
38. Wegener T., Lüpke N.-P. Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of Devil's Claw (Harpagophytum procumbens DC.). *Phytother Res*.

2003;17(10):1165–1172. doi: 10.1002/ptr.1322.
39. Fiebich B.L., Muñoz E., Rose T., Weiss G., McGregor G.P. Molecular Targets of the Antiinflammatory Harpagophytum procumbens (Devil's claw): Inhibition of TNFα and COX-2 Gene Expression by Preventing Activation of AP-1. *Phytother Res.* 2012;26(6):806–811. doi: 10.1002/ptr.3636.
40. Schopohl P., Grüneberg P., Melzig M.F. The influence of harpagoside and harpagide on TNFα-secretion and cell adhesion molecule mRNA-expression in IFNγ/LPS-stimulated THP-1 cells. *Fitoterapia.* 2016;110:157–165. doi: 10.1016/j.fitote.2016.03.005.
41. Haseeb A., Ansari M.Y., Haqqi T.M. Harpagoside suppresses IL-6 expression in primary human osteoarthritis chondrocytes. *J Orthop Res.* 2017;35(2):311–320. doi: 10.1002/jor.23262.
42. Moura Mdel G., Lopes L.C., Biavatti M.W., Busse J.W., Wang L., Kennedy S.A. et al. Brazilian oral herbal medication for osteoarthritis: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 2016;5:86. doi: 10.1186/s13643-016-0261-1.
43. Ruff K.J., DeVore D.P., Leu M.D., Robinson M.A. Eggshell membrane: A possible new natural therapeutic for joint and connective tissue disorders. Results from two open-label human clinical studies. *Clinical Interventions in Aging.* 2009;4:235–240. doi: 10.2147/cia.s5797.
44. Benson K.F., Ruff K.J., Jensen G.S. Effects of Natural Eggshell Membrane (NEM) on cytokine production in cultures of peripheral blood mononuclear cells: increased suppression of tumor necrosis factor-α levels after in vitro digestion. *Journal of Medicinal Food.* 2012;15(4):360–368. doi: 10.1089/jmf.2011.0197.
45. Danesch U., Seybold M., Rittinghausen R., Treibel W., Bitterlich N. NEM[å] Brand Eggshell Membrane Effective in the Treatment of Pain Associated with Knee and Hip Osteoarthritis: Results from a Six Center, Open Label German Clinical Study. *Journal of Arthritis.* 2014;3(3):136. doi: 10.4172/2167-7921.1000136.

References

1. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006;10(4):287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
2. Kamper S.J., Apeldoorn A.T., Chiarotto A., Smeets R.J.E.M., Ostelo R.WJ.G., Guzman J., van Tulder M.W. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015;350:h444. doi: 10.1136/bmj.h444.
3. Thiem U., Lamsfuß R., Günther S., Schumacher J., Bäker C., Endres H.G. et al. Prevalence of Self-Reported Pain, Joint Complaints and Knee or Hip Complaints in Adults Aged ≥ 40 years: a Cross-Sectional Survey in Herne, Germany. *PLoS ONE.* 2013;8(4):e60753. doi: 10.1371/journal.pone.0060753.
4. Murphy R., Carr A. Management of Shoulder Pain in General Practice. *InnovAiT: Education and inspiration for general practice.* 2009;2(7):402–407. doi: 10.1093/innovait/inp044.
5. Murphy R., Carr A. Shoulder pain. *BMJ Clin Evid.* 2010;7:1–37. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21418673.
6. Becker A., Held H., Redaelli M., Strauch K., Chenot J.F., Leonhardt C. et al. Low Back Pain in Primary Care: Costs of Care and Prediction of Future Health Care Utilization. *Spine.* 2010;35(18):1714–1720. doi: 10.1097/brs.0b013e3181cd656f.
7. Tegner H., Frederiksen P., Esbensen B.A., Juhl C. Neurophysiological Pain Education for Patients With Chronic Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Pain.* 2018;34(8):778–786. doi: 10.1097/ajp.0000000000000594.
8. McIntosh G., Hall H. Low back pain (acute). *BMJ Clin Evid.* 2011;2011. pii: 1102. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21549023.
9. Balueva T.V., Gusev V.V., L'vova O.A. Effectiveness of the use of chondroprotectors for the treatment of pain syndrome in shoulder joint during the stroke recovery period. *RMZH = RMJ.* 2013;(21):1044–1045. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/zabolevaniya_kostno_myshechnoy_sistemy/Effektivnosty_primeneniya_hondroprotektorov_pri_bolevom_sindrome_v_plechevom_sustave_v_vosstanovitelynom_periode_insulyta.
10. Zakirova D.R., Burganov E.R., Gainutdinov A.R., Khuzina G.R. Phenotypic classification of osteoarthritis and the possibility of pathogenetic therapy. *Sovremennaya Meditsina = Modern Medicine.* 2018;1(9):183–186. (In Russ.) Available at: centremp-lnr.su›media/books/IKB5-SSP.pdf.
11. Benzon H.T., Raja S.N., Liu S.S., Fishman S.M., Cohen S.P. *Essentials of Pain Medicine.* Fourth edition. Philadelphia, PA, Elseiver; 2018. 688 p. doi: 10.1016/C2014-0-03837-3.
12. Fernandes L., Hagen K.B., Bijlsma J.WJ., Andreassen O., Christensen P., Conaghan P.G. et al. EULAR Recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1125–1135. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202745.
13. Naumov A.V., Khovasova N.O., Moroz V.I., Tkacheva O.N., Shavlovskaya O.A. The clinical status and treatment options for osteoarthritis in patients with frailty. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2019;91(12):135–141. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/terapevticheskiy_arkhiv_/terapevticheskiy_arkhiv_-12-2019/klinicheskoe_znachenie_i_vozmozhnosti_terapii_osteoartrita_u_bolnykh_starcheskoy_asteniey_/ https://con-med.ru/magazines/terapevticheskiy_arkhiv_/terapevticheskiy_arkhiv_-12-2019/
14. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J., Branco J., Brandi L.M., Guillemin F. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(3):253–263. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
15. Yoshimura N., Muraki S., Nakamura K., Tanaka S. Epidemiology of the locomotive syndrome: The research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study 2005–2015. *Modern Rheumatology.* 2017;27(1):1–7. doi: 10.1080/14397595.2016.1226471.
16. Lin J., Halaki M., Rajan P., Leaver A. Relationship between Proprioception and Pain and Disability in People With Non-Specific Low Back Pain: A Systematic Review With Meta-Analysis. *SP.* 2019;44(10):E606–E617. doi: 10.1097/brs.0000000000002917.
17. Mezenova T.V. Forced osteoarthritis therapy: expanding the scope of the possible. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2018;(5):91–95. (In Russ.) doi: 10.17116/hirurgia2018591-95.
18. Ebert M.H., Kerns R.D. (eds.) *Behavioral and Psychopharmacologic Pain Management.* Cambridge, Cambridge University Press; 2010. doi: 10.1017/CBO9780511781445.
19. Istomina E.V., Shikhkerimov R.K. The possibilities of using chondroitin sulfate in patients with chronic back pain. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(3):12–15. (In Russ). doi: 10.17116/jnevro201911903112.
20. Martel-Pelletier J., Farran A., Montell E., Verges J., Pelletier J.P. Discrepancies in Composition and Biological Effects of Different Formulations of Chondroitin Sulfate. *Molecules.* 2015;20(3):4277–4289. doi: 10.3390/molecules20034277.
21. Naumov A.V., Tkacheva O.N. Use of a glycosamine sulfate for patients with osteoarthritis and a comorbidity with high risk of the side effects from NSAIDS. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2018;90(5):81–87. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh201890581-87.
22. Shavlovskaya O.A. Chondroprotectors: a range of application in general somatic practice. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2017;89(5):98–104. (In Russ.). doi: 10.17116/terarkh201789598-104.
23. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Semenov V.A., Stakhovskaya L.I., Rudakov K.V. On the neurological roles of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a systematic analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(3):137–143. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-137-143.
24. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., Bannwarth B., Bijlsma J.WJ., Dieppe P. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003;62(12):1145–1155. doi: 10.1136/ard.2003.011742.
25. Dougados M. Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: what are the facts? *Joint Bone Spine.* 2006;73(6):606–609. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.09.008.
26. Geenen R., Overman C.L., Christensen R., Åsenlöf P., Capela S., Huisinga K.L. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):797–807. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212662.
27. Alekseeva LI. Clinical guidelines update on the treatment of patients with osteoarthritis in 2019. *RMJ.* 2019;(4):2–6. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Obnovlenie_klinicheskih_rekomendaciy_po_lecheniyu_bolynyh_osteoartritom_2019_goda.
28. Belova S.V., Karyakina E.V. Patent for invention "Local therapy method for antigen-induced arthritis" RU No. 2347572 of February 27, 2009. (In Russ.) Available at: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2347572&TypeFile=html.
29. Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Kovalenko A.A. Addition to the modern arsenal of agents for the therapy of osteoarthritis. Domestic chondroitin sulfate preparation: emphasis on the

safety of its application. *Farmateka.* 2018;S2:12–19. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2018.s2.12-19.
30. Khabirov F.A., Khabirova Yu.F. Myofascial pain – modern problems of diagnosis and treatment in practice of a primary care physician. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine.* 2019;17(7):8–17. (In Russ.) doi: 10.32000/2072-1757-2019-7-8-16.
31. Shavlovskaya O.A., Kuznetsov S.L. Chondroitin sulfate injection in neurological practice. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(5):126–133. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro2019119051126.
32. Fedotova A.V., Mironova O.P. The chondroprotector mucosat in an integrated approach to the treatment of nonspecific back pain. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(9):133–137. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro2018118091133.
33. Antipenko E.A., Erokhina M.N., Sedyshev D.V., Kozlova T.Yu., Lapshina O.V. Localized chondroprotective therapy as a part of comprehensive treatment for chronic back pain. *Doctor. Ru.* 2019;(6):27–30. (In Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-27-30.
34. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., Arden N.K., Berenbaum F., Bierma-Zeinstra S.M. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2014;22:363–388. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
35. Guliyeva G.I., Koichuev A.A., Guliyeva L.A. Mucosat in treatment of osteoarthritis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2018;(12):111–115. (In Russ.) doi: 10.17116/hirurgia2018121111.
36. Savustyanenko A.V. Efficacy of Harpagophytum procumbens extract in osteoarthritis, low back pain and fibromyalgia: a review of researches. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik = Pain. Joints. Spine.* 2014;3(15):45–53. (In Russ.) Available at: http://www.mif-ua.com/archive/article/39271.
37. Savustyanenko A.V. The use of devil's claw extracts (Harpagophytum procumbens) in joint pain due to osteoarthritis, nonspecific low back pain and fibromyalgia: the results of meta-analyses and reviews. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik = Pain. Joints. Spine.* 2016;1(21):35–40. (In Russ.) Available at: http://www.mif-ua.com/archive/article/42624.
38. Wegener T., Lüpke N.-P. Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of Devil's Claw (Harpagophytum procumbens DC.). *Phytother Res.* 2003;17(10):1165–1172. doi: 10.1002/ptr.1322.
39. Fiebich B.L., Muñoz E., Rose T., Weiss G., McGregor G.P. Molecular Targets of the Antiinflammatory Harpagophytum procumbens (Devil's claw): Inhibition of TNFα and COX-2 Gene Expression by Preventing Activation of AP-1. *Phytother Res.* 2012;26(6):806–811. doi: 10.1002/ptr.3636.
40. Schopohl P., Grüneberg P., Melzig M.F. The influence of harpagoside and harpagide on TNFα-secretion and cell adhesion molecule mRNA-expression in IFNγ/LPS-stimulated THP-1 cells. *Fitoterapia.* 2016;110:157–165. doi: 10.1016/j.fitote.2016.03.005.
41. Haseeb A., Ansari M.Y., Haqqi T.M. Harpagoside suppresses IL-6 expression in primary human osteoarthritis chondrocytes. *J Orthop Res.* 2017;35(2):311–320. doi: 10.1002/jor.23262.
42. Moura Mdel G., Lopes L.C., Biavatti M.W., Busse J.W., Wang L., Kennedy S.A. et al. Brazilian oral herbal medication for osteoarthritis: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 2016;5:86. doi: 10.1186/s13643-016-0261-1.
43. Ruff K.J., DeVore D.P., Leu M.D., Robinson M.A. Eggshell membrane: A possible new natural therapeutic for joint and connective tissue disorders. Results from two open-label human clinical studies. *Clinical Interventions in Aging.* 2009;4:235–240. doi: 10.2147/cia.s5797.
44. Benson K.F., Ruff K.J., Jensen G.S. Effects of Natural Eggshell Membrane (NEM) on cytokine production in cultures of peripheral blood mononuclear cells: increased suppression of tumor necrosis factor-α levels after in vitro digestion. *Journal of Medicinal Food.* 2012;15(4):360–368. doi: 10.1089/jmf.2011.0197.
45. Danesch U., Seybold M., Rittinghausen R., Treibel W., Bitterlich N. NEM[å] Brand Eggshell Membrane Effective in the Treatment of Pain Associated with Knee and Hip Osteoarthritis: Results from a Six Center, Open Label German Clinical Study. *Journal of Arthritis.* 2014;3(3):136. doi: 10.4172/2167-7921.1000136.

Информация об авторах:

Шавловская Ольга Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела неврологии Научно-технологического парка биомедицины, 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. 1; e-mail: shavlovskaya@mma.ru

Романов Игорь Дмитриевич, врач-невролог, Университетская клиническая больница № 3, 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. 1; e-mail: romanov@mma.ru

Information about the authors:

Olga A. Shavlovskaya, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Research Department of Neurology, Biomedical Science & Technology Park, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: shavlovskaya@mma.ru

Igor D. Romanov, Neurologist, University Clinical Hospital No. 3, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: romanov@mma.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-132-136

Клинический случай / Clinical case

Клиническое наблюдение

Ишемический инсульт на фоне вероятного тромбоза in situ в области аневризмы межпредсердной перегородки у пациентки, принимавшей гормональные контрацептивы

С.А. Мехряков[1], ORCID: 0000-0001-5679-4100, e-mail: heartolog@gmail.com
А.А. Кулеш✉[1,2], ORCID: 0000-0001-6061-8118, e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com
Л.И. Сыромятникова[1,2], ORCID: 0000-0002-8305-1115, e-mail: ilarievna@gmail.com

[1] Городская клиническая больница №4; 614107, Россия, Пермь, ул. Ким, д. 2
[2] Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Резюме

Введение. Самостоятельная роль аневризмы межпредсердной перегородки (АМПП) в развитии ишемического инсульта (ИИ) остается спорной. Помимо механизма парадоксальной эмболии на фоне сопряженного с аневризмой открытого овального окна, в ряде работ продемонстрировано, что ишемический инсульт может развиться вследствие тромбоза in situ в области аневризмы.

Материалы и методы. Описание клинического случая пациентки с АМПП и ИИ на фоне приема гормональных контрацептивов. Проанализированы все имеющиеся публикации в PubMed, посвященные данной тематике.

Результаты и обсуждение. Среди подходящих под критерии публикаций, помимо непосредственной визуализации тромба в области аневризмы межпредсердной перегородки, было продемонстрировано ее самостоятельное влияние на возникновение эмболических событий. Во всех проанализированных случаях с целью вторичной профилактики были назначены антикоагулянты, что обоснованно, исходя из гипотезы о тромбозе in situ в области аневризмы.

Заключение. Проведенный анализ научных публикаций продемонстрировал, что изученность данной проблемы по-прежнему крайне невелика. Не существует четких критериев, помимо прямой визуализации тромба, позволяющих рассматривать АМПП в качестве непосредственной причины ИИ. Тем не менее наличие данной кардиальной аномалии и в сочетании с факторами риска или доказательством наличия протромботического статуса позволяет расценивать ее в качестве самостоятельной причины инсульта, а сам инсульт квалифицировать как кардиоэмболический, что обосновывает целесообразность назначения антикоагулянтов для вторичной профилактики.

Ключевые слова: ишемический инсульт, кардиоэмболический инсульт, аневризма межпредсердной перегородки, парадоксальная эмболия, эхокардиография

Для цитирования: Мехряков С.А., Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И. Ишемический инсульт на фоне вероятного тромбоза in situ в области аневризмы межпредсердной перегородки у пациентки, принимавшей гормональные контрацептивы. *Медицинский совет*. 2020;(2):132–136. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-132-136.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ischemic stroke on the background of probable in situ thrombosis of atrial septal aneurysm in a patient taking hormonal contraceptives

Sergey A. Mekhryakov[1], ORCID: 0000-0001-5679-4100, e-mail: heartolog@gmail.com
Aleksey A. Kulesh✉[1,2], ORCID: 0000-0001-6061-8118, e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com
Lyudmila I. Syromyatnikova[1,2], ORCID: 0000-0002-8305-1115, e-mail: ilarievna@gmail.com

[1] Perm City Clinical Hospital №4; 2, Kim St., Perm, 614107, Russia
[2] Perm State Medical University named after E.A. Wagner; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia

Abstract

Introduction. The independent role of the atrial septal aneurysm in the occurrence of ischemic stroke remains controversial. In addition to the mechanism of paradoxical embolism against the background of a patent foramen ovale associated with an aneurysm, a number of studies have demonstrated that ischemic stroke can develop due to in situ thrombosis in the aneurysm region.

Materials and methods. Description of the clinical case of a patient with atrial septal aneurysm and ischemic stroke while taking hormonal contraceptives. Analyzed all available publications in PubMed on this topic.

Results and discussion. Among publications suitable for the criteria, in addition to direct visualization of a blood clot in the area of the atrial septal aneurysm, its independent effect on the occurrence of embolic events was demonstrated. In all analyzed cases,

© С.А. Мехряков, А.А. Кулеш, Л.И. Сыромятникова, 2020

anticoagulants were prescribed for secondary prevention, which is justified on the basis of the hypothesis of in situ thrombosis in the aneurysm region.

Conclusion. The analysis of scientific publications showed that the knowledge of this problem is still extremely small. There are no clear criteria, in addition to direct visualization of a blood clot, allowing the atrial septal aneurysm to be considered as a direct cause of ischemic stroke. Nevertheless, the presence of this cardiac abnormality and in combination with risk factors or evidence of prothrombotic status make it possible to regard it as an independent cause of stroke, and qualify the stroke as cardioembolic, which justifies the advisability of prescribing anticoagulants for secondary prevention.

Keywords: ischemic stroke, cardioembolic stroke, atrial septal aneurysm, paradoxical embolism, echocardiography

For citation: Mekhryakov S.A., Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I. Ischemic stroke on the background of probable in situ thrombosis of atrial septal aneurysm in a patient taking hormonal contraceptives. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):132–136. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-132-136.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аневризма межпредсердной перегородки (АМПП) представляет собой выпячивание более 10 мм от плоскости МПП или 15 мм общей экскурсии. Аномалия является достаточно редкой находкой и наблюдается лишь у 2% взрослой популяции [1]. Самостоятельная роль АМПП в развитии ишемического инсульта (ИИ) остается спорной. Помимо механизма парадоксальной эмболии на фоне сопряженного с АМПП открытого овального окна, в ряде работ продемонстрировано, что ИИ может развиться вследствие тромбоза in situ в области аневризмы [2, 3]. Однако до сих пор механизм развития ИИ у пациентов с изолированной АМПП остается малоизученным.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей статье представлено описание клинического случая ИИ вследствие возможного тромбоза in situ в области АМПП у пациентки, принимавшей гормональные контрацептивы, а также результаты обзора литературных данных по этому вопросу. С целью поиска опубликованных научных статей, обзоров и клинических случаев на тему клинической значимости тромбоза в области АМПП проанализирована база данных медицинских и биологических публикаций PubMed. В качестве ключевых слов использовались следующие вариации: atrial septal (inter-atrial septal) aneurysm + thrombosis (thrombus) + stroke (cerebral embolism).

Клинический случай

Пациентка Ш., 42 года, в июне 2019 г. перенесла ИИ неизвестной этиологии в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА), по поводу которого проходила лечение в первичном сосудистом отделении. В сентябре 2019 г. обратилась в консультативно-диагностический центр Городской клинической больницы №4 Перми с целью выяснения причины инсульта. По причине наличия выраженной афазии сбор анамнеза оказался затруднен, необходимая информация почерпнута у родственников и из медицинской документации. До развития настоящего инсульта считала себя здоровой, сердечно-сосудистых факторов риска не имела, не курила, вела здоровый образ жизни. Принимала гормональные контрацептивы. Данное острое нарушение мозгового кровообращения возникло впервые в жизни, транзиторных ишемических атак не было. Триггеров инсульта, в частности физического перенапряжения с маневром Вальсальвы, длительной поездки, травмы шеи, инфекционных заболеваний и других факторов в анамнезе не зафиксировано. Мигренью пациентка не страдает. Анамнестических указаний на наличие антифосфолипидного синдрома или тромбофилии нет. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощена. Заболела остро, днем, заболевание манифестировало внезапно возникшей афазией. Цефалгии и/или цервикалгии не отмечалось. Проведенное в первичном сосудистом отделении стандартное обследование не позволило выявить причину инсульта.

На момент осмотра артериальное давление 115/75 мм рт. ст., пульс ритмичный, 72 удара в минуту. Выявлена выраженная моторная афазия афферентного типа с сенсорным компонентом (40 баллов по шкале Вассермана Л.И.). Черепные нервы интактны. Двигательных, чувствительных и координаторных нарушений нет.

В ходе обследования проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (*рис.*), по результатам которой в кортикальных и субкортикальных отделах левой лобной, височной и теменной долей определена обширная зона кистозно-глиозных изменений размером 11,4 на 5 см.

По данным ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий эхоструктурных изменений не выявлено. При проведении 24-часового холтеровского мониторирования электрокардиографии (ЭКГ) эпизодов фибрилляции предсердий не зарегистрировано.

Трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ) не выявила дилатации предсердий, хотя индекс объема левого предсердия находился на верхней границе нормы и составил 32,3 мл/м^2. Однако по результатам ТТЭхоКГ диагностирована АМПП R-типа (основание 25 мм, глубина 13 мм) без достоверных признаков шунтирования. Транскраниальная допплерография (ТКДГ) в сочетании с пузырьковой пробой также продемонстрировала отрицательный результат (*рис.*). Наличие у пациентки выраженной афазии не позволяло корректно провести маневр Вальсальвы, что ставило под сомнение отрицательный результат пузырькового теста. Поэтому принято решение провести чреспищеводную ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ), которая подтвердила наличие АМПП, признаков шунтирования, в т. ч. и при введении аэриро-

ванного физиологического раствора, выявлено не было. Тромба в области аневризмы не обнаружено, остальные возможные источники эмболии исключены (*рис.*).

ОБСУЖДЕНИЕ

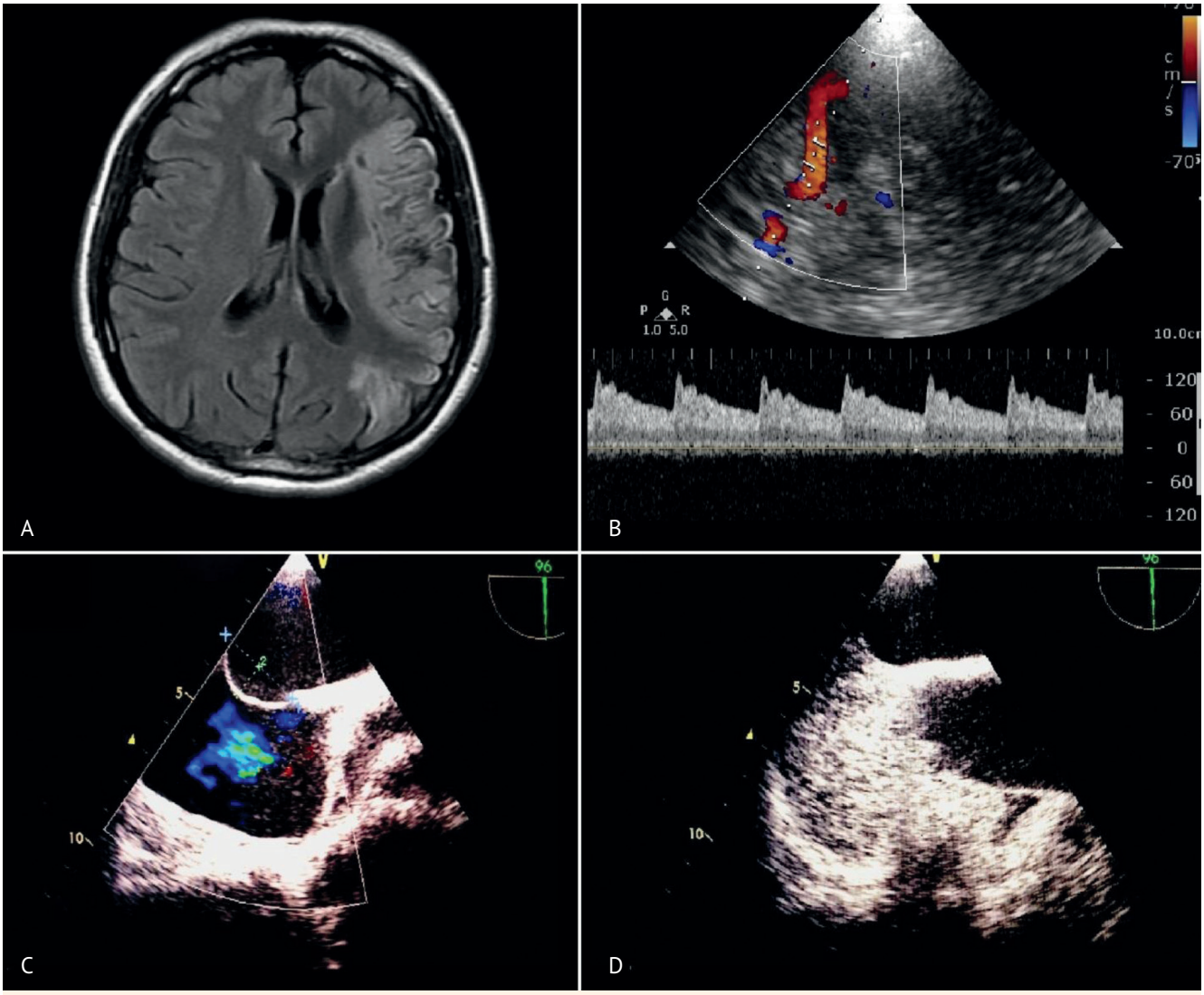
В представленном клиническом примере ИИ развился у молодой женщины, вероятно, на фоне приобретенной вследствие приема гормонального контрацептива тромбофилии и наличия АМПП. Результирующим механизмом церебральной эмболии, на наш взгляд, послужил тромбоз in situ в области АМПП.

Мы провели научный поиск с целью идентификации похожих случаев. Из 15 подходящих под критерии публикаций были отобраны только клинические случаи АМПП без сопутствующих шунтов (открытого овального окна и/или дефекта МПП) (*табл.*).

Из 8 опубликованных клинических случаев лишь в трех у пациентов напрямую были визуализированы тромботические массы в АМПП [4–6], причем в двух из них у пациентов были верифицированы эмболические очаги в головном мозге [4, 5], еще один случай [6] не подходил под вышеупомянутые критерии, потому что эмболических событий у пациента на момент обследования выявлено не было, а тромб в АМПП был ассоциирован с онкологическим заболеванием (опухоль поджелудочной железы).

В остальных клинических примерах [7–11] косвенно продемонстрировано самостоятельное влияние наличия АМПП на возникновение эмболических событий, хотя тромботические массы в аневризме напрямую не были визуализированы. Авторы объясняют это тем, что все другие известные источники эмболии были исключены. Кроме того, в ряде работ [12] в области АМПП у пациентов регистрировался феномен спонтанного эхоконтра-

Рисунок. Визуальные примеры результатов исследований, проведенных пациентке Ш.
Figure. Visual examples of the results of studies conducted on patient Sh.



A – МРТ-последовательность FLAIR, обширная зона постишемических изменений в бассейне левой средней мозговой артерии; B – нормальный спектр кровотока в правой СМА у пациентки без признаков HITS (high intensity transient signals) (отрицательная пузырьковая проба); C – аневризма МПП, R-тип (ЧПЭхоКГ); D – ЧПЭхоКГ с пузырьковой пробой, признаков шунтирования не обнаружено.

● ***Таблица.*** Описание семи случаев ишемического инсульта на фоне АМПП без сопутствующего шунта (открытого овального окна и/или дефекта МПП)

● ***Table.*** Description of seven cases of ischemic stroke against a ASA without an accompanying shunt (open oval window and/or AS defect)

Случай №	1	2	3	4	5	6	7
Возраст	72	71	25	68	32	34	6
Пол	Ж	М	Ж	Ж	Ж	Ж	М
Локализация очага	Правая затылочная доля, множественные рассеянные очаги	Правая лобная доля	Правая и левая СМА	Множественные рассеянные очаги	Обширный инфаркт ствола мозга и мозжечка	Левая лобно-височная область	Левая СМА
Ведущий синдром	Левосторонний гемипарез, апраксия, афазия	Левосторонний гемипарез и головная боль	Левосторонний гемипарез, дисфазия, дисфагия	Два синкопальных состояния	Головная боль, рвота, глазодвигательные нарушения, левосторонний гемипарез, судороги, кома	Левосторонняя гемиплегия и афазия	Правосторонний гемипарез, афазия, рвота
Сопутствующие факторы (прием комбинированных оральных контрацептивов, курение, тромбофилия и др.)	Гиперхолестеринемия	Нет информации	Беременность	Нет информации	Нет информации	Нет	Нет информации
Визуализация тромба в АМПП	Да	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Фибрилляция предсердий на ХМ-ЭКГ	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет информации	Нет	Нет
Вторичная профилактика	АК (гепарин) + АСК После выписки только АСК	АК (гепарин, затем варфарин)	АК (гепарин, затем варфарин)	АК (не указан)	Смерть	АК (варфарин)	АК (варфарин)
Ссылка №	4	7	5	8	9	10	11

АК – антикоагулянты, АСК – ацетилсалициловая кислота, СМА – средняя мозговая артерия, ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ.

стирования (ультразвуковой феномен, возникающий в месте стаза крови или кровотока с низкими скоростными характеристиками), что было интерпретировано в качестве показателя высокого эмболического риска.

В исследовании Tokunaga K. и соавт., проведенном в 2017 г., продемонстрировано, что максимальное расстояние протрузии МПП в сторону левого или правого предсердий и аневризма МПП независимо ассоциированы с криптогенным инсультом [13].

При анализе 7 случаев, представленных в *табл.*, также обращает внимание значительная вариабельность возраста пациентов (от 6 до 72 лет), преобладание женского пола (5 из 7) и разнообразие клинической картины, обусловленное локализацией эмболических очагов. У большинства пациентов, в отличие от нашей больной, не было указаний на наличие факторов, способствующих развитию протромботического статуса. Кроме того, во всех проанализированных случаях с целью вторичной профилактики были назначены антикоагулянты, что обоснованно, исходя из гипотезы о тромбозе in situ в области АМПП. Нужно отметить, что вопрос о виде антитромботической терапии у обсуждаемой категории пациентов не регламентирован клиническими рекомендациями. У нашей пациентки протромботическое состояние, вероятно, возникло на фоне приема гормональных контрацептивом, однако больной показано обследование на тромбофилию (мутация фактора Лейдена, мутация гена протромбина, дефицит протеинов C, S и антитромбина III) для определения длительности приема антикоагулянта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В качестве механизма развития ИИ в представленном клиническом примере мы предполагаем церебральную эмболию вследствие тромбоза in situ в области АМПП на фоне индуцированного приемом гормонального контрацептива протромботического состояния. Проведенный анализ научных публикаций по вопросу самостоятельности АМПП, как источника эмболии, продемонстрировал, что изученность данной проблемы по-прежнему крайне невелика. Не существует четких критериев, помимо прямой визуализации тромба, позволяющих рассматривать АМПП в качестве непосредственной причины ИИ.

Тем не менее мы считаем, что наличие данной кардиальной аномалии и в сочетании с факторами риска или доказательством наличия протромботического статуса позволяет расценивать АМПП в качестве самостоятельной причины ИИ, а сам инсульт квалифицировать как кардиоэмболический, что обосновывает целесообразность назначения антикоагулянтов для вторичной профилактики.

Поступила / Received 24.12.2029
Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2020
Принята в печать / Accepted 18.02.2020

Список литературы / References

1. Silver M.D., Dorsey J.S. Aneurysms of the septum primum in adults. *Arch Pathol Lab Med*. 1978;102(2):62–65. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/579965.
2. Schneider B., Haurath P., Vogel P., Meinertz T. Improved morphologic characterization of atrial septal aneurysm by transoesophageal echocardiography: Relation to cerebrovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16(4):1000–1009. doi: 10.1016/s0735-1097(10)80354-7.
3. Grosgogeat Y., Lhermitte F., Carpentier A., Facquet J., Alhomme P., Tran T. Aneurysm of the interauricular septum revealed by a cerebral embolism. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1973;66(2):169–177.
4. Chammas E., Trinca M., Goullard L. et al. Multiple cerebral infarcts associated with an atrial septal aneurysm. Superimposed thrombus detected by transesophageal echocardiography. *Angiology*. 1995;46(4):327–331. doi: 10.1177/000331979504600407.
5. Belkin R.N., Welish S.J., Figueroa R. et al. Atrial-septal-aneurysm-associated thrombus and stroke: Demonstration with transesophageal echocardiography. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1991;1(3):142–145. doi: 10.1016/S1052-3057(10)80006-0.
6. Adauy J.V., Gabrielli L., Córdova S., Saavedra R., McNab P. . Big thrombus «sitting» in an atrial septal aneurysm. *Echocardiography*. 2017;34(9):1396–1398. doi: 10.1111/echo.13574.
7. Hashimoto Y., Terasaki T., Hara Y., Yonehara T., Uchino M. Cerebral embolism due to lone atrial septal aneurysm. *Rinsho Shinkeigaku*. 1997;37(9):851–853. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9431004.
8. Belotti G., Fragasso G., Pizzetti G., Chierchia S. An aneurysm of the interatrial septum and cerebral embolic events: a clinical case and review of the literature. *G Ital Cardiol*. 1993;23(9):915–920. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8119521.
9. Hoerauf K., Bein T., Muscholl M., Held P., Holzschuh M., Taeger K. Atrial septum aneurysm as the cause of a thromboembolic infarction of the brain stem and cerebellum? *Dtsch Med Wochenschr*. 1993;118(34/35):1236–1240. doi: 10.1055/s-2008-1059448.
10. Di Pasquale G., Andreoli A., Grazi P. Dominici P., Pinelli G. Cardioembolic stroke from atrial septal aneurysm. *Stroke*. 1988;19(5):640–643. doi: 10.1161/01.str.19.5.640.
11. Razaq M., Parihar R.K., Saini G. Atrial septal aneurysm and stroke. *Ann Pediatr Cardiol*. 2012;5(1):98–99. doi: 10.4103/0974-2069.93726.
12. Cianciulli T.F., Chejtman D., Lipshitz S.B., Saccheri M.C., Dethinne S.L., Prezioso H.A. Atrial septal aneurysm and spontaneous echo contrast: an association with higher embolic risk? *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(3):243–246. doi: 10.1016/j.euje.2005.04.004.
13. Tokunaga K., Yasaka M., Kuwashiro T. et al. Association between the maximal distance of atrial septal protrusion and cryptogenic stroke. *Int J Stroke*. 2017;12(9):941–945. doi: 10.1177/1747493016685721.

Информация об авторах:

Мехряков Сергей Александрович, врач ультразвуковой диагностики, Региональный сосудистый центр государственного автономного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница №4»; 614107, Россия, Пермь, ул. Ким, д. 2; e-mail: heartolog@gmail.com

Кулеш Алексей Александрович, д.м.н., профессор кафедры неврологии и медицинской генетики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; заведующий неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, Региональный сосудистый центр государственного автономного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница №4»; 614107, Россия, Пермь, ул. Ким, д. 2; e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Сыромятникова Людмила Илариевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней №1, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; врач-кардиолог высшей квалификационной категории, руководитель Регионального сосудистого центра государственного автономного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница №4»; 614107, Россия, Пермь, ул. Ким, д. 2; e-mail: ilarievna@gmail.com

Information about the authors:

Sergey A. Mekhryakov, Ultrasonic Diagnostics Doctor, Regional Vascular Center of the State Autonomous Healthcare Institution of Perm Krai "City Clinical Hospital No. 4"; 2, Kim St., Perm, 614107, Russia; e-mail: heartolog@gmail.com

Aleksey A. Kulesh, Dr. of Sci. (Med), professor of the Department of Neurology and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Medical University named after E.A. Wagner" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia; Head of the neurological department for patients with acute cerebral circulation disorders, Regional Vascular Center of the State Autonomous Healthcare Institution of Perm Krai "City Clinical Hospital No. 4"; 2, Kim St., Perm, 614107, Russia; e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Lyudmila I. Syromyatnikova, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases №1, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Medical University named after E.A. Wagner" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia; Cardiologist of the highest qualification category, head of the Regional Vascular Center of the State Autonomous Healthcare Institution of the Perm Krai "City Clinical Hospital № 4"; 22, Kim St., Perm, 614107, Russia; e-mail: ilarievna@gmail.com